



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

**IMPLEMENTACIÓN DE VALIDACIÓN DE SISTEMA
COMPUTARIZADO EN SOFTWARE DE CONTROL DE
ESPECTROFOTÓMETRO UV PARA CUMPLIMIENTO CON
NORMATIVA CFR21 EN LABORATORIO DE
DESARROLLO ANALÍTICO PARA SYNTHON CHILE LTDA**

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

PAOLA ALEJANDRA FUENZALIDA LEAL

Director de Tesis: Prof. Javier Morales Montecinos

Co-director de tesis: QF. Rogelio Valdivia Zúñiga

Santiago – Chile

Abril 2022

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

INFORME DE APROBACIÓN DE TESIS DE MAGÍSTER

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

PAOLA ALEJANDRA FUENZALIDA LEAL

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

Director de Tesis:

PhD. Javier Morales Montecinos

Co-director de Tesis:

QF. Rogelio Valdivia Zúñiga

Comisión Evaluadora de Tesis:

PhD. Carolina Valenzuela Venegas

PhD. Mario Rivera Meza

PhD. Alexander Gamboa Arancibia

DEDICATORIA

A Carolina, mi mejor amiga y hermana.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres, hermanos, amigos y amigas que estuvieron conmigo y me apoyaron a lo largo de este proceso, creyendo en mí cuando yo no encontraba la fuerza.

A Javier, quién confió desde un principio en este proyecto y en mis capacidades para lograrlo, acompañándome en cada etapa de él.

A Rogelio y Marisol, por guiarme en mis actividades y tener incondicionalmente la disposición de enseñar y orientarme, incluso más allá de lo laboral y académico.

Gracias a todos y todas, mi esfuerzo y dedicación para ustedes.

Paola

TABLA DE CONTENIDO

	Página
DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	7
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	10
MARCO TEÓRICO	13
I. Industria Farmacéutica	13
II. Data Integrity	16
III. Sistemas Computarizados	21
IV. Guías en validación de sistemas computarizados	25
V. Validación	38
VI. ChemStation para espectroscopía UV-Visible: sobre el sistema a validar	49
OBJETIVO GENERAL	53
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	53
METODOLOGÍA	54
RESULTADOS	68
DISCUSIÓN	103
CONCLUSIONES	107
GLOSARIO	109
REFERENCIAS	111
ANEXOS	116

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Definiciones de Data Integrity según diferentes fuentes.....	16
Tabla 2: Conceptos pertenecientes a acrónimo ALCOA+ (McDowall, 2018).....	19
Tabla 3: Comparación entre normativas Anexo 11 y Parte 11 (Steiborn, 2011; U.S. Food and Drug Administration, 2020).....	29
Tabla 4: Clasificación de Categorías GAMP 5 (International Society for Pharmaceutical Engineering, 2008).....	41
Tabla 5: Pruebas a realizar para calificación de operación y especificación del equipo.....	55
Tabla 6: Descripción de clasificación puntaje de severidad.....	58
Tabla 7: Descripción de clasificación de puntaje a ocurrencia.....	59
Tabla 8: Descripción clasificación de puntaje de detección.....	59
Tabla 9: Plantilla para realizar análisis de riesgo. Los colores sólo representan un ejemplo de uso.	61
Tabla 10: Pruebas para verificar instalación del sistema.....	65
Tabla 11: Pruebas para verificar operación del sistema.	66
Tabla 12: Resultados calificación de operación y desempeño.	68
Tabla 13: Resultados evaluación de categorización GMP.....	70
Tabla 14: Resultados evaluación identificación de sistema computarizado.....	71
Tabla 15: Resultados categorización GAMP 5.....	72

Tabla 16: Resultados evaluación equipo/instalación.	73
Tabla 17: Resultados evaluación impacto del sistema.....	73
Tabla 18: Matriz análisis de riesgo sistema a validar.	74
Tabla 19: Cumplimiento de requisitos del sistema.	76
Tabla 20: Evaluación formulario CFR 21 parte 11.....	84
Tabla 22: Niveles de firma electrónica.	88
Tabla 21: Descripción de permisos de cada rol de usuario.....	89
Tabla 23: Resumen pruebas a ejecutar en PQ del sistema.....	92

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema de los componentes de un sistema computarizado y su relación en un ambiente operativo. Fuente: PIC/S Guidance, Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments.	23
Figura 2: Modelo GAMP 5 para validación de sistemas computacionales. Fuente: Guía GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. URS: Especificaciones de requerimientos de usuario; FS: Especificaciones funcionales; DS: Especificaciones de diseño; IQ: Calificación de instalación; OQ: Calificación de operación; PQ: Calificación de desempeño.....	43
Figura 3: Enfoque de manejo de riesgo de 5 pasos. Fuente: Guía GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems.....	46

Figura 4: Método de evaluación de riesgo de GAMP 5. Adaptado de: Guía GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems.	48
Figura 5: Esquema del sistema validado.	50
Figura 6: Esquema de flujo del sistema computarizado	51
Figura 7: Sistema óptico de espectrofotómetro Agilent 8454.	52
Figura 8: Diagrama de flujo evaluación de impacto del sistema. Fuente: Instructivo de Trabajo para SIA Synthon CL.....	57
Figura 9: Matriz de cálculo de puntajes para calcular RPN. Detectab: detectabilidad; Occ: ocurrencia; Sev: severidad.....	60
Figura 10: Diagrama de validación de sistemas computarizados. Fuente: SOP Validación Sistemas Computarizados Synthon CL.	62
Figura 11: Diagrama de validación de sistemas computarizados (continuación). Fuente: SOP Validación Sistemas Computarizados Synthon CL.	63
Figura 12: Diagrama de validación de sistemas computarizados (continuación). Fuente: SOP Validación Sistemas Computarizados Synthon CL.	64
Figura 13: Auto verificación del sistema aprobada.	96
Figura 14: Tabla de muestras creada para PQ.	98
Figura 15: Resultados secuencia de muestras.....	100
Figura 16: Firmas ejecutadas en resultados de determinación.	101

RESUMEN

La automatización de los procesos en la industria farmacéutica aumenta cada año. Con ello, los controles sobre los sistemas computarizados deben ir a la altura de este avance tecnológico. La validación de estos sistemas es un proceso que garantiza que éste cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura.

Para la FDA, la validación de los sistemas computarizados es mandatorio. Más aún, la integridad de datos representa un concepto fundamental y básico en todas sus auditorías. Para esto existe la normativa CFR 21 parte 11, que da los pilares básicos en registros electrónicos y firmas electrónicas.

En el contexto de cumplir con la normativa estadounidense, Synthon CL cuenta con un plan de validación de sistemas computarizados. Este es el caso de ChemStation, una aplicación de control para espectrofotómetro UV-Visible Agilent Technologies. El presente documento tiene el objetivo de presentar los resultados en el proceso de validación de este sistema.

Para llevarlo a cabo, se siguieron protocolos internos de validación de sistemas computarizados de Synthon CL, que a la vez tienen una fuerte influencia en normativas internacionales, especialmente en las GAMP 5.

INTRODUCCIÓN

Synthon Chile S.A., parte de Synthon Holding International, es una compañía farmacéutica internacional especializada en el desarrollo y fabricación de medicamentos. Su sede principal está ubicada en Países Bajos (Holanda). Esta empresa tiene presencia a nivel mundial a través de la fabricación de medicamentos en España y Chile, y fabricación de principios activos en República Checa y Argentina. Adicionalmente, Chile y México comercializan productos locales. Por último, Synthon tiene oficinas de registro y desarrollo de negocios en Rusia, Corea del Sur y Estados Unidos. (Synthon, 2020)

Synthon Chile cuenta con certificación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por su nombre en inglés *European Medicines Agency*), de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), *Health Canada* y del Ministerio de Seguridad de Alimentos y Medicamentos de Corea del Sur. Además, busca actualmente ser certificado por la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por su nombre en inglés *Food and Drug Administration*), convirtiéndose así en el primer laboratorio de Chile que estaría autorizado a exportar hacia Estados Unidos. Para lograr esto, Synthon CL debe ser sometido a una auditoría por la FDA, por lo que cumplir con su normativa es obligatorio para aprobar esta inspección.

En los últimos años, las inspecciones a industria farmacéutica por parte de la Oficina de Asuntos Regulatorios de la FDA (ORA por su nombre en inglés, *Office of Regulatory Affairs*) han generado un número creciente de observaciones relacionadas a *Data Integrity*. Luego de una inspección, la ORA puede tomar distintas acciones regulatorias como la emisión de un Formulario 483 (más conocido como 483) o una Carta de advertencia (*Warning Letter* en inglés).

Un 483 es un documento compuesto por una lista que recoge todas las falencias regulatorias identificadas durante el proceso de inspección. La FDA espera que éstas sean remediadas, por lo que es necesario responder con un plan de medidas correctivas para evitar una Carta de advertencia. Por consiguiente, una Carta de advertencia trata deficiencias más serias (ORA, 2020). *Data Integrity* es uno de los temas más citados en estos documentos, estando presente en un 50% de los 483s y en un 79% de las Cartas de advertencia en el periodo 2014-2018 (De La Torre, 2019a, 2019b).

La validación de un sistema informático forma parte de cumplir con el aseguramiento de *Data Integrity* en la industria farmacéutica (World Health Organization, 2020). Actualmente, Synthon Chile realiza evaluaciones de cumplimiento CFR21 parte 11 a todos sus sistemas informáticos, con el fin de tener

en conocimiento cuáles sistemas cumplen con la normativa y cuáles necesitan medidas de corrección adicionales. De esta forma, se va actualizando el Plan de Validación. El área de Operaciones Analíticas ya cuenta con algunos sistemas validados, pero aún quedan varios por validar.

Este es el caso de un espectrofotómetro UV-Visible, que cuenta con un software de manejo llamado ChemStation. Este instrumento fue instalado el año 2018, pero quedó inoperativo inmediatamente debido a una errónea instalación y no cumplimiento de normativa CFR21. El objetivo de esta actividad es promover su estado a operativo y validado para su uso en el área de Operaciones Analíticas y Desarrollo Analítico, con el fin de cumplir con los requerimientos de las normativas CFR21 parte 11 y *Data Integrity* de la FDA.

MARCO TEÓRICO

I. Industria Farmacéutica

La elaboración de productos farmacéuticos se debe ejecutar siguiendo normas que rigen la fabricación de medicamentos y que permiten asegurar la calidad, seguridad y eficacia del producto final. Las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP por su nombre en inglés *Good Manufacturing Practice*) es un sistema creado para asegurar que los productos son producidos de forma controlada y consistente a estándares de calidad. Están diseñadas para minimizar los riesgos relacionados a cualquier producción farmacéutica (Gouveia et al., 2015). Las GMP cubren todos los aspectos de producción, desde los materiales, equipos, instalaciones hasta la capacitación y la higiene del personal (World Health Organization, 2021).

La Industria Farmacéutica es el sector dedicado a la preparación e investigación de medicamentos para la prevención o tratamiento de las enfermedades. Esta industria surgió a partir de una serie de actividades diversas relacionadas con la obtención de sustancias utilizadas en medicina (Carballo, 2009). La mayoría de los países industrializados han creado instituciones regulatorias para asegurar que los estándares de seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos se cumplan (incluido algunos dispositivos médicos) (Scherer, 2000). Estas agencias son las instituciones nacionales responsables de la autorización de comercialización de

medicamentos en sus respectivos países. Dicha autorización se realiza en base al cumplimiento de estándares sugeridos por la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH por su nombre en inglés *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) (Pérez Peña & Jiménez Rodríguez, 2014).

La ICH fue fundada en 1990 y reformada como entidad legal sin fines de lucro en 2015. Nace de la necesidad de promover la salud pública a través de armonización internacional que contribuye a desarrollar, fabricar, registrar y supervisar nuevos medicamentos. Esto se logra a través de guías técnicas que son implementadas por las entidades regulatorias. Participan 18 agencias regulatorias, entre ellas: la Comisión Europea (EC por su nombre en inglés *European Comission*), la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón (PMDA por su nombre en inglés *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*) y la FDA de Estados Unidos (ICH, 2021).

La FDA es probablemente una de las más reconocidas e influyentes mundialmente. Desde 1848 el gobierno de Estados Unidos ha tenido analistas químicos para monitorear la seguridad de productos agrícolas, responsabilidad del Departamento

de Agricultura en 1862, y luego de la FDA. Esto en 1930, cuando fue fundada formalmente con el nombre que hoy se conoce (Daily, 2011).

La FDA trabaja con varias definiciones de calidad farmacéutica. Una de ellas es “la base que permite a los pacientes y consumidores poder confiar en la seguridad y eficacia de sus medicamentos” (Center for Drug Evaluation and Research, 2021). Mucha de la regulación de esta entidad está centrada en las “*label claims*”, es decir, lo que el productor de un medicamento afirma que contiene y produce. Éstas se basan mayormente en la información obtenida de estudios clínicos. Esta práctica tiene el objetivo de asegurar que la producción de lotes de un medicamento entregue el mismo desempeño clínico que en los estudios: dosis, seguridad y eficacia. Por lo que otro enfoque de calidad según la FDA, podría ser que el medicamento efectivamente se desempeñe como debe, y que no produzca un riesgo adicional por presencia de contaminantes inesperados (U.S. Department of Health and Human Services, 2006).

Una de las razones más contundentes para regular la calidad farmacéutica es que los pacientes normalmente no son capaces de evaluar la calidad de los medicamentos que consumen (a diferencia de otros bienes de consumo) (Woodcock, 2004). Debido a esto todas las industrias farmacéuticas, por regulación, han experimentado ser auditadas para asegurar esta calidad, y cuando es necesario, han tenido que

demostrar la veracidad los resultados obtenidos en los laboratorios analíticos. Para justificar que éstos son válidos, se debe proveer información acerca de la validación de procesos, procedimientos, calificaciones del equipo analítico, entrenamiento del personal, entre otros. Sin embargo, en una auditoría orientada a *Data Integrity*, el énfasis está en comprobar que los resultados analíticos no son fraudulentos, en vez de sólo proveer información técnica o científica (Smith, 2014).

II. Data Integrity

Según la FDA, el término *Data Integrity* hace referencia al proceso mediante el cual se avala que la información almacenada en una base de datos es consistente, completa y precisa. Esto se logra mediante la ausencia de alteraciones entre un periodo de tiempo, lo que significa que los datos están intactos y no han sufrido modificaciones (Purdie, 2016). Otras definiciones de *Data Integrity* se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Definiciones de Data Integrity según diferentes fuentes.

Fuente	Definición de Data Integrity
<p style="text-align: center;">MHRA <i>(Medicines and Healthcare Products</i></p>	<p>La medida en la que la información es completa, consistente y exacta durante todo el ciclo de vida del dato.</p>

Regulation Agency,
2018)

NIST (*National Institute
of Standards and
Technology*)
(Stoneburner, 2001)

La propiedad de que la data no ha sido alterada de una manera no autorizada. Esto cubre almacenamiento, procesamiento y tránsito.

Medical Dictionary
(Segen's Medical
Dictionary, 2011)

La dimensión de los datos que contribuye a la confiabilidad sobre los sistemas y procesos para la adquisición, corrección, mantenimiento, transmisión y corrección de datos. En la investigación clínica, la FDA requiere la confianza de los datos en los que se basa para determinar la seguridad y eficiencia de las intervenciones terapéuticas y establecer pautas y regulaciones relativas a las prácticas y requisitos de sistema necesarios para promover un nivel aceptable de integridad de datos.

Techopedia
(Techopedia, 2020)

Data Integrity es en general, la completitud, exactitud y consistencia de los datos. Esto puede estar indicado mediante la ausencia de alteraciones entre dos instancias o entre dos actualizaciones del registro de datos. La integridad de datos puede ser mantenida mediante el uso de métodos para captar errores y procedimientos de validación.

De todas estas definiciones, se puede realizar un resumen y combinarlas en un solo enfoque de integridad de datos:

- La data debe estar completa, ser consistente y precisa.
- La data tiene un ciclo.
- La data no debe ser modificada impropiaamente.
- Si se usa un sistema computarizado, el software debería prevenir la modificación sin autorización de la data (McDowall, 2015).

Hasta hace algunos años el manejo de la información se realizaba por completo en papel; desde procedimientos, protocolos, programas, órdenes de trabajo, entre otros. Sin embargo, debido a la innovación tecnológica cada día se cuenta con más y mejores herramientas para la administración de la información. Es así como se habla de **registros electrónicos**, a aquella información registrada o generada por un sistema computarizado (Smallwood, 2013). Si un sistema integra ambos tipos de registro, es llamado “Sistema híbrido”. Cualquiera de estos registros debe seguir los mismos principios de *Data Integrity* que los registros en papel.

Para garantizar que *Data Integrity* se cumpla, se utiliza el principio ALCOA, sigla en inglés correspondiente a: *attributable, legible, contemporaneous, original* y *accurate* (atribuible, legible, contemporáneo, original y exacto en español).

Adicionalmente, el término se ha ampliado en la actualidad a ALCOA+, que integra también los conceptos de *complete*, *consistent*, *enduring* y *available* (completo, consistente, duradero y disponible). Teniendo información con estas características, se asegura su integridad (Rattan, 2018). En Tabla 2 se detallan estos conceptos.

Tabla 2: Conceptos pertenecientes a acrónimo ALCOA+ (McDowall, 2018).

Concepto	Definición
Atribuible	Referido a que la información debe ser capturada en el registro de manera tal que es posible identificar cuándo y quién fue el generador de la data, ya sea una persona o un sistema computarizado.
Legible	Este concepto indica que la información tiene que ser entendible, coherente y debe permitir generar una visión de la secuencia de pasos o eventos en el registro de forma clara, para que las actividades GxP puedan ser reconstruidas por las personas revisoras de estos registros.
Contemporáneo	La información contemporánea es aquella que es documentada (en papel o electrónicamente) al momento de ser generada u observada.
Original	La fuente del dato es el archivo o formato en el cual la información fue originalmente generada, preservando su integridad. Las copias deben ser “copias verdaderas”, es decir, documentos exactos y verificados respecto del original.

Exacto	Los datos deben ser correctos, completos, válidos y confiables. No se deben presentar errores en las observaciones originales, y la modificación de ellos sin justificación o entradas en <i>Audit Trail</i> .
Completo	Debe incluirse toda la información en los registros, incluyendo aquella asociada a problemas o re-análisis. Para sistemas híbridos, los informes en papel deben estar relacionados a la data electrónica.
Consistente	Todos los elementos del análisis, como la secuencia de eventos, incluyen fecha y hora de ejecución.
Duradero	La información es capturada en registros autorizados o sistemas validados como cuadernos de análisis, hojas de trabajo numeradas, entre otros.
Disponible	Es posible acceder o retirar la colección completa de registros para una auditoría o inspección, durante todo el ciclo de vida del dato.

Es así como queda claro que mantener la integridad de datos es fundamental para cualquier empresa, más aún si se habla de GMP y sistemas de calidad. Otras entidades regulatorias como la EMA, la Organización Mundial de la Salud (WHO por su nombre en inglés *World Health Organization*) o la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MRHA por su nombre en inglés *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*) comparten los mismos principios de la definición, coincidiendo en lo mencionado anteriormente y en la importancia de que

los datos y/o el sistema informático por el que fueron obtenidos no sean fácilmente modificables por usuarios no autorizados (McDowall, 2018).

Una herramienta que ayuda y apoya este proceso de mantener la integridad de datos y el principio ALCOA es el *Audit Trail*. Según la FDA, el *Audit Trail* es un instrumento generado por un sistema que permite la reconstrucción del curso de eventos relacionados a la creación, modificación o eliminación de un registro electrónico. Básicamente es una bitácora cronológica y electrónica de los “quién, qué, cuándo y por qué” de un registro (Purdie, 2016).

Las copias de seguridad de un sistema también colaboran con la integridad de datos. La FDA las identifica como copias verdaderas de un registro original que son mantenidos de forma segura durante su periodo de retención. Las copias de seguridad deben ser exactas, completas, sin posibilidad de ser alteradas o eliminadas por error (CFR21 Part 211.68 (b), 2021).

III. Sistemas Computarizados

Los registros electrónicos se obtienen de los llamados “sistemas computarizados”. Estas son unidades funcionales que constan de uno o más computadores asociados a dispositivos periféricos de entrada/salida y a software. Usan espacio de

almacenamiento común para los programas y también para todos o parte de los datos necesarios para la ejecución de programas. Puede ser independiente o consistir en varias unidades interconectadas. Los sistemas computarizados incluyen hardware, software, dispositivos periféricos, personal y la documentación asociada (Radack, 1991). A continuación, se definen conceptos claves dentro de un sistema:

1. Software: corresponde a un conjunto de programas, instrucciones y reglas para ejecutar ciertas tareas en un computador. También es conocido como “soporte lógico”, en contraposición al componente físico hardware.
 - a. Firmware: es un programa derivado de software guardado permanentemente en un equipo tipo hardware. Se hace diferencia con el concepto de software debido a que se considera parte del hardware, ya que se encuentra integrado y se hace indispensable para su funcionamiento (PIC/S, 2007).

2. Hardware: por el contrario, este concepto se refiere a la parte física del sistema informático (RAE).

En la Figura 1 se observa un esquema de estos componentes y su relación entre sí. Así, es posible visualizar que un sistema computarizado es mucho más que solo un software, y su validación debe incluir todos estos componentes y la forma en que se relacionan entre ellos (PIC/S, 2007).

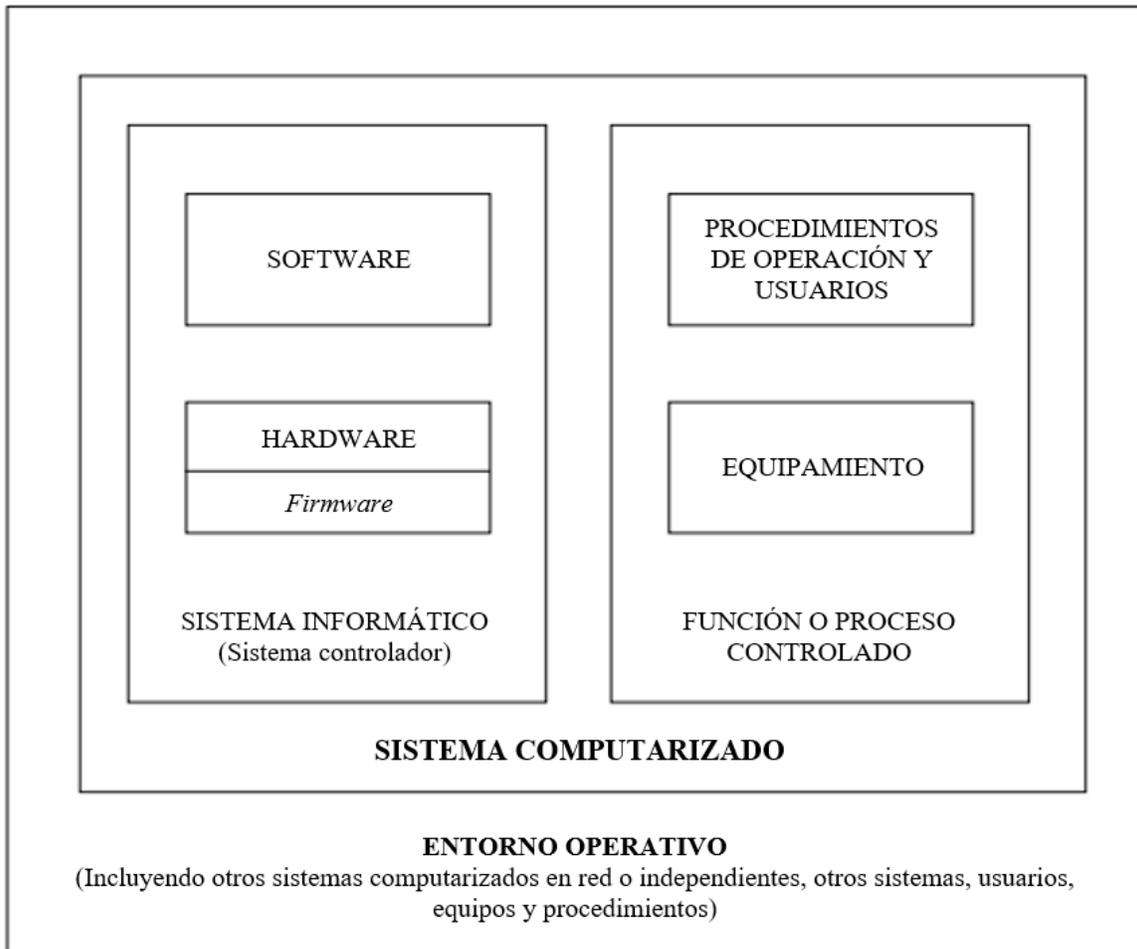


Figura 1: Esquema de los componentes de un sistema computarizado y su relación en un ambiente operativo. Fuente: PIC/S Guidance, Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments.

Los sistemas pueden clasificarse de dos maneras:

- Sistema abierto: es un entorno en el cual el acceso no está controlado por los individuos responsables del contenido de los registros.
- Sistema cerrado: es un entorno o red en la cual los accesos están controlados por la organización (CFR21 Part 11.3, 2021, p. 21).

Frecuentemente se compara la data electrónica con la data disponible en papel. Los resultados de esta comparación resultan en que la primera es más segura, más difícil de manipular o cambiar, y que cualquier cambio es fácil de detectar. La evidencia disponible y el foco de la regulación de *Data Integrity* implica que los laboratorios debieran implementar sistemas electrónicos, dejando atrás el papel e incluso sistemas híbridos lo más pronto posible (Schiniepp, 2020).

En el marco de avanzar hacia los registros electrónicos, existe también el reemplazo de la firma en papel a firma electrónica. Una firma electrónica es una indicación electrónica de la intención de un individuo de aceptar o aprobar el contenido de un documento o serie de información asociada a la firma. Como su contraparte, la firma a mano, ésta es un concepto legal que captura la intención del firmante de estar sujeto a los términos del documento firmado (EU Regulation No 910/2014, 2014).

IV. Guías en validación de sistemas computarizados

Cada entidad regulatoria se encarga de generar documentos regulatorios con el fin de guiar a las industrias farmacéuticas bajo su jurisdicción en cumplimiento de las GMP. Temas como la validación de sistemas computarizados no son la excepción.

a. 1992: EU GMP Anexo 11

EudraLex, “*The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*” (las normas que rigen los productos medicinales en la Unión Europea) es la colección de reglas y regulaciones que gobiernan los productos medicinales, tanto para uso humano como veterinario. EudraLex consiste en 10 volúmenes, de los cuales solo el Volumen 1 (productos medicinales para uso humano) y el Volumen 5 (productos medicinales para uso veterinario) presentan legislación oficial. Es decir, el cuerpo de la legislación de la Unión Europea en el sector farmacéutico se compila en estos documentos. La legislación básica está respaldada por el resto de los volúmenes, que corresponden a guías (DAUE, 2016).

El volumen 4, llamado “*Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use*” (Guía de buenas prácticas de manufactura para productos medicinales de uso humano y veterinario) consiste en 3 partes, y una serie de 19 anexos. El Anexo 11 incluye lineamientos para el uso de sistemas

computarizados en actividades GMP; provee una guía para el uso de documentos electrónicos (firma electrónica y registros electrónicos) en un ambiente GMP (DAUE, 2017).

En esta guía se indica que, si un sistema computarizado reemplaza uno de operación manual, no se debería producir una disminución en términos de calidad del producto, controles de proceso o aseguramiento de la calidad. Tampoco debería ocurrir un aumento general del riesgo del proceso (DAUE, 2017).

De forma general, el Anexo 11 es una lista de verificación que permite a las agencias regulatorias europeas establecer los requerimientos para los sistemas computarizados usados como parte de actividades GMP y dispositivos médicos. Entre otras cosas, este anexo define el criterio bajo el cual la data electrónica y las firmas electrónicas deben ser gestionadas (Steiborn, 2011).

En 1991, el Plan de Cooperación para la Inspección Farmacéutica (PIC/S por su nombre en inglés “*Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*”) creó un documento definiendo sus requerimientos para sistemas computarizados, que más tarde sería llamado Anexo 11 para pasar a formar parte de las GMP de la Unión Europea. En 1992 se volvió parte de los requisitos para las Buenas Prácticas de

Laboratorio y Buenas Prácticas Clínicas para Europa, unificando los requisitos para la gestión de registros y firmas electrónicas en empresas farmacéuticas (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2017). A medida que los sistemas computarizados aumentaron su complejidad y sofisticación, la orientación de este anexo comenzó a resultar inadecuada para satisfacer las necesidades de las organizaciones farmacéuticas europeas. Esto llevó a que se publicara una nueva versión en enero de 2011.

b. 1997: USFDA CFR 21 parte 11

Esta normativa es el equivalente al Anexo 11 europeo en Estados Unidos. El Código de Regulaciones Federales (CFR, del inglés “*Code of Federal Regulations*”) es un conjunto de leyes publicadas en el Registro Federal por los departamentos y agencias del Gobierno Federal de Estados Unidos. Está dividido en 50 títulos que representan amplias áreas sujetas a la regulación federal. Cada título está dividido en capítulos, que a su vez pueden dividirse en partes (U.S. Government Publishing Office, 2017).

El título 21 del CFR está reservado para las normativas relativas a la FDA, es decir, aplica a alimentos y medicamentos. Está dividido en 1499 partes (U.S. Food and Drug Administration, 2020). La parte 11 es la relativa a registros electrónicos y firmas electrónicas. Ésta proporciona los criterios sobre los cuales los registros y

firmas electrónicas se consideran tan confiables y equivalentes a los registros en papel y firmas manuscritas. Estas regulaciones están destinadas a permitir el uso más amplio posible de la tecnología electrónica (Commissioner, 2020, p. 11).

Esta normativa requiere que las industrias bajo el alero de la FDA (ya sea porque están en territorio estadounidense o porque están certificadas para exportar a dicho país) implementen controles exhaustivos, *Audit Trail*, validaciones, firmas electrónicas y documentación de los sistemas computarizados involucrados en procesamiento de data electrónica.

Luego de su publicación, se generó una confusión generalizada sobre el alcance sobre registros y sistemas de este documento, y cómo implementarlo. Esto llevó a que, en 1999, la agencia publicara una Guía de Políticas de Cumplimiento (CPG, por su nombre en inglés “*Compliance Policy Guide*”) y 5 documentos de guía complementaria en un esfuerzo de clarificar su objetivo (U.S. Department of Health and Human Services, 2003).

A pesar de esto, la industria continuaba teniendo aprensiones sobre la parte 11. Existía la opinión generalizada de que la guía sólo aumentaba el costo de adquirir sistemas computarizados, desalentaban la innovación tecnológica y no se entendía

en su totalidad el beneficio a la salud pública. Por esto, el año 2002 la FDA anunció la modernización de su iniciativa, a través de la publicación de la renombrada guía “*Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach*” (GMP Farmacéuticas Actuales para el Siglo 21, un Enfoque Basado en Riesgo). Un año después, esta entidad revocó la CPG y los 5 documentos complementarios. Ese mismo año, se publicó una guía para la industria llamada “*Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application*” (Parte 11, Registros Electrónicos; Firmas Electrónicas – Alcance y Aplicación). Esto, con el objetivo de clarificar la normativa y resolver las dudas que el rubro tenía sobre cómo aplicar la regulación (Huber, 2007). Después de varios años y esfuerzos por conciliar la normativa, el año 2016 se publicó el borrador de “*Data Integrity and Compliance with cGMP Guidance*”.

El Anexo 11 y la Parte 11 son documentos equivalentes en sus respectivos territorios, por lo que comparten la mayoría de sus políticas. En la Tabla 3 se presenta una comparativa entre ambas normativas.

Tabla 3: Comparación entre normativas Anexo 11 y Parte 11 (Steiborn, 2011; U.S. Food and Drug Administration, 2020).

Criterio	CFR 21 parte 11	Anexo 11
Alcance	Registros en forma electrónica que son creados, modificados, mantenidos,	Toda forma de sistema computarizado usado en actividades reguladas GMP.

	<p>archivados, recuperados o transmitidos.</p> <p>Sin embargo, no aplica a registros en papel digitalizados con objetivo de transmisión</p>
Tipo de requerimiento	<p>Requerimiento legal.</p> <p>Guía, pero no se recomienda ignorarla.</p>
Análisis de riesgo	<p>Decisiones en cuanto al enfoque de validación del sistema, requerimiento de Audit Trail y cómo retener la data deben ser tomadas en base a un análisis de riesgo justificado y documentado.</p> <p>Decisiones en cuanto a validación, Audit Trail y controles de <i>Data Integrity</i> deben ser tomadas en base a un análisis de riesgo justificado y documentado.</p>
Personal	<p>Las personas que desarrollan, mantienen o usan registros o firmas electrónicas deben tener la educación, entrenamiento y experiencia para desempeñar estas tareas.</p> <p>Es necesario que exista cooperación entre todo el personal relevante, incluyendo al dueño del proceso, dueño del sistema, individuos calificados, usuarios, entre otros.</p>
Proveedores	<p>No lo menciona.</p> <p>Cuando se usan terceros entre fabricante y cliente para proveer, instalar, configurar, integrar, validar o mantener un sistema computarizado, debe existir un acuerdo formal que incluya responsabilidades pertinentes.</p>

Registros electrónicos

Validación	<p>Se debe validar el sistema para asegurar la exactitud, confiabilidad, consistencia, desempeño y la habilidad de discernir entre registros inválidos o alterados.</p> <p>La documentación de validación y los reportes deben abarcar los pasos relevantes del ciclo de vida del sistema. Los fabricantes deben ser capaces de justificar sus estándares, protocolos, criterios de aceptación y procedimientos. Es necesario proveer</p>
-------------------	---

		evidencia apropiada de los resultados de los tests ejecutados.
Copias	El sistema debe ser capaz de generar copias exactas y completas de los registros, de forma legible para humanos y sistemas electrónicos.	Debe ser posible la obtención de copias claras e impresas de la data almacenada electrónicamente.
Retención de data	Los registros tienen que estar protegidos durante periodo de retención correspondiente para su recuperación en caso de auditoría.	La información debe estar asegurada contra daños tanto físicos como electrónicos. La data almacenada debe ser accesible durante todo el tiempo de retención.
Seguridad	El acceso del sistema a individuos no autorizados debe estar limitado.	Controles físicos y/o lógicos tienen que establecerse para restringir el acceso a personas no autorizadas. El nivel de control depende de la criticidad del sistema computarizado. La creación, cambio o cancelación de usuario debe quedar registrada.
Audit Trail	El Audit Trail debe ser automáticamente generado, seguro, informar hora/fecha de forma independiente de todas las acciones del operador como creación, modificación o eliminación de registros electrónicos. Los cambios de un registro no deben ocultar la información previa. La retención del Audit Trail debe ser durante el mismo tiempo que el registro electrónico, y tiene que estar disponible para auditorías.	En base a un análisis de riesgo, se debe considerar el requerimiento de Audit Trail del sistema de todas las acciones y cambios relevantes para actividades GMP. Para los cambios o eliminaciones de data se debe contar con una razón.

Privilegios	Uso de controles de autoridad para asegurar que sólo individuos autorizados pueden usar el sistema, firmas electrónicamente, operar, alterar registros o realizar la operación en cuestión.	El personal debe tener niveles de acceso apropiados y definidos de acuerdo con las responsabilidades asignadas.
Doble revisión	Uso de verificaciones del sistema operativo para hacer cumplir la secuencia permitida de pasos y eventos, según corresponda.	Para información crítica ingresada manualmente, tiene que existir una revisión adicional. Esta puede ser realizada por un segundo operador o por un medio electrónico validado.
Transferencia	No lo menciona.	Sistemas que intercambian información electrónicamente con otros sistemas deben incluir tests apropiados para asegurar la transferencia y procesamiento de data de forma segura y correcta.
Backup	Indicado en 211.68 (b).	Se deben realizar copias de seguridad o <i>Backup</i> de forma regular, verificando la integridad, exactitud y habilidad de recuperar estas copias.
Configuración	Indicado en 211.68 (b).	Cualquier cambio en el sistema computarizado, incluyendo configuraciones del sistema, sólo debe ser ejecutado de una manera controlado y en concordancia con un procedimiento definido.
Evaluación periódica	Respecto a firmas, éstas deben ser periódicamente revisadas.	Los sistemas computarizados deben ser evaluados periódicamente para confirmar que continúan validados.

Firmas electrónicas

General	Hace distinción entre firmas biométricas y no biométricas. Las firmas deben consistir en al menos dos componentes: identificación y contraseña.	Las firmas electrónicas deben tener el mismo impacto que las firmas manuscritas, dentro de los límites de la compañía.
Conexión con el registro	Las firmas electrónicas realizadas a un archivo deben mantener su vínculo a su registro respectivo.	Las firmas electrónicas tienen que estar permanentemente vinculadas a su registro respectivo.
Información de la firma	Los registros firmados electrónicamente deben contener asociada información como el nombre de quién firmó, fecha, hora y el significado de la firma.	Necesitan tener la fecha y hora en que se aplicaron.

En general, la principal diferencia que se encuentra entre estas dos normativas es el hecho de que CFR21 parte 11 es una regulación, mientras que Anexo 11 es una guía. La definición de CFR21 restringe por sí misma el nivel de orientación que pueda tener, dado que la naturaleza de una regulación limita el nivel de detalle del documento. Es así como, el Anexo 11 provee más orientación que la Parte 11 (Lopez, 2019). Por lo mismo, la FDA ha tenido que recurrir a la publicación de al menos 2 guías adicionales para proveer la orientación necesaria a la industria farmacéutica. Estas son:

- Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application. Guidance for Industry. Septiembre 2003.
- Data Integrity and Compliance with CGMP. Guidance for Industry. Diciembre 2018.

Como se indica en la Tabla 3, ciertos puntos de comparación no se encuentran en la parte 11 de CFR21, sino que en la parte 211, llamada “*Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*” (Buenas Prácticas de Manufactura Actuales para Productos Farmacéuticos Terminados). En esta regulación se describen las GMP mínimas para la preparación de productos farmacéuticos de administración humana o animal. Es importante tener en cuenta que la parte 11 no es independiente, sino que es complementario a todo CFR21.

c. 2003: PIC/S Good Practices for Computerized Systems in Regulated GxP Environments

Luego de la parte 11 de la FDA, la PIC/S fue la siguiente entidad en entregar una guía para *Data Integrity* en sistemas computarizados. En el contexto del rápido avance y desarrollo de la tecnología, se hacía necesario que el usuario del sistema pudiera asegurar que éste se desarrollara de acuerdo con las mejores prácticas. Así mismo, se buscó que el contenido del documento fuera práctico y orientado a

principios, con el fin de garantizar que conservara su relevancia durante el mayor tiempo posible, independiente del avance de la tecnología. A pesar de esto, la guía ha tenido que ser actualizada al menos en 3 ocasiones (PIC/s, 2020).

Los principios de esta guía son compatibles con las anteriores vistas en los ítems anteriores, así como con otras normas internacionales. Sin embargo, el enfoque es mucho más amplio y abarca temas como desarrollo de software, validación y ciclo de vida del sistema.

La guía cuenta con tres pilares fundamentales para integridad de datos:

- i. Seguridad del sistema, incluyendo el sistema de respaldo.

La seguridad del sistema y de la información es muy importante; los procedimientos y la retención de registros deben estar basados en políticas informáticas. El uso de un sistema de este tipo no reduce de ninguna manera los requerimientos que se esperan de un sistema de control de información manual. Para lograr esto se cuenta con una serie de requerimientos:

- a. Contar con niveles de usuarios claramente definidos.
- b. La política de seguridad que incluya las contraseñas y cuentas de usuario.

- c. Tener procedimientos de operación actualizados con respecto al sistema.
- d. El procedimiento de backup debe estar validado y asegurar la integridad de los datos, así como también el proceso para recuperar los datos.

ii. Audit Trail

Idealmente, el *Audit Trail* debería incluir funciones como inicios de sesión, comentarios, modificaciones o correcciones, privilegios, hora y fecha de las acciones; toda acción en general que se realice dentro de la aplicación. Debe existir además controles apropiados para la mantención de este registro.

iii. Registros electrónicos y firmas electrónicas

El mayor requerimiento en este aspecto es que el sistema debe estar validado de tal forma que considere parámetros como:

- a. El sistema es capaz de almacenar la data por el tiempo requerido.
- b. Los registros están protegidos contra pérdidas o daños.
- c. Sólo personal autorizado puede acceder a la información.
- d. Creación de copias de seguridad periódicas (PIC/S, 2007).

d. Normativa en Chile

El Instituto de Salud Pública (ISP) es la autoridad sanitaria encargada en el país del control sanitario de los productos farmacéuticos y de velar por el cumplimiento de las disposiciones que se contienen en el presente reglamento, en el Código Sanitario, en su reglamentación complementaria y en las demás normas legales sobre la materia (Ley N° 725, Decreto 3, 2011).

Es dependiente del Ministerio de Salud para la aprobación de sus políticas y normas. El ISP realiza labores en diversas áreas de la salud, como evaluación de calidad de laboratorios, vigilancia de enfermedades, control y fiscalización de medicamentos, cosméticos y dispositivos de uso médico, producción y control de calidad de vacunas, entre otros.

El ISP, al igual que cada organismo regulador, cuenta con una guía GMP para la industria farmacéutica. La Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos tiene un capítulo dedicado a Validación. El Anexo 5 está referido a la Validación de Sistemas Computacionales en específico. Es en este documento que se manejan conceptos equivalentes a las guías internacionales. Algunos ejemplos son (Instituto de Salud Pública, 2010):

- Los datos deben ser ingresados o corregidos únicamente por personas autorizadas para hacerlo.
- Los procedimientos de seguridad deben estar por escrito.
- La trazabilidad debe ser capaz de identificar las personas que ingresaron datos o hicieron cambios.
- El ingreso de datos críticos a un computador requiere una verificación independiente por una segunda persona autorizada.
- Deben crearse copias de seguridad de todos los archivos y datos regularmente, las que deben mantenerse y almacenarse en un lugar seguro.
- Se debe realizar una evaluación periódica.

V. Validación

Un proceso efectivo de validación contribuye significativamente con asegurar la calidad de los medicamentos. El principio básico del aseguramiento de la calidad es que se debe producir un medicamento que sea apto para el uso previsto (FDA, 2011). Este principio incorpora el entendimiento de que las siguientes condiciones existen:

- ✓ Calidad, seguridad y eficacia están diseñadas o integradas en el producto.

- ✓ La calidad no puede asegurarse de forma adecuada simplemente mediante pruebas e inspecciones del proceso o al producto terminado.
- ✓ Cada paso del proceso de fabricación es controlado para asegurar que el producto terminado cumpla con todos los atributos de calidad y especificaciones.

De manera general, el proceso de validación comprende un conjunto bien definido de pruebas e inspecciones del proceso, pero no deja fuera las instalaciones, el equipo, los procedimientos ni el personal, entre otros (Ríos & Badilla, 2016).

a. GAMP 5: Validación de sistemas computarizados

Las Buenas Prácticas de Manufactura Automatizada o GAMP por su nombre en inglés (*Good Automated Manufacturing Practice*) es un subcomité técnico de la Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE, *International Society for Pharmaceutical Engineering*) que define un conjunto de pautas para usuarios de sistemas automatizados en la industria farmacéutica (Gupta, 2013).

El grupo GAMP fue fundado en 1991 en el Reino Unido, pero su primera guía fue publicada en 1994. Poco después, la organización formó una asociación con la ISPE, para luego en el 2000, convertirse oficialmente parte de ella. GAMP ha sido apoyada

por varias entidades regulatorias a través de los años, entre ellas las de Estados Unidos, Europa y Japón. Actualmente, es reconocida mundialmente (International Society for Pharmaceutical Engineering, 2008).

Las guías de la GAMP se organizan con números. Al día de hoy, la guía más actual es la “*GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*” (GAMP 5: Un enfoque basado en el riesgo para los sistemas computarizados que cumplen con GxP). Fue desarrollada por la Comunidad Práctica ISPE GAMP (CoP o *ISPE GAMP Community of Practice*), un grupo internacional de profesionales y expertos en la materia, con aportes y revisiones significativas de reguladores internacionales. Se considera la guía definitiva sobre el cumplimiento y la validación de sistemas computarizados para empresas y proveedores (Bruzzese, 2020).

Esta guía enfatiza en la importancia de *Data Integrity*. El objetivo de GAMP 5 es colaborar con lograr la seguridad del paciente, la calidad del producto y la integridad de los datos, al mismo tiempo que permite la innovación y avances tecnológicos. Para reforzar el concepto, en 2017 se publicó la guía “*ISPE GAMP Record and DATA Integrity Guide*” (Guía de Integridad de Datos y Registros). Ésta proporciona principios y orientación para cumplir con las expectativas actuales relacionadas con gestión de datos y registros, asegurando que estén completos, seguros, precisos y

disponibles durante todo su ciclo de vida. Ambas guías son complementarias, y proveen un marco de trabajo para validación de sistemas computarizados (Sion, 2018).

La GAMP 5 clasifica los sistemas computarizados en distintas categorías con el fin de proporcionar una evaluación inicial en cuanto a los requisitos de validación. Esto determina la cantidad de trabajo de validación que se debe realizar en el sistema. En la última actualización de la guía GAMP 4 a GAMP 5, estas categorías se modificaron, eliminando la categoría 2, como se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4: Clasificación de Categorías GAMP 5 (*International Society for Pharmaceutical Engineering, 2008*).

CATEGORÍA	GAMP 4	GAMP 5
1	Sistema operativo.	Software de infraestructura (sistema operativo, middleware, etc).
2	Firmware.	Ya no se utiliza, el firmware ya no es funcionalmente distinguible.
3	Software estándar.	Software no configurable.
4	Software configurable.	Software configurable para satisfacer el proceso de la empresa.
5	Software personalizado.	Software personalizado.

La categoría 3 incluye softwares que no pueden ser cambiados para coincidir con los procesos comerciales de la empresa. Son llamados COTS, por su nombre en inglés

(*Commercial Off The Shelf* o Producto listo para usar). Sin embargo, esta categoría incluye también softwares configurables, pero en los que se utiliza la configuración predeterminada. Ejemplos de esta tercera categoría incluyen las herramientas para cálculo estadístico, los softwares para adquisición de datos sin capacidad de configuración, los visualizadores de paneles de control, hojas de cálculo, etc.

Por otro lado, los softwares de categoría 4 proporcionan interfaces y funciones que permiten la configuración de la aplicación para cumplir con los procesos específicos del usuario. Si esta configuración incluye un lenguaje de secuencia de comandos proporcionado por el proveedor debe manejarse como componentes personalizados.

La categoría 5 corresponde a aplicaciones desarrolladas exclusivamente para cumplir con las necesidades de una compañía. Este es el software de mayor riesgo, ya que existe mayor probabilidad de omisiones funcionales y errores en el software (McDowall, 2010).

Como esquema general de validación, las GAMP 5 proveen un flujo de trabajo bastante claro, el cual se muestra en la siguiente Figura.

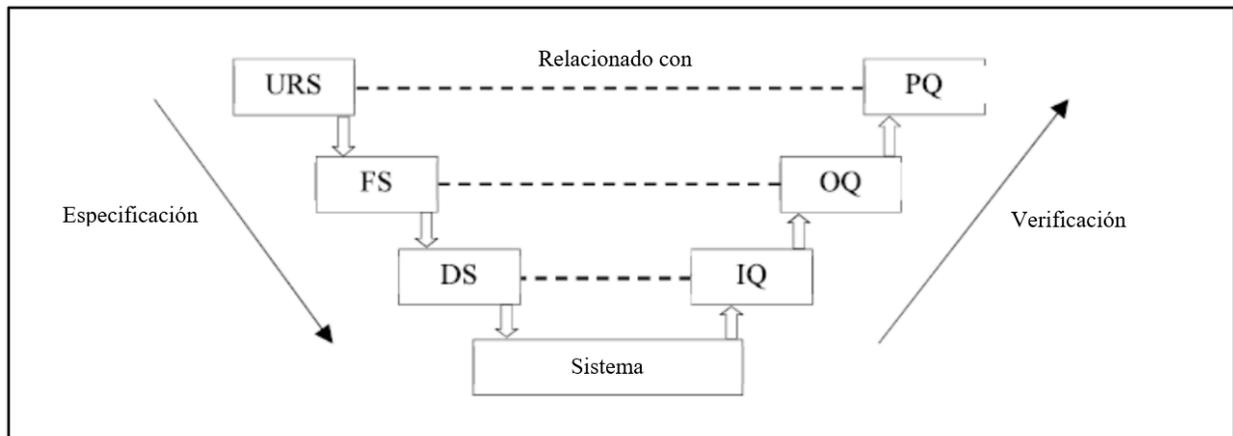


Figura 2: Modelo GAMP 5 para validación de sistemas computacionales. Fuente: Guía GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems.

URS: Especificaciones de requerimientos de usuario; FS: Especificaciones funcionales; DS: Especificaciones de diseño; IQ: Calificación de instalación; OQ: Calificación de operación; PQ: Calificación de desempeño.

De este modo, cada etapa de calificación se asegura de comprobar una etapa previa a la adquisición del sistema.

La GAMP 5 ofrece un enfoque basado en la ciencia para comprender y gestionar el riesgo en sistemas computarizados. Está focalizado en los procesos antes que el sistema o las funciones y en el entendimiento profundo del sistema y sus implicancias. Así mismo, enfatiza en que el riesgo asociado a un sistema computarizado no puede ser mayor que el riesgo asociado con el proceso que apoya (Martin & Arthur, 2008).

b. Gestión de riesgo de calidad

En el contexto del ambiente productivo farmacéutico altamente regulado, es importante minimizar los riesgos para el paciente, al mismo tiempo que se maximiza la utilización de recursos. Para lograr esto es imperativo tener una gestión apropiada del riesgo, el cual se define como la probabilidad de incurrir en una pérdida o sufrir un impacto negativo (Fairley, 2005). De esta manera, se hace posible identificar las áreas potenciales que podrían fallar, y aquellas con un riesgo aceptable que pueden tomar una prioridad menor (Martin & Arthur, 2008).

La gestión de riesgo es un proceso que provee una justificación para comprender el riesgo y mitigarlo mediante controles robustos y adecuados (World Health Organization, 2008). La GAMP 5 provee una guía en cuanto a la aplicación de la gestión de riesgo al desarrollo de sistemas computarizados en entornos GxP.

El desarrollo de este enfoque tiene su origen en la herramienta Análisis modal de fallos y efectos (FMEA por su nombre en inglés *Failure mode and effects analysis*), publicada en la GAMP 4 en 2001. Esta herramienta proporciona una evaluación de posibles modos de falla para procesos y sus efectos probables sobre los resultados y/o desempeño del producto. Una vez que se establecen los modos de falla, la reducción de riesgos se puede utilizar para eliminar, contener, reducir o controlar las

fallas potenciales. La FMEA se basa en la comprensión del producto y del proceso (IEC 60812, 2006).

Determinar los riesgos asociados a un sistema computarizado requiere un entendimiento común y compartido de lo siguiente (Stamatis, 2003):

- Impacto del sistema computarizado en la seguridad del paciente, calidad del producto e integridad de datos.
- Proceso de la empresa.
- Atributos de calidad críticos o CQA por su nombre en inglés (“*Critical Quality Attributes*”) para sistemas que monitorizan parámetros de proceso críticos (CPP o “*Critical Process Parameters*”).
- Requerimientos de usuario.
- Requerimientos regulatorios.
- Enfoque del proyecto.
- Componentes del sistema y arquitectura.
- Funciones del sistema.
- Capacidad del proveedor.

El FMEA es sólo un enfoque dentro de muchos otros que existen. Si bien la GAMP 5 sugiere este enfoque, no es obligatorio usarlo, mientras se use un sistema apropiado dentro de los parámetros de calidad consistentes con la ICH Q9 (European Medicines Agency, 2015).

El enfoque del manejo de riesgo de la GAMP 5 está basado en un proceso de 5 pasos (Figura 3), donde el énfasis está en reducir constantemente el foco hasta el punto en que las pruebas rigurosas y los controles adicionales solo se apliquen cuando el riesgo lo justifique.

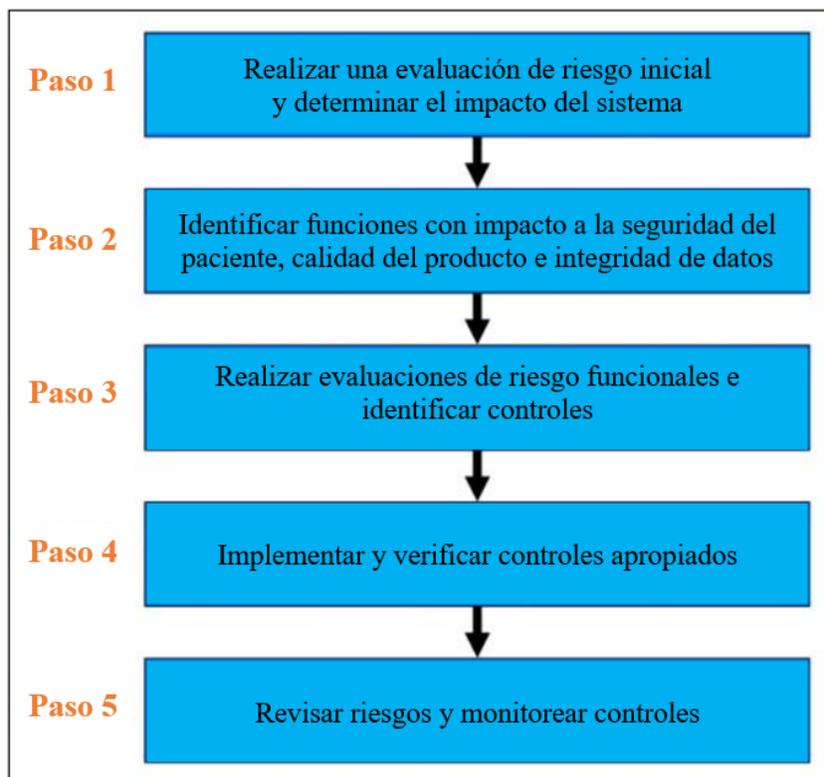


Figura 3: Enfoque de manejo de riesgo de 5 pasos. Fuente: Guía GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems.

Paso 1 – Evaluación inicial

Es necesario realizar una evaluación inicial basada en un entendimiento del proceso. Esto puede derivar de la URS, DS, procedimientos o requerimiento regulatorios. También, debe incluir una evaluación del impacto del proceso a la salud del paciente.

Paso 2 – Identificar impacto

Las funciones identificadas en el paso anterior se deben abordar. Las funciones se listan de una forma tabular para ser usadas en el siguiente paso.

Paso 3 – Realizar evaluación de riesgo

Las funciones identificadas se analizan y se consideran las posibles amenazas derivadas de ellas, así como qué controles se necesitan para minimizar el daño potencial.

- Bajo impacto: no se necesitan evaluaciones adicionales.
- Medio impacto: peligros genéricos se identifican y se abordan.
- Alto impacto: peligros específicos se analizan. En estos casos se recomienda establecer un vínculo estable entre el usuario del sistema y el proveedor, debido a que son estos últimos los que conocen el sistema de forma profunda.

Para ejecutar esta evaluación, GAMP 5 se basa en el modelo FMEA (Figura 4). Luego de identificar peligros potenciales, la severidad se grafica contra la probabilidad de ocurrencia para obtener la Clase de Riesgo. Ésta es graficada contra la detectabilidad para obtener la Prioridad de Riesgo.

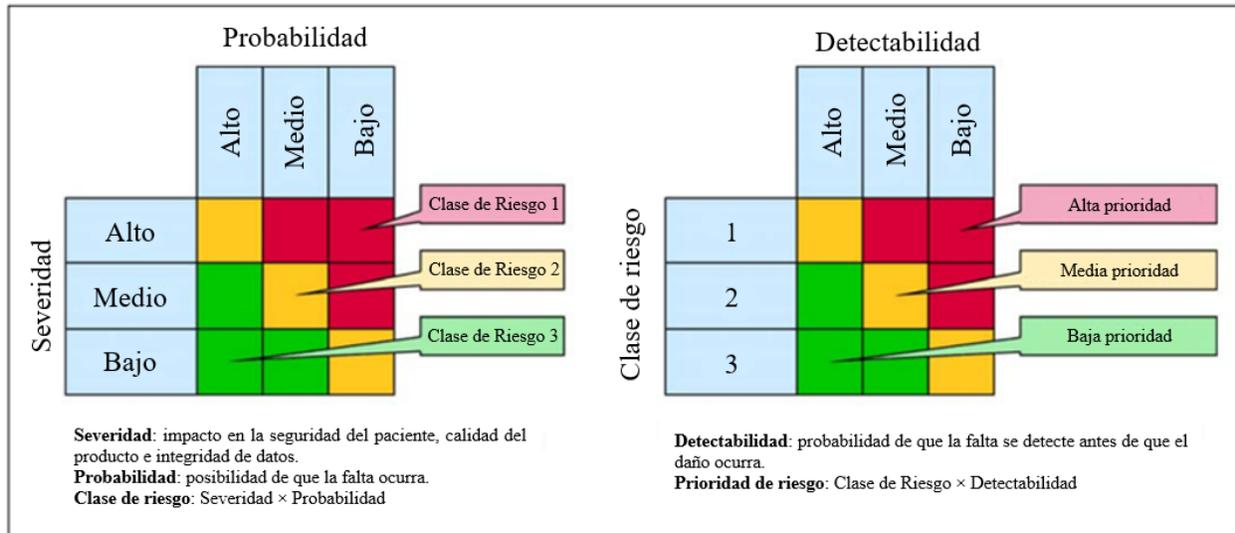


Figura 4: Método de evaluación de riesgo de GAMP 5. Adaptado de: Guía GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems.

Paso 4 – Implementación y verificación apropiada de las pruebas y controles

Con el paso anterior listo, se puede avanzar a implementar las pruebas con el nivel de desafío necesario. De acuerdo al resultado de las pruebas se debe definir el nivel de control que se tendrá sobre el sistema. Si las pruebas indican que el sistema es suficientemente robusto no será necesario tener controles. De forma general, los elementos con un bajo riesgos sólo requieren “buenas prácticas de Tecnología Informática” (IT por su nombre en inglés *Information Technology*). Éstas incluyen

los procesos que se aplican normalmente se aplicarían a una operación de IT bien controlada para cualquier organización.

Los controles deben ser trazables al riesgo identificado, y la verificación de que efectivamente se está reduciendo es necesaria. Por lo tanto, una evaluación de riesgo residual luego de aplicados los controles se debe ejecutar para las funciones identificadas como alto riesgo.

Paso 5 – Revisar los riesgos y monitorear los controles

Una vez que los controles se implementan, necesitan ser monitoreados. El nivel de riesgo determina la frecuencia de revisión.

VI. ChemStation para espectroscopía UV-Visible: sobre el sistema a validar

El sistema computarizado a validar está basado en un espectrofotómetro UV-Visible, marca Agilent Technologies, modelo Cary 8454, con el software de propósito general Agilent ChemStation para espectroscopía UV-visible. Éste se ejecuta en un computador con un sistema operativo Microsoft Windows 10 Pro compatible.

El espectrofotómetro está unido a una bomba peristáltica, que a su vez lo conecta con un automuestreador, ambos marca Agilent Technologies. Adicionalmente, todo

el sistema se encuentra conectado a internet y a servidores de Synthon CL (Figura 5).

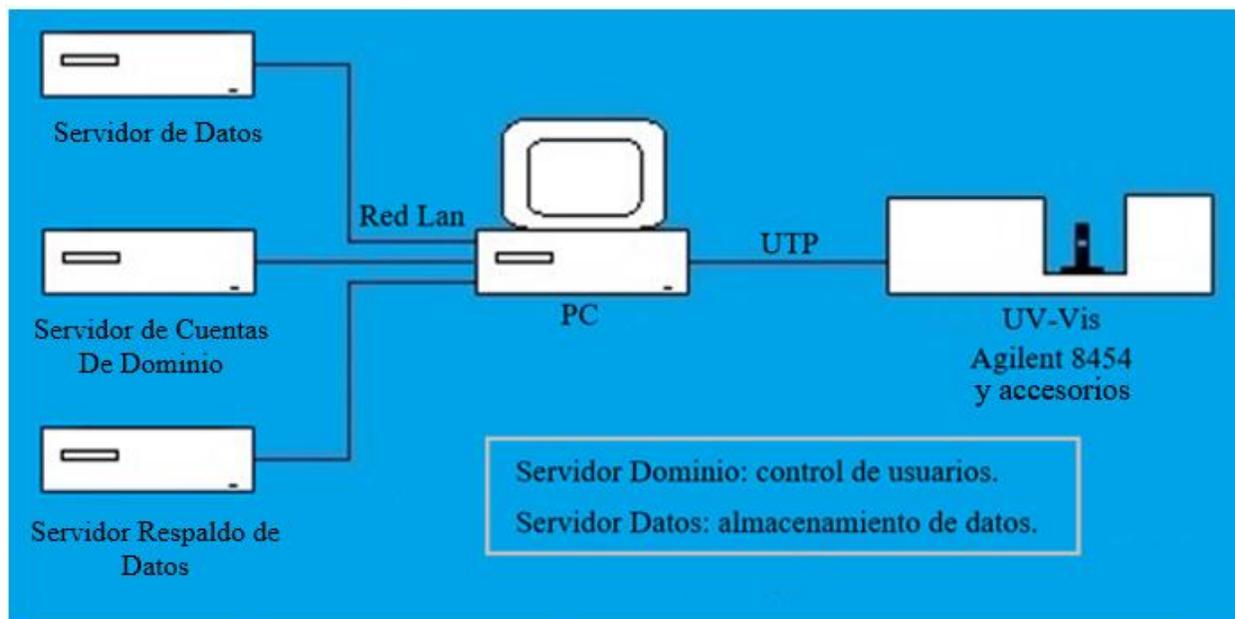


Figura 5: Esquema del sistema validado.

El software básico puede ser expandido con módulos. En el caso del software adquirido por Synthon CL, se cuenta además con el modo Avanzado y modo Security Pack, creado para dar características de seguridad al software (Agilent Technologies, 2011).

El espectrofotómetro Cary 8454 es un instrumento usado en análisis químico que funciona mediante la detección de absorción y emisión de la radiación electromagnética de la muestra en determinadas longitudes de onda. Además, provee funciones de análisis como cuantificación, cinética, barrido, selección de peaks,

entre otros. Todas las tareas de presentación y evaluación de los datos se llevan a cabo bajo el control del software, mientras que el almacenamiento a corto y largo plazo se maneja a través de servidores Synthon. La Figura 6 muestra un esquema de flujo de funcionamiento del sistema general.

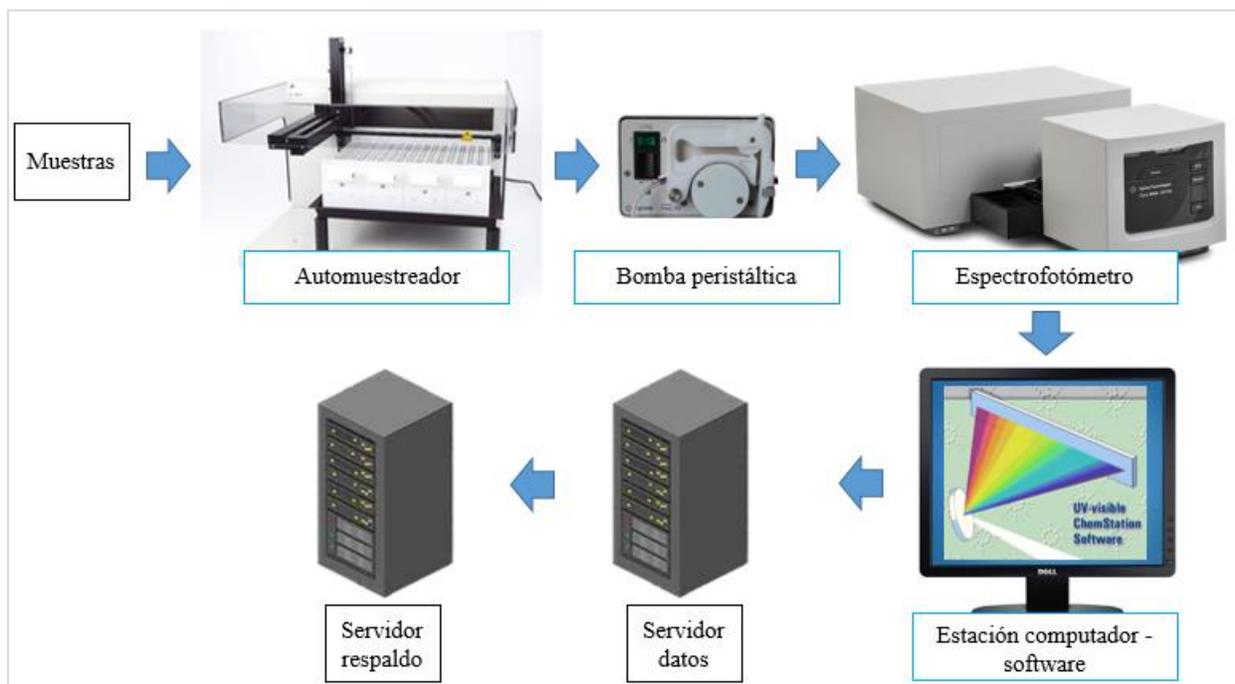


Figura 6: Esquema de flujo del sistema computarizado

Las muestras a analizar se ubican en el automuestreador a través de gradillas con tubos de ensayos. Desde allí, automáticamente y controlado por el software, el equipo tomará muestra a través de una aguja. Gracias a la bomba peristáltica, la muestra fluirá por la manguera hacia el espectrofotómetro, hasta una celda de flujo. Una vez posicionada la muestra, el espectrofotómetro realiza la medición previo método acordado a través del programa. Finalmente, los datos son almacenados en el servidor de datos de Synthon CL, y respaldados en servidor de respaldo.

- Sistema óptico

El sistema óptico del espectrofotómetro se muestra en la Figura 7. La fuente de radiación es una combinación de una lámpara de descarga de deuterio para el rango ultravioleta (UV) y una lámpara de tungsteno para el rango visible.

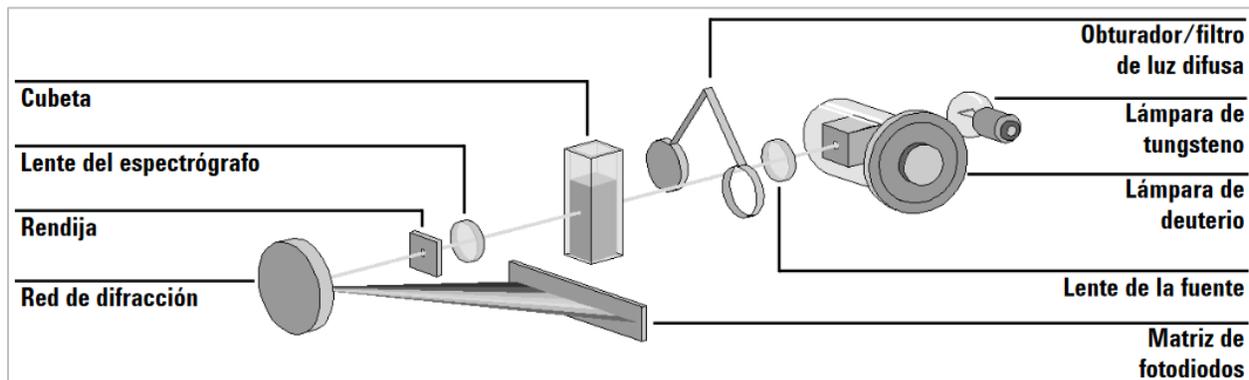


Figura 7: Sistema óptico de espectrofotómetro Agilent 8454.

Ambas fuentes de luz se combinan ópticamente y comparten un eje común con respecto a la lente de la fuente, la cual forma un único haz de luz. Este haz pasa a través del área del obturador y a continuación a través de la muestra, hasta la lente y la rendija del espectrógrafo. Aquí, la luz se dispersa sobre una matriz de diodos mediante una red de difracción holográfica, lo que ofrece acceso simultáneo a la información de todas las longitudes de onda (Agilent Technologies, 2016).

OBJETIVO GENERAL

Validar el sistema computarizado ChemStation para espectrofotometría UV-Visible en Laboratorio de Desarrollo Analítico y de Operaciones Analíticas en Syntho Chile para dar cumplimiento a norma CFR21 parte 11 establecida por la FDA.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer y verificar el proceso de calificación de equipos a través de creación de documentación y capacitación continua.
2. Ejecutar calificación de operación del equipo de espectroscopía UV-Visible Agilent Cary 8454.
3. Realizar proceso de validación de sistema computarizado ChemStation mediante generación de documentación y ejecución de pruebas.
4. Generar SOP de administración del sistema y actualizar SOP de funcionamiento del equipo de acuerdo con la nueva configuración de seguridad.

METODOLOGÍA

Previo a la validación del sistema computarizado ChemStation se realizó un levantamiento del avance del proceso. Es decir, una evaluación de los pasos que ya se encontraban ejecutados con anterioridad a la toma del proyecto. Hecho esto, se sigue con la trayectoria presupuestada por el plan de validación del laboratorio.

➤ **Calificación del instrumento**

La calificación del espectrofotómetro es parte de los requisitos internos del laboratorio para poner en marcha el sistema. Por esto, paralelamente a la validación del sistema computarizado, el instrumento debía ser calificado operacionalmente.

Synthon CL posee un protocolo de calificación para los espectrofotómetros de marca Agilent Technologies, llamado “Protocolo de Calificación de Operación y Desempeño UV-Visible Agilent Technologies”. En él se describen los pasos a seguir para verificar el correcto funcionamiento del instrumento. Las pruebas a realizar se describen en la siguiente tabla:

Tabla 5: Pruebas a realizar para calificación de operación y especificación del equipo.

N° de test	Nombre del test	Objetivo del test
1	Verificación de las etapas previas de calificación.	Comprobar que la calificación de Instalación (IQ) ha resultado conforme, verificando que todas las no conformidades significativas, si las hubiese, hayan sido resueltas.
2	Verificación de la secuencia encendido-apagado.	Verificar que la secuencia de encendido y apagado sea la correcta.
3	Verificación del funcionamiento del equipo y panel de control.	Verificar que los componentes del panel de control y del equipo funcionen correctamente.
4	Verificación de los Procedimientos Operativos Estándar y programas.	Comprobar que se dispone de procedimientos operativos estándar relativos a la operación, mantenimiento y limpieza; verificar que el equipo cuenta con un logbook; verificación de los instrumentos utilizados en las pruebas, contando con su calibración respectiva; y que el equipo esté incluido en un programa de mantenimiento preventivo.
5	Verificación de los test realizados por el proveedor.	Comprobar que todos los test realizados por el proveedor cumplan con las especificaciones de cada test.

➤ Evaluación SIA

Lo primero a realizar fue la evaluación de impacto del sistema, el cual aplica a instalaciones, servicios, sistemas compuestos, sistemas computarizados y equipos. Para esto existe un procedimiento interno llamado “Instrucción de Trabajo para Evaluación de Impacto de un Sistema (SIA)”. En él, se determina la respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿El sistema es GMP/GDP?
- ¿El sistema es computarizado?
- ¿Cuál es la clasificación GAMP 5 del sistema?
- ¿Es un equipo/instalación del sistema?
- ¿Cuál es el impacto del sistema (ninguno/indirecto/directo)?

La Evaluación SIA se prepara después que se tome la decisión de adquirir e implementar un nuevo sistema. El sistema se evalúa para determinar una serie de características enumeradas en la Figura 8.

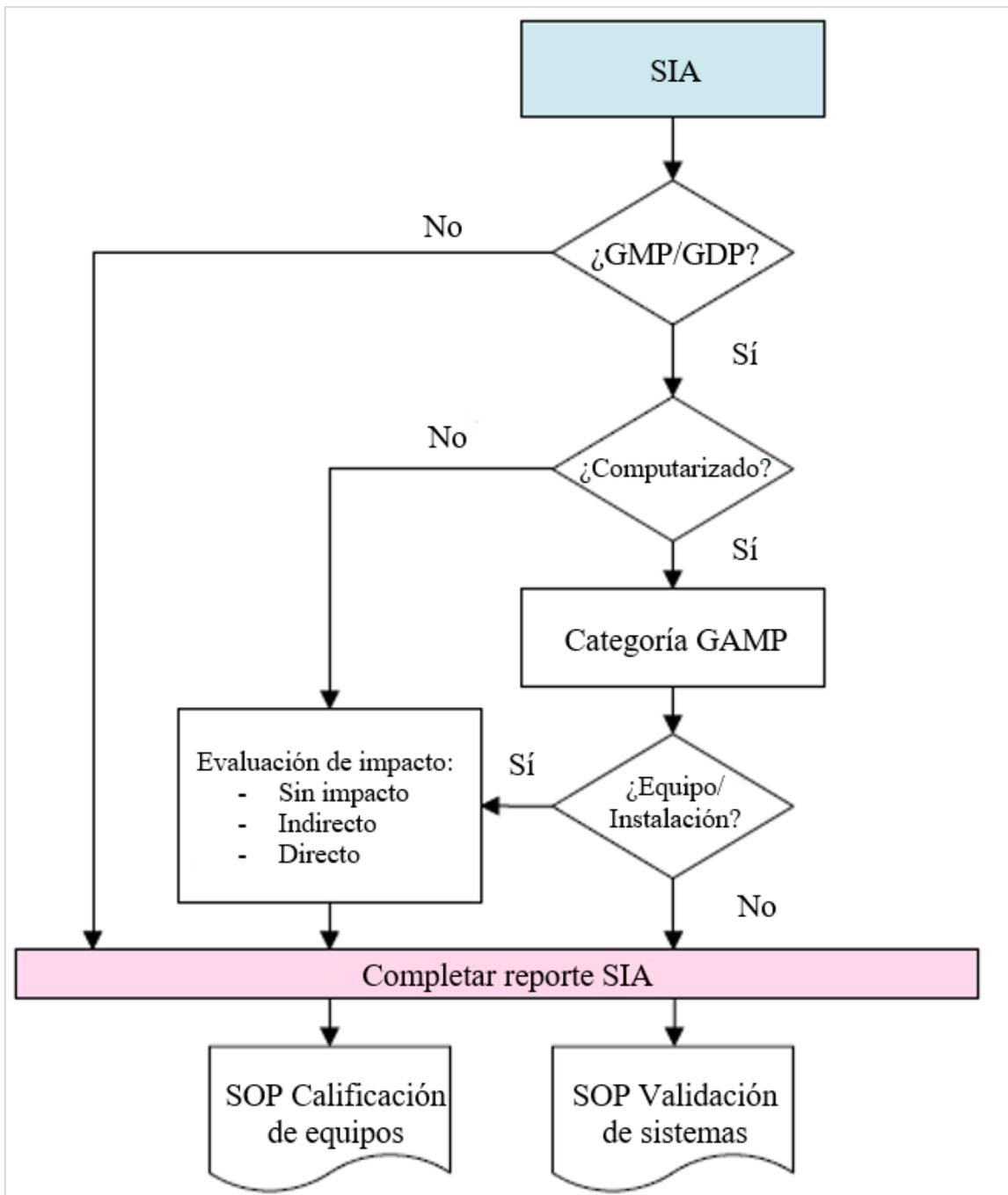


Figura 8: Diagrama de flujo evaluación de impacto del sistema. Fuente: Instructivo de Trabajo para SIA Synthon CL.

Estas características se utilizan en los planes de validación/protocolos de calificación para determinar en qué medida se requieren pruebas y controles. En un principio el SIA se realiza una única vez. No obstante, en el caso de cambios importantes (si el

impacto del cambio indica que el alcance y/o el uso del sistema cambia significativamente) puede ser necesario revisar y/o actualizarlo.

➤ **Evaluación de Análisis de Riesgo**

Paralelamente, se ejecutó un Análisis de Riesgo basado en el documento interno “Instructivo de Trabajo Análisis del Modo y Efecto de Falla (FMEA)”.

- Clasificación de la Severidad

Tabla 6: Descripción de clasificación puntaje de severidad.

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

10	Catastrófico	Retiro global del producto.	Fatalidades o enfermedades catastróficas.	Impacto catastrófico.
----	--------------	-----------------------------	---	-----------------------

- Rango de ocurrencia (probabilidad)

Tabla 7: Descripción de clasificación de puntaje a ocurrencia.

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

- Rango de Detección

Tabla 8: Descripción clasificación de puntaje de detección.

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

El producto de estos tres factores es el Número de Prioridad de Riesgo o RPN (por su nombre en inglés, *Risk Priority Number*). Las acciones correctivas y preventivas se establecen según el RPN para cada riesgo identificado o potencial falla, de acuerdo con la Figura a continuación.

Detectab.																					
4	4	8	12	16	20	24	28	32	40	48	56	72	80	96	112	120	160	168	224	240	320
3	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	54	60	72	84	90	120	126	168	180	240
2	2	4	6	8	10	12	14	16	20	24	28	36	40	48	56	60	80	84	112	120	160
1	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	18	20	24	28	30	40	42	56	60	80
Occ*Sev	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	18	20	24	28	30	40	42	56	60	80

Figura 9: Matriz de cálculo de puntajes para calcular RPN. Detectab: detectabilidad; Occ: ocurrencia; Sev: severidad.

Para priorizar los riesgos, Synthon considera que un riesgo igual o superior a 36 (en color rojo) no es aceptable y se tienen que aplicar acciones. Esto puede ser reducido aumentando las medidas de detección o disminuyendo la ocurrencia.

Por otro lado, los RPN iguales o inferiores a 12 (en color verde) son considerados riesgos aceptables, para los cuales no es necesario tomar acciones. Los RPN entre 12 y 36 son considerados riesgos medianos, por lo tanto, se deben tomar medidas para reducir el riesgo hacia la zona de color verde.

Este análisis se realiza con la ayuda de una planilla creada previamente según los estándares de Synthon CL. Para el caso de análisis de riesgo para integridad de datos, se cuenta con la siguiente tabla.

Tabla 9: Plantilla para realizar análisis de riesgo. Los colores sólo representan un ejemplo de uso.

Ítem o Paso del proceso	Modo de falla potencial	Efectos de falla potencial	Severidad	Potenciales causas	Ocurrencia	Controles actuales	Detectabilidad	RPN	Acciones Recomendadas	Responsable de la acción	Severidad	Ocurrencia	Detectabilidad	RPN
1														
2														
3														

Con las acciones recomendadas se estima cuánto podría bajar el riesgo una vez ejecutadas.

➤ **Validación del sistema computarizado**

De acuerdo al resultado de la evaluación de categoría GAMP 5 del sistema, se sigue esquema de validación según procedimiento interno de validación de sistemas computarizados (Figura 10, 11 y 12).

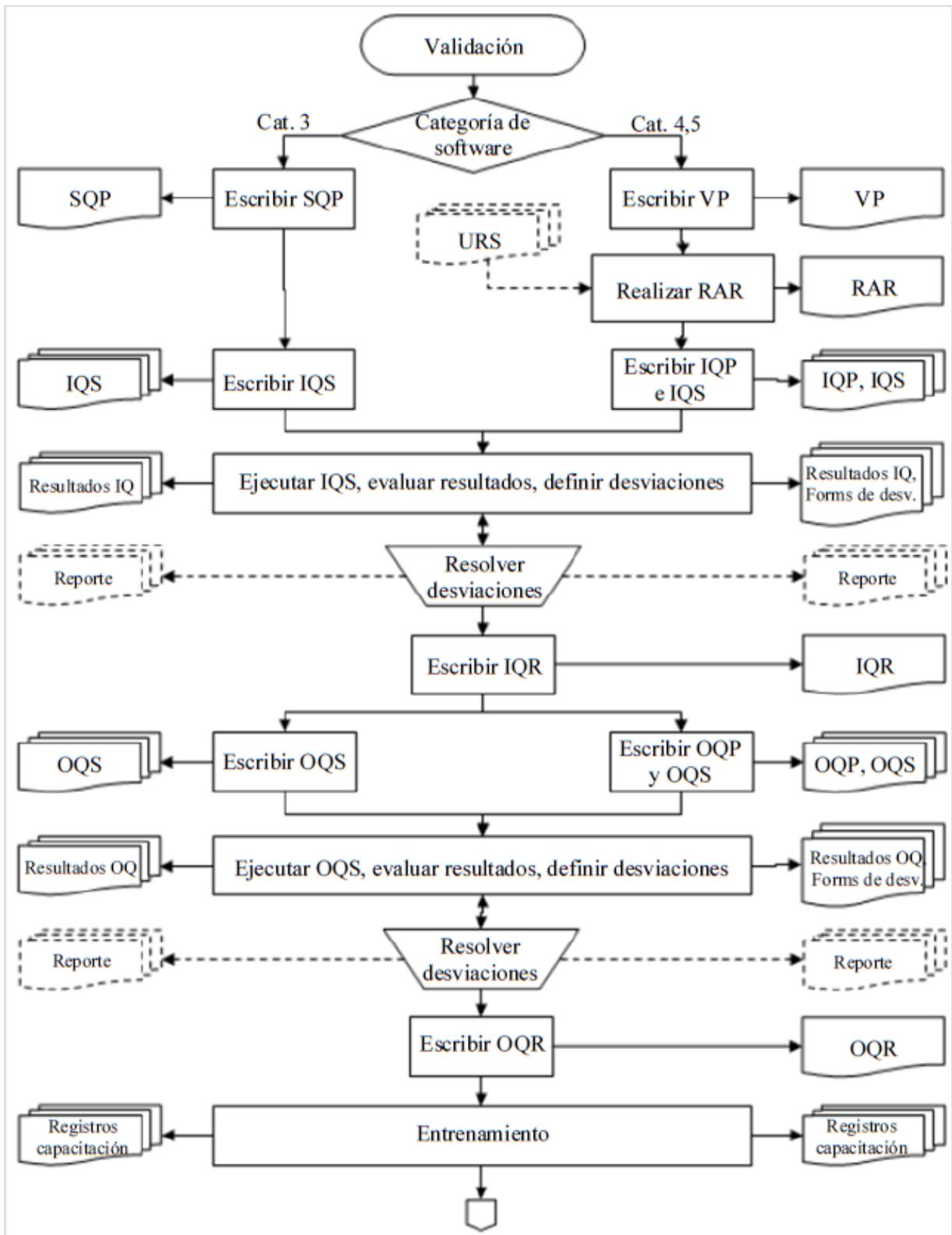


Figura 10: Diagrama de validación de sistemas computarizados. Fuente: SOP Validación Sistemas Computarizados Synthón CL.

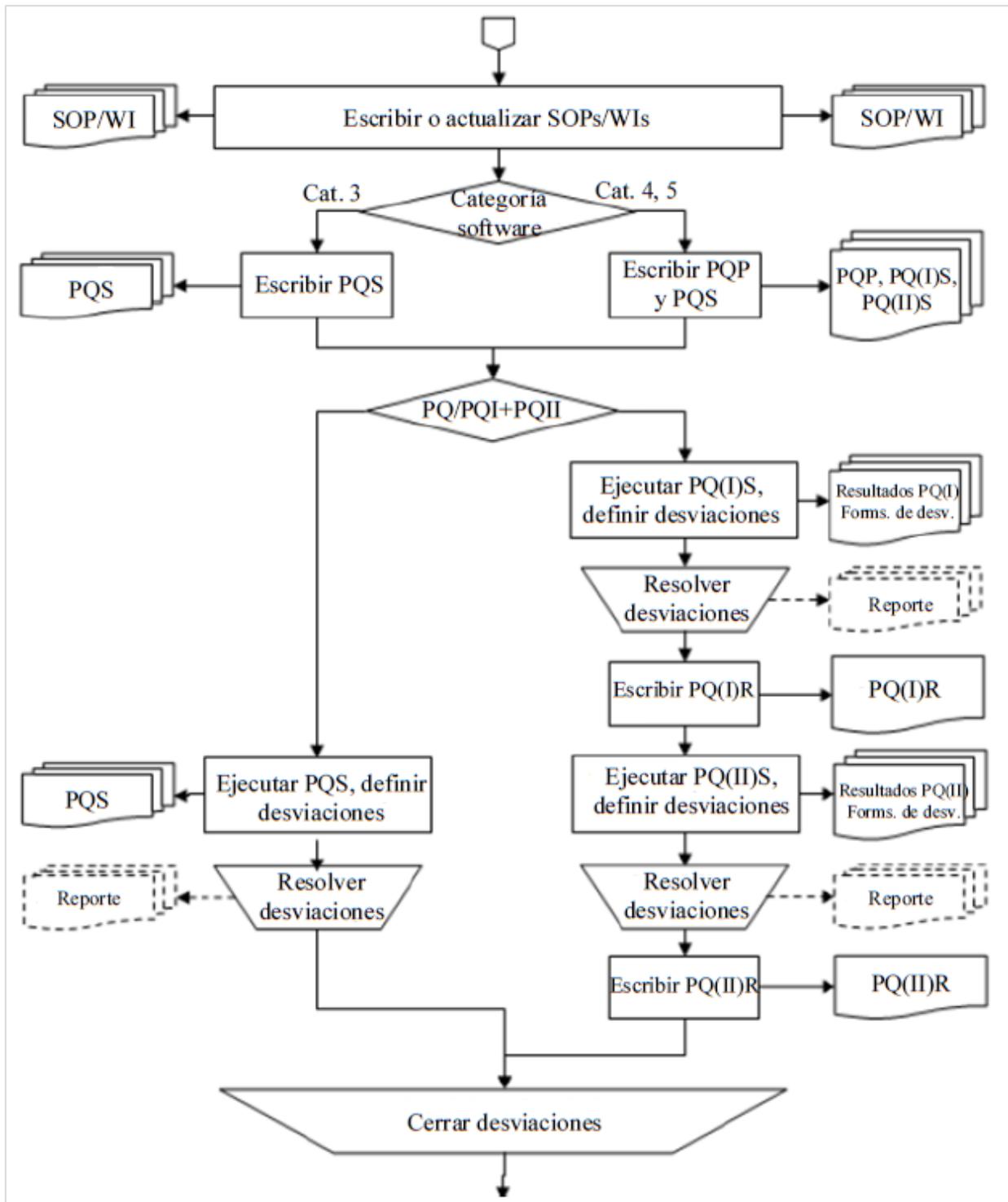


Figura 11: Diagrama de validación de sistemas computarizados (continuación).
 Fuente: SOP Validación Sistemas Computarizados Synthon CL.

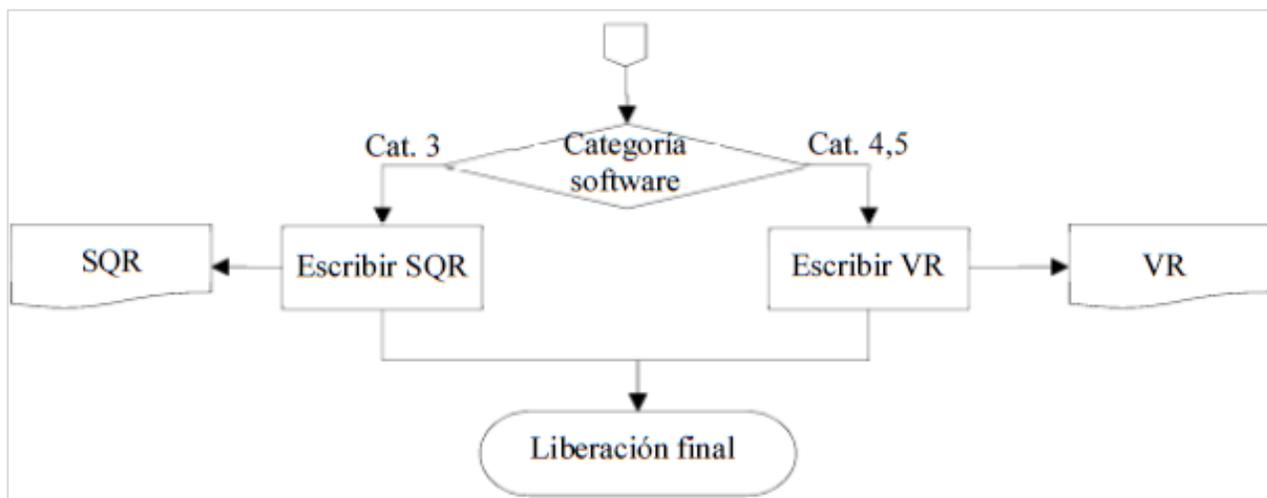


Figura 12: Diagrama de validación de sistemas computarizados (continuación).
 Fuente: SOP Validación Sistemas Computarizados Synthon CL.

Uno de los documentos más relevantes de este flujo es el Protocolo de Calificación de Sistema (SQP, por su nombre en inglés *System Qualification Protocol*). Este protocolo incluye pruebas de instalación y de operación del software. Synthon CL cuenta con un SQP general llamado “Protocolo de Calificación de Sistemas para Aplicaciones que controlan Equipos Analíticos”. Este protocolo es utilizado para todos los softwares de equipos analíticos del laboratorio, incluido ChemStation.

Las pruebas de instalación y operación se documentan a través de formularios llamados “*scripts*”. Los *scripts* corresponden a IQS y OQS (*script* de calificación de instalación y operación, respectivamente) mencionado en la Figura 10.

Las actividades de la calificación de la instalación se orientan a obtener pruebas documentales del cumplimiento de atributos de calidad mediante la ejecución de una serie de tests. La Tabla 10 muestra los diferentes parámetros de calidad verificados. En ella se relacionan las pruebas a realizar, sus objetivos, y el código del test al que corresponde.

Tabla 10: Pruebas para verificar instalación del sistema.

Calificación de instalación		
Atributo de calidad	Actividades a realizar	Script a realizar
Caracterización de los componentes principales de hardware y software.	Verifica que la estación de trabajo donde se pretende instalar la aplicación cumple con dichas características.	IQ_HSW
Identificación y disponibilidad de documentación.	Verificar que se dispone de documentación de los diferentes elementos de hardware y software.	IQ_DOC
Disponibilidad de elementos que aseguren la reinstalación del software.	Verificar que se dispone del material necesario para la reinstalación del software (manuales, instalables y licencias).	IQ_REI
Existencia de un entorno de procedimiento que asegure su mantenimiento y control.	Verifica que se dispone de los procedimientos de mantenimiento y control del sistema.	IQ_SOP
Instalación correcta del software.	Verificar que no aparece ningún mensaje de error al arrancar la aplicación y que la configuración es correcta.	IQ_INST

Así mismo, se cuenta con los atributos de calidad necesarios a verificar en la calificación de operación.

Tabla 11: Pruebas para verificar operación del sistema.

Calificación de operación		
Atributo de calidad	Actividades a realizar	Script a realizar
Seguridad y accesos al sistema.	Verificar el correcto acceso al sistema según los diferentes niveles de acceso definidos (grupos con permisos diferenciados) y políticas establecidas (longitud y caducidad de la contraseña).	OQ_SEG
Comunicación con equipos.	Verifica el correcto funcionamiento de la comunicación PC-equipo.	OQ_COMU
Capacidad de cálculo.	Verificar que la aplicación es capaz de realizar correctamente los cálculos.	OQ_CALC
Impresión de resultados.	Verificar que se puede imprimir un resultado.	OQ_IMP
Transferencia y recuperación de datos	Verificar que se transfiere correctamente un resultado a la ubicación adecuada y se puede recuperar.	OQ_TRANS
Copias de seguridad.	Verificar que la ruta de backup de datos esté programada.	OQ_BACK

<p>Cumplimiento parte 11.</p> <p>CFR21</p>	<p>Evaluar de la normativa CFR21 parte 11 por parte del software, aplicando además dos formularios especiales para el sistema de calidad.</p>	<p>OQ_21CFR</p>
<p>Verificación de pruebas OQ de proveedor.</p>	<p>Constatar que las pruebas de operación definidas por el proveedor sean aplicables y acordes a las especificaciones del equipo.</p>	<p>OQ_PROV</p>

RESULTADOS

I. Calificación del instrumento

La validación de sistemas parte desde la base en que el hardware se encuentra calificado y en óptimas condiciones para su funcionamiento. Es por esto que la calificación del espectrofotómetro es necesaria para cubrir todas las aristas del sistema computarizado.

Una vez que el proveedor del sistema reinstaló el software, fue posible realizar pruebas de operación del instrumento. Éstas se realizaron de forma simultánea a la validación, pues muchos conceptos dependían del proceso paralelo (por ejemplo, la actualización de procedimientos y programas). En el Anexo 2 se encuentra adjunto el reporte generado para esta calificación, el cual fue aprobado por un panel de aprobación pertinente. A continuación, se presentan los resultados de dicha calificación:

Tabla 12: Resultados calificación de operación y desempeño.

N° de test	Nombre del test	Planilla de verificaciones	Cumple/No cumple	Fecha de realización
1	Verificación de las etapas previas de calificación.	OQ_VERIF	Cumple	26/07/2021
2	Verificación de la secuencia encendido-apagado.	OQ_FUN	Cumple	26/07/2021

3	Verificación del funcionamiento del equipo y panel de control.	OQ_CONT	Cumple	26/07/2021
4	Verificación de los Procedimientos Operativos Estándar y programas.	OQ_SOP	Cumple	26/07/2021
5	Verificación de los test realizados por el proveedor.	OQ_PROV	Cumple	26/07/2021

- a. Verificación de las etapas previas de calificación: esta etapa consiste en verificar que la calificación de instalación se encuentra efectiva y conforme. En este caso no se encontraron desviaciones asociadas a la instalación.
- b. Verificación de la secuencia encendido-apagado: una operación básica del instrumento es la capacidad de ser encendido y apagado. Este test se realiza en todos los dispositivos asociados, en varias oportunidades y simulando caídas de corriente.
- c. Verificación del funcionamiento del equipo y panel de control: se comprueba que los botones del hardware funcionan correctamente, y que sea posible acceder al software de control.
- d. Verificación de los SOPs y programas: se constató que existen procedimientos de uso rutinario y de administración del sistema. A su

vez, que el equipo esté en un programa de mantenimiento y calificación anual.

e. Verificación de los tests realizados por proveedor:

El proveedor del equipo realizó diversos tests asociados a operación y desempeño del espectrofotómetro. Entre ellos: exactitud fotométrica, luz difusa, resolución, ruido fotométrico, nivel de deriva de la línea base y estabilidad fotométrica. El equipo realiza estas pruebas de forma interna, es decir, posee los filtros necesarios dentro de su estructura para chequear estos parámetros. Todos resultaron conformes.

II. Evaluación SIA

La evaluación de impacto del sistema se realizó mediante un cuestionario dividido en secciones para definir el sistema en cinco categorías.

a. Clasificación GMP/GDP

Tabla 13: Resultados evaluación de categorización GMP.

<i>Pregunta</i>		<i>Respuesta</i>
1)	¿El sistema controla o monitoriza directamente la calidad de las Sustancias farmacológicas, los productos farmacológicos y/o los dispositivos médicos y/o la seguridad del paciente?	SÍ
2)	¿Se utiliza el sistema para introducir/generar, almacenar, modificar, eliminar o procesar datos relevantes de GMP/GDP (p. ej., relacionados con sustancias farmacológicas, productos de fármacos o procesos)?	SÍ
3)	¿El sistema afecta el registro del producto (producto/Sustancia farmacológica)? (ej. archivo maestro de fármacos, PAI, NDA, etc.)	SÍ
4)	¿Produce el sistema un registro o archivo de datos requeridos por GMP u otras regulaciones aplicables?	SÍ
5)	¿El sistema es una parte integral del equipo/instrumento utilizado en la fabricación, embalaje, pruebas, almacenamiento y/o distribución del producto?	NO

6)	¿Define el sistema los materiales GMP que se van a utilizar? (es decir, materias primas, componentes de embalaje, productos formulados, etc.)?	NO
7)	¿Se utiliza el sistema para la retirada de productos, el seguimiento de existencias o el historial de productos?	SÍ
8)	¿Contiene el sistema información sobre el producto o su inventario, el estado, la ubicación o la duración de estas existencias?	SÍ
9)	¿Los datos del sistema será utilizados para soportar la liberación de un producto?	SÍ
10)	¿El sistema maneja la reconciliación, el uso parcial de componentes o los lotes divididos?	SÍ
11)	¿El sistema maneja el etiquetado, la codificación de materiales, productos formulados o componentes del empaque?	NO
12)	¿Afecta el sistema de alguna manera a la pureza, resistencia, esterilidad, eficacia, identidad, estado de control de calidad o ubicación del producto?	SÍ
13)	¿Se utiliza este sistema para gestionar los datos de calificación o el estado de calificación (formación) de los empleados que trabajan en áreas relacionadas con las prácticas correctas de fabricación, como (no se limita a) producción, almacén o control de calidad?	SÍ
Cuando al menos una pregunta se responde con “Sí”, el sistema se clasifica como un sistema GMP/GDP.		
Resultado general de la evaluación GMP/GDP		GMP/GDP: Sí, GMP

En esta evaluación, 10 ítems fueron respondidos con “Sí”, por lo que se clasifica como un sistema GMP. El sistema espectroscópico adquiere, procesa, almacena e informa datos con respecto a absorbancias de muestras de análisis. Estos análisis son en su mayoría ensayos de disolución, los cuales son requeridos para la liberación del producto y fundamentales en desarrollo, por lo que efectivamente corresponde a un sistema GMP.

b. Clasificación Sistema Computarizado

Tabla 14: Resultados evaluación identificación de sistema computarizado.

Pregunta		Respuesta
1)	¿Contiene el sistema firmware y/o software de aplicación?	SÍ
2)	¿El sistema crea, almacena o cambia datos electrónicos?	SÍ

3)	¿Existen parámetros configurables por el usuario que afectan a la funcionalidad o proporcionan funcionalidad de administración de usuarios/creación de Métodos?	SÍ
Si todas las preguntas son contestadas NO, entonces el sistema se considera NO computarizado. Si alguna de las preguntas es contestada SÍ, el sistema se considera computarizado.		
Resultado general de la evaluación de sistema computarizado		Computarizado: SÍ

Si bien la premisa de esta validación fue hacerla en un sistema computarizado, por protocolo se debe dejar por escrito y documentado la categorización como sistema computarizado. En el caso de ChemStation, consta de un software de aplicación que crea y almacena registros electrónicos. También, es necesaria la creación de métodos para que el analista pueda ejecutar los análisis.

c. Evaluación Categoría GAMP 5

Tabla 15: Resultados categorización GAMP 5.

<i>Pregunta 1</i>	<i>Respuesta</i>
¿La Compilación del Software es personalizada?	NO
<i>Pregunta 2</i>	<i>Respuesta</i>
¿El software es configurable para satisfacer las necesidades empresariales?	NO
<i>Pregunta 3</i>	<i>Respuesta</i>
¿El sistema genera, registra, procesa, cambia y/o retiene (meta) datos?	SÍ
Cuando se responde a esta pregunta con “SI”, el sistema es clasificado como GAMP categoría 3 (Complejo).	
Categoría GAMP 5:	Categoría 3 complejo

Esta evaluación se considera la más relevante, pues define el curso de acción del proceso de validación. El software fue definido como categoría GAMP 3 complejo, por lo que se sigue el flujo correspondiente a esta categoría para el proceso de validación del sistema (Figura 10, 11 y 12).

d. Evaluación Equipo/Instalación

Tabla 16: Resultados evaluación equipo/instalación.

<i>Pregunta</i>		<i>Respuesta</i>
1)	¿El sistema consiste de/o es Equipo?	NO
2)	¿Se puede considerar el sistema como una sala o instalación? Ejemplos: - Salas de limpieza grado A/B/C/D/CNC (controlado no clasificado) - Salas QC - Almacenamiento / Almacén - Área de Pesaje / Producción	NO
Cuando ambas preguntas se responden con “NO”, el sistema no consta de equipo y/o .sala/instalaciones y por lo tanto se valida según, SOP.SYN.10708.		
Equipo/Instalación		No

Esta evaluación se realiza porque el hecho de que un sistema sea computarizado no define necesariamente que sea informático. Es decir, que conste de un computador. Existen equipos que traen softwares o firmwares integrados en su infraestructura, y siguen el curso de calificación como un equipo.

e. Evaluación Impacto del Sistema

Tabla 17: Resultados evaluación impacto del sistema.

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

Cuando al menos una pregunta se responde con “SI”, el sistema es un sistema de impacto directo.	
Tipo de impacto:	Impacto directo

El sistema queda calificado también como de impacto directo, pues los resultados de los análisis realizados en él son parte de la decisión de aceptar o no el producto, según si cumple con sus especificaciones.

III. Análisis de riesgo

El análisis de riesgo realizado consideró las variables críticas en el proceso de mantener la *Data Integrity* del sistema. Particularmente, aquellas necesarias para el cumplimiento con normativa CFR21 parte 11.

Tabla 18: Matriz análisis de riesgo sistema a validar.

Ítem del proceso	Modo de falla potencial	Efectos de la falla	Severidad	Potenciales causas	Ocurrencia	Actuales controles	Detectabilidad	RPN	Acciones recomendadas	Posterior a acciones tomadas			
										Severidad	Ocurrencia	Detectabilidad	RPN
Definición del método	Creación incorrecta	Error en parámetros, repetición del análisis	7	Resultados incorrectos	8	Sin control	4	234	Revisión cruzada	7	1	1	7
Adquisición de datos	Evaluación no cumple con parámetros	No se puede ejecutar el análisis	7	Lámpara no alcanza equilibrio térmico	2	SOP de uso	2	28	Capacitar en SOP de uso	7	1	1	7
Almacenaje	El dato se almacena en una ruta incorrecta	El dato es almacenado de forma local, no en el servidor	7	Falla de comunicación entre servidor y software	8	Sin control	4	224	Validar sistema y rutas	7	2	2	28

Reporte	Reporte no se imprime	Ausencia de respaldo impreso	2	Falla conexión PC-impresora	2	Sin control	2	8	Validar sistema y sistema de impresión	1	2	2	4
Backup	No definir ruta y frecuencia de backup	Datos sin respaldo adecuado	7	Pérdida en el histórico de información	2	Sin control	2	28	Validar sistema y proceso de backup	3	2	2	12
Audit Trail	Inexistencia de registros	Eventos no son trazables	7	Falla en trazabilidad de datos	4	Sin control	2	56	Validar sistema y existencia de Audit Trail	7	2	2	28
Gestión de usuarios	Creación, modificación o eliminación de usuarios no autorizada	No cumple con normativa CFR21 parte 11	7	Brecha de seguridad en el sistema	2	Coordinador	1	14	Definir responsabilidades durante proceso de validación	7	1	1	7
	Error en asignación de privilegios	Gestión incorrecta de usuarios	7	Brecha de seguridad en el sistema	2	Coordinador	1	14	Comprobar niveles de usuario	7	1	1	7
Firma electrónica	Sistema no posee firma electrónica	No cumple con normativa CFR21 parte 11	7	Falta de actualización del software	2	Sin control	4	40	Implementar acción alternativa: sistema de timbres	7	1	1	7
Fecha y hora	Hora y fecha son modificables por usuarios no autorizados	No cumple con normativa CFR21 parte 11	7	Configuración incorrecta del sistema de seguridad	2	Filtro de seguridad	1	14	Validar sistema	7	1	1	7
SOP	Información insuficiente en SOP de uso	Uso incorrecto del sistema	5	Usuario final no puede operar el sistema	2	SOP de uso	2	20	Revisión y actualización de SOP, luego capacitación en él	5	2	1	10

De forma general, este análisis concluyó que, mediante la validación del software y acciones complementarias, el riesgo asociado al sistema podía ser disminuido a valores aceptables.

IV. Ejecución SQP

Según el esquema de validación, a un software categoría 3 se le debe aplicar un SQP. Como ya se mencionó, no hubo necesidad de redactar uno particular debido a la existencia de un protocolo genérico para sistemas que involucran equipos analíticos.

a. *Scripts de instalación*

- i. Caracterización de los componentes principales de hardware y software (IQ_HSW)

Para esta prueba, lo principal fue verificar que la estación de trabajo en el laboratorio cumpliera con las especificaciones y requisitos del software. Es importante que el computador y el lugar físico sea apropiado para el funcionamiento del sistema, pues así se evitan errores totalmente prevenibles. En la siguiente tabla se listan los requisitos del software comparados con las condiciones de la estación de trabajo.

Tabla 19: *Cumplimiento de requisitos del sistema.*

Criterio	Requisitos ChemStation B.05.04	Estación de trabajo
Sistema operativo	Windows 7 Enterprise Windows 10 Enterprise	Windows 10 Enterprise
Tipo de procesador	1GHz 64-bit (x64)	3.40 GHz 64-bit (x64)
Memoria RAM	2 GB	4 GB

Dispositivo interno		Drive DVD-ROM	Disponible
Resolución de pantalla	de	1280x1024	Compatible
Dispositivo impresión	de	Impresora	Disponible
Interface		LAN	Disponible
Disco duro		40 GB	424 GB

A su vez, se caracterizó el sistema completo, incluyendo el espectrofotómetro, la bomba peristáltica, el automuestreador, hardware y software. Parte de esta información es confidencial, pero se encuentra registrada en el Reporte de Calificación del Sistema (SQR por su nombre en inglés *System Qualification Report*) en el Anexo 3.

ii. Identificación y disponibilidad de documentación (IQ_DOC)

Se verificó la disponibilidad de documentación asociada a software y hardware: manuales de instalación, administración y uso, de forma tanto digital como física. Es importante definir su ubicación y que ésta quede registrada en el *script*; de otra forma se arriesga a perder la trazabilidad de su ubicación. Se aplica el mismo sistema para los documentos de forma digital: existen carpetas compartidas y rutas definidas dentro de Synthon CL para organizar la información entre departamentos.

iii. Disponibilidad de elementos que aseguren la reinstalación del software (IQ_REI)

La misma historia de eventos relacionados al software confirma la relevancia de tener los elementos necesarios para ejecutar una eventual reinstalación del sistema, de ser requerido. Se verificó entonces la existencia de un CD de reinstalación y las licencias de los distintos módulos adquiridos, como también un manual de reinstalación.

Este test se enfoca en poder levantar el sistema nuevamente en caso de daños o pérdidas; el software representa la estructura base para recuperar datos, pues sin él, los registros son ilegibles. La misma situación que ocurrió con el software confirma, adicionalmente, que los elementos de reinstalación fueron exitosos.

iv. Existencia de un entorno de procedimientos que asegure su mantenimiento y control (IQ_SOP)

Se verifica que esté disponible y efectivo el Procedimiento Operativo del equipo “Procedimiento Operativo Estándar Uso, Mantención Calibración y Limpieza de Espectrofotómetro UV-Visible Agilent Cary 8454” y los usuarios están capacitados a través de Plataforma ISOTrain. Adicionalmente, se crea el “Procedimiento Operativo Estándar Administración del Sistema ChemStation en Synthon Chile”.

El procedimiento de administración está diseñado para describir procesos relacionados con la gestión del sistema: creación/modificación de usuarios, perfiles de usuario, copia de seguridad, *Audit Trail*, política de seguridad y cuentas, entre otros. Posee todo lo que el administrador de sistemas necesita para poder gestionar de manera correcta el software (Anexo 5).

v. Instalación correcta del software (IQ_INST)

Se comprueba que el sistema no arroja ningún mensaje de error durante la ejecución de la instalación o al arrancar el programa. Se realiza mediante inicios de sesión con diferentes usuarios, en diferentes momentos del día.

b. *Scripts de operación*

Para realizar las pruebas de operación se necesitaban datos existentes en la base de datos del software con el fin de someterlos a pruebas de recuperación, impresión, firma electrónica, seguridad, entre otros. Es por esto que se coordinó realizar una repetición de perfil de disolución de comprimidos recubiertos de Erlotinib (EOB) de 25 mg. Este análisis sólo cumple la función de ser objeto de prueba para la calificación operacional del sistema. Se adjunta reporte del análisis indicado, el cual incluye los datos crudos de las determinaciones realizadas (Anexo 1).

i. Seguridad y accesos al sistema (OQ_SEG)

El software se configura de manera tal para que se sincronice con el directorio activo de Synthon CL. Es decir, que los datos de cuentas de usuarios, claves y políticas de seguridad sean adquiridos de Windows Enterprise de la organización. Esto significa una ventaja muy importante al momento de la gestión de usuarios, pues disminuye el nivel de intervención del administrador del sistema, cayendo esta responsabilidad en el departamento de IT.

La capacidad de la aplicación para usar las cuentas de Windows facilita al usuario (analista, coordinador, administrador) el mantener registro y memoria de sus cuentas. Si para cada aplicación se tuviera que crear una cuenta independiente, con una contraseña particular, que caduca cada cierto tiempo y tiene sus propios requisitos, podría ser muy problemático para el usuario. Adicionalmente, la adquisición de los usuarios desde el servidor de Synthon CL asegura que las políticas de contraseña y seguridad se cumplan en el sistema sin necesidad de configuración adicional.

ii. Comunicación con equipos (OQ_COMU)

La conexión del software con los dispositivos que controla debe ser verificada. Esto se realizó chequeando la comunicación del software con el instrumento mediante

procesos internos de la aplicación. De forma adicional, se hicieron pruebas de operación básica para confirmar que el instrumento responde a las órdenes del sistema.

Si bien no era requisito del *script*, la conexión hacia los servidores de datos, respaldo y dominio (cuentas de Windows) también fue verificada. Estos servidores tienen la misma relevancia que el instrumento en sí, pues es donde se almacenan todos los registros adquiridos desde el software.

iii. Capacidad de cálculo (OQ_CALC)

El software es capaz de realizar cálculos matemáticos dentro de su funcionamiento. La operación más utilizada durante los análisis del laboratorio es la corrección de *background*, lo que implica una resta. Este cálculo se debe configurar al momento de crear el método.

Para verificar esta función, se utilizaron muestras de un ensayo de disolución de Deferasirox 90 mg, cuyo método incluye esta corrección. Los resultados de la resta fueron comparados con la misma operación realizada en una calculadora electrónica de referencia, resultando coincidentes.

iv. Impresión de resultados (OQ_IMP)

La impresión de reportes de los análisis realizados es una parte fundamental de la operación diaria del equipo, dado que éstos son adjuntos a los dosieres analíticos de los productos. Por lo que, se configuró la impresora multifuncional disponible en el laboratorio de Operaciones Analíticas de Synthon CL mediante una conexión IP, para que fuera gestora de las impresiones comandadas en el software. Se probó en múltiples ocasiones que efectivamente la impresora recibiera los datos desde el computador.

v. Transferencia y recuperación de datos (OQ_TRANSREC)

Esta prueba está diseñada para que luego de la adquisición de datos, éstos sean guardados en un lugar específico del disco local y que puedan ser localizados y recuperados. Si bien en este caso la ubicación del almacenamiento de los registros es un servidor interno, el mismo procedimiento es aplicable.

De esta forma, se crea un archivo de una lectura prueba para verificar que se almacena en la ruta correcta. Posteriormente, luego de cerrar y abrir el programa, se localiza y se visualiza nuevamente en la aplicación, no existiendo dificultades para realizar la acción.

Asimismo, el software cuenta con la opción de “eliminar” un espectro seleccionado. Si bien esta acción no cumple con la base de *Data Integrity*, el dato eliminado permanece en una pestaña particular y se encuentra disponible para ser recuperado en cualquier momento.

vi. Copias de seguridad (OQ_BACK)

El software ChemStation B.05.04 no cuenta con herramienta propia para crear copias de seguridad de sus registros ni de su configuración, por lo que fue necesario complementar esta falta con un mecanismo interno de Synthon CL. El servidor de datos donde se almacena toda la información generada por el software está bajo las políticas de protección de registros del laboratorio, lo cual incluye la creación de respaldos diarios y automáticos en un servidor diferente.

El tiempo de retención histórico es de 5 años. En dicho periodo, los datos siempre deben ser recuperables para motivos de consulta, inspección o auditorías. El Departamento de IT deberá proveer los medios para acceder a la información contenida en los respaldos.

Este respaldo fue desafiado mediante una prueba de recuperación de datos. Se creó una carpeta de prueba, para posteriormente simular una pérdida accidental mediante

la eliminación del archivo. Al consultar el respaldo del día, ésta se encontraba en el servidor de copias de seguridad y fue posible recuperarla de forma íntegra.

vii. Cumplimiento CFR 21 Parte 11 (OQ_21CFR)

Si bien todas las pruebas anteriores están destinadas a verificar algún punto de *Data Integrity* y CFR 21 parte 11, existen formularios específicos en Synthon CL para determinar el cumplimiento o no de la normativa. A continuación, se presenta la Tabla 20 con la evaluación del software ChemStation.

Tabla 20: Evaluación formulario CFR 21 parte 11.

Ítem	Característica a evaluar	Sí	No
Seguridad lógica			
1	Las contraseñas están encriptadas y no es posible su lectura, copia o impresión.	×	
2	Los nombres de usuario y contraseñas son únicos para cada persona que tiene permiso para acceder a la aplicación.	×	
3	Puede establecerse una política de contraseñas: longitud, caducidad, memoria y número de intentos antes del bloqueo del usuario.	×	
4	La sesión dentro de la aplicación puede bloquearse instantáneamente por el usuario.	×	
5	La sesión dentro de la aplicación puede bloquearse tras un periodo de inactividad programado por un administrador.	×	
6	El sistema tiene la capacidad de detectar e informar de forma inmediata de cualquier intento de acceso no autorizado.	×	

7	El sistema es capaz de gestionar a los usuarios: se permiten definir niveles de acceso al sistema, de acuerdo con los niveles de responsabilidad del personal sobre el mismo.	×	
Integridad de los datos			
8	Los registros están protegidos contra modificaciones accidentales o borrado.	×	
9	Los registros se guardan en el momento exacto que se realiza la actividad y antes de proceder en el siguiente paso de la secuencia.	×	
10	El sistema garantiza que la ejecución de las operaciones críticas queda registradas por el usuario de forma contemporánea.	×	
11	Los registros de tiempo y fecha están sincronizados durante todas las acciones GxP.	×	
12	Los registros de tiempo y fecha no son alterables por el personal, desde la aplicación o sistema operativo.	×	
Firma electrónica y <i>Audit Trail</i>			
13	Dispone de las herramientas de <i>Audit Trail</i> o de mecanismos alternativos (ficheros, reportes...) para registrar las actividades de mantenimiento y uso del sistema: se mantiene usuario, fecha y hora de cada acción de entrada, tipo de acción (creación, modificación o borrado de registros electrónicos - métodos y resultados) y la justificación de la acción. Además, permite la identificación de cambios en parámetros críticos. Tras realizar un cambio, el sistema mantiene accesible el valor anterior al cambio.	×	
14	Los registros de <i>Audit Trail</i> satisfacen los mismos requisitos de protección y recuperabilidad que los registros electrónicos a los que corresponden.	×	
15	En el caso de firma electrónica, ésta incluye el nombre del firmante, fecha y hora de cuando se firmó y significado de la firma.	×	
16	En el caso de firma electrónica, ésta utiliza al menos dos componentes diferentes para la identificación, tal como código de identificación/usuario y contraseña.	×	
17	Se indica quién tiene acceso para ver los <i>Audit Trail</i> .		×
18	Se puede imprimir el <i>Audit Trail</i> desde la aplicación.	×	
19	El revisor del <i>Audit Trail</i> puede seleccionar un rango de datos.		×

20	El revisor del <i>Audit Trail</i> puede seleccionar una actividad específica de interés durante su revisión.	×	
21	Es factible incluir el <i>Audit Trail</i> con los resultados de datos.	×	
22	Las acciones del usuario quedan grabadas, en cuanto a hora y fecha.	×	
23	El <i>Audit Trail</i> graba la creación, modificación y eliminación de los registros.	×	
Copias verdaderas y copias de seguridad			
24	El sistema es capaz de generar “copias verdaderas”: copias completas y exactas de los registros (manteniendo el formato estático o dinámico del registro original, y sus meta-datos), legibles por personas o bien por medios electrónicos para efectuar inspecciones, revisión y copia de registros.	×	
25	Los registros electrónicos están protegidos mediante un sistema de back up para asegurar su recuperación exacta y rápida dentro del periodo de tiempo requerido por las regulaciones aplicables.	×	
26	El procedimiento de backup asegura la integridad de los datos durante todo el proceso.	×	

viii. Verificación de pruebas OQ de proveedor (OQ_PROV)

Al momento de instalar, el proveedor del sistema debe realizar pruebas propias de instalación y operación. Estas pruebas están guiadas por protocolos internos de su organización.

Se verificó que todas las pruebas realizadas por el proveedor estuvieran conformes con sus especificaciones. Adicionalmente a la calificación de la instalación del software, se realizó una calificación de operación del equipo debido a los años que llevaba no operativo.

Todos los resultados descritos en este punto fueron registrados en el reporte SQR (Anexo 3), y aprobado por un panel de aprobación que consta de representantes de los siguientes departamentos:

- Aseguramiento de la calidad.
- Desarrollo analítico – dueño del equipo.
- Control de calidad – usuarios.
- Informática.
- Proyectos y calificaciones.

V. Actualización y creación de SOPs

Como parte de la validación, fue necesario actualizar el SOP de uso del equipo con las nuevas características del software de control. Esta actualización incluyó:

- ✓ Revisión de *Audit Trail*: por el sistema de calidad de Synthon, se debe definir una frecuencia de la revisión de *Audit Trail* de datos, métodos y de sistema.
 - Datos y métodos: se revisan lote a lote mediante un formulario creado llamado “Revisión de Audit Trail Software UV-Vis ChemStation 8454” (Anexo 4). Esta revisión está diseñada para verificar en cada análisis el uso del método correcto, del guardado de los datos, la

existencia de firma electrónica, entre otros puntos. La verificación la realiza un analista distinto a quien ejecutó el análisis (revisión cruzada).

- Sistema: se revisa cada 6 meses mediante el formulario existente “Check List Audit Trail Nivel Sistema”. A nivel sistema se deja registro de usuarios creados, modificados o eliminados; existencia de usuarios genéricos, copias de seguridad durante el semestre, modificación de parámetros generales del sistema, entre otros.

- ✓ Firma Electrónica: se describió el procedimiento para firmar resultados generados. El software permite gestionar 3 niveles firmas:

Tabla 21: Niveles de firma electrónica.

Nivel de firma	Operador	Administrador
Firma 1: resultado generado	✓	✓
Firma 2: resultado revisado	✓	✓
Firma 3: resultado aprobado	X	✓

La firma 1 la debe ejecutar quien realizó el análisis. Luego, por revisión cruzada, un analista distinto debe revisar el resultado (firma 2). Esta firma está directamente relacionada con la revisión de *Audit Trail* del datos y métodos; quien revise el *Audit Trail*, firmará a la vez con nivel 2 en el software. Finalmente, la firma 3 la ejecuta un coordinador de área, jefe de departamento o persona designada, aprobando los

resultados. La información de la firma electrónica queda ligada al resultado en cuestión.

En el marco de construir una base sólida desde el inicio de operación de este software, se generó también un procedimiento de administración del sistema dirigido en su mayoría a jefaturas, coordinadores, líderes de proyecto y otros cargos relacionados. El objetivo de este procedimiento es definir por escrito todo lo relevante con la gestión de software: creación, modificación o eliminación de usuarios, copias de seguridad, política de seguridad, entre otros. Este procedimiento se adjunta en el Anexo 5 e incluye los siguientes puntos:

- ✓ Permisos y privilegios: se dejó registro de los dos niveles de usuarios existentes en el software, los cuales se muestran en la Tabla 21. Estos permisos vienen por defecto en el diseño del software, por lo que no son configurables ni editables.

Tabla 22: Descripción de permisos de cada rol de usuario.

Ítem	Administrador	Operador
Cargar método	✓	✓
Modificar parámetros de métodos	✓	X
Guardar método	✓	X

Realizar mediciones	✓	✓
Guardar resultados	✓	✓
Cargar resultados	✓	✓
Firmas resultados	✓	✓
Cambiar configuración del informe	✓	X

- ✓ La gestión de usuarios se realiza mediante Windows y el directorio activo del sistema. En otras palabras, la configuración de usuarios se realiza por fuera del software. Esto tiene implicancias en cuanto al registro de *Audit Trail*: si una acción no se realiza mediante la aplicación, ésta no queda registrada en el *Audit Trail*. Para mantener registro de estas actividades, se deja procedimentado que cualquier modificación de usuarios debe quedar escrito en la bitácora del equipo.

Con la creación de este procedimiento se busca independizar la información de un individuo particular. Hasta hace poco, las prácticas de administración de sistemas se manejaban de boca en boca, de administrador a administrador. Esto representa un riesgo inminente en la gestión de información: olvidos, errores al momento de dar instrucciones o posibilidad de que el administrador no se encontrara presente en momento de necesidad. Estos riesgos se ven aplacados por la existencia del procedimiento mencionado.

VI. Generación PQP

Debido a la existencia de un protocolo genérico de calificación de instalación y operación, fue necesario tratar la calificación de desempeño como una actividad independiente. Para esto se generó un protocolo de calificación de desempeño específico para el software objeto de validación, el cual se presenta en el Anexo 6.

Las pruebas están enfocadas en demostrar el correcto desempeño del software en condiciones rutinarias de análisis dentro del laboratorio. Éstas deben verificar en pasos separados que los requisitos del usuario se cumplan. Para asegurar la integridad de las pruebas, este documento debe ser revisado y aprobado por un panel aprobatorio antes de su ejecución.

Las pruebas consisten en evaluar todos los aspectos relevantes al momento de ejecutar un análisis relacionado a integridad de datos y funcionamiento de la aplicación. Los tests fueron creados de manera de ejecutarlos de forma secuencial, en paralelo con un análisis rutinario. El producto o metodología de análisis no fue definida, ya que, a diferencia de una calificación de desempeño de equipo, esta calificación contempla evaluar exclusivamente el funcionamiento y desempeño del software.

Cada test posee un formulario individual para registrar su procedimiento y resultados (*script*), que debe ser firmado de manera doble: ejecución y revisión por jefatura de área. En ella se describe la prueba a ejecutar, el objetivo, los criterios de aceptación y la metodología. A continuación, se describen los tests a realizar.

Tabla 23: Resumen pruebas a ejecutar en PQ del sistema.

<i>Nº de test</i>	<i>Prueba a ejecutar</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Criterios de aceptación</i>
1	Verificar las etapas previas a la calificación	Verificar que las etapas previas de calificación hayan sido resueltas conformes.	<ul style="list-style-type: none"> - Las etapas previas de calificación resultaron conformes. - Todas las no conformidades significativas (si existiesen) de etapas previas a esta calificación fueron resueltas.
2	Seguridad lógica	Verificar que el sistema está protegido contra accesos no autorizados y que el usuario tiene acceso al sistema de acuerdo a su perfil asignado.	<ul style="list-style-type: none"> - Las opciones de gestión de usuario funcionan correctamente. - El sistema no permite dos usuarios con el mismo ID. - Los usuarios acceden al sistema de acuerdo a su perfil asignado.
3	Auto verificación del sistema	Verificar el correcto desempeño en las operaciones auto verificación del sistema.	<ul style="list-style-type: none"> - La realización de la auto verificación del sistema cumple. - La auto verificación del sistema es guardada de forma correcta.
4	Gestión de métodos instrumentales	Verificar el correcto desempeño en las operaciones de administración para métodos instrumentales.	<ul style="list-style-type: none"> - El sistema posee herramientas de administración para creación de métodos instrumentales que funcionan correctamente. - El sistema registra en el Audit Trail las operaciones realizadas en el método instrumental. - La impresión del método es equivalente a la información registrada en el sistema.
5	Gestión de muestras	Verificar el correcto desempeño en las operaciones de gestión para el conjunto de muestras.	<ul style="list-style-type: none"> - El sistema guarda correctamente la secuencia asignada. - El sistema realiza las inyecciones en el orden establecido. - El sistema guarda correctamente los parámetros establecidos.
6	Adquisición de datos	Verificar el correcto desempeño en las operaciones de adquisición de datos.	<ul style="list-style-type: none"> - Las lecturas se realizan en el orden indicado en la secuencia. - El sistema establece las condiciones de adquisición según el método.

			<ul style="list-style-type: none"> - El sistema registra en la Audit Trail las operaciones de adquisición de datos. - El sistema y los instrumentos se comunican correctamente. - El reporte de los datos adquiridos se imprime de forma exitosa.
7	Firma electrónica	Verificar el correcto funcionamiento de la firma electrónica para aprobación de resultados.	<ul style="list-style-type: none"> - El sistema requiere combinación correcta de ID y contraseña para acceder al sistema. - La firma electrónica contiene nombre de usuario, fecha, hora y el significado de la firma. - El sistema no permite modificar los resultados una vez aprobados. - Los resultados mantienen su integridad luego de la firma electrónica.
8	Backup	Verificar el correcto desempeño de las operaciones de backup y recuperación.	<ul style="list-style-type: none"> - El backup de la data y las operaciones de recuperación han sido completadas satisfactoriamente. - Los datos no pueden ser modificados en el backup. - Los datos mantienen su integridad durante el proceso de backup y recuperación.

Luego de la ejecución de las pruebas, el correcto registro de éstas en los *scripts* y la revisión de la jefatura de área el protocolo solicita el informe de estos resultados mediante un reporte llamado PQR. En él se deben detallar:

- Descripción de las actividades completadas y sus resultados.
- Lista de las desviaciones detectadas y su estado.
- Conclusiones.

VII. Ejecución PQP y generación PQR

Una vez aprobado el protocolo de calificación de desempeño es posible comenzar con las actividades de calificación. Para esto, un analista del área repitió el análisis

de muestras de test de disolución de Erlotinib (EOB) de 25 mg para liberación, realizado previamente en un equipo validado.

De forma previa, fue necesario crear un usuario en el sistema con rol de operador para el analista encargado del análisis. Así mismo, se creó usuario a coordinador de área con rol de administrador para la gestión de métodos y secuencias.

Las pruebas fueron ejecutadas en paralelo al proceso del analista y coordinador, verificando in situ todas las variables requeridas. El resultado de estas pruebas se resume a continuación.

a. Verificación de las etapas anteriores

El primer requisito para ejecutar este protocolo es haber realizado de forma previa la calificación de instalación y operación mediante el SQP genérico para sistemas informáticos. Además, verificar que, de haberse presentado no conformidades o desvíos, éstas hayan sido resueltas.

En este caso particular, la etapa previa (SQR) no cuenta con no conformidades ni desvíos, por lo que este hecho se documenta y es posible continuar con el resto de las pruebas.

b. Seguridad lógica

Antes de ejecutar cualquier tipo de análisis en el software, se debe comprobar que los miembros de la lista de usuarios puedan ingresar correctamente a la aplicación y ejecutar las acciones que tienen permitidas según su rol. A la vez, se debe verificar que aquellos accesos denegados se cumplan de forma efectiva.

Por lo tanto, se verificó el correcto acceso de los usuarios operador y administrador creados, al mismo tiempo que se comprueba que tienen los privilegios acordes con el respectivo rol de usuario.

c. Auto verificación del sistema

El objetivo de este test es comprobar el correcto desempeño en las operaciones de auto verificación del sistema. Como fue descrito en el SOP de uso del equipo, previo a cualquier análisis se debe ejecutar un test interno del equipo, llamado auto verificación. En él, el espectrofotómetro mide de forma interna parámetros como ruido basal, ciertas longitudes de ondas con estándares internos, planitud de la línea base, entre otros, como se muestra en la Figura 13. La ejecución de esta verificación de forma diaria y previo a un análisis asegura que el espectrofotómetro se encuentra en condiciones de realizar determinaciones de calidad. De lo contrario, permite realizar un diagnóstico básico de lo que ocurre en el instrumento.

Test	Specification	Measured	Result
Filter and shutter test	< 500 msec	150 msec	Passed
Dark current test	0..12000 cts	6990..7191 cts	Passed
Min. intensity (190nm - 220nm)	> 1000 cts	18788 cts	Passed
Min. intensity (220nm - 350nm)	> 1700 cts	8345 cts	Passed
Min. intensity (350nm - 500nm)	> 740 cts	5522 cts	Passed
Min. intensity (500nm - 950nm)	> 930 cts	5183 cts	Passed
Min. intensity (950nm - 1100nm)	> 140 cts	349 cts	Passed
Wavelength at 486.0nm	485.5..486.5 nm	486.008 nm	Passed
Wavelength at 656.1nm	655.6..656.6 nm	656.129 nm	Passed
RMS Noise	< 0.0002	0.000086	Passed
RMS Baseline flatness	< 0.001	0.000288	Passed

Figura 13: Auto verificación del sistema aprobada.

Estos resultados se guardan en la base de datos del sistema, permitiendo que estén disponibles para consulta en cualquier etapa de su funcionamiento. El equipo pasa conforme todos los tests de la verificación interna, lo que permite proceder con el proceso de calificación.

d. Gestión de métodos instrumentales

Esta prueba tiene el objetivo de verificar el correcto desempeño del software en cuanto a las operaciones de administración de métodos instrumentales. Para esto, el

script requiere una serie de acciones en cuanto a un método según metodología del laboratorio:

1. Crear método: se crea método según metodología analítica validada para determinar porcentaje de disolución en comprimidos de EOB 25 mg con técnica espectrofotometría UV.
2. Guardar método: el método creado se guarda con nomenclatura establecida en SOP del equipo, en ruta designada en el mismo documento.
3. Modificar método: el mismo método creado en el punto 1 es ajustado con el objetivo de validar la modificación de métodos. Se cambia la longitud de onda de 352 nm a 350 nm, y se guarda como un archivo distinto para no sobrescribir la información previa.

Los cambios en los parámetros se conservan de manera exitosa. Todas estas acciones, además, quedan registradas en el Audit Trail del método.

e. Gestión de muestras

Utilizando la herramienta de gestión de muestras, este test pretende comprobar la correcta creación y almacenamiento de las tablas de muestras (Figura 14). Esta secuencia es la que permite poner en marcha el dispositivo auxiliar Automuestreador en un paso posterior.

Automation Table - 21K17 Tabla EOB 25 mg.A

Run From Line: To Line:

Insert Append Delete

#	Source	Sample Name	Action	Parameter
1	1	Medio disolucion	Measure Blank	
2	2	STD B	Measure Sample	
3	3	STD B	Measure Sample	
4	4	Vaso 1	Measure Sample	
5	5	Vaso 2	Measure Sample	
6	6	Vaso 3	Measure Sample	
7	7	Vaso 4	Measure Sample	
8	8	Vaso 5	Measure Sample	
9	9	Vaso 6	Measure Sample	
10	10	STD B	Measure Sample	
11	11	STD R	Measure Sample	

Ok Cancel

Figura 14: Tabla de muestras creada para PQ.

La tabla de muestras entrega las indicaciones al automuestreador para la adquisición de muestras: a qué posición de gradilla dirigirse (*source*) y cómo procesar la determinación (*action*).

El responsable de crear y gestionar las tablas de muestras es el coordinador de cada área (rol administrador en el software). Se verifica que la creación, nomenclatura, ruta y almacenamiento de las secuencias es gestionada y conservada de manera correcta.

f. Adquisición de datos

Este script pretende demostrar que el software es capaz de adquirir las determinaciones realizadas por el espectrofotómetro luego de realizar los pasos anteriores. Incluye verificar que el análisis se realiza de acuerdo al método elegido, y que las lecturas se guardan en orden correlativo con las inyecciones del Automuestreador según la secuencia establecida en la Figura 14. Como se muestra en la Figura 15, las lecturas están de acuerdo a la tabla de muestras y todos los datos fueron adquiridos.

De forma transversal, se verifica que las acciones realizadas se encuentren registradas en el Audit Trail de las muestras, y que sea posible imprimir los resultados adquiridos.

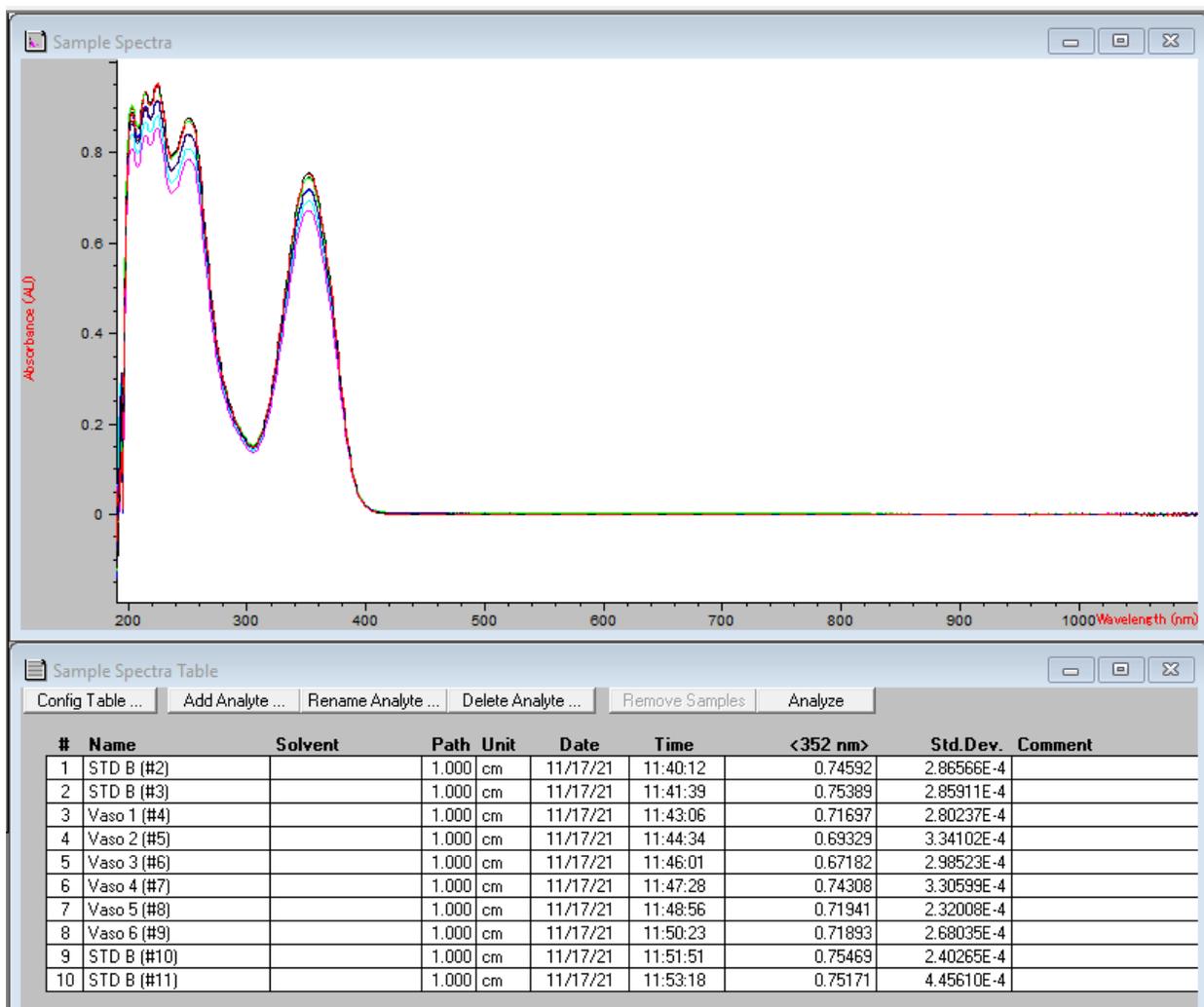


Figura 15: Resultados secuencia de muestras.

g. Firma electrónica

Luego de adquiridos los datos, el próximo paso lógico en la secuencia es verificar que la firma electrónica puede ser ejecutada en los resultados. Para esto, el script solicita probar la herramienta de firma electrónica, desafiando al mismo tiempo la habilidad del software de detectar errores en el ingreso de credenciales.

Time	Operator	Information	System Inf	Reason
11/17/2021 12:11:49 PM	Edzauld	Result changed. File name: \\CLSCLSYNTH081\Chem 1 - AGILENT TECHNOLOGIES, G1103B, MY17450005, A.06.56	Instrument 05, A.06.56	Se firman muestras de eob para PQ
11/17/2021 12:11:21 PM	Edzauld	Result saved by Edzauld	Instrument 1 - AGILENT TECHNOLOGIES, G1103B, MY1745005, A.06.56	
12/17/2021 3:38:25 PM	Mari	Result changed. File name: \\CLSCLSYNTH081\Chem 1 - AGILENT TECHNOLOGIES, G1103B, MY1745005, A.06.56	Instrument 17_12_2021	Prueba de Aprobación de muestra s.MRO
12/17/2021 3:34:51 PM	Mari	Result approved by Mari	Instrument 1 - AGILENT TECHNOLOGIES, G1103B, MY1745005, A.06.56	

Figura 16: Firmas ejecutadas en resultados de determinación.

La firma electrónica se muestra en el reporte con todos los elementos requeridos por CFR21 parte 11: nombre, fecha, hora y razón de firma.

h. Backup

Finalmente, es necesario verificar que el backup al final del día se realiza de forma correcta, completando el entorno de validación. De igual forma, el proceso de backup y recuperación debe asegurar la integridad de los datos.

Para esta prueba se cuenta con soporte del departamento de informática debido a que los datos generados se encuentran en un servidor de datos, administrado sólo por personal autorizado.

Una vez que los scripts son ejecutados y revisados por jefatura del área, se crea el reporte de la calificación de desempeño (PQR), adjunto en el Anexo 7. Este reporte debe ser aprobado por un panel con representantes del Departamento de Desarrollo, Aseguramiento de la Calidad, Informática y Calificaciones.

DISCUSIÓN

Comparando el trabajo realizado con el flujo de validación de la Figura 10, 11 y 12, se han desarrollado todas las actividades y documentos conducentes al proceso de validación del sistema ChemStation para espectrofotometría UV-Visible y la única etapa restante para finalizar estas gestiones es la aprobación del documento PQR por el panel del sistema de calidad. A la fecha de entrega de este documento, el reporte continúa en espera de aprobación, la cual depende de los procesos burocráticos propios del laboratorio y sus prioridades.

Otro punto de análisis es el hecho de que se haya separado la calificación en IQ/OQ y PQ. El esquema de validación indica que las tres etapas mencionadas deben coexistir en un mismo protocolo y reporte SQ. Sin embargo, el SQP integra sólo pruebas de instalación y operación.

Esto se definió así con el objetivo de facilitar el proceso de validación de sistemas; las pruebas que incluye el SQP genérico son requisitos transversales que cualquier sistema debe cumplir como mínimo para ser catalogado como CFR21 parte 11. Por otro lado, las pruebas de desempeño deben ser específicas para cada software, tomando en cuenta su funcionamiento, modo de adquisición y procesamiento de datos, frecuencia de uso, criticidad del sistema, entre otros.

También es necesario tomar en cuenta que el sistema de calidad estableció esta separación debido a que a no todos los softwares de categoría 3 se les aplica pruebas de desempeño; ésta depende del riesgo asociado, el área y los productos involucrados. Si bien este equipo pertenece al área de Desarrollo Analítico, debe estar validado para que, si fuese necesario, el área de Control de Calidad pudiera utilizarlo sin problemas.

La correcta instalación del software ChemStation llevó muchos meses e intentos de parte del proveedor. De forma final, se instaló a mediados de junio de 2021, habiendo comenzado con el proceso en noviembre de 2020. Esto sin contabilizar el tiempo desde su adquisición: septiembre de 2018. Todos los problemas asociados retrasaron la generación de los documentos necesarios para la validación del sistema.

Respecto al cumplimiento del software con CFR 21 parte 11, el dictamen final fue “Cumple”. Sin embargo, se encontraron algunas deficiencias en el diseño mismo del software, es decir, características que no se pueden modificar y que se tuvieron que manejar de forma externa. Cabe mencionar también que a la fecha el software y el equipo se encuentran obsoletos: no existen actualizaciones disponibles para mejorar estas falencias.

Dado que el equipo fue adquirido ya hace muchos años por Synthon CL, se tuvo que encontrar la forma de manejar las deficiencias existentes en cuanto a CFR 21 parte

11. Algunos ejemplos son:

- Copias de seguridad: el software no cuenta con una herramienta propia para realizar copias de seguridad. Sin embargo, gracias al departamento de IT, fue posible configurar una periodicidad adecuada de todos los archivos de la aplicación.
- *Audit Trail*: es cierto que la gestión de usuarios del sistema no contempla el acceso restringido al *Audit Trail* para ningún rol de usuario. No obstante, el acceso no significa la posibilidad de modificación o eliminación de los registros, por lo que la seguridad de éstos se mantiene intacta.

Así mismo, el revisor del *Audit Trail* no puede seleccionar un rango de datos. Por la forma en que el software fue desarrollado, los registros de *Audit Trail* están directamente relacionados con la actividad realizada. Su almacenamiento es modular; cada análisis tiene su *Audit Trail* correspondiente, y de esta forma se guarda el registro. Dentro de éstos no es

posible utilizar ningún filtro de búsqueda. El impacto de esta deficiencia recae en la simplicidad al momento de auditoría; tomará un tiempo más prolongado de lo esperado ubicar alguna actividad específica, pero esto no implica que el registro de esa acción no existe.

- Gestión de usuarios: la gestión de usuarios se hace a través de Windows, por lo que el software no es capaz de registrar el alta, baja ni modificación de usuarios. Esto afecta directamente al momento de auditorías y de realizar la revisión de *Audit Trail* de sistemas semestral, por lo que, para llevar un registro por escrito de estas gestiones, se debe utilizar la bitácora del equipo. Esta acción es aceptada por el departamento de Aseguramiento de la Calidad.

CONCLUSIONES

Las conclusiones derivadas de la ejecución de las actividades de validación para la implementación del sistema ChemStation para espectrofotometría UV-Visible se listan a continuación:

- ✓ La validación de los sistemas computarizados no puede ser pasada por alto. Con la creciente automatización de los procesos en la industria farmacéutica, se hace ineludible el asegurarse de que los sistemas automatizados cumplen con los estándares requeridos.

- ✓ Esta automatización representa una gran ventaja en términos de *Data Integrity*; mientras menos participación tenga un individuo en un proceso, menos son las posibilidades de cometer errores. Esto, considerando que el sistema está previamente validado.

- ✓ Los procedimientos correspondientes a uso y administración del equipo/software se encuentran aprobados por el panel de calidad y efectivos en el sistema documental de Synthon CL disponibles para su consulta. Además, el personal objetivo (analistas y coordinadores respectivamente) está debidamente entrenado en estos documentos.

- ✓ Las actividades de validación han sido completadas siguiendo un enfoque de validación prospectiva. La metodología utilizada asegura que el sistema ha sido implementado de acuerdo con el ciclo de vida definido en el Plan de Validación, y por lo tanto, cumple con los requerimientos y lineamientos de validación de sistemas computarizados. La documentación generada en cada etapa proporciona evidencia del ciclo de vida seguido.

- ✓ Los resultados obtenidos durante las etapas de pruebas aseguran que el sistema, en conjunto con su entorno, cumplen normativa CFR21 parte 11 y sus regulaciones aplicables, incluyendo *Data Integrity* y trazabilidad.

- ✓ Una vez aprobado el PQR, los resultados obtenidos de estas actividades permiten considerar al sistema ChemStation validado dentro de los límites de su uso previsto en Synthon CL en apoyo a las operaciones de análisis.

- ✓ La aprobación del reporte PQR representa la liberación definitiva del sistema ChemStation en un estado validado para las áreas de Desarrollo Analítico y Operaciones Analíticas, quedando como sistema auditable ante cualquier inspección, ya sea interna o externa.

GLOSARIO

Audit Trail: referido a un registro electrónico generado por un sistema computarizado que es seguro y cronológico, que reconstruye el curso de eventos relacionado a la creación, modificación o eliminación de datos. (Purdie, 2016)

Biométrico: es un método para verificar la identidad de un individuo basado en la medición de alguna característica física de la persona, o en la repetitividad de una acción, que es única y medible. Un ejemplo de esto es la huella dactilar. (CFR21 Part 11.3, 2021)

Hardware: equipamiento físico usado en el procesamiento, almacenamiento o transmisión de la data, opuesto a los programas. (IEEE, 1995)

Sistema computarizado: referido al conjunto de hardware, software, dispositivos periféricos, redes, infraestructura, personal y documentos asociados (manuales y procedimientos). (Purdie, 2016)

Firma electrónica: compilación de información de cualquier símbolo o serie de símbolos ejecutada, adoptada o autorizada por un individuo para ser vinculada legalmente a la firma en papel de la persona. (CFR21 Part 11.3, 2021)

Firmware: corresponde a un tipo de software firmemente integrado en un componente hardware. (IEEE, 1995)

Software: programa computacional, procedimientos y documentación asociada perteneciente a la operación de un sistema informático.

REFERENCIAS

- Agilent Technologies. (2011). *Agilent UV-Visible ChemStation for Spectroscopy—Rev. B.04.xx—Specifications*. <https://www.agilent.com/cs/library/specifications/public/5989-6972EN.pdf>
- Agilent Technologies. (2016). *Sistema de espectroscopía UV-Visible Agilent Cary 8454—Guía del usuario*. G1116-90004
- Ley N° 725, Decreto 3, (2011). <https://www.bcn.cl/leychile>
- Bruzzese, S. (2020). Best of JVT 2019. *Journal of Validation Technology*, 156.
- Carballo, J. A. (2009). Breve historia de la industria farmacéutica. *Odontólogo Moderno*, 6(65), 16.
- Center for Drug Evaluation and Research. (2021, June 2). *Pharmaceutical Quality Resources*. FDA; FDA. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/pharmaceutical-quality-resources>
- Commissioner, O. of the. (2020, June 11). *Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures—Scope and Application*. U.S. Food and Drug Administration; FDA. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>
- Daily, S. (2011, October). A Brief History of the FDA. *CRSToday*. <https://crstoday.com/articles/2011-oct/a-brief-history-of-the-fda/>
- DAUE, R. (2016, November 25). *EudraLex—EU Legislation* [Text]. Salud Pública - European Commission. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en
- DAUE, R. (2017, December 15). *EudraLex—Volume 4—Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* [Text]. Public Health - European Commission. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
- De La Torre, M. (2019a). *Data Integrity Trends in 483s and Warning Letters: Part 1*. <https://redica.com/pharma-medical-devices-data-integrity-breaking-down-keywords-and-citation-trends-from-the-fda/>
- De La Torre, M. (2019b). *Data Integrity Trends in 483s and Warning Letters: Part 3*. <https://redica.com/pharma-medical-devices-data-integrity-trends-in-483s-and-warning-letters-part-3/>

- European Medicines Agency. (2015). *ICH guideline Q9 on quality risk management*.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf
- Fairley, R. (2005). Software Risk Management. *IEE*, 22(3), 101.
- FDA. (2011). *Process Validation: General Principles and Practices*. 22.
 CFR21 part 11.3, (2021).
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11&showFR=1>
- CFR21 part 211.68 (b), (2021).
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=211.68>
- Gouveia, B. G., Rijo, P., Gonçalo, T. S., & Reis, C. P. (2015). Good manufacturing practices for medicinal products for human use. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 7(2), 87–96. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.154424>
- Gupta, N. V. (2013). A Review on applications of GAMP -5 in Pharmaceutical Industries. *International Journal of Drug Development and Research*, 5, 4–16.
- Huber, L. (2007). 21 CFR Part 11: Past, present, future. *Journal of GXP Compliance*, 12(1), 22–38.
- ICH. (2021). *Overview Of ICH*. https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-06/OverviewOfICH_2021_0614_0.pdf
- IEC 60812. (2006). *Analysis techniques for system reliability – Procedure for failure mode and effects analysis (FMEA)*. International Standard.
https://webstore.iec.ch/preview/info_iec60812%7Bed2.0%7Den_d.pdf
- IEEE. (1995). IEEE Standard Glossary of Computer Hardware Terminology. *IEEE Std 610.10-1994*, i-. <https://doi.org/10.1109/IEEESTD.1995.79522>
- Instituto de Salud Pública. (2010). *Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos, Capítulo Validación*.
https://www.ispch.cl/sites/default/files/u24/Guia_Validacion_GMP.pdf
- International Society for Pharmaceutical Engineering. (2008). *GAMP 5: A Risk-based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*. International Society for Pharmaceutical Engineering.

- Lopez, O. (2019, November). Annex 11 and 21 CFR Part 11 and Comparisons for International Compliance. *MasterControl*. <https://www.mastercontrol.com/resource-center/documents/annex-11-and-21-cfr-part-11-comparisons-for-international-compliance>
- Martin, K. C., & Arthur, D. (2008). GAMP 5 Quality Risk Management Approach. *Pharmaceutical Engineering*, 28(3), 7.
- McDowall, R. D. (2010). Understanding and Interpreting the GAMP 5 Life Cycle Models for Software. *Spectroscopy Online*, 0. <https://www.spectroscopyonline.com/view/understanding-and-interpreting-gamp-5-life-cycle-models-software>
- McDowall, R. D. (2015). *Review and Critique of the MRHA Data Integrity Guidance for Industry—Part 1: Overview*. 24.
- McDowall, R. D. (2018). *Data Integrity and Data Governance: Practical Implementation in Regulated Laboratories*. Royal Society of Chemistry.
- Medicines and Healthcare Products Regulation Agency. (2018). *MHRA "GxP Data Integrity Guidance and Definitions*. 21.
- EU Regulation No 910/2014, 1999/93/EC (2014). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0910&from=EN#d1e2373-73-1>
- ORA, O. of R. A. (2020). FDA Form 483 Frequently Asked Questions. *FDA*. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/fda-form-483-frequently-asked-questions>
- Pérez Peña, J. L., & Jiménez Rodríguez, D. (2014). El discreto encanto de los medicamentos. *Revista Cubana de Salud Pública*, 40(4), 349–360.
- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. (2017). *History, PIC/S*. <https://picscheme.org/en/history>
- PIC/S. (2007). *PIC/S Guidance Good Practices for Computerized Systems in Regulated "GxP" Environments*. <https://picscheme.org/docview/3444>
- PIC/s. (2020). *Publications*. PIC Scheme. <https://picscheme.org/en/publications>
- Purdie, F. P. (2016). *Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry*. 13.
- Radack, S. M. (1991). *American National Standard for Information Systems—Dictionary for Information Systems*.

- RAE. (2005). *Software | Diccionario panhispánico de dudas*. «Diccionario panhispánico de dudas». <https://www.rae.es/dpd/software>
- Rattan, A. K. (2018). Data Integrity: History, Issues, and Remediation of Issues. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 72(2), 105–116. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2017.007765>
- Ríos, M. S., & Badilla, C. (2016). *Validación de procesos*. Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia. <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Validaci%C3%B3n%20de%20procesos%20productivos%20%28MSR%20y%20CBM%29.pdf>
- Scherer, F. M. (2000). Chapter 25 The pharmaceutical industry. In *Handbook of Health Economics* (Vol. 1, pp. 1297–1336). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1574-0064\(00\)80038-4](https://doi.org/10.1016/S1574-0064(00)80038-4)
- Schiniapp, S. J. (2020). ALCOA+ and Data Integrity. *Pharmaceutical Technology*, 2020, 10–13.
- Segen's Medical Dictionary. (2011). *Data integrity | Definition of Data Integrity*. <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/data+integrity>
- Sion, W. (2018, June). *GAMP 5: Ten Years On*. ISPE | International Society for Pharmaceutical Engineering. <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/may-june-2018/gamp-5-ten-years>
- Smallwood, R. F. (2013). *Managing Electronic Records: Methods, Best Practices, and Technologies*. John Wiley & Sons.
- Smith, P. (2014). Data Integrity in the Analytical Laboratory. *Pharmaceutical Technology*, 38(5). <https://www.pharmtech.com/view/data-integrity-analytical-laboratory>
- Stamatis, D. H. (2003). *Failure Mode and Effect Analysis: FMEA from Theory to Execution*. Quality Press.
- Steiborn, L. (2011). *EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 11: Computerised Systems*. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf
- Stoneburner, G. (2001, Diciembre). Underlying Technical Models for Information Technology Security. 800, 33. <https://nvlpubs.nist.gov/nistpubs/legacy/sp/nistspecialpublication800-33.pdf>

- Synthon. (2020). *Synthon's history*. Synthon. <https://www.synthon.com/about-synthon/history>
- Techopedia. (2020, Agosto). *What is Data Integrity in Databases? - Definition from Techopedia*. Techopedia.Com. <http://www.techopedia.com/definition/811/data-integrity-databases>
- U.S. Department of Health and Human Services. (2003). *Guidance for Industry—Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures—Scope and Application*. 12.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2006). *Guidance for Industry, Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations*. <https://www.fda.gov/media/71023/download>
- U.S. Food and Drug Administration. (2020, November). *CFR - Code of Federal Regulations Title 21*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>
- U.S. Government Publishing Office. (2017, March 9). *Code of Federal Regulations*. Govinfo.Gov. <https://www.govinfo.gov/help/cfr>
- Woodcock, J. (2004). The concept of pharmaceutical quality. *American Pharmaceutical Review*, 7, 10–15.
- World Health Organization. (2008). WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 50(3), 144–144. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652008000300013>
- World Health Organization. (2020). *Guideline on data integrity*. QAS/19.819/Rev.1. <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/current-projects/qas19-819-rev1-guideline-on-data-integrity.pdf>
- World Health Organization. (2021). *Medicines: Good manufacturing practices*. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/medicines-good-manufacturing-processes>

ANEXOS

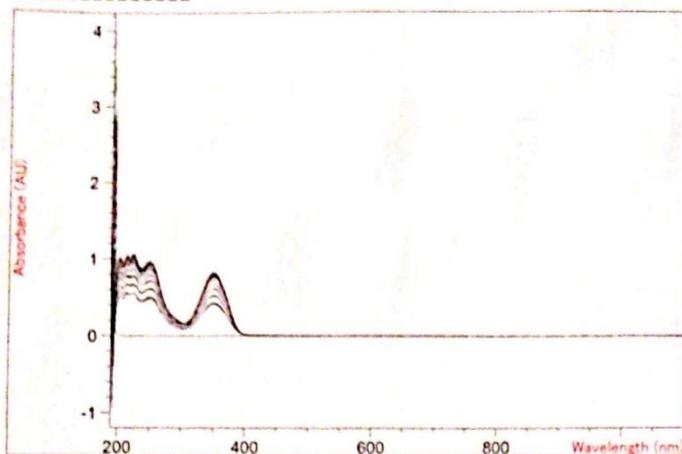
Anexo 1: Reportes resumen de test de disolución EOB 25 mg.

Hardcopy view

Date 11/15/2021 Time 08:12:08

Page 1 of 4

Sample Spectra



Sample Spectra Table

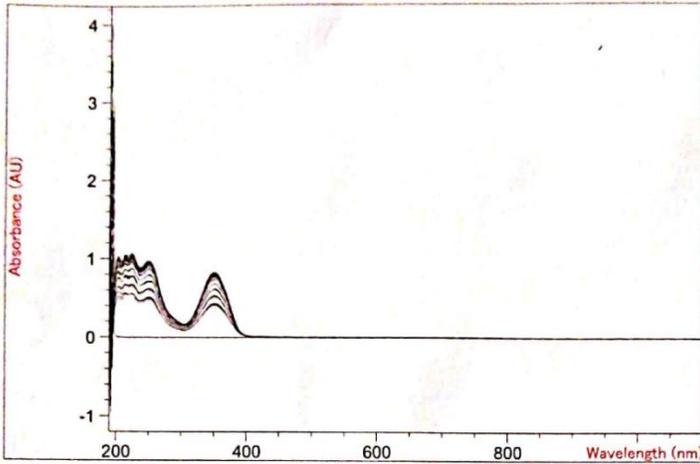
#	Name	Dilut. Factor	Solvent	Path Unit
1	Blanco (#1)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
2	STD B 1 (#2)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
3	STD B 2 (#3)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
4	STD B 3 (#4)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
5	STD B 4 (#5)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
6	STD B 5 (#6)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
7	STD B 6 (#7)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
8	5MINVASO1 (#8)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
9	5MINVASO2 (#9)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
10	5MINVASO3 (#10)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
11	5MINVASO4 (#11)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
12	5MINVASO5 (#12)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
13	5MINVASO6 (#13)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
14	10MINVASO1 (#14)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
15	10MINVASO2 (#15)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
16	10MINVASO3 (#16)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
17	10MINVASO4 (#17)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
18	10MINVASO5 (#18)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
19	10MINVASO6 (#19)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
20	15MINVASO1 (#20)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
21	15MINVASO2 (#21)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
22	15MINVASO3 (#22)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
23	15MINVASO4 (#23)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
24	15MINVASO5 (#24)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
25	15MINVASO6 (#25)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
26	20MINVASO1 (#26)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
27	20MINVASO2 (#27)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm
28	20MINVASO3 (#28)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000 cm

#	Name	Dilut. Factor	Solvent	Path	Unit
29	20MINVASO4 (#29)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
30	20MINVASO5 (#30)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
31	20MINVASO6 (#31)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
32	30MINVASO1 (#32)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
33	30MINVASO2 (#33)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
34	30MINVASO3 (#34)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
35	30MINVASO4 (#35)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
36	30MINVASO5 (#36)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
37	30MINVASO6 (#37)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
38	45MINVASO1 (#38)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
39	45MINVASO2 (#39)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
40	45MINVASO3 (#40)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
41	45MINVASO4 (#41)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
42	45MINVASO5 (#42)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
43	45MINVASO6 (#43)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
44	60MINVASO1 (#44)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
45	60MINVASO2 (#45)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
46	60MINVASO3 (#46)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
47	60MINVASO4 (#47)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
48	60MINVASO5 (#48)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
49	60MINVASO6 (#49)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
50	ITMINVASO1 (#50)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
51	ITMINVASO2 (#51)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
52	ITMINVASO3 (#52)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
53	ITMINVASO4 (#53)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
54	ITMINVASO5 (#54)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
55	ITMINVASO6 (#55)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
56	STD B 7 (#56)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm
57	STD B 8 (#57)	1.00000	MEDIO DISOLUCIÓN	1.000	cm

#	Name	Date	Time	Operator
1	Blanco (#1)	7/2/21	12:02:45	
2	STD B 1 (#2)	7/2/21	12:04:13	
3	STD B 2 (#3)	7/2/21	12:05:42	
4	STD B 3 (#4)	7/2/21	12:07:10	
5	STD B 4 (#5)	7/2/21	12:08:39	
6	STD B 5 (#6)	7/2/21	12:10:07	
7	STD B 6 (#7)	7/2/21	12:11:35	
8	5MINVASO1 (#8)	7/2/21	12:13:04	
9	5MINVASO2 (#9)	7/2/21	12:14:32	
10	5MINVASO3 (#10)	7/2/21	12:16:01	
11	5MINVASO4 (#11)	7/2/21	12:17:29	
12	5MINVASO5 (#12)	7/2/21	12:18:58	
13	5MINVASO6 (#13)	7/2/21	12:20:26	
14	10MINVASO1 (#14)	7/2/21	12:21:55	
15	10MINVASO2 (#15)	7/2/21	12:23:24	
16	10MINVASO3 (#16)	7/2/21	12:24:53	
17	10MINVASO4 (#17)	7/2/21	12:26:21	
18	10MINVASO5 (#18)	7/2/21	12:27:50	
19	10MINVASO6 (#19)	7/2/21	12:29:19	
20	15MINVASO1 (#20)	7/2/21	12:30:48	

#	Name	Date	Time	Operator
21	15MINVASO2 (#21)	7/2/21	12:32:17	
22	15MINVASO3 (#22)	7/2/21	12:33:47	
23	15MINVASO4 (#23)	7/2/21	12:35:15	
24	15MINVASO5 (#24)	7/2/21	12:36:44	
25	15MINVASO6 (#25)	7/2/21	12:38:13	
26	20MINVASO1 (#26)	7/2/21	12:39:42	
27	20MINVASO2 (#27)	7/2/21	12:41:12	
28	20MINVASO3 (#28)	7/2/21	12:42:41	
29	20MINVASO4 (#29)	7/2/21	12:44:10	
30	20MINVASO5 (#30)	7/2/21	12:45:39	
31	20MINVASO6 (#31)	7/2/21	12:47:09	
32	30MINVASO1 (#32)	7/2/21	12:48:38	
33	30MINVASO2 (#33)	7/2/21	12:50:06	
34	30MINVASO3 (#34)	7/2/21	12:51:36	
35	30MINVASO4 (#35)	7/2/21	12:53:05	
36	30MINVASO5 (#36)	7/2/21	12:54:35	
37	30MINVASO6 (#37)	7/2/21	12:56:04	
38	45MINVASO1 (#38)	7/2/21	12:57:33	
39	45MINVASO2 (#39)	7/2/21	12:59:02	
40	45MINVASO3 (#40)	7/2/21	13:00:31	
41	45MINVASO4 (#41)	7/2/21	13:02:01	
42	45MINVASO5 (#42)	7/2/21	13:03:30	
43	45MINVASO6 (#43)	7/2/21	13:05:00	
44	60MINVASO1 (#44)	7/2/21	13:06:30	
45	60MINVASO2 (#45)	7/2/21	13:07:59	
46	60MINVASO3 (#46)	7/2/21	13:09:29	
47	60MINVASO4 (#47)	7/2/21	13:10:59	
48	60MINVASO5 (#48)	7/2/21	13:12:28	
49	60MINVASO6 (#49)	7/2/21	13:13:57	
50	ITMINVASO1 (#50)	7/2/21	13:15:27	
51	ITMINVASO2 (#51)	7/2/21	13:16:57	
52	ITMINVASO3 (#52)	7/2/21	13:18:26	
53	ITMINVASO4 (#53)	7/2/21	13:19:57	
54	ITMINVASO5 (#54)	7/2/21	13:21:26	
55	ITMINVASO6 (#55)	7/2/21	13:22:56	
56	STD B 7 (#56)	7/2/21	13:24:26	
57	STD B 8 (#57)	7/2/21	13:25:55	

Processed Sample Spectra



Wavelength Results

#Sample	<352 nm>	Std.Dev.	#Sample	<352 nm>	Std.Dev.
1	-8.5640E-4	4.55773E-4	29	0.66258	4.37760E-
2	0.76426	3.50267E-4	30	0.67537	3.44201E-
3	0.76692	3.07273E-4	31	0.67389	3.07006E-
4	0.76780	3.45204E-4	32	0.74168	1.98584E-
5	0.76763	3.57372E-4	33	0.74398	2.93143E-
6	0.76788	3.43783E-4	34	0.74407	3.54705E-
7	0.76699	3.22754E-4	35	0.72627	2.89810E-
8	0.41251	3.42686E-4	36	0.74789	2.38094E-
9	0.42853	3.67975E-4	37	0.73490	2.67675E-
10	0.42479	3.85435E-4	38	0.77829	2.57421E-
11	0.43284	2.61710E-4	39	0.78590	3.20605E-
12	0.40283	4.07280E-4	40	0.76502	3.22607E-
13	0.43229	3.63789E-4	41	0.79787	4.04457E-
14	0.52115	2.26119E-4	42	0.78753	2.26646E-
15	0.52646	3.39562E-4	43	0.77670	2.57605E-
16	0.52115	3.01011E-4	44	0.78961	2.10414E-
17	0.52411	2.55755E-4	45	0.80159	3.12921E-
18	0.50465	2.28723E-4	46	0.80559	2.86229E-
19	0.52825	3.51874E-4	47	0.78317	3.54028E-
20	0.61695	3.51967E-4	48	0.81528	3.75733E-
21	0.61530	3.35514E-4	49	0.79333	3.41985E-
22	0.61194	2.41183E-4	50	0.78816	2.88704E-
23	0.59973	3.38150E-4	51	0.79561	3.30225E-
24	0.61360	2.64579E-4	52	0.80614	4.29911E-
25	0.60422	3.21438E-4	53	0.81002	2.97406E-
26	0.67621	2.62085E-4	54	0.82596	2.98815E-
27	0.67830	2.71668E-4	55	0.79837	2.38929E-
28	0.67677	2.94221E-4	56	0.76814	3.33906E-

Hardcopy view

Date 11/15/2021 Time 14:22:03

Page 2 of 2

#Sample	<352 nm>	Std.Dev.
57	0.76920	3.42001E-4

*** End Hardcopy view ***

Anexo 2: Reporte de calificación de operación y desempeño del equipo.

Reporte de Calificación de Operación y Desempeño
(OQ/PQ) Espectrofotómetro UV-Visible Agilent 8454
Código [REDACTED]

Author(s): Paola Fuenzalida

Document number (version): [REDACTED]

Page 1 of 16

Reporte de Calificación de Operación y Desempeño
(OQ/PQ) Espectrofotómetro UV-Visible Agilent 8454
Código [REDACTED]

Índice

1	Histórico de cambios	3
2	Objetivo	4
3	Alcance	4
4	Descripción	4
5	Test realizados	6
6	Resultados	7
6.1	Test N°1: Verificación de etapas previas a la calificación	7
6.2	Test N°2: Verificar la secuencia de encendido-apagado	7
6.3	Test N°3: Verificar el funcionamiento de panel de control y del equipo	8
6.4	Test N°4: Verificación de los procedimientos operativos estándar (SOP) y programas	9
6.5	Test N°5: Verificación de los test OQ realizados por el proveedor	9
7	Reporte de Proveedor	11
8	Desviaciones	16
9	Observaciones	16
10	Conclusión	16
11	Anexos	16

1 Histórico de cambios

<i>Versión</i>	<i>Motivos</i>
1.0	Primera versión.
2.0	En el punto 4 "Descripción", se incorpora información sobre el computador. Se corrigen también números de serie de UV, autosampler y bomba sipper. Se cambia formato de tabla. En el punto 6 "Resultados" se actualizan las fechas de ejecución y resultados de los test. En el punto 7 "Reporte de proveedor" se actualiza reporte. En el punto 8 "Observaciones" se agrega nueva observación de acuerdo a la presente calificación.

2 Objetivo

El objetivo del siguiente reporte de calificación es documentar los resultados obtenidos durante la ejecución del Protocolo de Operación y Desempeño (OQ/PQ) [REDACTED]

3 Alcance

El presente reporte tiene el alcance sobre el Espectrofotómetro UV-Visible Agilent 8454, código [REDACTED], ubicado en el Departamento de Operaciones Analíticas de Synthon Chile Ltda.

4 Descripción

Tabla 1: Descripción de componentes del sistema.

<i>Equipo</i>	<i>Serie</i>	<i>Modelo</i>	<i>Marca</i>
Espectrofotómetro UV-Vis	[REDACTED]	8454	Agilent Technologies
Autosampler	[REDACTED]	G1811A	
Bomba Sipper	[REDACTED]	IFS/89052-60004	
Computador	[REDACTED]	Optiplex 7010	Dell



Figura 1: Espectrofotómetro UV-Visible, código [REDACTED]

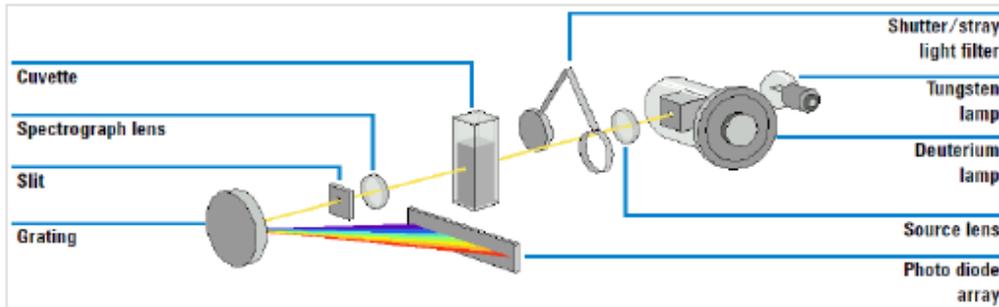


Figura 2: Sistema óptico de Espectrofotómetro UV-Vis Agilent 8454.

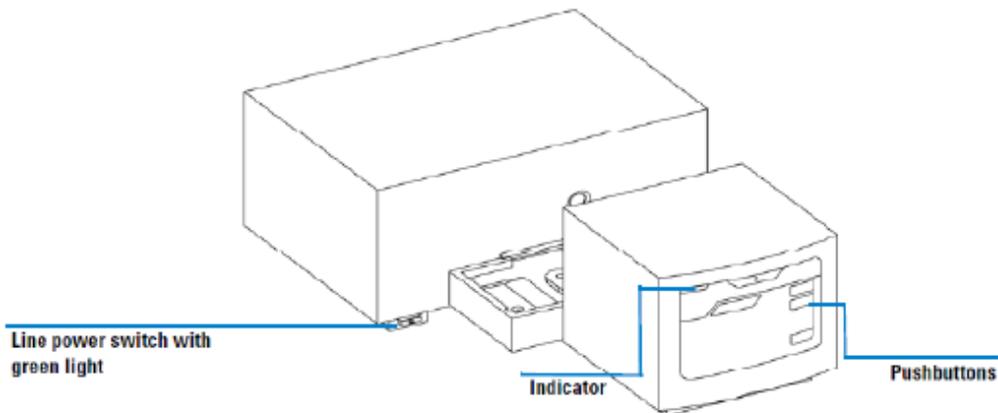


Figura 3: Esquema Espectrofotómetro UV-Vis Agilent 8454.

5 Test realizados

En los siguientes apartados se describen los test que se realizarán para verificar el cumplimiento de la Calificación de Operación y Desempeño del equipo y sus respectivos objetivos.

Tabla 2: Descripción de test a realizar.

<i>Nº de test</i>	<i>Nombre del test</i>	<i>Objetivo del test</i>
1	Verificar las etapas previas de calificación.	Comprobar que la calificación de Instalación (IQ) ha resultado conforme, verificando que todas las no conformidades significativas, si las hubiese, hayan sido resueltas.
2	Verificar la secuencia de encendido-apagado.	Verificar que la secuencia de encendido y apagado sea la correcta.
3	Verificar el funcionamiento del panel de control y del equipo.	Verificar que todos los componentes del panel de control y del equipo funcionen correctamente.
4	Verificación de los Procedimientos Operativos Estándar (SOP) y programas.	Comprobar que se dispone de procedimientos operativos estándar relativos a la operación, mantenimiento y limpieza; verificar que el equipo cuenta con un Logbook; verificación de los instrumentos utilizados en las pruebas, contando con su calibración respectiva; y que el equipo esté incluido en un programa de mantenimiento preventivo.
5	Verificar los test realizados por el proveedor.	Comprobar que todos los test de operación y desempeño realizados por parte del proveedor cumplan con las especificaciones del test.

6 Resultados

En los siguientes apartados se describen los Test que se realizaron para verificar el cumplimiento del protocolo mencionado.

Tabla 3: Resumen resultados de cada test.

<i>Nº de test</i>	<i>Nombre del test</i>	<i>Planillas de Verificaciones</i>	<i>Cumple/No cumple</i>	<i>Fecha de realización</i>
1	Verificación de etapas previas a la calificación.	OQ_VERIF	Cumple	26/07/2021
2	Verificar de la secuencia encendido-apagado.	OQ_FUN	Cumple	26/07/2021
3	Verificar el funcionamiento del panel de control y software del equipo.	OQ_CONT	Cumple	26/07/2021
4	Verificación de los Procedimientos Operativos Estándar (SOP), capacitaciones y programas.	OQ_SOP	Cumple	26/07/2021
5	Verificar los test OQ y PQ realizados por el proveedor.	Form.CL01.75904	Cumple	26/07/2021

6.1 Test N°1: Verificación de etapas previas a la calificación

Se constató que en las etapas anteriores (IQ) no existiera no conformidades, cumpliendo con todas las pruebas y requerimientos realizados.

- > [REDACTED]
- > [REDACTED]

6.2 Test N°2: Verificar la secuencia de encendido-apagado

Se cumple con la acción de encender y apagar el equipo respondiendo de forma optima incluso despues de la simulación de caída de tensión.

6.3 Test N°3: Verificar el funcionamiento de panel de control y del equipo

Se comprueba que las funciones del panel de control descritas en el manual de usuario son las indicadas por el proveedor incluyendo las funciones principales y secundarias.

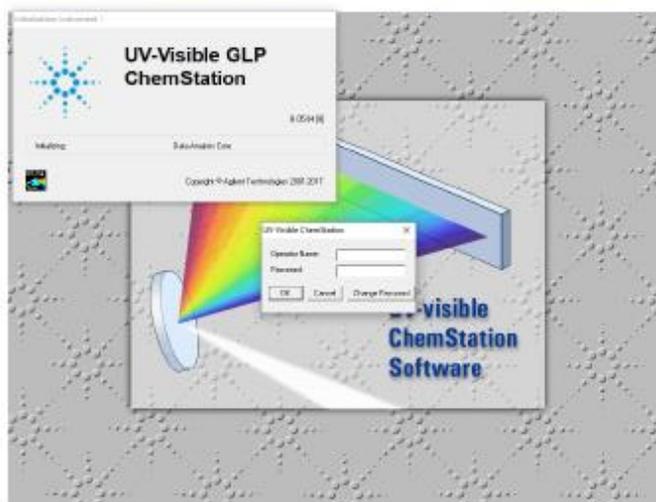


Figura 4: Pestaña de acceso al programa de UV-VIS Agilent 8454.

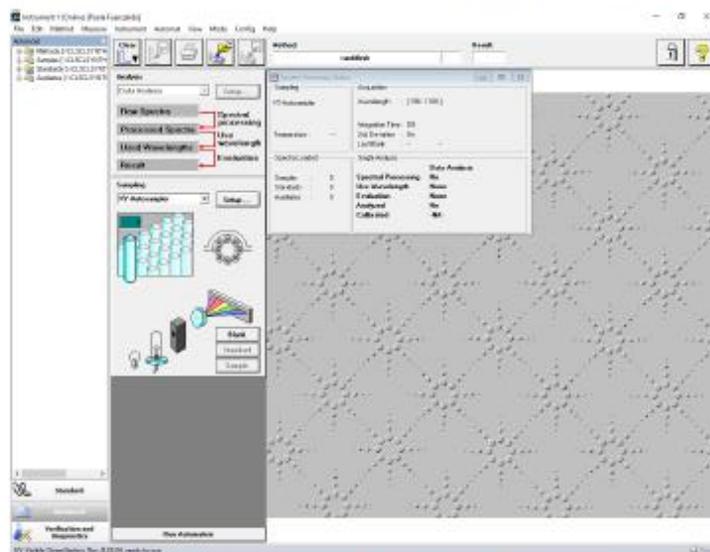


Figura 5: Pantalla principal software de equipo.

Reporte de Calificación de Operación y Desempeño
(OQ/PQ) Espectrofotómetro UV-Visible Agilent 8454
Código [REDACTED]

6.4 Test N°4: Verificación de los procedimientos operativos estándar (SOP) y programas

Se evidenció que se dispone de los procedimientos operativos estándar a los cuales se hace referencia en la planilla del test. De igual manera se verifica que los procedimientos se encuentran completos y actualizados.

Se confirma que el equipo se encuentra dentro del programa preventivo de mantención y calibración. [REDACTED]. Se revisa y constata que los logbook están disponibles y actualizados.

Tabla 4: Resumen de verificación de SOPs y programas.

<i>Descripción SOP</i>	<i>Código</i>	<i>Cumple/No Cumple</i>
Procedimiento de Operación de equipo.	[REDACTED]	Cumple
Registro de capacitación del Procedimiento de Operación de equipo.	Informe ISOTrain	Cumple
Procedimiento de Limpieza del equipo.	[REDACTED]	Cumple
Registro de capacitación de Limpieza del equipo.	Informe ISOTrain	Cumple
Procedimiento de Mantenimiento del equipo.	[REDACTED]	Cumple
Registro de capacitación de Mantenimiento del equipo.	Informe ISOTrain	Cumple
Están disponibles los Logbook del equipo.	[REDACTED]	Cumple
El equipo se encuentra en un plan de mantenimiento preventivo.	[REDACTED]	Cumple

6.5 Test N°5: Verificación de los test OQ realizados por el proveedor

Tabla 5: Resumen verificación de test OQ proveedor.

<i>Descripción</i>	<i>Observación</i>	<i>Cumple/No Cumple</i>
Exactitud de la longitud de onda y reproducibilidad (holmium oxide)	Ver página 18, 19 y 20 de 37 del informe del proveedor.	Cumple
Exactitud de la longitud de onda y reproducibilidad (líneas de emisión de deuterio)	Ver página 21 de 37 del informe del proveedor.	Cumple

Reporte de Calificación de Operación y Desempeño
(OQ/PQ) Espectrofotómetro UV-Visible Agilent 8454
Código [REDACTED]

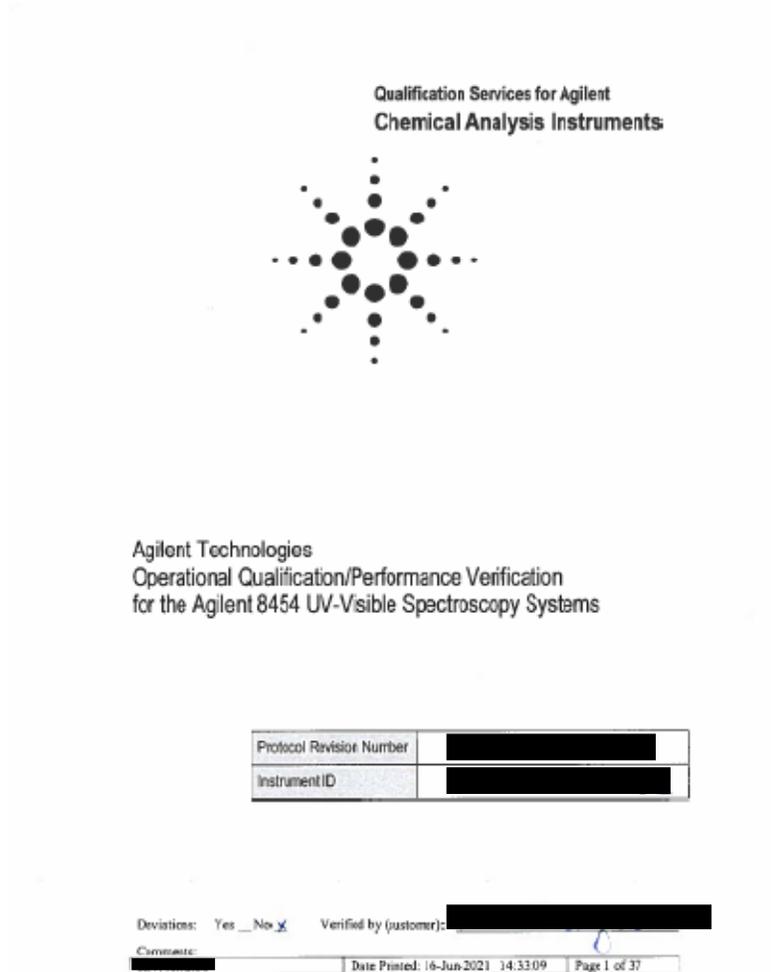
Exactitud fotométrica (potassium dichromate)	Ver página 22 y 23 de 37 del informe del proveedor.	Cumple
Luz difusa (Straylight KCl a 200 nm)	Ver página 24 y 25 de 37 del informe del proveedor.	Cumple
Luz difusa (Straylight NaI a 220 nm)	Ver página 26 y 27 de 37 del informe del proveedor.	Cumple
Luz difusa (Straylight NaNO ₂ a 340 nm)	Ver página 28 y 29 de 37 del informe del proveedor.	Cumple
Resolución (toluene in hexane)	Ver página 30 y 31 de 37 del informe del proveedor	Cumple
Ruido fotométrico	Ver página 32 de 37 del informe del proveedor.	Cumple
Nivel de deriva de la línea base (baseline flatness)	Ver página 33 de 37 del informe del proveedor .	Cumple
Estabilidad fotométrica	Ver página 34 de 37 del informe del proveedor.	Cumple

Nota: Los test de la tabla 5 se presentan de acuerdo con el reporte del proveedor.

Reporte de Calificación de Operación y Desempeño
(OQ/PQ) Espectrofotómetro UV-Visible Agilent 8454
Código [REDACTED]

7 **Reporte de Proveedor**

Se adjunta portada, índice y aprobación de protocolo.



8 Desviaciones

No se registran desviaciones asociadas a este Reporte de Calificación de Operación y Desempeño.

9 Observaciones

Se genera el presente reporte de Calificación de Operación y Desempeño para documentar el proceso de calificación inicial del equipo, realizada en conjunto con calificación de instalación y operación del software. A la fecha no ha estado operativo (no ha sido utilizado en ninguna actividad), por lo que todos los procedimientos se están realizando aún con el representante de la marca (Arquimed). Posterior a la puesta en marcha, las calificaciones y mantenciones posteriores se deberán realizar con el proveedor calificado.

10 Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente Reporte de Calificación de Operación y Desempeño (OQ-PQ) código [REDACTED], son adecuados para considerar que la operación y rendimiento del Espectrofotómetro UV-Visible Agilent 8454, código [REDACTED], CUMPLE con los requerimientos definidos por Synthon Chile Ltda.

11 Anexos

Se adjuntan planillas de verificación y documentación asociada.

Anexo 3: Reporte de Calificación de Sistema

Reporte de Calificación de Sistema (SQR) Software
ChemStation para UV-Vis B.05.04 Código [REDACTED]

Author(s): Marisol Vergara/Paola Fuenzalida

Document number (version): [REDACTED]

Page 1 of 24

Tabla de Contenidos

1	Histórico de Cambios	3
2	Objetivo	4
3	Alcance	4
4	Descripción	4
5	Test realizados	4
6	Resultados	6
6.1	Caracterización de los componentes principales de hardware y software (IQ_HSW)	8
6.2	Identificación y disponibilidad de documentación (IQ_DOC)	8
6.3	Disponibilidad de elementos que aseguren la reinstalación del software (IQ_REI)	8
6.4	Existencia de un entorno de procedimientos que asegure su mantenimiento y control (IQ_SOP)	9
6.5	Instalación correcta del software (IQ_INST)	9
6.6	Seguridad y accesos al sistema (OQ_SEG)	9
6.7	Comunicación con equipos (OQ_COMU).	10
6.8	Capacidad de cálculo (OQ_CALC)	10
6.9	Impresión de resultados (OQ_IMP)	10
6.10	Transferencia y recuperación de datos (OQ_TRANSREC)	10
6.11	Copias de seguridad (OQ_BACK)	10
6.12	Cumplimiento 21CFR Part11 (OQ_21CFR)	10
6.13	Verificación de pruebas OQ de proveedor (OQ_PROV)	11
7	Desviaciones	24
8	Observaciones	24
9	Conclusión	24
10	Anexos	24

1 **Histórico de Cambios**

<i>Versión</i>	<i>Motivo</i>
1.0	Primera versión.

2 Objetivo

El propósito de este documento es resumir los resultados y conclusiones obtenidas después de la ejecución de las actividades de Calificación de Instalación y Operación del Software ChemStation B.05.04 para espectroscopía UV-Vis que controla espectrofotómetros Agilent Cary 8454.

Esta etapa ha sido completada de acuerdo a lo establecido en [REDACTED] "Protocolo de Calificación de la Instalación (IQ) y Calificación Operacional (OQ) Aplicaciones que controlan equipos analíticos".

3 Alcance

El presente reporte tiene el alcance sobre el Software ChemStation versión B.05.04 que maneja el espectrofotómetro Agilent Cary 8454 [REDACTED] ubicado en la sala [REDACTED] en el laboratorio de Operaciones Analíticas de Synthron Chile Ltda.

4 Descripción

La aplicación instalada y objeto de validación reúne las siguientes características:

- Está instalada en una estación de trabajo, consistentemente en un ordenador tipo PC.
- Está conectada a un espectrofotómetro UV-Vis, de forma que permite su control.
- Éste, a su vez, está conectado a un muestreador (XY Autosampler) y a una bomba peristáltica para permitir muestreo automático. Esto también es controlado por ChemStation.
- Permite la adquisición de datos que el equipo genera, ubicándolos y respaldándolos en un servidor (Z:\[REDACTED]).
- El acceso al software está controlado por una combinación usuario/contraseña.
- Adquiere la información de usuarios de Windows, desde el servidor de cuentas de dominio Z:\[REDACTED].
- Gestiona los usuarios, permitiendo asignarles diferentes niveles de acceso. Cada nivel tiene asociados permisos, que van desde la administración total de la aplicación hasta su uso limitado.
- Hacer el backup de los datos hacia un servidor (Z:\[REDACTED]).

5 Test realizados

En los siguientes apartados se describen los test que se realizaron para verificar el cumplimiento de la actualización mencionada.

Tabla 1: Descripción de pruebas realizadas para calificación de instalación.

Calificación de la Instalación (IQ)		
Atributo de calidad	Actividades a realizar	Prueba a ejecutar
Caracterización de los componentes principales de hardware y software.	Verificar que la estación de trabajo donde se pretende instalar el software cumple con las características especificadas.	IQ_HSW [REDACTED]
Identificación y disponibilidad de documentación.	Verificar que se dispone de documentación de los diferentes elementos de hardware y software.	IQ_DOC [REDACTED]
Disponibilidad de elementos que aseguren la reinstalación del software.	Verificar que se dispone del material necesario para la reinstalación del software (manuales, CDs originales de instalación y licencias).	IQ_REI [REDACTED]
Existencia de un entorno de procedimientos que asegure su mantenimiento y control.	Verificar que se dispone de los procedimientos de mantenimiento y control de sistema.	IQ_SOP [REDACTED]
Instalación correcta del software.	Verificar que no aparece ningún mensaje de error al arrancar la aplicación y que la configuración es correcta.	IQ_INST [REDACTED]

Tabla 2: Descripción de pruebas realizadas para calificación de operación.

Calificación de la Operación (OQ)		
Atributo de calidad	Actividades a realizar	Prueba a ejecutar
Seguridad y accesos al sistema.	Verificar que las políticas de seguridad y acceso se activen y funcionen acorde a privilegios de usuario y seguridad virtual.	OQ_SEG [REDACTED]
Comunicación con equipos.	Verificar el correcto funcionamiento de la comunicación PC – equipo.	OQ_COMU [REDACTED]
Capacidad de cálculo.	Verificar que el software es capaz de realizar correctamente los cálculos.	OQ_CALC [REDACTED]

Reporte de Calificación de Sistema (SQR) Software
ChemStation para UV-Vis B.05.04
Código [REDACTED]

<i>Calificación de la Operación (OQ)</i>		
<i>Atributo de calidad</i>	<i>Actividades a realizar</i>	<i>Prueba a ejecutar</i>
Impresión de resultados.	Verificar que se puede imprimir un resultado.	OQ_IMP [REDACTED]
Transferencia y recuperación de datos.	Verificar que se transfiere correctamente un resultado a la ubicación adecuada y se puede recuperar.	OQ_TRANSREC [REDACTED]
Copias de seguridad.	Verificar que ruta de backup de datos está programada.	OQ_BACK [REDACTED]
Cumplimiento 21CFR Part 11.	Evaluar el cumplimiento de la Normativa 21CFR Part 11 por parte del software, aplicando los Form [REDACTED] y Form [REDACTED].	OQ_21CFR [REDACTED]
Verificación de pruebas OQ de proveedor.	Comprobar que todos los test de operación realizados por parte del proveedor cumplan con las especificaciones de cada test.	OQ_PROV [REDACTED]

6 Resultados

En los siguientes apartados se describen los test que se realizaron para verificar el cumplimiento de la actualización mencionada.

Tabla 3: Resumen de resultados de los test realizados para calificación de instalación y operación.

<i>Atributo de calidad</i>	<i>Actividad a realizar</i>	<i>Prueba ejecutada</i>	<i>Cumple/No Cumple</i>	<i>Fecha de ejecución</i>
Caracterización de los componentes principales de hardware y software.	Verificar que la estación de trabajo donde se pretende instalar el software cumple con las características especificadas.	IQ_HSW	Cumple	05/07/2021
Identificación y disponibilidad de documentación.	Verificar que se dispone de documentación de los diferentes elementos de hardware y software.	IQ_DOC	Cumple	17/06/2021

Reporte de Calificación de Sistema (SQR) Software
ChemStation para UV-Vis B.05.04
Código [REDACTED]

<i>Atributo de calidad</i>	<i>Actividad a realizar</i>	<i>Prueba ejecutada</i>	<i>Cumple/No Cumple</i>	<i>Fecha de ejecución</i>
Disponibilidad de elementos que aseguren la reinstalación del software.	Verificar que se dispone del material necesario para la reinstalación del software (manuales, CDs originales de instalación y licencias).	IQ_REI	Cumple	05/07/2021
Existencia de un entorno de procedimientos que asegure su mantenimiento y control.	Verificar que se dispone de los procedimientos de mantenimiento y control de sistema.	IQ_SOP	Cumple	22/07/2021
Instalación correcta del software.	Verificar que no aparece ningún mensaje de error al arrancar la aplicación y que la configuración es correcta.	IQ_INST	Cumple	05/07/2021
Seguridad y accesos al sistema.	Verificar que las políticas de seguridad y acceso se activen y funcionen acorde a privilegios de usuario y seguridad virtual.	OQ_SEG	Cumple	05/07/2021
Comunicación con equipos.	Verificar el correcto funcionamiento de la comunicación PC – equipo.	OQ_COMU	Cumple	02/07/2021
Capacidad de cálculo.	Verificar que el software es capaz de realizar correctamente los cálculos.	OQ_CALC	Cumple	27/07/2021
Impresión de resultados.	Verificar que se puede imprimir un resultado.	OQ_IMP	Cumple	08/07/2021
Transferencia y recuperación de datos.	Verificar que se transfiere correctamente un resultado a la ubicación adecuada y se puede recuperar.	OQ_TRANSREC	Cumple	08/07/2021
Copias de seguridad.	Verificar que ruta de backup de datos está programada.	OQ_BACK	Cumple	07/07/2021
Cumplimiento 21CFR Part 11.	Evaluar el cumplimiento de la Normativa 21CFR Part 11 por parte del software, aplicando los Form [REDACTED] y Form [REDACTED].	OQ_21CFR	Cumple	07/07/2021

Reporte de Calificación de Sistema (SQR) Software
ChemStation para UV-Vis B.05.04
Código [REDACTED]

<i>Atributo de calidad</i>	<i>Actividad a realizar</i>	<i>Prueba ejecutada</i>	<i>Cumple/No Cumple</i>	<i>Fecha de ejecución</i>
Verificación de pruebas OQ de proveedor.	Comprobar que todos los test de operación realizados por parte del proveedor cumplan con las especificaciones de cada test.	OQ_PROV	Cumple	26/07/2021

6.1 Caracterización de los componentes principales de hardware y software (IQ_HSW)

Se comprobaron las características y especificaciones de hardware y software según el manual y sus licencias. La estación donde se instala el sistema cumple con los requisitos mínimos, como se muestra en la documentación adjuntada. Finalmente, se caracteriza los componentes de hardware y software según la siguiente tabla:

Tabla 4: Caracterización de software y hardware.

<i>Software</i>			
<i>Versión</i>		<i>Marca</i>	
ChemStation con Security Pack B.05.04		Agilent Technologies	
<i>Hardware</i>			
<i>Equipo</i>	<i>Modelo</i>	<i>Serie</i>	<i>Código</i>
PC	Dell OptiPlex 7010	[REDACTED]	[REDACTED]
Espectrofotómetro	Agilent Cary 8454	[REDACTED]	[REDACTED]
Automuestreador	XY Autosampler	[REDACTED]	
Bomba	Peristaltic Pump IFS	[REDACTED]	

6.2 Identificación y disponibilidad de documentación (IQ_DOC)

Se verificó la disponibilidad de manuales de hardware y software en formato digital y/o físico provisto por el fabricante:

- Agilent ChemStation for UV-Vis: Understanding your UV-Vis Spectroscopy System.
- Agilent 8454 UV-Vis Spectroscopy System: Operator's Manual.
- Agilent ChemStation Security Pack for UV-Vis Spectroscopy: User's Guide.
- Agilent XY Autosampler: Operator's Manual.

6.3 Disponibilidad de elementos que aseguren la reinstalación del software (IQ_REI)

Se dispone de manuales para realizar una eventual reinstalación del software y junto a ello se cuenta con los CDs originales y las licencias respectivas para el software instalado.

- *Manual software:* Agilent Cary 8454 UV-Vis Spectroscopy System: Installation Guide.
- *CD:* código [REDACTED]
- *Licencia:* se adjunta copia de licencia en script correspondiente.

6.4 Existencia de un entorno de procedimientos que asegure su mantenimiento y control (IQ_SOP)

Se verifica que esté disponible y efectivo el Procedimiento Operativo del equipo SOP [REDACTED] "Procedimiento Operativo Estándar Uso, Mantenimiento Calibración y Limpieza de Espectrofotómetro UV-Visible Agilent Cary 8454" y los usuarios están capacitados a través de Plataforma ISOTrain.

Adicionalmente, se cuenta con el SOP [REDACTED] "Procedimiento Operativo Estándar Administración del Sistema ChemStation en Synthon Chile".

6.5 Instalación correcta del software (IQ_INST)

Se comprueba que el sistema no arroja ningún mensaje de error durante la ejecución de la instalación o al arrancar el programa. La configuración inicial es la descrita en el siguiente esquema:

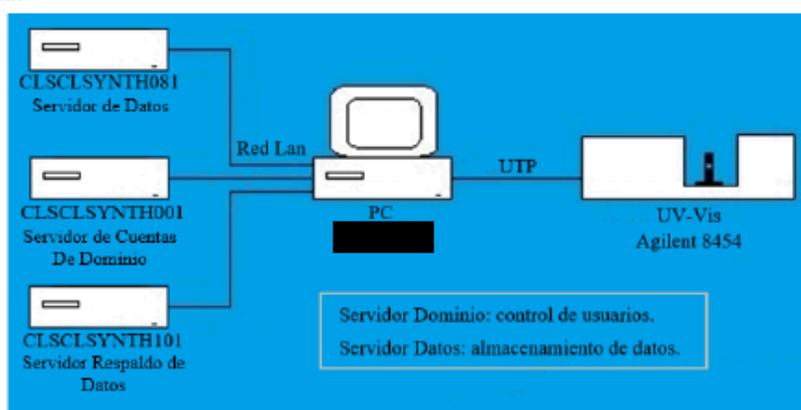


Figura 1: Diseño esquemático del sistema.

6.6 Seguridad y accesos al sistema (OQ_SEG)

Se configura el software para que se sincronice con el directorio activo de Synthon Chile y se comprueba que los usuarios y administradores pueden ingresar al software sin problemas y con sus credenciales definidas según política de Synthon descrita en SOP [REDACTED] "Procedimiento Operativo Estándar Aspectos Generales de Seguridad Informática".

La configuración de privilegios de usuarios se encuentra mencionado en el anexo del Form [REDACTED] "Cumplimiento de normativa CFR21 Part 11 en laboratorios".

6.7 Comunicación con equipos (OQ_COMU).

Se comprueba la conexión del PC con el instrumento a través de una conexión UTP. Adicionalmente, se comprueba la conexión del PC con el servidor de datos y el servidor dominio, confirmando diseño de la Figura 1.

6.8 Capacidad de cálculo (OQ_CALC)

Se verifica que los cálculos de sumatorias realizadas por el software son los correctos, comparándolas con calculadora electrónica Kursten CS-1189 de referencia. Resultados se encuentran en Test Script OQ_CALC.

6.9 Impresión de resultados (OQ_IMP)

Se configura la impresora correspondiente al área en el computador y se verifica la correcta impresión de reportes, métodos y resultados desde las herramientas proporcionadas por el software.

6.10 Transferencia y recuperación de datos (OQ_TRANSREC)

Se verifica que es posible localizar un dato generado, y que se transfiere a la ubicación determinada previamente en la instalación del software. Además, se verifica que es posible eliminar un dato y recuperarlo a través de la misma aplicación.

6.11 Copias de seguridad (OQ_BACK)

Durante la instalación del software se configuró que todos los datos y metadatos generados se guarden automáticamente en el servidor de datos de Synthon. Por esta razón, el backup de los datos seguirán el procedimiento SOP [REDACTED] "Procedimiento Operativo Estándar Descripción de Respaldos y Recuperación de Datos". El backup se realiza en la ruta Z:\ [REDACTED] de forma automática y diariamente a partir de las 18:00 hrs.

6.12 Cumplimiento 21CFR Part11 (OQ_21CFR)

Se acredita que el software cumple con la normativa CFR21 y Data Integrity. Para verificar esto se completan los formularios Form [REDACTED] y Form [REDACTED] y se adjuntan anexos para respaldar cada prueba verificada.

6.13 Verificación de pruebas OQ de proveedor (OQ_PROV)

Se verifican los trabajos realizados por el proveedor en el momento de instalación. Las pruebas de calificación de instalación (IQ) y calificación de operación (OQ) ejecutadas por el proveedor resultan conformes y se adjuntan ambas portadas de los informes. Los documentos completos se encuentran en la carpeta del equipo.

- Protocolo/informe proveedor IQ.



Agilent Technologies
Installation Qualification
for the Agilent ChemStation for UV-Visible
Spectroscopy

Protocol Revision Number	[REDACTED]
Instrument ID	[REDACTED]

Deviations: Yes No Verified by (customer): [REDACTED]

Comments:

Rev [REDACTED]	Date Printed: 07-Feb-2020 16:54:01	Page 1 of 23
----------------	------------------------------------	--------------

➤ Protocolo/informe proveedor OQ.

Qualification Services for Agilent
Chemical Analysis Instruments



Agilent Technologies
Operational Qualification/Performance Verification
for the Agilent ChemStation for UV-Visible Spectroscopy

Protocol Revision Number	[REDACTED]
Instrument ID	[REDACTED]

Deviations: Yes __ No Verified by (customer): [REDACTED]

Comments:

Rev. [REDACTED]	Date Printed: 17-Jun-2021 16:55:00	Page 1 of 17
-----------------	------------------------------------	--------------

7 Desviaciones

No se registran desviaciones asociadas a este reporte de calificación de sistema.

8 Observaciones

No se registra observaciones asociadas a este reporte de calificación de sistema.

9 Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente reporte de calificación de instalación SQR [REDACTED] [REDACTED] son adecuados para considerar que la instalación y operación del Software ChemStation B.05.04 para UV-Vis 8454 CUMPLE con los requerimientos definidos por Synthon Chile Ltda.

10 Anexos

Se adjuntan scripts realizados y documentación asociada de respaldo para cada test que corresponda.

Anexo 4: Formulario de revisión de Audit Trail de datos y métodos.

Revision de Audit Trail
Software UV-Vis ChemStation 8454

Producto/Test:	
Batch:	
Equipo/Código:	
Cuaderno de análisis/Folio:	
Nombre de la secuencia:	
Analista/Fecha:	

Nº	Ítem	PASS	NOT PASS
1	La acción realizada está ingresada en el Logbook de Equipo.		
2	Se realiza auto verificación del sistema, la cual se guarda en la siguiente ruta: Z:\[REDACTED]\chem32\$I\Diagnose\Carpeta año en curso\Mes\, de acuerdo a SOP [REDACTED].		
3	El método instrumental corresponde a lo indicado en la metodología de trabajo.		
4	El método instrumental utilizado es guardado de acuerdo a la siguiente ruta: Z:\[REDACTED]\chem32\$I\Methods\Carpeta año en curso\ARD, AO o ATG\, de acuerdo a SOP [REDACTED].		
5	La secuencia creada corresponde con la indicada en el método analítico.		
6	La ubicación de la muestra guardada corresponde al Producto/Test dentro del proyecto correspondiente. La ruta para guardar la muestra es la siguiente: Z:\[REDACTED]\chem32\$I\Data\Carpeta año en curso\ARD, AO o ATG\Mes\, de acuerdo a SOP: [REDACTED].		
7	Reporte de muestras contiene la información de encabezado, fecha de impresión, nombre de muestras, longitudes de onda, entre otras respecto al análisis realizado.		
8	La información del reporte es la correcta.		
9	Verificar que el reporte contenga las firmas electrónicas de guardado, revisor y aprobador de acuerdo a SOP: [REDACTED].		

Revision de Audit Trail
Software UV-Vis ChemStation 8454

Observaciones:

Revisado por:		Fecha:		Conclusión:	<input type="checkbox"/> Cumple <input type="checkbox"/> No cumple
Aprobado por:		Fecha:		Conclusión:	<input type="checkbox"/> Cumple <input type="checkbox"/> No cumple

Anexo 5: Procedimiento de administración del sistema ChemStation.

Procedimiento Operativo Estándar Administración del
Sistema ChemStation en Synthon Chile

Author(s): Paola Fuenzalida L.

Procedimiento Operativo Estándar Administración del Sistema
ChemStation en Synthon Chile

1	Índice	
1	Índice.....	2
2	Histórico de cambios.....	3
3	Objetivo.....	4
4	Alcance.....	4
5	Definiciones.....	4
6	Responsabilidades.....	4
7	Procedimiento.....	4
7.1	General.....	4
7.2	Usuarios.....	5
7.3	Alta/modificación de usuarios.....	6
7.4	Configuración de política de cuenta.....	6
7.5	Política de seguridad.....	6
7.6	Permisos y privilegios.....	7
7.7	Métodos.....	7
7.8	Registros electrónicos.....	7
7.9	Backup y Restore.....	8
7.10	Firma electrónica.....	8
7.11	Audit Trail.....	9
8	Referencias.....	10
9	Anexos.....	10

Procedimiento Operativo Estándar Administración del Sistema
ChemStation en Synthon Chile

2 **Histórico de cambios**

<i>Versión</i>	<i>Motivos</i>
1.0	Primera versión
2.0	Se modifica punto 7.3 Alta/modificación de usuarios. Se elimina punto 7.11.3 Logbooks, por estar obsoletos a la versión de software.

Procedimiento Operativo Estándar Administración del Sistema
ChemStation en Synthon Chile

3 Objetivo

Establecer y describir la administración del Software ChemStation en el Departamento de Operaciones Analíticas y Departamento de Investigación y Desarrollo Analítico en Synthon Chile.

4 Alcance

Este procedimiento es aplicable al Software ChemStation instalado en el Departamento de Operaciones Analíticas y Departamento de Investigación y Desarrollo Analítico en Synthon Chile.

5 Definiciones

No aplica.

6 Responsabilidades

Jefe de Operaciones Analíticas/Departamento de Investigación y Desarrollo Analítico: verificar el cumplimiento de las instrucciones de este procedimiento.

Analistas Químicos: ejecutar y verificar las instrucciones descritas en este procedimiento.

Técnico de Calificación: mantener actualizado el procedimiento y capacitar en el mismo, mantener al día las mantenciones y verificaciones del sistema y su documentación.

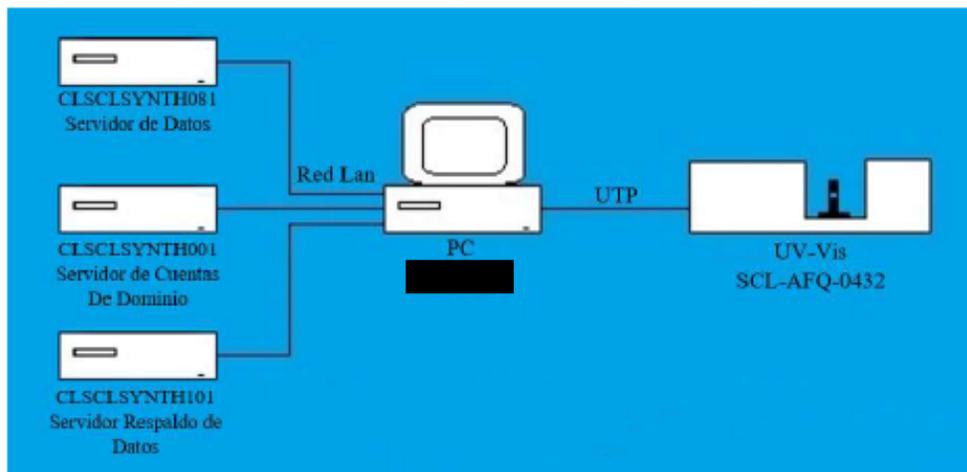
7 Procedimiento

7.1 General

ChemStation es el software de propósito general de Agilent Technologies para sistema de espectroscopía UV-visible. Se ejecuta en un PC con sistema operativo Microsoft Windows compatible. El espectrofotómetro y el PC están enlazados mediante una conexión de red; este tipo de enlace es muy flexible y se puede utilizar para establecer una conexión directa entre el espectrofotómetro y el PC, y también para la integración en una red empresarial que ofrezca acceso en red desde el PC al espectrofotómetro.

El software ChemStation está diseñado para adquirir y proporcionar datos de absorbancia, que después el software de aplicación del PC procesa. Un software ChemStation instalado puede controlar un máximo de cuatro instrumentos UV-visible distintos mediante un único PC, cada uno teniendo su propia sesión.

Un ejemplo de la arquitectura del sistema se representa en el siguiente diagrama:



7.2 Usuarios

7.2.1 Control de acceso

El acceso a ChemStation está restringido a usuarios autorizados con niveles de usuarios específicos. Este software no contiene una base de datos propia para la gestión de usuarios, si no que el acceso se le concede mediante el nombre de usuario y contraseña de Windows del operador de acuerdo al [REDACTED] "Procedimiento Operativo Estándar Aspectos Generales de Seguridad Informática".

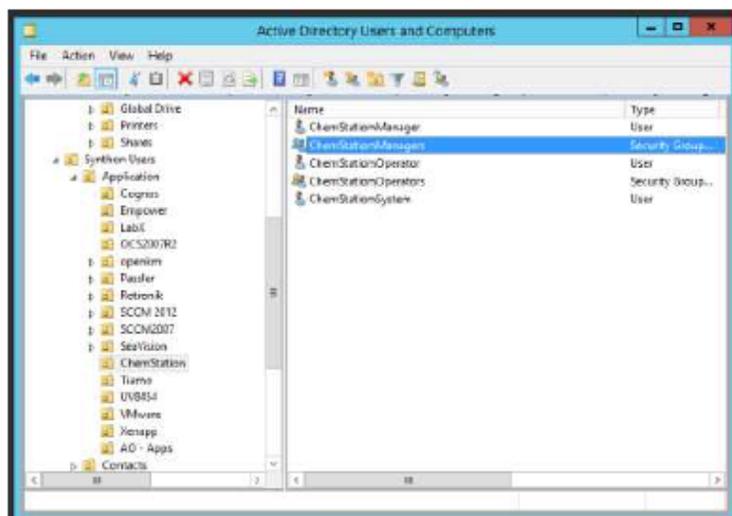
La lista de usuarios autorizados se mantiene en Configuration Manager. Los usuarios se agregan a ChemStation mediante la utilidad Configuration Manager por el administrador de Windows o por personal de informática, y se les asigna acceso específico a funciones a través de su integración a "User Groups" o grupos de usuario locales de ChemStation.

7.2.1.1 ChemStation User Groups

Para trabajar con el software se dispone de grupos usuarios, con distintos permisos y privilegios. Miembros del grupo ChemStationManagers tienen acceso al modo administrador (manager mode), mientras que los miembros del grupo ChemStationOperators pueden acceder al modo operador (operator mode).

- **ChemStationManagers:** los usuarios pertenecientes a este grupo disponen de acceso sin restricciones a la aplicación ChemStation.
- **ChemStationOperators:** los usuarios pertenecientes a este grupo tienen acceso restringido a la aplicación ChemStation (ejecución de métodos, visualización/impresión de registros).

Procedimiento Operativo Estándar Administración del Sistema ChemStation en Synthon Chile



7.3 Alta/modificación de usuarios

ChemStation para UV-Visible B.05.04 utiliza el Servidor de Dominio Active Directory de Synthon CL para manejar los usuarios y contraseñas, cualquier modificación respecto a estos usuarios debe mediarse con IT según [REDACTED] "Procedimiento Operativo Estándar Aspectos Generales de Seguridad Informática".

7.4 Configuración de política de cuenta

Esta configuración se utiliza para controlar cómo se deben usar las contraseñas y después de cuántos intentos de contraseña incorrecta se bloquea automáticamente la cuenta de usuario. Este software no contiene una base de datos propia para la gestión de usuarios, si no que el acceso se le concede mediante el nombre de usuario y contraseña de Windows del operador. Tanto esta configuración como las políticas de cuenta se rigen de acuerdo al [REDACTED] "Procedimiento Operativo Estándar Aspectos Generales de Seguridad Informática".

7.5 Política de seguridad

Las políticas de seguridad están definidas en el [REDACTED] "Procedimiento Operativo Estándar Aspectos Generales de Seguridad Informática". En este SOP se definen los criterios mínimos para la complejidad de las contraseñas y se garantiza la autenticación, autorización, privacidad e integridad de todos los datos generados.

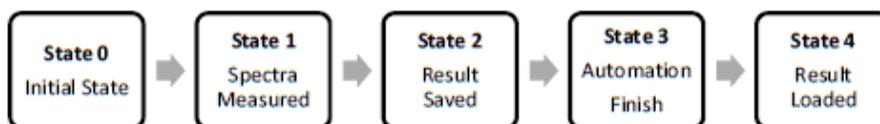
7.6 Permisos y privilegios

7.6.1 General

<i>Ítem</i>	<i>Manager Mode</i>	<i>Operator Mode</i>
Cargar método	✓	✓
Modificar parámetros de un método/metadata	✓	✗
Guardar método	✓	✗
Realizar mediciones	✓	✓
Guardar resultados	✓	✓
Cargar resultados	✓	✓
Firmar resultados	✓	✓
Cambiar configuración del informe	✓	✗

7.6.2 Modo Avanzado

Los menús y los accesos para el modo avanzado son dinámicos en función a la etapa del proceso en la que se está trabajando y en función al grupo perteneciente de usuario. Las etapas se establecen según la siguiente secuencia.



7.7 Métodos

ChemStation utiliza métodos para almacenar información sobre la configuración de mediciones y secuencias en cuanto a adquirir e informar datos. Lo anterior, para que los usuarios operadores adquieran datos de un modo controlado donde no es posible modificar ningún parámetro del método. Los métodos se almacenan como registro electrónico.

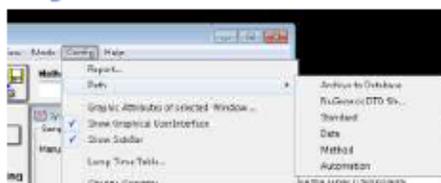
7.8 Registros electrónicos

El sistema gestiona los siguientes registros electrónicos con extensión *.ar para resultados en modo advanced:

- **Audit trail:** automáticamente generado por el sistema, se guardan en la ruta Z:\[redacted]\chem32\$\I\Temp\.
- **Métodos (Incluido processing Method):** los métodos requeridos para los análisis guardan en la ruta Z:\[redacted]\chem32\$\I\Methods\, accediendo desde **File → Load Method As.**
- **Resultados (sample spectra & standar spectra):** cuando se realiza una adquisición de datos, el sistema no permite salir sin guardar y firmar previamente el resultado. Estos resultados se

guardan en la ruta Z:\[redacted]\chem32\$\1\Data\, accediendo desde **File → Load Advanced Result As**.

Para verificar que la ruta configurada para el guardado de los resultados analíticos es la correcta se ha de acceder al menú **Config → Path**:



Haciendo click en “Standard”, “Data” o “Method” se mostrará la ruta definida para guardar los datos o métodos.

7.9 Backup y Restore

Todos los datos que genera el sistema, incluyendo metadatos y audit trail, se encuentran almacenados en la ruta Z:\[redacted]\CHEM32\$\1 a nivel de servidor de sistema. El backup y restore se realiza a este servidor ([redacted]) de forma automática y diariamente de acuerdo a [redacted] “Procedimiento Operativo Estándar Descripción de Respaldos y Recuperación de Datos”.

7.10 Firma electrónica

Luego de finalizar una secuencia, el operador debe firmar y guardar los resultados, para lo cual debe ingresar el usuario y contraseña antes de guardar.



Todas las firmas son guardadas con el archivo del resultado y documentadas en el Audit Trail con fecha, hora, razón y nombre del usuario que firmó.

Resultados existentes pueden ser revisados y firmados por un revisor. Para hacerlo, se debe seleccionar File y abrir la ventana de diálogo “Sign Results”. El revisor debe especificar la razón de la firma, su nombre de usuario y contraseña.



Todas las firmas se guardan con el archivo de resultado y son documentadas en el audit trail con fecha, hora, razón y usuario que firmó el resultado.

La firma electrónica será requerida también cuando un administrador cree o modifique un método, o cuando se cambie alguna configuración del software (modo de impresión, estilo de reporte, etc).

7.11 Audit Trail

Para cada registro electrónico el sistema crea automáticamente un audit trail de la acción realizada con los datos más significativos.

Al momento de generar un reporte de un resultado o método, se mostrarán en él todas las entradas de Audit Trail relacionadas con éstos: firmas, modificaciones, mediciones, entre otros.

Para asegurar la trazabilidad del sistema, no es posible sobrescribir un método existente. Si un administrador quiere guardar un método modificado, se debe guardar como un método nuevo.

Cuando un usuario modifica datos/metadatos se genera una entrada en Audit Trail. Otras actividades que generan una entrada son:

- Medir blancos, estándar o muestras.
- Modificar concentraciones.
- Modificar factor de dilución.
- Cambios de nombre a solventes, analitos o muestras.
- Eliminación de espectro.
- Cuando un usuario realiza un análisis o calibración.
- Cuando un usuario modifica un estilo de reporte o crea un estilo nuevo.
- Guardar o cargar métodos y resultados.

Cada registro del audit trail incluye:

- Evento o actividad.

Procedimiento Operativo Estándar Administración del Sistema
ChemStation en Synthon Chile

- Fecha y hora.
- Usuario.
- Workstation o identificación del PC.
- Número de serie del instrumento.
- Nombre del archivo.
- Motivo.

El motivo es un comentario escrito por el usuario requerido por el software cada vez que se remueve una muestra, se cambia de método o se detiene una secuencia de mediciones prematuramente.

7.11.1 Revisión Audit Trail

La revisión Audit Trail de receta y datos se realizará lote a lote, de acuerdo con [REDACTED] "Revisión de Audit Trail Software UV-Vis ChemStation 8454", por el coordinador de área o bien por la persona indicada por jefatura. Se deberá dejar registro en el logbook del equipo que la revisión ha sido realizada.

7.11.2 Revisión sistema

Se deberá realizar una revisión del sistema del Audit Trail, con una frecuencia de 6 meses. Para ello el encargado de equipos (administrador del sistema) deberá chequear el [REDACTED] Check List Audit Trail: Nivel Sistema. En caso de tener anomalías y/o modificaciones al sistema se deben informar en el ítem de observaciones del Form [REDACTED]. Este formulario debe ser revisado y resguardado por el Departamento de QA. Si las modificaciones presentan un incumplimiento al proceso, se debe evaluar la realización de una desviación según el SOP [REDACTED].

8 Referencias

- [REDACTED] "Procedimiento Normalizado de Trabajo Administración Software UV/Vis ChemStation-Security Pack".
- Agilent ChemStation Security Pack for UV-Visible Spectroscopy, User's Guide.
- [REDACTED] "Procedimiento Operativo Estándar Descripción de Respaldos y Recuperación de Datos".
- [REDACTED] "Procedimiento Operativo Estándar Aspectos Generales de Seguridad Informática".

9 Anexos

- [REDACTED] "Revision de Audit Trail Software UV-Vis ChemStation 8454".

Anexo 6: Protocolo de Calificación de Desempeño software ChemStation.

Protocolo Calificación de Desempeño (PQ) para
Software ChemStation con Security Pack en
Espectrofotómetros UV-Vis 8454

Author(s): Paola Fuenzalida

Protocolo Calificación de Desempeño (PQ) para
Software ChemStation con Security Pack en
Espectrofotómetros UV-Vis 8454

1	Índice	
1	Índice	2
2	Histórico de Cambios	3
3	Objetivo	4
4	Alcance	4
5	Descripción	4
6	Plan de Calificación de Desempeño	6
6.1	Metodología de trabajo	6
6.2	Expresión de resultados	7
6.3	Manejo de No Conformidades y desviaciones	7
6.4	Conclusión	8
6.5	Tests a realizar	8
6.6	Reporte PQ	9
7	Referencias	9
8	Anexos	10

Protocolo Calificación de Desempeño (PQ) para
Software ChemStation con Security Pack en
Espectrofotómetros UV-Vis 8454

2 **Histórico de Cambios**

<i>Versión</i>	<i>Motivos</i>
1.0	Primera versión

3 Objetivo

El objetivo de este documento es definir las actividades a realizar en la fase de Calificación de Desempeño (PQ) del sistema ChemStation con Security Pack en espectrofotómetros UV-Vis 8454 ubicados en Synthron Chile.

La Calificación de desempeño (PQ) verificará el correcto desempeño del sistema durante su uso de acuerdo a las necesidades definidas en URS .

Durante esta fase, también se probarán los riesgos detectados durante la Evaluación de Riesgos Software ChemStation que controlan los espectrofotómetros Agilent UV-VIS 8454.

La Calificación de Desempeño se realizará en el entorno de validación del sistema, y una vez finalizadas las actividades definidas se emitirá un informe resumiendo los resultados y conclusiones.

4 Alcance

El alcance de la Calificación de Desempeño abarca la verificación del desempeño del sistema ChemStation con Security Pack utilizado en Synthron Chile. Esta etapa también se verificarán funcionalidades dependiendo de la configuración e instalación específica del sistema, tales como:

- ✓ Pista de auditoría
- ✓ Firmas electrónicas
- ✓ Definición de perfiles
- ✓ Backup

5 Descripción

El espectrofotómetro Agilent Cary 8454 está conectado a un PC equipado con el software UV-visible ChemStation para la adquisición y el procesamiento de datos, como se describe a continuación:

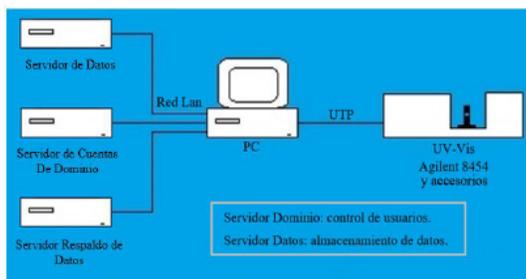


Figura 1: Esquema de instalación.

Protocolo Calificación de Desempeño (PQ) para
Software ChemStation con Security Pack en
Espectrofotómetros UV-Vis 8454

El espectrofotómetro Agilent Cary 8454 tiene un compartimiento de muestra abierto, de modo que se facilita el acceso para manipular la cubeta y conectar los tubos a una celda de flujo.

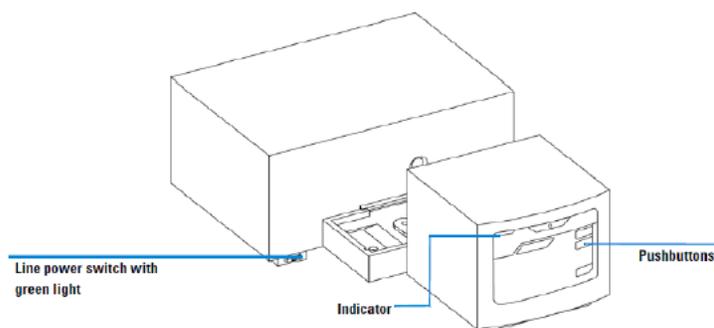


Figura 2: Espectrofotómetro UV-Vis 8454.

La fuente de radiación consiste en una combinación de una lámpara de descarga de deuterio para el rango de longitudes de onda de UV (ultravioleta) y una lámpara de wolframio para el rango de longitudes de onda visible. La imagen del filamento de la lámpara de wolframio se enfoca en la abertura de descarga de la lámpara de deuterio mediante un diseño especial de lámpara con acceso posterior que permite combinar ópticamente ambas fuentes luminosas y compartir un eje común con respecto a la lente de la fuente:

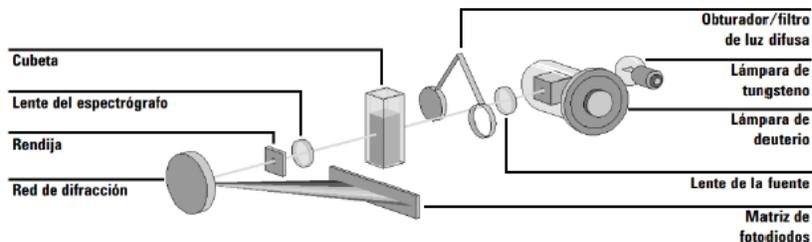


Figura 3: Sistema óptico espectrofotómetro UV-Vis 8454.

Para analizar series de muestras de forma automática, se dispone del muestreador Agilent XY-Autosampler G1811A. Las muestras se colocan en racks, de capacidad variable en función del tipo de tubos que admiten.

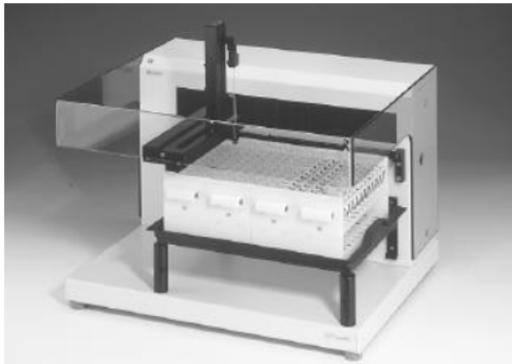


Figura 4: Autosampler.

El sistema de espectroscopía está basado en un espectrofotómetro Agilent 8454 con un software de uso general Agilent ChemStation con Security Pack para espectroscopía UV-Visible, que se ejecuta en un PC con un sistema operativo Microsoft compatible.

6 Plan de Calificación de Desempeño

El objetivo principal de esta etapa de calificación es proporcionar evidencia documental del funcionamiento adecuado del sistema ChemStation con Security Pack, de acuerdo con los requisitos y el cumplimiento de los principios GxP aplicables y los requisitos reglamentarios relacionados con el uso de sistemas computarizados incluidos en CFR21 parte 11.

La Calificación de Desempeño verificará el correcto funcionamiento e implementación de las medidas de control especificadas en la Evaluación de Riesgos del sistema.

Las actividades de la Calificación de Desempeño (PQ) se orientarán a obtener pruebas documentales, mediante la ejecución de una serie de tests.

6.1 Metodología de trabajo

El proceso de Calificación de Desempeño será realizado por personal capacitado y designado por el Departamento de Investigación y Desarrollo Analítico (ARD).

Cada test detallado en la columna “Pruebas a ejecutar/Test Script” de la tabla 1 tendrá asociado un *Test Script* (hoja de test), con el nombre del test. Por ejemplo, para el test “Gestión de muestras”, el *Test Script* se llamará “Test Script PQ_Muestra”. Cada hoja de test será un formulario predefinido y deberá estar firmada doblemente: ejecución y revisión.

Protocolo Calificación de Desempeño (PQ) para
Software ChemStation con Security Pack en
Espectrofotómetros UV-Vis 8454

Se ejecutarán primero los test asociados a SQP “Protocolo de Calificación de Instalación (IQ) Y Calificación Operacional (OQ) Aplicaciones que controlan equipos analíticos”. Cuando estén finalizados, se ejecutarán los asociados a Protocolo de Calificación de Desempeño (PQ), para Software ChemStation con Security Pack en espectrofotómetros UV-Vis 8454.

Se rellenarán los *Test Script* a medida que se vayan ejecutando. Cada hoja de test necesitará incluir la metodología y los criterios de aceptación según la tabla de este protocolo donde esté descrito el test.

La descripción de cada uno de los test consta de los siguientes apartados:

- a) **Prueba a ejecutar/Test Script:** Identifica la prueba a desarrollar.
- b) **Objetivo:** Explica la finalidad del procedimiento.
- c) **Criterios de aceptación:** Describe los resultados esperados y considerados correctos.
- d) **Metodología:** En cada *Test Script* se detallan los pasos a seguir.

Al final de la ejecución de todos los test, se creará un informe final de calificación. En él se recogerán los resultados de los test y si alguno no se ha ejecutado, el motivo. También incluirá el dictamen en el que se dice si el sistema se considera calificado o no calificado. La liberación de este informe indicará que el software ha sido validado y permitirá su uso.

6.2 Expresión de resultados

La evaluación de los resultados obtenidos en los test será del tipo Cumple (C) o No Cumple (NC) para cada verificación efectuada en un test y se empleará la misma evaluación para informar el resultado final de cada test.

Los resultados de cada test serán consignados en una planilla “Test Script PQ”, que describe el tipo de prueba realizado, los resultados obtenidos, los criterios de aceptación para cada verificación y la evaluación de cada una de ellas.

6.3 Manejo de No Conformidades y desviaciones

Todas las No Conformidades y desviaciones halladas serán reportadas y tratadas según a lo establecido en el SOP “Procedimiento Operativo Estándar Gestión de Eventos y Desviaciones” y serán evaluadas por el Departamento de Aseguramiento de Calidad, con el fin de determinar el impacto de cada una de ellas en cuanto a si son Significativas o No significativas para la calidad del producto o proceso. Una copia de la No conformidad/desviación se adjuntará al informe de Calificación, para registrar el impacto de la misma y la planificación de las acciones correctivas.

Protocolo Calificación de Desempeño (PQ) para
Software ChemStation con Security Pack en
Espectrofotómetros UV-Vis 8454

Una vez corregida la No conformidad/desviación y verificada la medida correctiva, se registra el cierre de la misma en el Informe de Calificación correspondiente.

6.4 Conclusión

Una vez realizadas todas las verificaciones se confeccionará un informe con una conclusión de la calificación, la que dependiendo de los resultados encontrados podrá ser:

- De existir No conformidades Significativas:

Se redactará una conclusión final de la validación indicando que esta última No Cumple los criterios de aceptación establecidos.

- De no existir No conformidades Significativas (o habiendo sido corregidas las existentes):

Se redactará una conclusión final de la calificación indicando que esta última Cumple los criterios de aceptación establecidos.

6.5 Tests a realizar

Tabla 1: Descripción de pruebas a realizar.

<i>Nº de test</i>	<i>Pruebas a ejecutar/Test Script</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Criterios de aceptación</i>
1	Verificar las etapas previas a la calificación <i>PQ_Verif</i>	Verificar que las etapas previas de calificación hayan sido resueltas conformes.	1. Las etapas previas de calificación resultaron conformes. 2. Todas las no conformidades significativas (si existiesen) de etapas previas a esta calificación fueron resueltas.
2	Seguridad lógica <i>PQ_Seguridad</i>	Verificar que el sistema está protegido contra accesos no autorizados y que el usuario tiene acceso al sistema de acuerdo a su perfil asignado.	1. Las opciones de gestión de usuario funcionan correctamente. 2. El sistema no permite dos usuarios con el mismo ID. 3. Los usuarios acceden al sistema de acuerdo a su perfil asignado.
3	Auto verificación del sistema <i>PQ_Idoneidad del sistema</i>	Verificar el correcto desempeño en las operaciones auto verificación del sistema.	1. La realización de la auto verificación del sistema cumple. 2. La auto verificación del sistema es guardada de forma correcta.
4	Gestión de métodos instrumentales <i>PQ_Métodos</i>	Verificar el correcto desempeño en las operaciones de administración para métodos instrumentales.	1. El sistema posee herramientas de administración para creación de métodos instrumentales que funcionan correctamente. 2. El sistema registra en el Audit Trail las operaciones realizadas en el método instrumental. 3. La impresión del método es equivalente a la información registrada en el sistema.

Protocolo Calificación de Desempeño (PQ) para
Software ChemStation con Security Pack en
Espectrofotómetros UV-Vis 8454

<i>Nº de test</i>	<i>Pruebas a ejecutar/Test Script</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Criterios de aceptación</i>
5	Gestión de muestras <i>PQ_Muestras</i>	Verificar el correcto desempeño en las operaciones de gestión para el conjunto de muestras.	<ol style="list-style-type: none"> 1. El sistema guarda correctamente la secuencia asignada. 2. El sistema realiza las inyecciones en el orden establecido. 3. El sistema guarda correctamente los parámetros establecidos.
6	Adquisición de datos <i>PQ_Adq_Datos</i>	Verificar el correcto desempeño en las operaciones de adquisición de datos.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Las lecturas se realizan en el orden indicado en la secuencia. 2. El sistema establece las condiciones de adquisición según el método. 3. El sistema registra en la Audit Trail las operaciones de adquisición de datos. 4. El sistema y los instrumentos se comunican correctamente.
7	Firma electrónica <i>PQ_Firma</i>	Verificar el correcto funcionamiento de la firma electrónica para aprobación de resultados.	<ol style="list-style-type: none"> 1. El sistema requiere combinación correcta de ID y contraseña para acceder al sistema. 2. La firma electrónica contiene nombre de usuario, fecha, hora y el significado de la firma. 3. El sistema no permite modificar los resultados una vez aprobados. 4. Los resultados mantienen su integridad luego de la firma electrónica.
8	Backup <i>PQ_Backup</i>	Verificar el correcto desempeño de las operaciones de backup y recuperación.	<ol style="list-style-type: none"> 1. El backup de la data y las operaciones de recuperación han sido completadas satisfactoriamente. 2. Los datos no pueden ser modificados en el backup. 3. Los datos mantienen su integridad durante el proceso de backup y recuperación.

6.6 Reporte PQ

Luego de completar los test definidos en este protocolo, se debe realizar un reporte incluyendo las conclusiones de esta validación.

El reporte PQ debe incluir al menos la siguiente información:

- Descripción de las actividades completadas y sus resultados.
- Lista de las desviaciones detectadas y su estado.
- Conclusiones.

La aprobación del PQR permite la puesta en marcha del sistema y completa su estado de validado.

7 Referencias

- SQP “Protocolo de Calificación de Instalación (IQ) y Calificación Operacional (OQ) Aplicaciones que controlan equipos analíticos”.

Protocolo Calificación de Desempeño (PQ) para
Software ChemStation con Security Pack en
Espectrofotómetros UV-Vis 8454

- RAR "Análisis de riesgo de Software ChemStation que controlan los espectrofotómetros Agilent UV-VIS 8454".

8 Anexos

- Form : Test Script PQ_Verif
- Form : Test Script PQ_Seguridad
- Form : Test Script PQ_Idoneidad del sistema
- Form : Test Script PQ_Método
- Form : Test Script PQ_Muestra
- Form : Test Script PQ_Adq_datos
- Form : Test Script PQ_Firma
- Form : Test Script PQ_Backup

Anexo 7: Reporte de Calificación de Desempeño software ChemStation.

Reporte de Calificación de Desempeño (PQ) Software
ChemStation con Security Pack

Author(s): Paola Fuenzalida

Reporte de Calificación de Desempeño (PQ) Software
ChemStation con Security Pack

Tabla de Contenidos

1	Histórico de Cambios	3
2	Objetivo	4
3	Alcance	4
4	Descripción	4
5	Tests realizados	4
6	Resultados	5
6.1	Test N° 1: Verificar las etapas previas a la calificación	5
6.2	Test N° 2: Seguridad lógica	6
6.3	Test N° 3: Auto verificación del sistema	7
6.4	Test N° 4: Gestión de métodos instrumentales	7
6.5	Test N° 5: Gestión de muestras	7
6.6	Test N° 6: Adquisición de datos	8
6.7	Test N° 7: Firma electrónica	9
6.8	Test N° 8: Backup	9
7	Desviaciones	9
8	Observaciones	9
9	Conclusiones	9
10	Anexos	9

Reporte de Calificación de Desempeño (PQ) Software
ChemStation con Security Pack

1 **Histórico de Cambios**

<i>Versión</i>	<i>Motivo</i>
1.0	Primera versión.

Reporte de Calificación de Desempeño (PQ) Software
ChemStation con Security Pack

2 Objetivo

El propósito de este documento es resumir los resultados y conclusiones obtenidas después de la ejecución de las actividades de calificación de desempeño del software ChemStation versión B.05.04 con Security Pack.

Esta etapa ha sido completada de acuerdo a lo establecido en PQP “Protocolo de Calificación de Desempeño (PQ) para Software ChemStation con Security Pack en Espectrofotómetros UV-Vis 8454”.

3 Alcance

El presente reporte tiene alcance sobre el sistema ChemStation con Security Pack, versión B.05.04, que controla el equipo Espectrofotómetro UV-Vis Agilent 8454, código ubicado en la sala del departamento de Desarrollo Analítico de Synthron Chile.

4 Descripción

El Software ChemStation es un software de control para espectrofotómetros UV-Vis Agilent 8454. Éste controla módulos, adquiere los valores obtenidos, y los procesa. Además, dispone de una base de datos donde se almacena toda la información referente a las muestras procesadas. Entre sus características, se encuentra la monitorización y administración de data, programación de métodos y control de todos los componentes del sistema, como sus dispositivos auxiliares.

5 Tests realizados

En los siguientes apartados se describen los test que se realizarán para verificar el cumplimiento de la calificación de desempeño del sistema y sus respectivos objetivos.

Tabla 1: Tests para calificación de desempeño del software.

<i>Nº de test</i>	<i>Nombre del test</i>	<i>Objetivo del test</i>
1	Verificar las etapas previas a la calificación	Verificar que las etapas previas de calificación hayan sido resueltas conformes.
2	Seguridad lógica	Verificar que el sistema está protegido contra accesos no autorizados y que el usuario tiene acceso al sistema de acuerdo a su perfil asignado.
3	Auto verificación del sistema	Verificar el correcto desempeño en las operaciones auto verificación del sistema.
4	Gestión de métodos instrumentales	Verificar el correcto desempeño en las operaciones de administración para métodos instrumentales

Reporte de Calificación de Desempeño (PQ) Software
ChemStation con Security Pack

5	Gestión de muestras	Verificar el correcto desempeño en las operaciones de gestión para el conjunto de muestras.
6	Adquisición de datos	Verificar el correcto desempeño en las operaciones de adquisición de datos.
7	Firma electrónica	Verificar el correcto funcionamiento de la firma electrónica para aprobación de resultados.
8	Backup	Verificar el correcto desempeño de las operaciones de backup y recuperación.

6 Resultados

Tabla 2: Resumen de resultados de los tests realizados.

<i>Nombre del test</i>	<i>Prueba ejecutada</i>	<i>Cumple/No Cumple</i>	<i>Fecha de ejecución</i>
Verificar las etapas previas a la calificación	PQ_Verif	Cumple	17/11/2021
Seguridad lógica	PQ_Seguridad	Cumple	17/11/2021
Auto verificación del sistema	PQ_Idoneidad_ del_sistema	Cumple	17/11/2021
Gestión de métodos instrumentales	PQ_Métodos	Cumple	17/11/2021
Gestión de muestras	PQ_Muestras	Cumple	17/11/2021
Adquisición de datos	PQ_Adq_Datos	Cumple	17/11/2021
Firma electrónica	PQ_Firma	Cumple	17/12/2021
Backup	PQ_Backup	Cumple	17/12/2021

6.1 Test N° 1: Verificar las etapas previas a la calificación

Se constató que en las etapas anteriores de la calificación del sistema (IQ y OQ) no existieran no conformidades, cumpliendo con todas las pruebas y requerimientos realizados.

- ✓ SQR “Reporte de Calificación de Sistema (SQR) ChemStation para UV-
Vis B.05.04 Código .”

6.2 Test N° 2: Seguridad lógica

Se verifica que la gestión de usuarios funciona correctamente. Los usuarios acceden al sistema de acuerdo a su perfil y rol asignado en la aplicación.



Figura 1: Ejemplo de opciones bloqueadas para usuario operador.

Así mismo, el sistema deniega el acceso a credenciales que no están en la lista de usuarios.

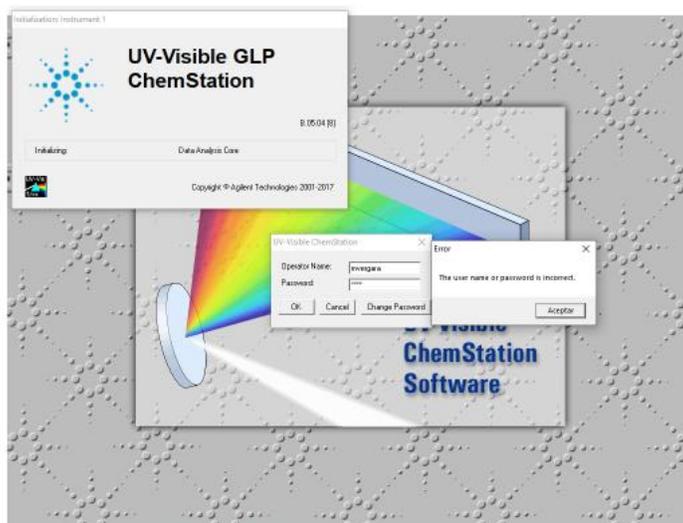


Figura 2: Intento de acceso denegado.

Reporte de Calificación de Desempeño (PQ) Software
ChemStation con Security Pack

6.3 Test N° 3: Auto verificación del sistema

Se comprueba que, al ejecutar el test de auto verificación del sistema previo al análisis, el espectrofotómetro supera todas las pruebas internas. Así mismo, esta verificación es guardada de forma correcta en ruta designada según SOP del equipo.

```
-----  
Agilent 8453/8454 Self-Test      Date 11/24/2021 Time 16:22:32      Page 1 of 1  
-----  
  
Operator:      Edsauld Troncoso  
Date:          11/17/2021  
Time:          8:14:56 AM  
Instrument Serial No.: MY17450005  
File:          \\C:\C\SYSTEM081\Chem32\1\DIAGNOS\2021\11 Novien  
              bre\21K17SelfTest179.SFT  
  
Instrument self-test passed.  
  
-----  
Test              Specification      Measured      Result  
-----  
Filter and shutter test      < 500 msec      150 msec      Passed  
Dark current test            0..12000 cts      6990, 7191 cts      Passed  
Min. intensity (190nm - 220nm)  > 1000 cts      18788 cts      Passed  
Min. intensity (220nm - 350nm)  > 1700 cts      8345 cts      Passed  
Min. intensity (350nm - 500nm)  > 700 cts      5522 cts      Passed  
Min. intensity (500nm - 950nm)  > 320 cts      5183 cts      Passed  
Min. intensity (950nm - 1100nm) > 140 cts      349 cts      Passed  
Wavelength at 486.1nm        485.5..486.5 nm      486.068 nm      Passed  
Wavelength at 656.1nm        655.6..656.6 nm      656.129 nm      Passed  
RMS Noise                    < 0.0002        0.000086      Passed  
RMS Baseline Flatness        < 0.001         0.000208      Passed  
-----  
*** End Agilent 8453/8454 Self-Test ***  
-----
```

Figura 3: Reporte auto verificación del sistema.

6.4 Test N° 4: Gestión de métodos instrumentales

Se realiza verificación de la gestión de métodos instrumentales mediante la creación, guardado y posterior edición de un método para disolución de EOB 25 mg según QC

El método original es guardado con gestión de reporte GLP correspondiente, a una longitud de 350 nm. Como prueba PQ, se modifica este valor a 352 nm, comprobando que el cambio sea efectivo mediante reporte de método.

6.5 Test N° 5: Gestión de muestras

Para verificar este punto se crea una tabla de muestras (secuencia) y se guarda según ruta y nomenclatura indicada en SOP del equipo.

Reporte de Calificación de Desempeño (PQ) Software ChemStation con Security Pack

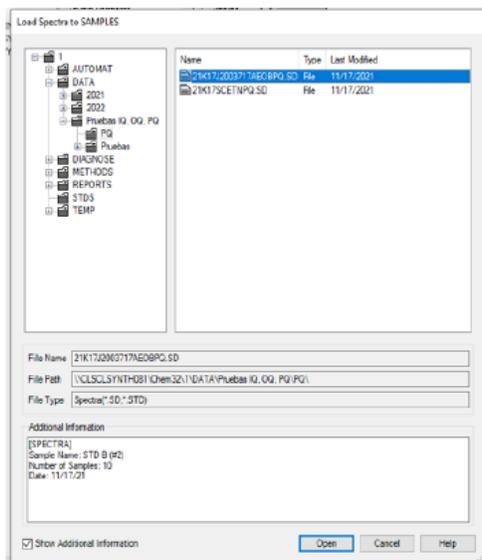


Figura 4: Tabla de muestras y su ubicación.

6.6 Test N° 6: Adquisición de datos

Se comprueba que la tabla de muestras creada en el punto anterior se puede recuperar desde su ubicación original. Luego, se ejecuta con muestras de disolución EOB 25 mg, verificando que el orden de las inyecciones sea de acuerdo a la secuencia propuesta. Además, las acciones realizadas se registran exitosamente en el Audit Trail del sistema.

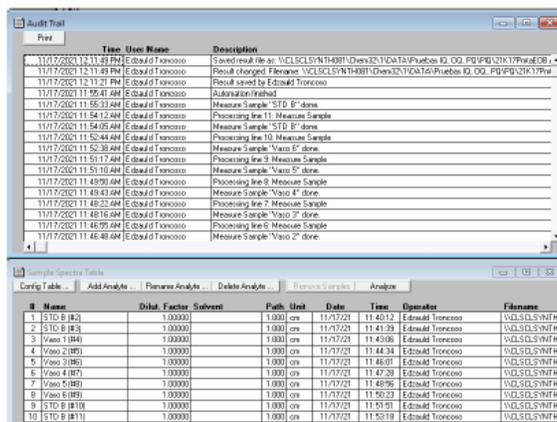
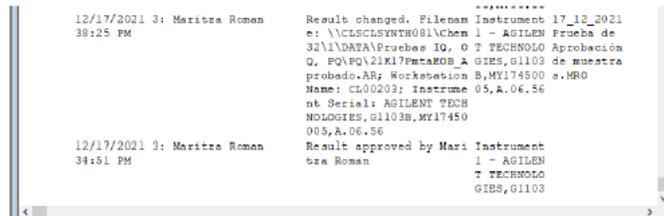


Figura 5: Audit Trail de lectura de secuencia.

6.7 Test N° 7: Firma electrónica

Se verifica la capacidad del software para ejecutar firma electrónica en un resultado específico. Cualquier cambio o modificación en los resultados anula la firma electrónica ejecutada. Los resultados mantienen su integridad luego de ejecutada una firma.



```
-----  
12/17/2021 3:38:25 PM Maritza Roman Result changed. Filename Instrument 17_12_2021  
e: \\C:\SCS\EN\TH081\Chem 1 - AGILEN Prueba de  
32\1\DATA\Pruebas IQ, 0 T TECHNOLOG Aprobación  
Q. PQ\PG\21\17\MetaEQB_A GIES, G1103 de muestra  
probado.AR; Workstation B, MY174500 a.MRO  
Name: CLO0203; Instrume 05.A.06.56  
nt Serial: AGILENT TECH  
NOLOGIES, G1103B, MY17450  
005.A.06.56  
12/17/2021 3:51 PM Maritza Roman Result approved by Mari Instrument  
tza Roman 1 - AGILEN  
T TECHNOLOG  
GIES, G1103
```

Figura 6: Firma electrónica en Audit Trail de resultados.

6.8 Test N° 8: Backup

Se verifica que el backup diario se haya realizado mediante la comprobación de la actualización de los archivos del día correspondiente a los análisis ejecutados. Se cuenta con asistencia del departamento de IT para corroborar el respaldo del sistema.

Los archivos se encuentran completos y fueron respaldados de forma íntegra.

7 Desviaciones

No se registran desviaciones asociadas a este reporte de calificación de desempeño.

8 Observaciones

No se registran observaciones.

9 Conclusiones

Los resultados obtenidos en el presente reporte de calificación de sistema PQR son adecuados para considerar que el desempeño del Software ChemStation con Security Pack, versión B.05.04, instalado en el computador del equipo Espectrofotómetro UV-Vis Agilent 8454 código , CUMPLE con los requerimientos definidos por Synthon Chile.

10 Anexos

Se adjuntan scripts realizados y documentación asociada de respaldo para cada test que corresponda.