



**Universidad de Concepción  
Facultad de Farmacia**

# **INTEGRIDAD DE DATOS Y SU CUMPLIMIENTO EN EQUIPOS PRODUCTIVOS**

**POR ROLANDO VILLAGRÁN MUÑOZ**



**Seminario de internado presentado a la Facultad de Farmacia de la  
Universidad de Concepción para optar al título profesional de Químico  
Farmacéutico**

**Profesor Guía:**  
Dr. Ricardo Godoy Ramos  
Universidad de Concepción

**Profesional Guía:**  
Q.F. Félix Ortiz González  
Laboratorio de Chile

**Junio, 2020**

**Concepción, Chile**

Se autoriza la reproducción total o parcial con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.



## TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO .....	iii
ÍNDICE DE TABLAS .....	v
ÍNDICE DE FIGURAS .....	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT .....	viii
1. INTRODUCCIÓN .....	9
2. OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivo general:.....	17
2.2 Objetivos específicos: .....	17
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
3.1 Metodología de evaluación de Integridad de datos: .....	18
3.1.1 Principales Regulaciones y guías.....	18
3.1.2 Conceptos claves: .....	20
3.1.3 Evaluación de la eficacia de los controles de integridad de datos .....	22
3.2 Análisis del Riesgo del sistema computacional de las telecámaras Laetus: .....	29
3.3 Evaluación de riesgo operativo de los equipo de inspección.....	32
3.3.1 Tipos de Defectos en blísteres:.....	34
3.3.2 Herramienta del Análisis de Riesgo .....	34
3.3.3 Desarrollo del AMEF .....	35
3.4 Revisión de las características del Registro de Auditoría del software del equipo .....	39
3.5 Flujograma general del trabajo de seminario .....	42
4. RESULTADOS .....	43
4.1 Análisis del Riesgo del sistema computacional de las Telecámaras Laetus .....	43
4.2 Evaluación de la eficacia de los controles de integridad de datos: .....	44
4.3 Evaluación de riesgo operativo de los equipo de inspección.....	54

4.3.1 Resultados del AMEF .....	56
4.4 Revisión de las características del Registro de Auditoría del software del equipo .....	64
5. DISCUSIÓN.....	67
6. CONCLUSIONES .....	76
7. GLOSARIO .....	79
8. BIBLIOGRAFÍA.....	83



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3-1: Atributos de la Integridad de Datos .....	23
Tabla 3-2: Criterios de severidad de la evaluación de riesgos del sistema.....	31
Tabla 3-3: Criterios de Ocurrencia de la evaluación de riesgo del sistema.....	31
Tabla 3-4: Criterios de Criticidad de evaluación de riesgo del sistema.....	32
Tabla 3-5: Criterios de Detectabilidad evaluación de riesgo del sistema .....	32
Tabla 3-6: Criterios para evaluar el riesgo del sistema .....	33
Tabla 3-7: Criterios para severidad del AMEF .....	36
Tabla 3-8: Criterios para Ocurrencia del AMEF .....	37
Tabla 3-9: Criterios de Criticidad del AMEF .....	38
Tabla 3-10: Criterios para Detección del AMEF .....	38
Tabla 3-11: Criterios para Riesgo el AMEF.....	39
Tabla 3-12: Revisión de requisitos para un Registro de Auditoría .....	41
Tabla 4-1: Resultados de Atribuible .....	46
Tabla 4-2: Perfiles de acceso estándar de Laetus Polyphem wt.....	47
Tabla 4-3: Resultados de Legible .....	50
Tabla 4-4: Resultados de Contemporáneo .....	50
Tabla 4-5: Resultado de Original .....	51
Tabla 4-6: Resultado de Exacto.....	52
Tabla 4-7: Resultado de Completo.....	52
Tabla 4-8: Resultado de Consistentes .....	53
Tabla 4-9: Resultado de Duradero .....	54
Tabla 4-10: Resultados de Disponible .....	55
Tabla 4-11: Formato de producto .....	55
Tabla 4-12: Análisis de Riesgo Operativo de las Telecámaras Laetus .....	58
Tabla 4-13: Reducción de Riesgos .....	61
Tabla 4-14: Parámetros críticos de proceso .....	64
Tabla 4-15: Revisión de requisitos para un Registro de Auditoría .....	67
Tabla 5-1: Análisis DAFO final .....	76

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 3-1: Flujograma general del trabajo de seminario.....	42
--	----



## RESUMEN

La integridad de datos forma parte de las buenas prácticas actuales de manufactura y las industrias farmacéuticas deben velar por su cumplimiento.

El presente trabajo de seminario tuvo como objetivo principal evaluar el cumplimiento de la integridad de datos en los equipos de inspección por visión artificial, cuya función es verificar el correcto llenado de los blísteres. La evaluación se realizó utilizando los atributos de la integridad de datos “ALCOA+”, y fue complementado con dos análisis de riesgos, el primero un análisis de riesgos del sistema asociado al impacto en la seguridad y calidad del producto, y el segundo un Análisis del Modo y Efecto de fallas (AMEF) para determinar los riesgos del manejo de los parámetros del equipo y su impacto en el descarte de productos. Además se realizó una evaluación de las características del registro de auditoría del sistema.

Con la evaluación se evidenció un cumplimiento parcial de los atributos de ALCOA+, y posteriormente se propusieron acciones correctivas y de mitigación para los no cumplimientos. En el AMEF se evidenciaron 39 modos de falla de alto riesgo, pero con la propuesta de reducción de riesgos se disminuyeron a 8. En el análisis de riesgos del sistema indicó un nivel de riesgo alto, por su impacto en la calidad y seguridad del producto. El registro de auditoría cumplía en su mayoría con los requisitos indicados en la revisión.

## ABSTRACT

Data integrity is part of current good manufacturing practice, and the pharmaceutical industries must ensure compliance.

The main objective of the present seminar work was to evaluate compliance with data integrity in artificial vision inspection equipment, whose function is to verify the correct filling of the blister packs. The evaluation was carried out using the attributes of data integrity "ALCOA +", and was complemented by two risk analyzes, the first an analysis of system risks associated with the impact on product safety and quality, and the second a Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) to determine the risks of managing the equipment parameters and their impact on the disposal of products. In addition, an evaluation of the characteristics of the system audit log was performed.

The evaluation revealed partial compliance with the attributes of ALCOA +, and proposed corrective and mitigation actions for non-compliance. The AMEF revealed 39 high-risk failure modes, but with the risk reduction proposal they were reduced to 8. In the system risk analysis, it indicated a high risk level, due to its impact on product quality and safety. The audit trail mostly met the requirements outlined in the review.

## 1. INTRODUCCIÓN

La fabricación de productos farmacéuticos presenta riesgos que podrían desencadenar un daño a la salud de los pacientes, como puede ser la contaminación de productos, etiquetado incorrecto de contenedores, adulteración, principio activo insuficiente o en exceso, mezcla de productos, entre otros. “Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son un sistema para garantizar que los productos se produzcan y controlen de manera consistente de acuerdo con los estándares de calidad” (OMS, 2019), y de esta forma poder minimizar los riesgos asociados a la producción.

Entre las BPM se encuentran las Buenas Prácticas de Documentación (BPD) las cuales deben garantizar la adecuada documentación que es parte importante de los sistemas de calidad. Las industrias farmacéuticas deben tener “sistemas de documentación que deben establecer, controlar, monitorear y registrar todas las actividades que impactan directa o indirectamente los atributos de calidad de los productos farmacéuticos” (European Commission, 2011). El sistema de documentación debe tener un registro con el suficiente detalle para mantener la trazabilidad de los procesos de modo que se pueda demostrar la aplicación continua de las buenas prácticas, además “se deben implementar controles adecuados para garantizar la precisión, integridad, disponibilidad y legibilidad de los documentos” (European Commission, 2011).

La agencia del gobierno de Estados Unidos encargada de la administración de los medicamentos y alimentos llamada FDA (Food and Drug Administration) establece el concepto Buenas prácticas actuales de manufactura (CGMP: Current Good Manufacturing Practice) refiriéndose a las regulaciones más recientes aplicadas por ésta institución. La “adhesión a los requisitos de las CGMP asegura la identidad, potencia, calidad y pureza de los productos farmacéuticos al exigir que los fabricantes de medicamentos controlen adecuadamente las operaciones de fabricación” (FDA, 2018a). Además los requerimientos de estas CGMP se establecen con cierta flexibilidad para que los fabricantes puedan desarrollar tecnologías modernas y enfoques innovadores para lograr una mayor calidad a través de la mejora continua.

La Integridad de Datos tiene un rol importante dentro de las CGMP para los medicamentos y la FDA (2018b) se refiere a este concepto como “la integridad, coherencia y precisión de los datos. Los datos deben ser completos, consistentes, precisos, atribuibles, legibles, contemporáneos, originales o una copia verdadera y exactos” (pág. 4). Todos los atributos mencionados deben ser mantenidos durante todo el ciclo de vida del dato desde su creación, modificación, procesamiento, almacenamiento, recuperación, transmisión y disposición hasta que finalice su período de retención. La FDA establece una guía con preguntas y respuestas para orientación de la industria en temas de integridad de datos basadas en el título 21 del Código de regulaciones federales (CFR) partes 11,210, 211 y 212. La parte 11 establece los criterios bajo los

cuales la FDA considera que los registros electrónicos, las firmas electrónicas y las firmas manuscritas ejecutadas en registros electrónicos son confiables y equivalentes a los registros y firmas manuscritas ejecutadas en papel. La parte 210 cubre las CGMP en Fabricación, Procesamiento, Empaque o Conservación de drogas en general, la parte 211 cubre las CGMP para productos farmacéuticos terminados; y la parte 212 las CGMP para los medicamentos de tomografía por emisión de positrones.

Para comprender el concepto de integridad de datos se establece la sigla ALCOA: Atribuible, Legible, Contemporáneo, Original y Exacto [Accurate], está hace referencia a los atributos que deben cumplir los sistemas de documentación para mantener la integridad de los datos. Además recientemente se complementa con la sigla ALCOA+ donde “el + se refiere a Completo, Consistente, Duradero y Disponible” (MHRA, 2018, pág. 8).

En cuanto a la historia de la integridad de datos se tiene que en el año 2000 la FDA emitió una carta de advertencia a Schein Pharmaceuticals por motivos de “falta de control sobre los sistemas computarizados de los laboratorios, incluidos la falta de control de contraseña y una amplia autoridad del personal para cambiar los datos” (Unger, 2015), advirtiendo así la importancia que se asignen contraseñas únicas a los usuarios para mantener de forma atribuibles los datos y a la vez limitar el acceso a modificar los datos. En el 21 CFR parte 11 se presenta la sección 11.10 (d) donde dice: “Limitar el acceso del sistema a

personas autorizadas” (FDA, 2019a), estableciendo así que debe existir un control de acceso al sistema computacional para garantizar que sólo ingresen las personas autorizadas.

Posteriormente, la FDA ha emitido diversas cartas de advertencias a empresas del área farmacéutica por problemas en temas de integridad de datos. Si durante una inspección de la FDA un investigador ha observado alguna condición que a su juicio puede constituir violaciones a la ley de fármacos y alimentos y leyes relacionadas, emitirá un formulario 483 notificando a la administración de la compañía sobre las situaciones. La empresa deberá responder por escrito el formulario 483 de la FDA con su plan de acción correctivo e implementarlo de forma rápida. Para adoptar su determinación final la agencia “considera el Formulario 483 de la FDA, junto con un informe escrito llamado Informe de inspección del establecimiento, que reúne toda la evidencia o documentación recopilada en el sitio, y cualquier respuesta hecha por la compañía”(FDA,2020).

El cumplimiento de la integridad de datos no se limita a las acciones tomadas por la FDA, existen además regulaciones y guías por parte de diversas autoridades e instituciones. La Organización Mundial de la Salud presenta el Anexo 3 “Buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos”, donde también se encuentra un apartado dedicado a las buenas prácticas de documentación.

La Comisión Europea de la Unión Europea presenta el Eudralex que es una colección de normas y reglamentos que rigen a los medicamentos, éste consta de 10 volúmenes de acceso liberado. El volumen 4 contiene orientaciones para la interpretación de los principios y directrices de las buenas prácticas de fabricación de medicamentos para uso humano y veterinario, en el capítulo 4 se mencionan presentan las buenas prácticas de documentación y en el anexo 11 de este volumen se detalla los requisitos para sistemas computarizados. Además, la Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), también de la Unión Europea, publicó en 2018 una guía para la industria sobre temas de integridad de datos, que viene a complementar las buenas prácticas descritas en el volumen 4 de Eudralex.

En el marco de los requerimientos de entidades internacionales, tanto la FDA como las normas de la Unión Europea, se establecen diversas políticas internas para asegurar la integridad de los datos en la farmacéutica multinacional Teva, cuya sede en Chile es el Laboratorio de Chile S.A. Este trabajo de seminario se perfila como una posibilidad de mejora en el cumplimiento de los lineamientos de la empresa con respecto a la integridad de datos. Actualmente, existen brechas con el total cumplimiento de la integridad de datos en los sistemas computacionales. Es necesario poder realizar una evaluación del cumplimiento de la integridad de datos en búsqueda de alternativas para mejorar el cumplimiento.

El Laboratorio Chile cuenta con dos plantas productivas, una llamada OSD (Oral Solid Dosage) para productos sólidos y otra llamada planta II para preparados semilíquidos o líquidos. Una gran parte de los equipos productivos presentan un sistema computacional para el control del equipo. El acceso a los sistemas de los equipos puede ser a través de una clave general, una clave individual o sin clave.

Este trabajo se centrará en la evaluación de los sistemas de los equipos de inspección por visión artificial llamados comúnmente como telecámaras ubicados en las blisteras de la planta OSD. Estos equipos de control aseguran el correcto llenado de los blísteres, ya que realizan una captura de imagen de cada paso de la blistera y lo compara con una imagen previamente grabada de un paso correctamente llenado.

El blíster es un tipo de envasado primario en el cual se aloja los medicamentos en alvéolos previamente formados en una lámina de plástico (PVC) o de aluminio para luego estos ser revestidos y sellados con una segunda lámina de aluminio. Cabe mencionar que el envase primario es “Aquel que es empleado para contener un producto farmacéutico en su forma farmacéutica definitiva y que se encuentra en contacto directo con ella” (MINSAL, 2019, Decreto 3, Art.5)

El proceso de blisteado comienza en la estación de formado donde el material de envase es calentado en un horno para posteriormente ser moldeado con una matriz de acero inoxidable y presión de vacío. Luego con un cargador

adecuado son llenados los alvéolos previamente formados y son inspeccionados por las telecámaras para controlar el correcto llenado. Después los blísteres son revestidos con el aluminio y sellados por calor y presión en una estación de sellado. El proceso continúa con el timbrado y el troquelado (corte del blíster), para finalmente pasar a la cinta transportadora que los llevará a la estuchadora. Los blísteres que no cumplan con el correcto llenado de sus alvéolos serán descartados posteriormente a su troquelado.

Telecámaras Laetus verifican el correcto llenado de los blísteres cumpliendo así un rol importante en el aseguramiento de la calidad de los productos, inspeccionando en los blísteres el número de comprimidos o cápsulas, su color, forma, área y tamaño, además identifica manchas, objetos extraños, excesos de polvo, entre otros defectos. Estos equipos cuentan con un software propio de la marca Laetus llamado Laetus Navigator wt, el cual es universal para todos los productos de Laetus. El software dedicado para telecámaras es el Polyphem wt® y en éste se enfocó este trabajo. Además, en las blisteras se encuentra otro dispositivo Laetus que es el sistema de descarte “Eject Control System” (ECS wt®).

El software de las telecámaras permite grabar un formato de producto que consiste en capturar la imagen de un paso de la blistera correctamente llenado, con todos sus alvéolos llenados con granel que cumple con las especificaciones del producto. Al grabar un nuevo producto también se ingresan

todos los parámetros que determinarán si los blísteres serán considerados como “buenos” o “malos”. El software Polyphem permite cargar, editar y eliminar los formatos ya existentes.

Los formatos de productos o también comúnmente llamados “recetas” se consideran un tipo de registro GxP, ya que tendrán un impacto en la calidad de los productos finales. Los parámetros incluidos en el formato de productos determinan si un producto es aceptado o descartado por la telecámara. Además el equipo presenta otros tipos de registros y de funciones que se explicarán con mayor detalle en el desarrollo del trabajo.

En la empresa donde se desarrolló este trabajo se dispone de dos versiones del software Polyphem wt®, la versión 5.1 y la 7.0. En este trabajo se analizarán las características que comparten ambas versiones, por lo que la diferencia entre ambas no tiene mayor impacto en los análisis y revisiones. Para realizar esta descripción del sistema se revisó el Manual de funcionamiento Polyphem wt-Laetus, versión 7.0. (Laetus, 2011).

Los objetivos de este trabajo están orientados a evaluar el cumplimiento de la integridad de datos en el sistema a través de los atributos del ALCOA +, y a su vez complementar esta evaluación determinando los riesgos del sistema para la seguridad y calidad del producto, permitiendo de esta forma conocer cuales datos o parámetros son los más importantes del sistema.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo general:

Evaluar el cumplimiento de la integridad de datos en los equipos de inspección por visión artificial.

### 2.2 Objetivos específicos:

2.2.1 Evaluar el riesgo del manejo de los parámetros de los equipos de visión artificial según su impacto en el descarte de productos.

2.2.2 Evaluar el riesgo de los equipos asociado a la seguridad del paciente y a la calidad del producto.

2.2.3 Evaluar las características del registro de auditoría del software del equipo.



### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 Metodología de evaluación de Integridad de datos:**

Para cumplir con el objetivo general de este trabajo se realizó una revisión de la documentación existente para procedimientos del área de producción y de calidad, manuales operativos, políticas corporativas de Teva, regulaciones y guías de instituciones internacionales, y también, las regulaciones de las instituciones en Chile.

#### **3.1.1 Principales Regulaciones y guías**

##### **3.1.1.1 Regulaciones:**

- FDA, CFR - Code of Federal Regulations Title 21, parte 210: “Buenas Prácticas de Fabricación vigentes en la Fabricación, Proceso, Empaque o Almacenamiento de Productos Farmacéuticos”.
- FDA, CFR - Code of Federal Regulations Title 21, parte 211, “Buenas Prácticas de Fabricación vigentes de Productos Farmacéuticos Terminados”
- FDA, CFR - Code of Federal Regulations Title 21, parte 11, “Registros Electrónicos y Firmas Electrónicas”
- European Commission, Normativa que regula los productos medicinales en la Unión Europea, Volumen 4: “Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Medicinales para Uso Humano y Veterinario”, Anexo 11 y Capítulo 4.

### **3.1.1.2 Guías:**

- OMS, Anexo 3, “Guía Buenas prácticas de fabricación de la OMS para productos farmacéuticos: principios fundamentales”.
- U.S. FDA Integridad de Datos y cumplimiento con CGMP
- MHRA, Definiciones GMP de Integridad de Datos y Guía para la Industria.
- PIC/S, “Guía de Buenas Prácticas de fabricación de productos medicinales”.

En Chile se dispone del Decreto número 3 que establece el “Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano” donde se pueden encontrar los reglamentos y definiciones relacionados con los productos farmacéuticos. También se dispone de la Norma Técnica 127 de “Buenas Prácticas de Manufactura” y la Norma Técnica 147 de “Buenas Prácticas de almacenamiento y distribución para droguerías y depósitos de productos farmacéuticos de uso humano”. En ambas normas es posible encontrar recomendaciones para las buenas prácticas de documentación y mantenimiento de la integridad de datos. En la parte 15 de la norma técnica 127 se presenta las Buenas Prácticas de Documentación, y además en el Anexo N°1: “Validación” se encuentra el Apéndice 5 con indicaciones y requerimientos para realizar la validación de sistemas computacionales.

Para efectos de este trabajo se utilizó como principales guías las regulaciones de Estados Unidos y la Unión Europea ya que el Laboratorio Chile pertenece a la multinacional Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

### **3.1.2 Conceptos claves:**

- **Integridad de Datos:** “se refiere a la integridad, coherencia y precisión de los datos. Los datos completos, consistentes y precisos, deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales o copias auténticas, y exactos” (FDA, 2018b, p.4).

“La integridad de los datos es el grado en que los datos son completos, consistentes, precisos, confiables, y que estas características de los datos se mantienen durante todo el ciclo de vida de los datos” (MHRA, 2018, p.9)

- **Metadatos:** “Son toda la información contextual para comprender los datos, son información estructural que describe, explica o facilita la recuperación, uso o la administración de los datos” (FDA, 2018b, p.4).

Los metadatos pueden ser marcas de fecha u hora, identificación de quien realizó la acción, identificación del instrumento utilizado, entre otros.

- **Registro de auditoría o Audit Trail:** “es un tipo de registro generado por una computadora y con marca de tiempo que permite la reconstrucción del curso de los eventos relacionados con la creación, modificación o eliminación de un registro electrónico” (FDA, 2018b, p.4).

“Un registro de auditoría proporciona un registro seguro de los detalles del ciclo de vida, como la creación, adiciones, eliminaciones o alteraciones de la información en un registro, ya sea en papel o electrónico, sin ocultar ni sobrescribir el registro original” (MHRA, 2018, p.13)

- **ALCOA+**: sigla que hace referencia a los atributos de la integridad de datos, “Atribuible, Legible, Contemporáneo, Original y Exacto y el “+” se refiere a Completo, Consistente, Duradero y Disponible” (MHRA, 2018, p.5)

- **Dato GxP**: Dato que es generado para satisfacer un requisito de las buenas prácticas de manufactura.

- **Sistema Computacional**: se refiere al conjunto formado por “el hardware, software, dispositivos periféricos, redes, infraestructura en la red, personal y documentos asociados” (FDA, 2018b, p. 5)

- **Software**: “Conjunto de programas utilizados por un computador, y que deben estar incluidos en un menú. Los softwares se deben focalizar en la exactitud, seguridad, acceso, conservación de registros, revisión, doble chequeo, documentación y exactitud de la reproducción” (MINSAL, 2013, p.87).

- **Parámetro**: Dato o factor que se toma como necesario para analizar o valorar una situación. (RAE online, 2014)

### 3.1.3 Evaluación de la eficacia de los controles de integridad de datos

Se crearon formularios basados en el **ALCOA+** para evaluar el cumplimiento de la integridad de datos y la eficacia de los controles. En la tabla 3-1 se describen los atributos de la integridad de datos. Se revisaron regulaciones y guías americanas y de la Unión Europea para desarrollar el formulario con un listado de preguntas para verificar su cumplimiento en el sistema auditado. Estas preguntas fueron separadas según cada atributo de la Integridad de Datos.

Tabla 3-1: Atributos de la Integridad de Datos

Atributo		Expectativa	
<b>A</b>	Atribuible	Atribuibles a la persona que genera los datos.	
<b>L</b>	Legible	Datos deben ser legibles y permanentes	
<b>C</b>	Contemporáneo	Grabado en el momento de la actividad realizada. Registrados en el momento de la observación o medición, con registro de fecha y hora.	
<b>O</b>	Original	Registro original o una copia certificada. Registro original es la primera captura de información, ya sea registrada en papel o electrónicamente.	
<b>A</b>	Exacto (Accurate)	Los datos deben ser un verdadero valor de la medición o las observaciones presentadas reflejan la actividad.	
<b>+</b>	<b>C</b>	Completo	Toda la información para recrear el evento se mantiene segura y disponible
	<b>C</b>	Consistente	Los datos deben ser auto consistentes. Todos los datos y los indicadores de tiempo se deben registrar en un orden coherente y esperado.
	<b>D</b>	Duradero	Datos duraderos durante todo su ciclo de vida.
	<b>D</b>	Disponible	Datos disponibles para una revisión, auditoría o inspección durante el respectivo periodo de retención.

Atributos para conservar la Integridad de Datos usando el acrónimo ALCOA+. Adaptados desde la MHRA 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions (MHRA, 2018, pág.8).

#### 3.1.3.1 Atribuible

En el 21 CFR parte 11.10 se establecen controles para sistemas computacionales, específicamente en el párrafo (d) de éste se menciona

“Limitar el acceso del sistema a personas autorizadas.” (FDA, 2019a, 21 CFR 11.10), y a su vez en la parte 211.68 párrafo (b) dice: “Se ejercerán los controles apropiados sobre la computadora o los sistemas relacionados para asegurar que los cambios en los registros maestros de producción y control de calidad u otros registros sean instituidos solo por personal autorizado” (FDA, 2019b, 21 CFR 211.68). En El Anexo 11 del Eudralex se presentan requerimientos de seguridad donde se menciona: “Debe existir controles físicos y/ o lógicos para restringir el acceso al sistema computarizado a personas autorizadas” (European Commission, 2011, párr. 12.1). En base a estas referencias se desarrollaron las siguientes preguntas:

- a) **¿Existe un sistema de control de acceso según perfil de usuarios a los datos?**
- b) **¿Existe clave individual para cada usuario?**
- c) **¿Operadores utilizan clave individual en el momento de la revisión?**
- d) **¿Existe una base de datos actualizada de las cuentas de usuarios?**
- e) **¿Existe una clara segregación de las funciones que puede ejercer cada perfil de usuario?**

Además en el Anexo 11 se menciona: “Los sistemas de gestión de datos y documentos deben diseñarse para registrar la identidad de los operadores que ingresan, cambian, confirman o eliminan datos, incluida la fecha y la hora” (European Commission, 2011, párr. 12.4). Una forma de verificar el cumplimiento de esta parte es revisando el registro de auditoría del sistema por lo que se creó la siguiente pregunta:

**f) ¿En el registro de auditoría de equipo es posible atribuir las acciones a una cuenta de usuario?**

**3.1.3.2 Legible**

Los datos se deben presentar en un lenguaje claro, que se puede leer de una manera detallada, en cuanto a este punto en el CFR 21 parte 212 sección 110 párrafo (b) dice: “Todos los registros, incluidos los que no están almacenados en el establecimiento inspeccionado, deben ser legibles, almacenados para evitar el deterioro o la pérdida, y disponibles para su revisión y copia por parte de los empleados de la FDA” (FDA, 2019c, 21 CFR 212.110). Además en el Anexo 11 parte 7.1 se menciona: “los datos almacenados deben verificarse por accesibilidad, legibilidad y precisión” (European Commission, 2011, párr. 7.1).

En base a esto se elaboraron las siguientes preguntas:

- a) ¿Datos y registros son presentados en un lenguaje claro para todo lector?**
- b) ¿Datos permanecen en un lenguaje claro, ya sea en almacenamiento interno o externo?**

**3.1.3.3 Contemporáneo**

Los Datos deben ser registrados en el momento de la observación o medición, con registro de fecha y hora, con respecto a este atributo en el CFR título 21 parte 211.100 párrafo (b) dice: “Se seguirán los procedimientos escritos de producción y control de procesos en la ejecución de las diversas funciones de producción y control de procesos y se documentarán en el momento de la

ejecución” (FDA, 2019b, 21 CFR 211.100). Para este atributo se elaboraron las siguientes preguntas:

- a) **¿Los datos existentes en el sistema son registrados en el momento de realizar la actividad u observación?**
- b) **¿Hora y fecha ingresada en software corresponde a la actual en la referencia temporal en el momento de la revisión?**
- c) **¿El acceso al reloj del sistema se encuentra limitado a un perfil específico?**

#### **3.1.3.4 Original**

Se refiere a datos como el archivo o formato en el que se generó originalmente, preservando la integridad del registro. En el CFR título 21 parte 211.180 (d) se menciona: “Los registros requeridos en virtud de esta parte pueden conservarse como registros originales o como copias reales, como fotocopias, microfilmes, microfichas u otras reproducciones precisas de los registros originales” (FDA, 2019b, 21 CFR 211.180). Para este atributo se crearon las siguientes preguntas:

- a) **El dato es original o registrado en un formato oficial.**
- b) **¿Existe procedimiento documentado para verificar la integridad de una copia para establecer ese documento como una copia controlada?**
- c) **¿Existe un proceso de verificación documentada para las copias de registros?**

En el Anexo 11 párrafo 8.1 menciona: “Debería ser posible obtener copias impresas claras de los datos almacenados electrónicamente.” (European

Commission, 2011, párr. 8.1). Basado este punto se incluyó la siguiente pregunta:

**d) ¿El sistema permite la generación de copias impresas?**

### **3.1.3.5 Exacto**

Los datos deben ser un valor verdadero de la medición o, las observaciones presentadas reflejan la actividad. Una manera de comprobar es

ta exactitud es a través de pruebas de verificación como calificaciones del equipo o calibraciones de sensores. En el 21 CFR parte 211.68 (a) se menciona: “Si se utiliza dicho equipo, deberá calibrarse, inspeccionarse o verificarse de manera rutinaria de acuerdo con un programa escrito diseñado para garantizar el rendimiento adecuado. Se mantendrán registros escritos de esas comprobaciones e inspecciones de calibración” (FDA, 2019b, 21 CFR 211.68). Para este atributo se elaboraron las siguientes dos preguntas:

- a) ¿Los datos son un verdadero valor de la medición o las observaciones presentadas reflejan la actividad?**
- b) ¿Existe un protocolo para calibración, calificación, inspección o verificación del funcionamiento de las telecámaras?**

### **3.1.3.6 Completo**

Se deben mantener todos los datos para recrear el evento o acción. En el 21 CFR parte 211.188 se presenta una listado de requisitos para que un registro de producción sea completo. Para fines de este trabajo se consideraron los

requisitos que aplicarían al sistema computacional. Se incluyeron las siguientes preguntas:

- a.- ¿Se mantiene toda la información para recrear el evento?, ésta incluye:**
- a. 1.- Fecha y hora.**
  - a. 2.- Identidad del equipo principal individual y las líneas utilizadas.**
  - a. 3.- Identificación específica de cada lote.**
  - a. 4.- Registro de responsable de realizar el evento.**
  - a. 5.- Identificación de las personas que realizan y supervisan o verifican directamente cada paso significativo en la operación.**

### **3.1.3.7 Consistente**

Todos los datos y los indicadores de tiempo se deben registrar en un orden coherente y esperado. Un valor no tiene sentido por sí mismo, es necesaria una información adicional para entenderlos, por lo tanto, deberán ser acompañados por sus metadatos, éstos son información estructurada que describe, explica o facilita la recuperación, uso o administración de los datos, como por ejemplo: marcas de hora y fecha, unidad de medida, entre otras.

Para este atributo se incluyeron las siguientes preguntas:

- a) ¿Los datos son presentados con sus respectivos metadatos?**
- b) ¿Los datos son presentados en un orden lógico que permite recrear la actividad?**

### **3.1.3.8 Duradero**

Es necesaria la retención permanente de datos completos y sus metadatos relevantes para fines de reconstrucción de la actividad o evento. En el 21 CFR parte 11.10 párrafo (c) se menciona: “Protección de registros para permitir su

recuperación precisa y rápida durante todo el período de retención de registros.” (FDA, 2019a, 21 CFR 11.10). En el Anexo 11 de la Comisión Europea se menciona: “Se deben realizar copias de seguridad periódicas de todos los datos relevantes” (European Commission, 2011, Anexo 11, párr. 7.2).

Para este atributo se desarrollaron las siguientes preguntas:

- a) **Registrado en un formato permanente por el periodo de retención correspondiente.**
- b) **¿El período de conservación de datos de los registros electrónico o papel está definido?**
- c) **¿Se crean archivos de respaldo para proteger la información crítica del área?**

#### **3.1.3.9 Disponible:**



En el 21 CFR parte 11.1 párrafo (e) se describe: “Los sistemas informáticos (incluidos el hardware y el software), los controles y la documentación adjunta mantenida en virtud de esta parte estarán fácilmente disponibles para la inspección de la FDA y estarán sujetos a ésta” (FDA, 2019a, 21 CFR 11.1), de esta forma se define que los datos que son respaldados deben estar disponible para una revisión. Además en la parte 11.10 párrafo (c) se incluye: “Protección de registros para permitir su recuperación precisa y rápida durante todo el período de retención de registros” (FDA, 2019a, 21 CFR 11.10) Se incluyeron las siguientes preguntas:

- a) **a.- ¿Los datos y registros están disponibles y accesible para la revisión, auditoría o inspección?**

**b) b.- ¿Las carpetas con datos (GxP) claves del área, están situados en el servidor?**

Todas las preguntas fueron incluidas en un formato disponible en el anexo 1, para poder auditar los sistemas evaluando su cumplimiento. Para aquellos requerimientos que no se cumplan se propondrá una alternativa de mejora para su cumplimiento según recomendaciones de las guías disponibles. Se considerará que el sistema cumple con el atributo si todas las preguntas asociadas a éste se cumplen.

Esta evaluación comprende una gran parte de los requerimientos en temas de integridad de datos, pero no es excluyente, por lo que pueden haber quedado fuera algunos requerimientos.



**3.2 Análisis del Riesgo del sistema computacional de las telecámaras Laetus:**

Se realizó un análisis de riesgo identificando el impacto que este sistema podría tener en la calidad del producto, seguridad del paciente y en la trazabilidad de los datos. Para realizar este análisis se revisaron procedimientos internos del Laboratorio Chile y se consultó la guía de Gestión de Riesgo de la calidad Q9 de la International Conference on Harmonisation (ICH). Esta guía define el riesgo como “la combinación de la probabilidad de ocurrencia de daño y la gravedad de ese daño” (ICH, 2005, p.1). Por lo tanto, entre más ocurrente y/o grave sea una situación o acción, mayor será su riesgo. Entiéndase que

para efectos de este trabajo “daño” se refiere a un perjuicio en los atributos de calidad. La guía Q9 ofrece una orientación sobre los principios y herramientas para la gestión de riesgos de calidad desarrollando un proceso sistemático que parte con una identificación, análisis y evaluación del riesgo, para posteriormente desarrollar estrategias para controlar o disminuir ese riesgo.

El análisis de riesgo que se utilizó es de tipo cualitativo, donde se valoró la severidad, ocurrencia y detectabilidad como alta, media y baja según los criterios descritos en las tablas 3-2, 3-3,3-4, 3-5 y 3-6.

La severidad para fines en este análisis se consideró como el impacto que pueda tener el sistema sobre la seguridad del paciente y/o en la calidad del producto. Para determinarla se usó el siguiente descrito en la Tabla 3-2.

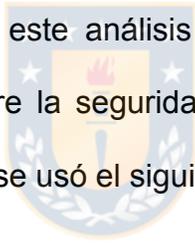


Tabla 3-2: Criterios de severidad de la evaluación de riesgo del sistema

<b>Severidad (S)</b>	<b>Justificación</b>
Alta	Sistema computacional crea, modifica, procesa o almacena datos que pueden tener un impacto en la seguridad del paciente y/o calidad del producto
Media	El Sistema computacional crea, modifica, procesa o almacena datos que pueden tener un impacto en la calidad del producto pero no en la seguridad del paciente
Baja	Sistema computacional sin impacto en la seguridad del paciente y/o la calidad del producto

Tabla presenta los criterios para determinar severidad del sistema respecto a su impacto a la calidad y/o seguridad del paciente.

Para determinar la ocurrencia se consideró como más probable de que ocurra el daño en aquellos sistemas que tienen funciones personalizadas para el

negocio o que se configuran funciones o parámetros del equipo de forma no estandarizada. Los criterios fueron los siguientes:

Tabla 3-3: Criterios de Ocurrencia de la evaluación de riesgo del sistema

Ocurrencia (O)	Justificación
Alta	Las funciones del sistema computacional se han personalizado para satisfacer las necesidades de la operación, o se tiene una configuración de parámetros que no son estándar. (Categoría GAMP 5 o categoría 4 con configuración de parámetros no estándar)
Media	Las funciones del sistema computacional son la configuración estándar que entrega el proveedor, tanto parámetros y demás funciones. Y sólo se pueden modificar parámetros dentro de un rango permitido por el sistema. (Categoría GAMP 4 cuyos parámetros pueden ser modificados dentro de un rango estandarizado)
Baja	Una característica o proceso del sistema estándar que tiene no ha sido modificado significativamente por la configuración o la codificación. (Categoría GAMP 3, 1)

Tabla presenta los criterios para determinar ocurrencia del daño para el análisis de riesgo. Categorías GAMP basadas en la guía GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems (2008).

Con la determinación de severidad y de ocurrencia se evaluó la criticidad de la siguiente forma:

Tabla 3-4: Criterios de Criticidad de evaluación de riesgo del sistema

Criticidad	Severidad			
		Baja	Media	Alta
Ocurrencia	Alta	Media	Alta	Alta
	Media	Baja	Media	Alta
	Baja	Baja	Baja	Media

Evaluación de criticidad según la severidad y ocurrencia

Para determinar la detectabilidad de los daños se consideró si existe una inspección automática en el sistema o una inspección de tipo manual.

Tabla 3-5: Criterios de Detectabilidad de evaluación de riesgo del sistema

Detectabilidad (D)	Justificación
Alta	La función realizada por el sistema computacional se verifica automáticamente por algún sistema de control.
Media	La función realizada por el sistema se verifica manualmente
Baja	No hay verificaciones del correcto funcionamiento del sistema

Tabla presenta los criterios para determinar la detectabilidad de los posibles daños. Cuanto mayor sea la detectabilidad menor será el riesgo.

Finalmente para determinar el riesgo se utilizaron los criterios dispuestos en la tabla 3-6, donde dependiendo de la Detectabilidad y criticidad se determinan el riesgo cualitativamente. Para mayor detalle en la metodología en análisis de riesgos ir al punto 3.2 de este trabajo.

Tabla 3-6: Criterios para evaluar el riesgo del sistema

Riesgo	Criticidad			
		Baja	Media	Alta
Detectabilidad	Alta	Bajo	Bajo	Medio
	Media	Bajo	Medio	Alto
	Baja	Medio	Alto	Alto

Evaluación de Riesgo según Criticidad y Detectabilidad.

### 3.3 Evaluación de riesgo operativo de los equipo de inspección

Esta evaluación de riesgo busca evidenciar los riesgos asociados al manejo de los parámetros del equipo Laetus. En primera instancia fue necesario definir los parámetros críticos. Para aquello se revisaron las siguientes bibliografías.

La Organización Mundial de la Salud, en el anexo 3 de Buenas prácticas de fabricación para productos farmacéuticos define operación crítica como: “una operación en el proceso de fabricación que puede causar variaciones en la calidad del producto farmacéutico” (OMS, 2011, pág.99).

El MHRA define paso crítico del proceso como “un parámetro que debe estar dentro de un límite, rango o distribución apropiado para garantizar la calidad deseada del producto” (MHRA, 2015, pág.8).

En base a estas referencias, para este trabajo se definió parámetro crítico como aquel parámetro que tiene un impacto directo en la calidad del producto farmacéutico.

En el menú de acceso del software Laetus se tiene acceso a la configuración del formato donde se ajustan los parámetros del proceso y de éstos dependerá si un producto defectuoso será o no descartado.

Para evaluar la criticidad de los parámetros se consideró la funcionalidad de estos en el proceso y su impacto en la calidad del producto final.

Como se ha mencionado anteriormente, la principal función de las telecámaras en el proceso es asegurar el correcto llenado de los blísteres, un mal ajuste de los parámetros podrían desencadenar que productos defectuosos no sean descartados o que productos buenos sean descartados.

### **3.3.1 Tipos de Defectos en blísteres:**

Los siguientes defectos fueron descritos para fines de este trabajo.

- Blíster con alvéolos vacíos
- Blíster con comprimidos o cápsulas partidas
- Blíster con comprimidos o cápsulas molidas
- Blíster con comprimidos o cápsulas deformadas
- Blíster con comprimidos o cápsulas con coloración distinta a las de las especificaciones del producto.
- Blíster con comprimidos o cápsulas manchadas
- Distribución incorrecta de los productos en el blíster, como por ejemplo, cuando se envasan más de un tipo de comprimido o cápsula por blíster

### **3.3.2 Herramienta del Análisis de Riesgo**

La International Conference on Harmonisation (ICH), ya anteriormente mencionada, define el riesgo como “la combinación de la probabilidad de ocurrencia de daño y la gravedad de ese daño” (ICH, 2005, pág.1)

Para este análisis se consideró utilizar el Análisis del Modo y Efecto de fallas (AMEF) porque esta metodología permite identificar fallas en los procesos, productos, sistemas y a la vez clasificar de manera objetiva sus efectos, causa y mecanismos de falla, para así evitar su ocurrencia.

En 2005, la ICH describe:

AMEF proporciona una evaluación de posibles modos de falla para los procesos y su probable efecto sobre los resultados y/o el rendimiento del producto. Una vez que se establecen los modos de falla, la reducción de riesgos se puede usar para eliminar, contener, reducir o controlar las fallas potenciales. AMEF se basa en la comprensión del producto y el proceso. AMEF descompone metódicamente el análisis de procesos complejos en pasos manejables. Es una herramienta poderosa para resumir los modos importantes de falla, los factores que causan estas fallas y los posibles efectos de estas fallas (pág. 11).

### 3.3.3 Desarrollo del AMEF

Para el desarrollo del AMEF se consultó la norma ISO 31000: 2018 (es), la Guía de Gestión de Riesgos de Calidad Q9 (2005) de la ICH y sitios web de soporte.

El AMEF se compone de dos partes, la primera corresponde a la evaluación de riesgo como tal y la segunda corresponde a una propuesta de reducción de riesgos con la cual se disponen diversas medidas para prevenir las fallas descritas en el análisis.

El objetivo del análisis es determinar el riesgo de que los productos defectuosos no sean descartados, mientras que el alcance del análisis se limita a los sistemas de inspección Laetus instalados en las líneas de blistado y no se incorpora el proceso de blistado como tal.

#### 3.3.3.1 Ítems del AMEF

- **Modo de Falla:** “Un modo de falla es la forma en que un producto o proceso puede afectar el cumplimiento de las especificaciones, afectando al cliente, al colaborador o al proceso siguiente” (Salazar, 2019).

- **Mecanismo de falla:** Cómo se produce la falla.

- **Efecto de la falla:** “Un efecto puede considerarse como el impacto en el cliente o en el proceso siguiente, cuando el modo de falla se materializa” (Salazar, 2019). También puede entenderse como la consecuencia: “resultado de un evento que afecta a los objetivos” (ISO 31000, 2018, párr. 3.6)

**- Severidad (S):**

En este trabajo se consideró la severidad del modo de fallo según el impacto que tenga este en el descarte o aceptación de blisters, de la siguiente manera:

Tabla 3-7: Criterios para severidad del AMEF

<b>Severidad</b>	<b>Según descarte de blisters</b>
Alta (3)	Blíster defectuoso no es descartado
Media (2)	Blíster no defectuoso es descartado
Baja (1)	Blíster defectuoso es descartado
Sin severidad	Blíster no defectuoso no es descartado

Según esta tabla, un modo de falla tendrá una severidad alta si su consecuencia es que no se descarte un producto defectuoso.

**- Ocurrencia (O) o Probabilidad:** Entiéndase como “posibilidad de que algo suceda, esté definida, medida o determinada objetiva o subjetivamente, cualitativa o cuantitativamente, y descrita utilizando términos generales o matemáticos” (ISO 31000, 2018, párr. 3.7). Para efecto de este trabajo se considerará como la probabilidad que el operador pueda manipular los parámetros, ya sea porque el sistema se lo permite y/o porque los parámetros no están estandarizados en un rango de valor. Se evaluó de la siguiente manera:

Tabla 3-8: Criterios para Ocurrencia del AMEF

<b>Ocurrencia</b>	<b>Parámetros de proceso</b>
Alta (3)	Parámetros de proceso no estandarizado y operador puede modificar la receta del producto
Media (2)	Parámetros de proceso estandarizados, pero operador puede modificar la receta del producto sin restricción.
Baja (1)	Parámetros de proceso estandarizados y operador no puede modificar la receta

Criterios para determinar Ocurrencia, diseñados para efecto de este análisis

- **Criticidad o índice de criticidad (IC):** “mide el grado de importancia del efecto. La importancia de un efecto viene dada por la combinación de su nocividad [o Severidad] y su probabilidad de ocurrencia: un efecto puede ser muy importante bien porque su resultado es muy nocivo, bien porque su probabilidad de aparición es muy alta” (Martínez, 2018). Por lo tanto, es la combinación entre la severidad y ocurrencia. Se obtiene multiplicando S por O, y el valor obtenido se clasifica según los criterios descritos en la tabla 3-9.

Tabla 3-9: Criterios de Criticidad del AMEF

Criticidad	Severidad por Ocurrencia
Alta	>6 a 9
Media	3 a 6
Baja	1 a 2

Criterios para determinar criticidad, diseñados para efecto de este análisis

- **Detectabilidad (D):** “La capacidad de descubrir o determinar la existencia, presencia o hecho de un peligro” (ICH, 2005, pág.7). Entiéndase como los controles dispuestos en la operación para detectar el modo de falla. Definiendo como control “medida que mantiene y/o modifica un riesgo” (ISO 31000, 2018, párr. 3.8). En este trabajo se midió según los criterios de la Tabla 3-10.

- **Riesgo o prioridad de riesgo (RPN):** corresponde al “producto de multiplicar la severidad, la ocurrencia, y la detección” (Salazar, 2019). También se consideró como el producto entre la criticidad y la detectabilidad y se categoriza según los criterios descritos en la tabla 3-11.

Tabla 3-10: Criterios para Detección del AMEF

<b>Valor de Detección</b>	<b>Método de detección</b>
Alta (1)	Doble chequeo de la configuración de parámetros
Media (2)	Controles de proceso registrados en formatos regulados en papel
Baja (3)	No inspeccionado, pero podría ser detectado por el operador

Criterios para determinar detección, diseñados para efecto de este análisis.

Tabla 3-11: Criterios para Riesgo el AMEF

<b>Riesgo</b>	<b>Criticidad por Detectabilidad</b>
Alto	>12
Medio	6 a 12
Bajo	<6

Criterios para determinar criticidad, diseñados para efecto de este análisis

Todos los ítems del AMEF fueron incluidos en una matriz de análisis de riesgos disponible en las tablas 4-12 y 4-13.

Con el análisis de riesgo se identifican los modos de falla con mayor riesgo y los parámetros involucrados.

Además a esta evaluación se añadió una determinación de parámetros críticos los cuales serán seleccionados como tal según su impacto en la calidad y seguridad del paciente, específicamente todo parámetro que en un valor muy alto o muy bajo pueda ocasionar que un blíster defectuoso no sea descartado.

### **3.4 Revisión de las características del Registro de Auditoría del software del equipo**

Para cumplir este objetivo se revisaron algunas de las normas y recomendaciones de las guías sobre las características que debería tener un registro de auditoría.

La FDA en su guía de Integridad de datos y cumplimiento con CGMP define que el registro de auditoría es un “registro electrónico seguro, generado por computadora y con marca de tiempo que permite la reconstrucción del curso de los eventos relacionados con la creación, modificación o eliminación de un registro electrónico” (FDA, 2018b, pág.4)

El 21 CFR parte 11.10 (e) dice “Uso de registros de auditoría seguros, generados por computadoras y con sello de tiempo para registrar de manera independiente la fecha y hora de las entradas y acciones del operador que crean, modifican o eliminan registros electrónicos” (FDA, 2019a, 21 CFR 11.10), además añade los requerimientos de conservación y disponibilidad con lo siguiente: “Dicha documentación de seguimiento de auditoría se conservará durante un período al menos tan largo como el requerido para los registros electrónicos del tema y estará disponible para su revisión y copia por parte de la agencia” (FDA, 2019a, 21 CFR 11.10).

En el Anexo 11 del Eudralex se menciona que se deben incorporar registros de auditoría para registrar “el cambio o eliminación de datos relevantes para GMP,

se debe documentar el [motivo]. Las pistas de auditoría deben estar disponibles y ser convertibles a una forma generalmente inteligible y revisadas regularmente”. (European Commission, 2011, párr.9)

El MHRA (2018) en su guía menciona que los “sistemas siempre deben permitir la retención de registros de auditoría para mostrar todos los cambios o la eliminación de datos mientras se retienen los datos anteriores y originales” (p.13). Además, añade sobre la activación y revisión de los registros lo siguiente: “Las pistas de auditoría deben activarse. Los usuarios no deberían poder modificar o desactivar el registro de auditoría... La organización debe considerar la relevancia de los datos retenidos en los registros de auditoría para permitir una [revisión / verificación] de datos robusta” (MHRA, 2018, pág.14).

En resumen, se puede mencionar que el registro de auditoría en los sistemas permite mantener la trazabilidad de los datos y de las operaciones que se hayan realizado en el sistema. Esta debe ir acompañada de todos los metadatos necesarios para recrear la situación.

En base a lo revisado por normas y guías, se creó una lista de requisitos incluidos en la **tabla 3-12** para evaluar el cumplimiento del registro de auditoría del sistema de los equipos Laetus. Para cada uno de los no cumplimientos se deberá proponer acciones de mitigación o correctivas. Este listado incluye un apartado para Usuarios, Configuración del sistema y el tipo de información que retiene el registro de auditoría.

Tabla 3-12: Revisión de requisitos para un Registro de Auditoría

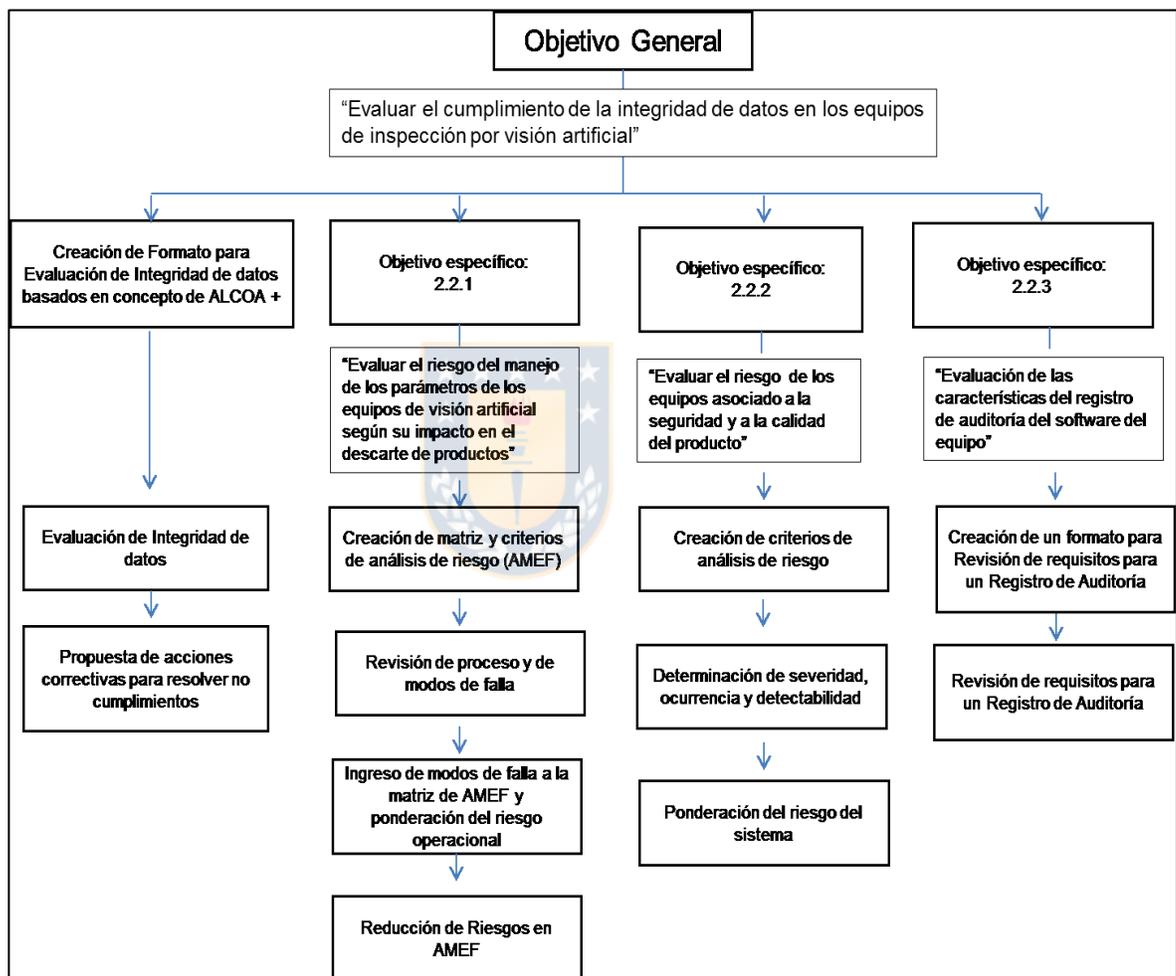
<b>Revisión de requisitos para un Registro de Auditoría</b>
<b>1.- Usuarios:</b>
¿Se tiene registro del usuario que inicia o cierra sesión?
¿Existe registro de cada acción realizada por cada usuario, con su respectiva marca de tiempo?
Los usuarios con múltiples roles no deben poder realizar actividades de trabajo normales con un rol con funcionalidades elevadas
Sólo el administrador tiene acceso:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relojes del sistema</li> <li>▪ Funciones de eliminación de archivos</li> <li>▪ Rutas de almacenamiento de datos</li> <li>▪ Modificación de nombres de archivos</li> <li>▪ Gestión del registro de auditoría</li> </ul>
<b>2.- Configuración del sistema:</b>
Los usuarios no pueden desactivar el registro de auditoría ni cualquier aspecto de la funcionalidad de éste.
Las personas que revisan el registro de auditoría deben tener privilegios suficientes para acceder y ver los datos que necesitan revisar. Como alternativa se puede disponer de una copia impresa adecuada o una copia electrónica.
¿El sistema informático debe tener cierre de sesión automático después de un período definido?
<b>3.- ¿Qué datos registra el Registro de Auditoría del sistema?:</b>
Registra modificadores de los datos en el momento de la actividad
Registra eliminaciones de datos críticos por parte un usuario en específico
Permite recrear la actividad y secuencia correcta de los eventos, registrando lo siguiente:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Registro de quien lo hizo</li> <li>▪ Que cambió, incluyendo valores antiguos y nuevos</li> <li>▪ Motivo del cambio</li> <li>▪ Cuando se hizo el cambio</li> <li>▪ Nombre de persona que autorice el cambio o referencia a la documentación de autorización</li> </ul>

Tabla presenta los ítems que fueron evaluados en el registro de auditoría del sistema.

### 3.5 Flujograma general del trabajo de seminario

A modo de resumen de la metodología en la figura 3-1 se presenta el flujograma general del trabajo indicando los principales pasos del trabajo del seminario.

Figura 3-1: Flujograma general del trabajo de seminario



En la figura 3-1 se muestra el Flujo de trabajo para lograr el objetivo general y los específicos.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Análisis del Riesgo del sistema computacional de las Telecámaras

#### Laetus

Las telecámaras Laetus presentaban formatos de productos que incluían todos los parámetros que determinan si un blíster es descartado o no. Estos formatos podían ser creados, modificados y seleccionados por los operadores. Un mal ajuste de los parámetros puede impactar la calidad del producto final directamente al no descartar un producto defectuoso, para posteriormente ser estuchado. La Telecámara cumple un rol importante en el aseguramiento de la calidad, dado que descarta los defectos que se pudieran presentar en pasos anteriores del proceso. Por esta razón se consideró que tiene un impacto en la calidad del producto, ya que un mal ajuste podría ocasionar que un producto defectuoso sea estuchado. También se consideró que tiene impacto en la seguridad del paciente, ya que puede descartar defectos que podrían ocasionar un daño a la salud. Por lo tanto, se determinó una severidad de tipo alta.

En cuanto a Ocurrencia, se consideró como alta a pesar que las funciones del sistema computacional son la configuración estándar que entrega el proveedor, tanto parámetros y demás funciones, pero los parámetros de proceso aún no se encontraban estandarizados para cada producto.

Como se menciona en los párrafos anteriores la severidad y ocurrencia se consideraron como altas, por lo tanto, la Criticidad es alta considerando los criterios de la tabla 3-4

La Detectabilidad se consideró como media ya que, presentaban algunos controles que verificaban el correcto funcionamiento del sistema, los cuales se registraban de forma manual. Estos controles correspondían a pruebas de descarte y contra-control. En la prueba de descarte se introducía en un alvéolo un comprimido o cápsula partido y se corroboraba si el blíster era descartado. En la prueba de contra-control se bloquea con un pulsador el descarte de los blíster, y se verifica que la máquina se detiene al no ser descartados los blíster defectuosos.

Considerando la Criticidad alta y la detectabilidad como media, el riesgo es alto según la tabla 3-6.

#### **4. 2 Evaluación de la eficacia de los controles de integridad de datos:**

En esta evaluación se consideraron las siete líneas que disponen de una telecámara Laetus. Se realizó esta evaluación utilizando el formato disponible en el Anexo 1.

Los resultados de esta auditoría se presentan en las siguientes tablas:

Tabla 4-1: Resultados de Atribuible

Atribuible	Cumple (Sí/No)						
	L1	L2	L3	L4	L5	L7	L9
a.- ¿Existe un sistema de control de acceso según perfil de usuarios a los datos?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
b.- ¿Existe clave individual para cada usuario?	No	No	No	No	No	No	No
c.- ¿Operadores utilizan clave individual en el momento de la revisión?	Sí	Sí	No	No	No	No	No
d.- ¿Existe una base de datos actualizada de las cuentas de usuarios?	No	No	No	No	No	No	No
e.- ¿Existe una clara segregación de las funciones que puede ejercer cada perfil de usuario? ¿Descritas en un manual operativo interno?	No	No	No	No	No	No	No
f.- ¿En el registro de auditoría del software es posible atribuir las acciones a una cuenta de usuario?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cumple con el atributo <b>Atribuible [Sí/ No]</b>	No	No	No	No	No	No	No

Presenta los resultados de la evaluación asociadas a Atribuible. Se disponen los resultados por cada línea de blisteado, en las cual ninguna cumplió con el total de las preguntas. L=Línea

Las telecámaras presentan acceso controlado según perfil de usuario y con la posibilidad de crear cuentas individuales para cada colaborador, pero no todos los operadores tenían su cuenta personal creada siendo posible en estos casos utilizar una cuenta genérica. En la revisión, se evidenció que no todos los operadores usaban su cuenta individual sino la genérica, las razones eran variadas como no tener su cuenta creada en todas las líneas, olvidos de claves, o simplemente costumbre de utilizar la cuenta genérica. Además, la cuenta genérica les ofrece una ventaja sobre la cuenta individual al tener mayor tiempo de sección.

También el personal de mantenimiento utiliza cuentas genéricas como técnico y administrador del sistema sin tener una identificación real de quien intervino el equipo. Se revisó además, que no existe un procedimiento con los criterios de

creación de contraseñas, definiendo el número de caracteres, tiempo de caducidad, entre otros. No se encontró una base de usuarios actualizada y codificada con código del laboratorio, que incluyera a todos los usuarios habilitados en los equipos, solo se disponía de las listas de usuarios del propio software.

Las funciones o roles asignados a cada perfil de usuario son las estándar que entrega el proveedor, pero el menú de administrador permite modificar los grupos de usuarios y sus funciones. La segregación de las funciones por cada perfil de usuario no se ha descrito en un procedimiento interno por lo que los colaboradores no conocen el total de las funciones asignadas a su perfil.

Laetus entrega 4 perfiles estándar disponibles en la tabla 4-2. El primero está destinado para visitas llamado “sin registro” donde sólo tiene acceso a visualizar estadísticas de producción, la configuración del equipo y la imagen de la cámara. El segundo tiene el usuario operador (OP) que puede crear, cargar, editar y borrar los formatos de productos además de la visualización de estadísticas de producción, configuración de equipo e imagen de la cámara. El tercer usuario llamado TECH está destinado al personal de mantención y tiene acceso al menú de servicio donde se puede ingresar a la configuración más técnica del equipo, además también tiene acceso a las funciones del usuario OP. El cuarto usuario “Admin” también tiene acceso al menú de producción para visualización de estadísticas, configuración e imagen de cámara, y

además tiene acceso al menú de administración donde puede configurar las cuentas de usuarios y la gestión de los datos. Éste último perfil también está entregado a personal de mantención del laboratorio.

Tabla 4-2: Perfiles de acceso estándar de Laetus Polyphem wt®

Perfiles de acceso estándar de Laetus Polyphem wt®					
Usuario	Producción	Configurar	Servicio	Base de datos del formado	Administración
Sin registro	Estadísticas actuales, Ver configuración, imagen de cámara	Suspendido	suspendido	suspendido	ver información de los dispositivos en el menú administración
OP	Estadísticas actuales, Reset de las estadísticas, Ver configuración, imagen de cámara, imprimir	Aprender un formato de producto nuevo, Cargar, editar y borrar los formatos de producto guardados	suspendido	Editar y borrar los formatos de productos guardados	ver información de los dispositivos en el menú administración
TECH	Estadísticas actuales, Reset de las estadísticas, Ver configuración, imagen cámara, imprimir	Aprender un formato de producto nuevo, Cargar, editar y borrar los formatos de producto guardados	Acceso completo a todas las funciones	Editar y borrar los formatos de productos guardados	ver información de los dispositivos en el menú administración
ADMIN	Estadísticas actuales, Ver configuración, Imagen de cámara	Suspendido	suspendido	suspendido	Acceso completo

Perfiles de acceso con derechos de usuario estándar OP, TECH, ADMIN (Laetus, 2011, pág.168).

Posibilidad de mejora en datos atribuibles:

**-Uso clave individual:** Fomentar el uso de las cuentas individuales, capacitando a los operadores en temas de integridad de datos y la importancia del cumplimiento de ésta. Creación de cuentas individuales para personal de mantenimiento con un perfil de TECH o ADMIN según corresponda.

Una vez que estén todos los operadores con sus cuentas asignadas, se sugiere eliminar cuentas genéricas para evitar su uso. Creación de un procedimiento

interno para la creación de cuentas y contraseñas que detalle los criterios para números de caracteres mínimos, periodo de vigencia, entre otros.

- **Base de datos de usuarios:** Se debe actualizar la Base de datos, realizando un levantamiento de todas las cuentas que están activas e incluir las nuevas.

- **Segregación de funciones:** Revisión de la segregación de funciones por perfil, determinar si es suficiente con la segregación desde proveedor o si se debe modificar. Incluir la segregación de funciones en los manuales operativos de los equipos.

- **Verificación de recetas:** establecer doble chequeo de la configuración del formato del producto.

Algunas de las acciones tomadas posterior a la evaluación inicial fue crear un listado de todos los operadores que utilizaban estos equipos en las líneas y se solicitó a *mantención* la creación de cuentas individuales para todos en todas las líneas de blisteado. Se realizó capacitación persona a persona sobre la importancia de utilizar su clave personal y como esto afecta a la integridad de los datos.

En cuanto a la legibilidad se revisó que este sistema entregará los datos claros y entendibles. Además, los sistemas tenían la oportunidad de extraer los datos en formatos PDF y también cumplían con este atributo.

Tabla 4-3: Resultados de Legible

Legible	Cumple sí/no						
	L1	L2	L3	L4	L5	L7	L9
a.- Información en un lenguaje claro para todo lector	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
b.- Datos permanecen en un lenguaje claro, ya sea en almacenamiento interno o externo.	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Cumple con el atributo legible [Sí/ No]	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

Tabla presenta cumplimiento de los sistemas en los requisitos del atributo Legible.

En cuanto a la contemporaneidad del sistema se observó que cumple con entregar datos en el momento de la inspección, como por ejemplo, el registro de buenos y malos productos. Sin embargo, varios de los equipos no tenían la hora y fecha correcta en el momento de la revisión lo que invalida la contemporaneidad y trazabilidad del registro o de las acciones que se realicen, dado que no se podrá saber con exactitud cuándo fue realizado. El acceso del reloj se encuentra restringido al administrador por lo que así se evita que operadores puedan manipular las horas y fechas de los equipos.

**Posibilidad de mejora:**

**-Hora y fechas:** Solicitar a *mantención* la corrección de horas y fechas y creación de protocolo para inspección y mantenimiento de éstas.

Tabla 4-4: Resultados de Contemporáneo

Contemporáneo	Cumple (Sí/No)						
	L1	L2	L3	L4	L5	L7	L9
a.- ¿Los datos existentes en el sistema son registrados en el momento de realizar la actividad u observación?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
b.- ¿Hora y fecha ingresada en software corresponde a la actual en la referencia temporal en el momento de la revisión?	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No
c.- ¿El acceso al reloj del sistema se encuentra limitado a un perfil específico?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cumple con el atributo Contemporáneo [Sí/ No]	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No

Tabla presenta cumplimiento de los sistemas en los requisitos del atributo Contemporáneo.

Para la originalidad de los datos se observó que aún no se tenía un formato oficial para los datos entregados por el equipo, tampoco se habían establecido que datos se querían resguardar, por lo que tampoco se verificaban estos datos. El sistema permite extraer datos en formato digital y también la posibilidad de conectar impresoras, pero en la operación no estaban disponibles las impresoras.

**Posibilidad de mejora:**

**-Formato oficial:** definir cuáles datos serán respaldados y definir el formato oficial en el cual serán presentados.



Tabla 4.5: Resultado de Original

Original	Cumple (Sí/No)						
	L1	L2	L3	L4	L5	L7	L9
a.- El dato es original o registrado en un formato oficial.	No	No	No	No	No	No	No
b.- ¿Existe procedimiento documentado para verificar la integridad de una copia para establecer ese documento como una copia controlada?	No	No	No	No	No	No	No
c.- ¿Existe un proceso de verificación documentada para las copias de registros?	No	No	No	No	No	No	No
d.- ¿Sistema permite la generación de copias impresas?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cumple con el atributo Original [Sí/ No]	No	No	No	No	No	No	No

Tabla presenta cumplimiento de los sistemas en los requisitos del atributo de datos Original.

En cuanto a la exactitud de los datos, se consideró que se cumple en todos los equipos, se entregan los datos exactos de los números de productos buenos y fallidos, entre otros. Además, se ha incluido el equipo en los protocolos de calificación de la blistera y existe una verificación por lote de que la telecámara está funcionando correctamente.

Tabla 4-6: Resultado de Exacto

Exacto	Cumple (Sí/No)						
	L1	L2	L3	L4	L5	L7	L9
a.- Los datos deben ser un verdadero valor de la medición o las observaciones presentadas reflejan la actividad.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
b.- Existe un protocolo para calibración, calificación, inspección o verificación del funcionamiento de las telecámaras.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cumple con el atributo Exacto [Sí/ No]	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla presenta cumplimiento de los sistemas en los requisitos del atributo exacto.

Para la completitud del dato, se revisaron los registros de producción y los registros de auditoría para evaluar los puntos descritos en la tabla 4-7. Se considera completo si cumple con todos los puntos a inspeccionar.

Tabla 4-7: Resultado de Completo

Completo	Cumple (Sí/No)						
	L1	L2	L3	L4	L5	L7	L9
a.- ¿Se mantiene toda la información para recrear el evento?, ésta incluye:	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
a.1.- Fecha y hora	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
a.2.- Identidad del equipo principal individual y las líneas utilizadas.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
a.3.- Identificación específica de cada lote.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
a.4.- Registro de responsable de realizar el evento.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
a.5.- Identificación de las personas que realizan y supervisan o verifican directamente cada paso significativo en la operación.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cumple con el atributo completo [Sí/ No]	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla presenta cumplimiento de los sistemas en los requisitos del atributo Completo.

La consistencia se verificó identificando los metadatos necesarios y el orden en que se presentaban los registros, estos cumplían siendo posible su entendimiento.

Tabla 4-8: Resultado de Consistentes

Consistentes	Cumple (Sí/No)						
	L1	L2	L3	L4	L5	L7	L9
a.- Los datos son presentados con sus respectivos metadatos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
b.- Los Datos son presentados en un orden lógico que permite recrear la actividad.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cumple con el atributo consistente [Sí/ No]	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla presenta cumplimiento de los sistemas en los requisitos del atributo Consistente.

Como se mencionó anteriormente, aún los datos del sistema no están siendo respaldados en un formato oficial, por lo que tampoco se ha definido un período de conservación y no cumplen con el atributo duradero, los datos solo son respaldados en la memoria interna del sistema. No se han establecido que respaldar, con qué frecuencia, donde y por cuanto tiempo.

Operador y técnico pueden borrar recetas de productos por lo que no se asegura la durabilidad de éstas, pero si el audit trail está restringido para el usuario administrador.

**Posibilidad de mejora:** Establecer un procedimiento para el almacenamiento y recuperación de datos electrónicos, donde se describa que tipo de registros electrónicos se deben almacenar, con qué frecuencia, en qué formato y por cuanto tiempo. En dicho procedimiento se debe establecer como recuperar los datos almacenados externamente.

Tabla 4-9: Duradero

Duradero	Cumple (Sí/No)						
	L1	L2	L3	L4	L5	L7	L9
a.- Registrado en un formato permanente por el periodo de retención correspondiente.	No	No	No	No	No	No	No
b.- ¿El Período de conservación de Datos de los registros Electrónico o papel está definido?	No	No	No	No	No	No	No
c.- ¿Se crean archivos de respaldo para proteger la información crítica del área?	No	No	No	No	No	No	No
Cumple con el atributo Duradero [Sí/ No]	No	No	No	No	No	No	No

Tabla presenta cumplimiento de los sistemas en los requisitos del atributo Duradero.

La disponibilidad de los datos se cumple, pero como no existe respaldo externo de los datos no se pudo revisar si existen carpetas con datos en el servidor de la empresa. El registro de auditoría estuvo disponible pero solo con la cuenta de administrador, fue necesaria su participación para auditar, por lo que es recomendable habilitar la visualización de este registro al usuario sin registro, para facilitar su revisión.

**Posibilidad de mejora:**

**-Disponibilidad de datos externos:** incluir en el procedimiento de almacenamiento de datos los pasos para la recuperación de estos y su disponibilidad para revisarlos.

**-Disponibilidad del registro de auditoría:** Crear un perfil de usuario para visitas con acceso al registro de auditoría para facilitar su revisión, dicho perfil solo podrá visualizar pero no modificar.

Tabla 4-10: Resultados de Disponible

Disponible	Cumple (Sí/No)						
	L1	L2	L3	L4	L5	L7	L9
a.- Disponible y accesible para la revisión, auditoría o inspección.	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
b.- ¿Las carpetas con datos (GxP) claves del área, están situados en el servidor?	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
c.- ¿El registro de auditoría está disponible para su revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cumple con el atributo Disponible [Sí/ No]	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla presenta cumplimiento de los sistemas en los requisitos del atributo Disponible.

### 4.3 Evaluación de riesgo operativo de los equipo de inspección

En primer lugar se listaron los principales parámetros del formato de un producto, los cuales fueron incluidos en la tabla 4-11. Con los parámetros identificados se pudo desarrollar los modos de falla para ser incluidos en la matriz de análisis de riesgo.



Tabla 4-11: Formato de producto

Configuración de formato de producto	Parámetros
Ajuste preciso del espacio de visualización	Ajuste espacio Arriba Ajuste espacio abajo Ajuste espacio izquierda Ajuste espacio derecha
Primera configuración aproximada de Fondo	Ajuste grueso de la 1era sugerencia del fondo Ajuste fino de la 1era sugerencia del fondo
Tamaño de zonas de muestra	Área mínima de muestras (píxeles) Área máxima de muestras (píxeles)
Filtro de color del primer plano	Tolerancia del filtro de color del primer plano (%) Filtro de separación de colores del frente (%) Valor máximo de píxeles en el primer plano (píxeles)
Área de los objetos	Área mínima de los objetos (píxeles) Área máxima de los objetos (píxeles)

Tabla 4-11: Formato de producto parte 2

Configuración de formato de producto	Parámetros
Zona de captura	Ancho zona de captura (%)
	Alto zona de captura (%)
	Tamaño región de snap (instantánea) (individual o universal)
	Límites de la región de snap (instantánea)
Tolerancia de posición	Ancho de tolerancia de posición (%)
	Altura de tolerancia de posición (%)
Tolerancia de color de fondo	Tolerancia del filtro de color del fondo (%)
	Separación de color del fondo (%)
Área mínima de objetos extraños	Área mínima de objetos extraños en el fondo (píxeles)
	Área mínima de objetos extraños en el primer plano (píxeles)
Colores de objetos	Tolerancias de separación de colores (%)
	Área mínima de los colores principales de los objetos (%)
Colores alternativos de los objetos	Colores alternativos de los objetos (0-2)
Tolerancia de área	Tolerancia del área de los objetos (%)
Tolerancia de color	Tolerancia de color de los objetos (%)
Posición de los objetos	Ancho de tolerancia de posición (%)
	Alto de tolerancia de posición (%)
Evaluación de forma según características del objeto **	Evaluación según:
	Redondez del objeto
	Medida de longitud (eje más largo del objeto)
	Medida de longitud (eje más corto del objeto)
	Medida de longitud (eje más largo y más corto del objeto)
	Simetría (eje principal del objeto)
	Simetría (eje secundario del objeto)
	Simetría (ejes principal y secundario del objeto)
Perímetro del objeto	
Tolerancia de forma	Tolerancia de forma de objetos: (%)

Tabla presenta los parámetros del formato de un producto (Laetus, 2011, p. 39 -100). \*\*La evaluación de forma no se considerará como un parámetro ya que sólo es una configuración y no un valor.

### **4.3.1 Resultados del AMEF**

En el AMEF se incluyeron los modos de fallas que involucraban a los parámetros del formato de producto y la configuración del sistema de descarte, en la tabla 4-12 se tiene el análisis de riesgo con todos los modos de falla, determinación de la criticidad y evaluación del riesgo. En el análisis de riesgo se evidencia como los parámetros al ser manejados con un valor muy alto o muy bajo pueden afectar el descarte de producto defectuoso o producto bueno. Una gran parte de los modos de fallos presentaron un alto riesgo por lo que en la tabla 4-13 se presentan alternativas para reducir esos riesgos logrando pasar de 39 modos de fallas con alto riesgo a tan sólo 8 con las medidas presentadas.



Tabla 4-12: Análisis de Riesgo Operativo de las Telecámaras Laetus

Análisis de Riesgo Operativo de las Telecámaras Laetus										
N°	Software	Modo de falla	Efecto de la falla	Mecanismo de falla, Potencial causa	S	O	IC	Actuales controles	D	R
1	Polyphem wt Laetus	Operador carga en el software formato de otro producto. Por lo que los parámetros de descartes son incorrectos.	Lectura errónea del llenado de blísteres	Operador es el encargado de escoger los formatos o recetas en el software del equipo. Puede seleccionar un formato que no corresponda al producto que se está trabajando.	3	3	9	Controles de proceso cada 30 min, Rechazo de productos	2	18
2	Polyphem wt Laetus	Falla ajuste del Fondo de los blisters	Blíster no defectuoso es descartado	Falla ajuste visual de fondo: Al grabar producto se define el fondo con un ajuste grueso y fino, aparece una máscara azul que no debe tocar los comprimidos, si ésta toca los comprimidos afectará la definición del fondo.	2	3	6	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	3	18
3	Polyphem wt Laetus	<b>Campo de visión</b> de telecámara incorrecto a las dimensiones del blíster del producto	Blíster no defectuoso es descartado	Falla ajuste campo de visión de telecámara. El campo se ajusta de forma visual	2	3	6	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	3	18
4	Polyphem wt Laetus	<b>Zona de captura</b> telecámara incorrecto a las dimensiones del blíster del producto	Blíster no defectuoso es descartado	Falla ajuste de campo de interés. El campo se ajusta de forma visual	2	3	6	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	3	18
5	Polyphem wt Laetus	<b>Zona de muestra</b> incorrecta por lo que no se realiza una correcta captura de los blísteres	Blíster no defectuoso es descartado	Falla ajuste zona de muestra: Ajustar mal el tamaño: área verde inferior al correcto	2	3	6	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	3	18
6	Polyphem wt Laetus	<b>Zona de muestra</b> incorrecta por lo que no se realiza una correcta captura de los blísteres	Blíster defectuosos no descartados	Falla ajuste zona de muestra: Ajusta visual del tamaño: área verde superior al correcto	3	3	9	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	3	27
7	Polyphem wt Laetus	Exceso de <b>Tolerancia del filtro de color</b> del primer plano: % muy alto	Blísteres llenados con comprimidos de diferente tonalidad o color	Falla ajuste separación de colores 1er plano: Tolerancia filtro de color primer plano: % muy alto. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de tolerancia.	3	3	9	No detectado por métodos actuales	3	27
8	Polyphem wt Laetus	Baja <b>tolerancia del filtro de color</b> del primer plano: % muy bajo	Blísteres bien coloreados descartados	Falla ajuste separación de colores 1er plano: Tolerancia filtro de color primer plano: % muy bajo. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de tolerancia.	2	3	6	No detectado por métodos actuales	3	18
9	Polyphem wt Laetus	Filtro <b>separación de colores</b> del primer plano con un % muy alto aplicado	Blísteres bien coloreados descartados	Falla ajuste separación de colores 1er plano: Filtro separación de colores del primer plano. % muy alto. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de valores de parámetros.	2	3	6	No detectado por métodos actuales	3	18
10	Polyphem wt Laetus	Filtro <b>separación de colores</b> del primer plano con un % muy bajo aplicado	Blísteres llenados con comprimidos de diferente tonalidad o color	Falla ajuste separación de colores 1er plano: Filtro separación de colores del primer plano % muy bajo. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de valores de parámetros.	3	3	9	No detectado por métodos actuales	3	27
11	Polyphem wt Laetus	Falla ajuste de porcentaje de filtro de <b>separación de colores</b> del primer plano	Blísteres llenados con comprimidos de diferente tonalidad o color	Falla ajuste separación de colores 1er plano: debería ser 50% cuando son 2 colores. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de valores de parámetros.	3	3	9	No inspeccionado, pero puede ser detectado durante manufactura	3	27
12	Polyphem wt Laetus	<b>Área mínima de objeto</b> (comprimido o cápsula) muy alta	Blísteres con tamaño de objeto correcto descartados	Falla ajuste área min/máx de objetos: área Mínima muy alta. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de valores de parámetros.	2	3	6	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	3	18
13	Polyphem wt Laetus	<b>Área Mínima de objeto</b> (comprimido o cápsula) muy baja	Blísteres con comprimidos incompletos o partidos	Falla ajuste área min/máx de objetos: área Mínima muy baja. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de valores de parámetros.	3	3	6	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	3	27
14	Polyphem wt Laetus	<b>Área máxima de objeto</b> (comprimido o cápsula) muy baja	Blísteres bien llenados descartados	Falla ajuste área min/máx de objetos: área máxima muy baja. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de valores de parámetros.	2	3	5	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	3	18
15	Polyphem wt Laetus	<b>Área máxima de objeto</b> (comprimido o cápsula) muy alta	Blíster con 2 objetos por alvéolo o comprimido muy grande	Falla ajuste área min/máx de objetos: área máxima muy alta	3	3	9	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	3	27

Tabla 4-12: Análisis de Riesgo Operativo de las Telecámaras Laetus parte 2

Análisis de Riesgo Operativo de las Telecámaras Laetus										
N°	Software	Modo de falla	Efecto de la falla	Mecanismo de falla, Potencial causa	S	O	IC	Actuales controles	D	R
16	Polyphem wt Laetus	Falla dimensión de la <b>zona de captura</b>	Lectura errónea del llenado de blísteres	Falla ajustes de zona de muestra, se realiza de forma manual por el operador	2	3	6	Controles de proceso cada 30 min, Rechazo de productos	2	18
17	Polyphem wt Laetus	<b>Tolerancia de Ancho de posición</b> de los objetos (comprimidos o cápsulas) muy alta	Blíster con comprimidos fuera de alvéolo	Falla ajuste de posición de objeto: Ancho tolerancia de posición muy alto. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de tolerancia.	3	3	9	No detectado por métodos actuales	3	27
18	Polyphem wt Laetus	<b>Tolerancia de ancho de posición</b> de los objetos (comprimidos o cápsulas) muy bajo	Blísteres bien llenados descartados	Falla ajuste de posición de objeto: Ancho tolerancia de posición muy bajo. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de tolerancia.	2	3	6	inspección visual de los descartes	3	18
19	Polyphem wt Laetus	<b>Tolerancia altura de la posición</b> de los objetos (comprimidos o cápsulas) muy alto	Blíster con comprimidos fuera de alvéolo	Falla ajuste de posición de objeto: Altura tolerancia de posición muy alto. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de tolerancia.	3	3	6	No detectado por métodos actuales	3	18
20	Polyphem wt Laetus	<b>Tolerancia de altura de la posición</b> de los objetos (comprimidos o cápsulas) muy baja	Blísteres bien llenados descartados	Falla ajuste de posición de objeto: Altura tolerancia de posición muy bajo. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de tolerancia.	2	3	6	inspección visual de los descartes	3	18
21	Polyphem wt Laetus	<b>Tolerancia de color</b> de fondo muy alta	Blísteres con exceso de polvo o partículas extrañas	Falla ajuste de Filtro de color de fondo: Tolerancia de color de fondo % muy alto. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de tolerancia.	3	3	9	No detectado por métodos actuales	3	27
22	Polyphem wt Laetus	<b>Tolerancia de color</b> de fondo muy baja	Blíster bien llenados descartados	Falla ajuste de Filtro de color de fondo: Tolerancia de color de fondo % muy bajo. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de tolerancia.	2	3	6	inspección visual de los descartes	3	18
23	Polyphem wt Laetus	Filtro <b>separación de colores</b> del primer plano con un porcentaje muy alto	Blíster bien llenados descartados	Falla ajuste separación de colores de Fondo: Filtro separación de colores del primer plano % muy alto. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de parámetros.	2	3	6	Manual Operativo Laboratorio Chile recomienda no alterar	3	18
24	Polyphem wt Laetus	Filtro <b>separación de colores</b> del primer plano con un porcentaje muy bajo	Blísteres llenados con comprimidos de diferente tonalidad o color	Falla ajuste separación de colores de Fondo: Filtro separación de colores del primer plano % muy bajo. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de parámetros.	3	3	9	Manual Operativo Laboratorio Chile recomienda no alterar	3	27
25	Polyphem wt Laetus	<b>Color de fondo</b> de captura mal definido	Blíster no defectuosos descartados	Falla ajuste de color de fondo: no todos los objetos marcados con la zona de color verde en la imagen presentada por el panel de la telecámara	2	3	6	inspección visual de la imagen en el touch screen	3	18
26	Polyphem wt Laetus	<b>Área mínima objetos extraños</b> en el fondo muy baja	Blíster no defectuosos descartados	Falla ajuste de área mínima objetos extraños: área mínima objetos extraños en el fondo muy baja. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de parámetros.	2	3	6	inspección visual de los descartes	3	18
27	Polyphem wt Laetus	<b>Área mínima objetos extraños</b> en el Fondo muy alta	Blíster con objeto extraño	Falla ajuste de área mínima objetos extraños: área mínima objetos extraños en el Fondo muy alta. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de parámetros.	3	3	9	No detectado por métodos actuales	3	27
28	Polyphem wt Laetus	<b>Área mínima objetos extraños</b> en el primer plano muy baja.	Blísteres no defectuosos descartados	Falla ajuste de área mínima objetos extraños: área mínima objetos extraños Primer plano muy baja. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de parámetros.	2	3	6	inspección visual de los descartes	3	18
29	Polyphem wt Laetus	<b>Área mínima objetos extraños</b> en el primer plano muy alta	Blíster con objeto extraño	Falla ajuste de área mínima objetos extraños: área mínima objetos extraños Primer plano muy alta. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de parámetros.	3	3	9	No detectado por métodos actuales	3	27
30	Polyphem wt Laetus	No se realiza prueba de rechazo despues de algún ajuste en la blistera	Blíster defectuoso no descartado	Posterior a ajustes mecánicos en la blisteras se deben realizar los controles de procesos para chequear el proceso.	3	3	9	Controles de proceso cada 30 min	2	18

Tabla 4-12: Análisis de Riesgo Operativo de las Telecámaras Laetus parte 3

Análisis de Riesgo Operativo de las Telecámaras Laetus										
N°	Software	Modo de falla	Efecto de la falla	Mecanismo de falla, Potencial causa	S	O	IC	Actuales controles	D	R
31	Polyphem wt Laetus	Prueba de rechazo de producto realizada incorrectamente, operador realiza prueba de descarte con alvéolos vacíos y no con comprimidos o cápsulas partidas según procedimiento internos	Blisteres con comprimidos rotos	No se realiza desafíos de descarte cortando un comprimido por la mitad sino que operador realiza prueba de descarte con alvéolos vacíos. Al sólo realizar las pruebas de descarte con alvéolo vacío, no puede probar que el ajuste de tolerancias de área y tamaño de objetos sea el correcto.	3	3	9	Controles de proceso cada 30 min	2	18
32	Polyphem wt Laetus	Prueba de rechazo incorrecta para cápsulas	Blisters defectuosos no descartados	No realizar la prueba sólo con la tapa o con el cuerpo de las cápsulas en unos de los canales según prueba descrita en los procedimientos internos, de esta forma no se puede confirmar que el ajuste de la telecámaras para cápsulas sea el correcto.	3	3	9	Controles de proceso cada 30 min	2	18
33	Polyphem wt Laetus	<b>Área mínima de los colores</b> principales de los objetos con un porcentaje muy bajo	Blisters defectuosos no descartados	falla ajuste de área mínima de color, si este parámetro es muy bajo permite que comprimidos con fallas en la coloración no sean descartados	3	3	9	Inspección visual de los descartes	3	27
34	Polyphem wt Laetus	No elegir colores alternativos para productos con más de un color de objeto	Blisteres bien llenados descartados	En la configuración del formato de producto se debe elegir colores alternativos cuando el producto presenta más de un tipo de objeto (comprimido o cápsulas)	2	3	6	Controles de proceso cada 30 min	2	18
35	Polyphem wt Laetus	<b>Tolerancia de área</b> muy alta para el objeto (comprimido o cápsulas)	Blisters defectuosos no descartados	Falla ajuste de tolerancia de área: tolerancia ajusta en un % muy alto, situación permite que objetos con un área no adecuado (más grande o más pequeña) no sean descartados. Operador es quien crea la receta y puede ingresar un amplio rango de	3	3	6	Inspección visual de los descartes	3	18
36	Polyphem wt Laetus	<b>Tolerancia de área</b> muy baja para el objeto (comprimido o cápsulas)	Blisteres bien llenados descartados	Falla ajuste de tolerancia de área: tolerancia ajusta en un % muy bajo. Operador es quien crea la receta, puede ingresar un amplio rango de parámetros.	2	3	6	Inspección visual de los descartes	3	18
37	Polyphem wt Laetus	<b>Tolerancia de color</b> muy alta para el objeto (comprimido o cápsulas)	Blisters defectuosos no descartados	Falla ajuste de tolerancia de color: tolerancia ajusta en un % muy alto, falla produce que objetos con un color no adecuado no sean descartados. Operador es quien crea la receta y puede ingresar un amplio rango de parámetros.	3	3	9	Inspección visual de los descartes	3	27
38	Polyphem wt Laetus	<b>Tolerancia de color</b> muy alta para el objeto (comprimido o cápsulas)	Blisteres bien llenados descartados	Falla ajuste de tolerancia de color: tolerancia ajusta en un % muy bajo, falla produce que objetos con un color adecuado sean descartados. Operador es quien crea la receta y puede ingresar un amplio rango de parámetros.	2	3	6	Inspección visual de los descartes	3	18
39	Polyphem wt Laetus	Selección errónea de la <b>forma de objeto</b> para evaluación de la forma del granel.	Blisteres defectuosos no descartados	Falla ajuste: Seleccionar una forma incorrecta para evaluación de forma según especificaciones del granel. Operador es quien crea la receta, puede seleccionar una forma incorrecta.	3	3	9	No revisado por métodos actuales	3	27
40	Polyphem wt Laetus	<b>Tolerancia de forma</b> muy alta para el objeto (comprimido o cápsulas)	Blisteres con defectuosos no descartados	Falla ajuste de tolerancia de forma. Si esta tolerancia es muy alta permite que comprimidos con una forma defectuosa, vale decir quebrados o partidos, no sean descartados	3	3	9	No detectado por métodos actuales	3	27
41	Polyphem wt Laetus	<b>Tolerancia de forma</b> muy baja para el objeto (comprimido o cápsulas)	Blisteres bien llenados descartados	Falla ajuste de tolerancia de forma. Si esta tolerancia es muy baja provoca que comprimidos sin deformación sean descartados.	2	3	6	Inspección visual de los descartes	3	18

Tabla presenta los modos de fallos encontrados en el análisis de riesgo y para cada uno de ellos con su riesgo ponderado. **S**: severidad, **O**: ocurrencia, **IC**: índice de criticidad, **D**: Detectabilidad y **R**: riesgo. Nivel de riesgo Bajo en color verde, nivel de riesgo Medio en color amarillo y nivel de riesgo Alto en color rojo.

Tabla 4-13: Reducción de Riesgos

Tabla 4-13: Reducción de Riesgos									
Análisis de criticidad de fallas en el ajuste de parámetros de telecámara					Reducción de riesgos				
Nº	Modo de falla	Efecto de la falla	Actuales controles	R1	Acción recomendada	S	O	D	R2
1	Operador carga en el software formato de otro producto. Por lo que los parámetros de descartes son incorrectos.	Lectura errónea del llenado de blísteres	Controles de proceso cada 30 min, Rechazo de productos	18	Verificación de las recetas utilizadas por supervisor u otro operador	3	3	1	9
2	Falla ajuste del Fondo de los blísteres	Blíster no defectuoso es descartado	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	18	Sin acción recomendada, dependerá de la expertiz del operador	2	3	3	18
3	<b>Campo de visión</b> de telecámara incorrecto a las dimensiones del blíster del producto	Blíster no defectuoso es descartado	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	18	Sin acción recomendada, dependerá de la expertiz del operador	2	3	3	18
4	<b>Campo de interés</b> telecámara incorrecto a las dimensiones del blíster del producto	Blíster no defectuoso es descartado	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	18	Sin acción recomendada, dependerá de la expertiz del operador	2	3	3	18
5	<b>Zona de muestra</b> incorrecta por lo que no se realiza una correcta captura de los blísteres	Blíster no defectuoso es descartado	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	18	Sin acción recomendada, dependerá de la expertiz del operador	2	3	3	18
6	<b>Zona de muestra</b> incorrecta por lo que no se realiza una correcta captura de los blísteres	Blíster defectuosos no descartados	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	27	Sin acción recomendada, dependerá de la expertiz del operador	3	3	3	27
7	Exceso de <b>Tolerancia del filtro de color</b> del primer plano: % muy alto	Blísteres llenados con comprimidos de diferente tonalidad o color	No detectado por métodos actuales	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	3
8	Baja <b>tolerancia del filtro de color</b> del primer plano: % muy bajo	Blísteres bien coloreados descartados	No detectado por métodos actuales	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	2
9	Filtro <b>separación de colores del primer plano</b> con un % muy alto aplicado	Blísteres bien coloreados descartados	No detectado por métodos actuales	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	2
10	Filtro <b>separación de colores del primer plano</b> con un % muy bajo aplicado	Blísteres llenados con comprimidos de diferente tonalidad o color	No detectado por métodos actuales	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	3
11	Falla ajuste de porcentaje de <b>filtro de separación de colores</b> del primer plano	Blísteres llenados con comprimidos de diferente tonalidad o color	No inspeccionado, pero puede ser detectado durante manufactura	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	3
12	<b>Área mínima de objeto</b> (comprimido o cápsula) muy alta	Blísteres con tamaño de objeto correcto descartados	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	2
13	<b>Área Mínima de objeto</b> (comprimido o cápsula) muy baja	Blísteres con comprimidos incompletos o partidos	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	3
14	<b>Área máxima de objeto</b> (comprimido o cápsula) muy baja	Blísteres bien llenados descartados	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	2
15	<b>Área máxima de objeto</b> (comprimido o cápsula) muy alta	Blíster con 2 objetos por alvéolo o comprimido muy grande	Inspección visual de la imagen en la pantalla táctil Laetus	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	3

Tabla 4-13: Reducción de Riesgos parte 2

Tabla 4-13: Reducción de Riesgos									
Análisis de criticidad de fallas en el ajuste de parámetros de telecámara				Reducción de riesgos					
N°	Modo de falla	Efecto de la falla	Actuales controles	R1	Acción recomendada	S	O	D	R2
16	Falla dimensión de la zona de captura	Lectura errónea del llenado de blísteres	Controles de proceso cada 30 min, Rechazo de productos	12	Sin acción recomendada, dependerá de la expertiz del operador	2	3	2	9
17	Tolerancia de Ancho de posición de los objetos (comprimidos o cápsulas) muy alta	Blíster con comprimidos fuera de alvéolo	No detectado por métodos actuales	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	18
18	Tolerancia de ancho de posición de los objetos (comprimidos o cápsulas) muy bajo	Blísteres bien llenados descartados	inspección visual de los descartes	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	18
19	Tolerancia altura de la posición de los objetos (comprimidos o cápsulas) muy alto	Blíster con comprimidos fuera de alvéolo	No detectado por métodos actuales	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	18
20	Tolerancia de altura de la posición de los objetos (comprimidos o cápsulas) muy baja	Blísteres bien llenados descartados	Inspección visual de los descartes	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	18
21	Tolerancia de color de fondo muy alta	Blísteres con exceso de polvo o partículas extrañas	No detectado por métodos actuales	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	27
22	Tolerancia de color de fondo muy baja	Blíster bien llenados descartados	inspección visual de los descartes	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	3
23	Filtro separación de colores del primer plano con un porcentaje muy alto	Blíster bien llenados descartados	Manual Operativo Laboratorio Chile recomienda no alterar	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	2
24	Filtro separación de colores del primer plano con un porcentaje muy bajo	Blísteres llenados con comprimidos de diferente tonalidad o color	Manual Operativo Laboratorio Chile recomienda no alterar	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	2
25	Color de fondo de captura mal definido	Blíster no defectuosos descartados	Inspección visual de la imagen en el touch screen	18	Sin acción recomendada, sólo es inspección visual	2	3	3	3
26	Área mínima objetos extraños en el fondo muy baja	Blíster no defectuosos descartados	Inspección visual de los descartes	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	3
27	Área mínima objetos extraños en el Fondo muy alta	Blíster con objeto extraño	No detectado por métodos actuales	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	2
28	Área mínima objetos extraños en el primer plano muy baja.	Blísteres no defectuosos descartados	Inspección visual de los descartes	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	3
29	Área mínima objetos extraños en el primer plano muy alta	Blíster con objeto extraño	No detectado por métodos actuales	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	2
30	No se realiza prueba de rechazo despues de algún ajuste en la blistera	Blíster defectuoso no descartado	Controles de proceso cada 30 min	18	Reentrenamiento a operadores	3	3	2	3

Tabla 4-13: Reducción de Riesgos parte 3

Tabla 4-13: Reducción de Riesgos									
Análisis de criticidad de fallas en el ajuste de parámetros de telecámara				Reducción de riesgos					
Nº	Modo de falla	Efecto de la falla	Actuales controles	R1	Acción recomendada	S	O	D	R2
31	Prueba de rechazo de producto realizada incorrectamente, operador realiza prueba de descarte con alvéolos vacíos y no con comprimidos o cápsulas partidas según procedimiento internos	Blisteres con comprimidos rotos	Controles de proceso cada 30 min	18	Revisión de la metodología de las pruebas de rechazo, Incluir prueba de descarte por área, color y forma de comprimido. Incluir Prueba de desarte por alvéolos vacíos.	3	2	2	9
32	Prueba de rechazo incorrecta para cápsulas	Blisters defectuosos no descartados	Controles de proceso cada 30 min	18	Reentrenamiento a operadores	3	3	2	18
33	Área mínima de los colores principales de los objetos con un porcentaje muy bajo	Blisters defectuosos no descartados	Inspección visual de los descartes	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	18
34	No elegir colores alternativos para productos con más de un color de objeto	Blisteres bien llenados descartados	Controles de proceso cada 30 min	12	Sin acción recomendada, dependerá de la expertiz del operador	2	3	2	18
35	Tolerancia de área muy alta para el objeto (comprimido o cápsulas)	Blisters defectuosos no descartados	Inspección visual de los descartes	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	18
36	Tolerancia de área muy baja para el objeto (comprimido o cápsulas)	Blisteres bien llenados descartados	Inspección visual de los descartes	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	27
37	Tolerancia de color muy alta para el objeto (comprimido o cápsulas)	Blisters defectuosos no descartados	Inspección visual de los descartes	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	3
38	Tolerancia de color muy alta para el objeto (comprimido o cápsulas)	Blisteres bien llenados descartados	Inspección visual de los descartes	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	2
39	Selección errónea de la forma de objeto para evaluación de la forma del granel.	Blisteres bien llenados descartados	No detectado por métodos actuales	27	Revisión de recetas por otro operador o supervisor	3	3	1	2
40	Tolerancia de forma muy alta para el objeto (comprimido o cápsulas)	Blisteres con defectuosos no descartados	No detectado por métodos actuales	27	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	3	1	1	3
41	Tolerancia de forma muy baja para el objeto (comprimido o cápsulas)	Blisteres bien llenados descartados	Inspección visual de los descartes	18	Estandarizar rango de parámetros y parámetros revisados por otro operador	2	1	1	3

Tabla presenta acciones recomendadas para reducir el riesgo de cada modo de falla con una estimación del riesgo residual después de implementada la acción. **S:** severidad, **O:** ocurrencia, **D:** Detectabilidad y **R:** riesgo. Nivel de riesgo bajo en color verde, nivel de riesgo medio en color amarillo y nivel de riesgo Alto en color rojo.

#### 4.3.2 Parámetros críticos de proceso:

Como parámetro crítico se consideraron aquellos que podrían generar que un blíster defectuoso no fuera descartado, y de esta forma sería envasado en su envase secundario afectando la calidad y/o seguridad del producto final. En la tabla 4-14 se presentan los principales parámetros de la telecámara y los que fueron considerados como críticos, entre ellos se encuentran las tolerancias de área, color y forma.

Tabla 4-14: Parámetros críticos de proceso

Configuración de formato de producto	Parámetros	¿Puede ocasionar directamente que un producto defectuoso no sea descartado?	¿Crítico? (Sí/No)
Ajuste preciso del espacio de visualización	Arriba/abajo/izquierda/derecha	No	No
Primera configuración aproximada de Fondo	Ajuste grueso 1er sugerencia del fondo	No	No
	Ajuste fino de la 1era sugerencia del fondo	No	No
Tamaño de zonas de muestra	Área mínima de muestras (píxeles)	No	No
	Área máxima de muestras (píxeles)	No	No
Filtro de color del primer plano	Tolerancia del filtro de color del primer plano (%)	Sí	Sí
	Filtro de separación de colores del frente (%)	Sí	Sí
	Valor máximo de píxeles en el primer plano (píxeles)	Sí	Sí
Área de los objetos	Área mínima de los objetos (píxeles)	Sí	Sí
	Área máxima de los objetos (píxeles)	Sí	Sí
Zona de captura	Ancho zona de captura (%)	Sí	Sí
	Alto zona de captura (%)	Sí	Sí
	Tamaño región de snap (instantánea) (individual o universal)	Sí	Sí
	Límites de la región de snap (instantánea)	No	No

Tabla 4-14: Parámetros críticos de proceso parte 2

Configuración de formato de producto	Parámetros	¿Puede ocasionar directamente que un producto defectuoso no sea descartado?	¿Crítico? (Sí/No)
Tolerancia de posición	Ancho de tolerancia de posición (%)	Sí	Sí
	Altura de tolerancia de posición (%)	Sí	Sí
Tolerancia de color de fondo	Tolerancia del filtro de color del fondo (%)	Sí	Sí
	Separación de color del fondo (%)	Sí	Sí
Área mínima de objetos extraños	Área mínima de objetos extraños en el fondo (píxeles)	Sí	Sí
	Área mínima de objetos extraños en el primer plano (píxeles)	Sí	Sí
Colores de objetos	Tolerancias de separación de colores (%)	Sí	Sí
	Área mínima de los colores principales de los objetos (%)	Sí	Sí
Colores alternativos de los objetos	Colores alternativos de los objetos (0-2)	No	No
Tolerancia de área	Tolerancia del área de los objetos (%)	Sí	Sí
Tolerancia de color	Tolerancia de color de los objetos (%)	Sí	Sí
Posición de los objetos	Ancho de tolerancia de posición (%)	Sí	Sí
	Alto de tolerancia de posición (%)	Sí	Sí
Tolerancia de forma	Tolerancia de forma de objetos: (%)	Sí	Sí

Listado de Parámetros críticos determinados según su impacto en la calidad del producto final.

#### 4.4 Revisión de las características del Registro de Auditoría del software del equipo

Se revisó el cumplimiento del registro de auditoría del software utilizando los puntos descritos en la tabla 3-13. En esta se incluyeron todos los equipos en un solo análisis ya que el registro de auditoría era similar.

El registro de auditoría registraba el inicio y el cierre de sesión como así también cada acción realizada por los usuarios. El perfil de administrador no podía realizar actividades de trabajo del operador, por lo tanto, cumplía con el

punto 1.3. Además, sólo el administrador tenía acceso a los relojes del sistema, funciones de eliminación de archivos, rutas de almacenamiento de datos, modificación de nombres de archivos y gestión del registro de auditoría. Los otros perfiles de usuarios no pueden desactivar el registro de auditoría. El acceso al registro de auditoría solo se podía realizar con el perfil de administrador, por lo que se debía ingresar acompañado de éste. Este punto se puede mejorar añadiendo un perfil de visita o inspección que tenga acceso a la lectura de estos registros. El sistema tenía un cierre automático de las sesiones y queda registro del cierre.

El sistema registra quien realizó la acción, cuándo y cuáles cambios realizó incluyendo los valores antiguos y nuevos, pero el registro no incluye el “motivo del cambio”. De esta forma, no queda registrada la razón del por qué tuvo que realizar ese cambio.

El MHRA (2018) detalla que “cuando no exista una funcionalidad de registro de auditoría relevante se puede lograr un control alternativo”. Por ejemplo, definiendo el proceso en un procedimiento operativo estándar y el uso de libros de registro. Se debe demostrar que los controles alternativos son efectivos (pág.14). Por lo tanto, se podrán utilizar registros en papel o bitácoras para suplir las deficiencias de los registros de auditoría, de esta forma se podría incluir el motivo de cambio en una bitácora de registro para el equipo.

Tabla 4-15: Revisión de requisitos para un Registro de Auditoría

Revisión de requisitos para un Registro de Auditoría	Cumple
<b>Sistema auditado:</b> Software Laetus Polyphem wt	<b>Fecha revisión:</b> 04-sep-2019
<b>1.- Usuarios:</b>	
1.1.- ¿Se tiene registro del usuario que inicia o cierra sesión?	Sí
1.2.- ¿Existe registro de cada acción realizada por cada usuario, con su respectiva marca de tiempo?	Sí
1.3.- Los usuarios con múltiples roles no deben poder realizar actividades de trabajo normales con un rol con funcionalidades elevadas	Sí
1.4.- Sólo el administrador tiene acceso:	
▪ Relojes del sistema	Sí
▪ Funciones de eliminación de archivos	Sí
▪ Rutas de almacenamiento de datos	Sí
▪ Modificación de nombres de archivos	Sí
▪ Gestión del registro de auditoría	Sí
<b>2.- Configuración del sistema:</b>	
2.1.- Los usuarios no pueden desactivar el registro de auditoría cualquier aspecto de la funcionalidad de éste.	Sí
2.2.- Las personas que revisan el registro de auditoría deben tener privilegios suficientes para acceder y ver los datos que necesitan revisar. Como alternativa se puede disponer de una copia impresa adecuada o una copia electrónica.	Parcial
2.3.- ¿El sistema informático debe tener cierre de sesión automático después de un período definido?	Sí
<b>3.- ¿Qué captura el Registro de Auditoría?</b>	
3.1.- Registra modificadores de los datos en el momento de la actividad	Sí
3.2.- Registra eliminaciones de datos críticos por parte un usuario en específico	Sí
3.3.- Permite recrear la actividad y secuencia correcta de los eventos, registrando lo siguiente:	
▪ Registro de quien lo hizo	Sí
▪ Que cambió, Incluyendo valores antiguos y nuevos	Sí
▪ Motivo del cambio	No
▪ Cuando se hizo el cambio	Sí
▪ Nombre de persona que autorice el cambio o referencia a la documentación de autorización	No

Tabla entrega cumplimientos de los requisitos para el registro de auditoría del software del sistema.

## 5. DISCUSIÓN

Los equipos de inspección por visión artificial cumplen un rol importante en el aseguramiento de la calidad del producto final ya que es uno de los pasos finales para el estuchado. En el riesgo del sistema se consideró como alto según los criterios establecidos. Una alternativa para poder disminuir ese riesgo es que se puede mejorar la forma en que se manejan los parámetros del proceso, estandarizándolos y permitiendo que sólo se modifiquen en un rango establecido, de esta forma y según la metodología, la ocurrencia sería “media” disminuyendo la ponderación del riesgo. También es posible mejorar la detectabilidad aumentando los controles.

En la evaluación de la integridad de datos se tiene que los datos no son totalmente atribuibles a los operadores al estar comprometido por el uso de claves genéricas. Si bien se tuvo un avance en la asignación y uso de cuentas personales, es importante que los colaboradores tengan capacitación para prevenir y detectar problemas que afecten la integridad de los datos y debería ser parte de los requisitos de capacitación del personal. La FDA (2018b) menciona que es necesaria “la capacitación del personal y detectar problemas de integridad de datos es coherente con los requisitos del personal...el personal debe tener la educación, capacitación y experiencia, o cualquier combinación de estas, para desempeñar sus tareas asignadas” (pág.12). Además, es

importante, una vez que se creen cuentas individuales para cada colaborador, la eliminación de cuentas genéricas para evitar su uso.

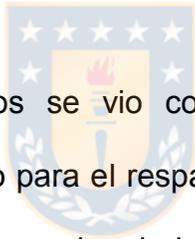
En cuanto a la asignación de privilegios o funciones se debe prever que el operador puede editar y borrar formatos de productos, esta acción es cuestionada por la FDA dado que recomienda limitar la eliminación de datos críticos a un tipo de usuario (FDA, 2018b), y además, el operador tiene la libertad de crear los nuevos formatos por lo que sería adecuado añadir más controles para verificar su correcto funcionamiento.

La European Commission en el anexo 11 (2011) menciona “todo el personal debe tener las calificaciones apropiadas, el nivel de acceso y las responsabilidades definidas para llevar a cabo sus tareas asignadas” (párr. 2). Para este punto es recomendable el uso de bases de usuarios donde se incluyan todo el personal con su usuario creado, el nivel o perfil de acceso y la vigencia de éstas. Además, también se pueden incluir en los manuales operativos o procedimientos internos la segregación de funciones para cada perfil de usuario.

La European Commission en el anexo 11 (2011) menciona que “para los datos críticos ingresados manualmente, debe haber una verificación adicional de la precisión de los datos. Esta verificación puede ser realizada por un segundo operador o por medios electrónicos validados.” (párr.6) Por lo que se podrían

incluir verificaciones por un segundo operador o un supervisor de los formatos de productos elegidos o creados.

La contemporaneidad se vio comprometida por fechas y horas no correctas en algunos equipos. No obstante, el control de reloj se encontraba bloqueado al usuario de menor nivel jerárquico. La corrección de los relojes estará a cargo del personal de mantención. Una medida de prevención para evitar la recurrencia de la situación será establecer procedimientos de revisión de los sistemas y capacitar a los operadores para un oportuno aviso si se presenta la situación.



La durabilidad de los datos se vio comprometida dado que aún no se presentaba un procedimiento para el respaldo de estos. Se debe establecer el formato para los respaldos o copias de los datos, ya sea digital o en papel, la frecuencia de extracción, período de conservación, procedimiento de recuperación y disposición de éstos. La MHRA (2018) menciona la “retención de datos y documentos deben garantizar la protección de los registros contra alteraciones o pérdidas deliberadas o inadvertidas” (pág.17). Además estos registros pueden ser el registro original o una copia verdadera. Los datos deben estar disponibles para revisión, tanto los registros de producción como los registros de auditoría. Se revisó que el registro de auditoría sólo estaba disponible para el administrador, una mejora es crear un perfil de acceso para

visitas donde se le permita el acceso a visualizar este tipo de registro. El software de este sistema permite gestionar y crear nuevos grupos de usuarios.

En el análisis de riesgo de modos de falla y sus efectos, se tuvo varios modos de fallo con una ponderación de riesgo alto y esto se debe a diferentes motivos. En primer lugar, se incluyeron los casos extremos donde el efecto fuera el no descartar los productos defectuosos por lo que la severidad se consideraría alta. La severidad es un factor que no se puede modificar fácilmente pero lo que sí se puede prevenir es la ocurrencia. Para este análisis una opción sería estandarizar los rangos de los parámetros del sistema, si bien los parámetros de la blistera se encuentran estandarizados y validados, se debería también estandarizar los rangos para los parámetros de la telecámara según tipo de producto. Este es un gran desafío dado la gran cantidad de productos que dispone el laboratorio, pero se puede lograr con un trabajo estrecho entre el área de producción, mantención y validaciones. Los principales parámetros que deben ser estandarizados son aquellos considerados como críticos y con un especial énfasis en las tolerancias, ya que determinan que porcentaje de defecto se permitirá en el producto. Además, se debe realizar la validación del sistema para garantizar la precisión y confiabilidad del mismo. El MINSAL (2013) en la norma técnica 127 menciona que los “sistemas computarizados deben ser validados en el nivel apropiado para su utilización y aplicación... el propósito de la validación de un sistema computarizado es garantizar un grado aceptable de evidencia, confianza, uso previsto, precisión, consistencia y

fiabilidad” (pág 83). La validación se realiza en diferentes etapas, planificación, especificación del sistema, especificaciones funcionales, requisitos de usuario, programación de las actividades, verificación con sus respectivos protocolos de verificación, documentación de operación, monitoreo y modificación. “La validación del sistema considera las redes, copias de seguridad, Controles de entradas y salidas, documentación del proceso, monitoreo, alarmas y recuperación de situaciones de cortes energéticos” (MINSAL, 2015, pág.83)

Con respecto a la detectabilidad de las fallas, una mejora sería realizar controles de procesos más desafiantes destinados a la telecámara, un propuesta es añadir una prueba para evaluar descarte por área, color y forma. En la prueba de descarte por área se debería retirar una porción del objeto (comprimido o cápsula), por ejemplo un 10-20% de éste, e incorporar en un alvéolo en la línea de blisteado y comprobar su descarte según la configuración de tolerancia de área y forma. Para tolerancia de color se pueden realizar pruebas de descarte marcando el objeto o utilizando objetos de otros colores introduciéndolos en los alvéolos en la línea de blisteado y comprobar su descarte según la configuración de la telecámara. También se puede incluir prueba para alvéolo vacío retirando un objeto de un blíster llenado y verificar su descarte.

Las posibilidades de mejora incorporadas en el análisis de riesgo apuntan principalmente a estandarizar parámetros de proceso, también a la

recapacitación de los operadores en el uso del equipo dado que muchas de las operaciones dependen de la expertiz y calificación del operador. Además, se sugiere incluir verificaciones de formatos por parte de un supervisor u otro operador.

El registro de auditoría de los sistemas revisados cumple con la mayoría de los requisitos que se evaluaron, siendo el motivo o razón de cambio de los apartados pendientes. El motivo de cambio se refiere a un breve explicación del por qué un dato o parámetro debió ser modificado. Como medida de corrección inicial se puede implementar el registro de auditoría en papel para complementar el registro, éstos deben estar controlados y codificados según el sistema de documentación de la empresa. Como medida definitiva se debe evaluar la actualización de software. Otro punto importante es la disponibilidad del registro de auditoría, éste se encuentra restringido al administrador del sistema y es necesaria su participación para revisarlo. La FDA menciona que el “registro de auditoría se conservará durante un período al menos tan largo como el requerido para los registros electrónicos del tema y estará disponible para su revisión” (FDA, 2019a, 21 CFR 11.10 [e]). La European Commission también menciona “Las pistas de auditoría deben estar disponibles y ser convertibles a una forma generalmente inteligible y revisadas regularmente” (European Commission, 2011, párr. 9). Como medida de mejora se sugiere añadir un perfil de acceso para revisión del registro de auditoría que incluya el privilegio de visualizar y revisar el registro de auditoría, y también podría ser

complementado con respaldos externos de estos registros, además se debe establecer el periodo de retención de los respaldos del registro de auditoría, tanto interno como externo.

Se debería incluir el procedimiento de revisión del registro de auditoría, la FDA recomienda que “todos los registros de producción y control, que incluyen registros de auditoría, deben ser revisados y aprobados por la unidad de calidad” (FDA, 2018b, pág. 8), haciendo alusión al área que le correspondería realizar estas revisiones periódicas. Esta revisión debe ser realizada con un protocolo donde se incluya una verificación de que se capturan los cambios efectuados en los datos del sistema.

La MHRA (2018) menciona:

Los registros de auditoría pueden revisarse como una lista de datos relevantes o mediante un proceso de informe de excepción. Un informe de excepción es una herramienta de búsqueda validada que identifica y documenta datos o acciones predeterminadas "anormales", que requieren mayor atención o investigación por parte del revisor de datos. (MHRA, 2018, pág. 14)

La frecuencia de revisión del registro de auditoría dependerá del proceso, puede ser similar a la frecuencia de revisión de otros datos GMP que estén en papel, o también se puede establecer la frecuencia de revisión según la complejidad y riesgos del sistema, al respecto la FDA (2018) presenta dos escenarios para establecer la frecuencia, primero menciona “Si la frecuencia de revisión para los datos se especifica en las regulaciones de CGMP, respete esa frecuencia para la revisión de la pista de auditoría” (pág.8) Mientras que el

segundo escenario es para datos que no se especifican en las regulaciones CGMP: “debe determinar la frecuencia de revisión de la pista de auditoría utilizando el conocimiento de sus procesos y las herramientas de evaluación de riesgos” (pág.8). Para este equipo se recomendaría iniciar las revisiones con una frecuencia alta, inclusive lote a lote, y posteriormente cuando se tenga mayor capacitación en este proceso poder definir periodos más largos para realizar la revisión.

A modo de resumen del trabajo en la tabla 5-1 se presenta una matriz DAFO el cual incluye las Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades. “Las debilidades y fortalezas pertenecen al ámbito interno de la organización” y “las amenazas y oportunidades pertenecen siempre al entorno externo de la organización” (MFOM, 2005, pág.1-2).

Tabla 5-1: Análisis DAFO Final

<p style="text-align: center;"><b>Debilidades</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Escasa capacitación de operadores en Integridad de Datos en sistemas computacionales.</li> <li>- Falta de un área de dedicación exclusiva a Sistemas Computacionales</li> <li>-Seguimiento escaso los usuarios y de los datos del Sistema.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Amenazas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Regulaciones estrictas de agencias extranjeras de EE.UU y la UE.</li> <li>- Normativas Chilenas de Sistemas Computacionales y documentación.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Fortalezas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En Software del sistema es posible configurar una gran parte de los no cumplimientos encontrados, sin necesidad de inversión.</li> <li>- Posibilidad de capacitar internamente a operadores en temas de integridad de Datos y registros electrónicos.</li> <li>- Interés del comité directivo en invertir recursos en para conservar la Integridad de Datos</li> <li>-Posibilidad de estandarizar parámetros de proceso de las telecámaras.</li> <li>-Posibilidad de exportar registros en formatos pdf o html.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Oportunidades</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incorporar un área dedicada para validación de Sistemas Computacionales</li> <li>- Capacitación externa del personal técnico en normativas 21 CFR parte 11, Anexo 11 de Eudralex y Temas de Integridad de Datos.</li> </ul>

Para realizar este análisis DAFO se revisó el Anexo IV.A3 Elaboración de un análisis DAFO en organizaciones de transportes (MFOM, 2005)

## 6. CONCLUSIONES

Este trabajo tuvo como principal objetivo la evaluación de la integridad de datos del Sistema de inspección Laetus, lo cual fue realizado tomando como referencia los atributos ALCOA+. Además de haber sido complementado con análisis de riesgos del sistema y del manejo de sus parámetros, y de una revisión del registro de auditoría del sistema.

En la evaluación de la integridad de datos se evidenciaron algunos “no cumplimientos” a los requerimientos revisados, pero una gran parte de estos pueden ser configurados por las características que incluye el software, como por ejemplo, la correcta gestión de usuarios y ajustes del reloj del sistema. Otras medidas correctivas presentadas fueron la incorporación de procedimientos internos, revisiones periódicas del sistema, procedimiento de respaldo de datos y la validación del sistema.

Respecto a la evaluación del riesgo en manejo de los parámetros de los equipos de visión artificial según su impacto en el descarte de productos, esto se completó realizando la evaluación de riesgo operativo del sistema. Se pudo evaluar cada parámetro y sus potenciales fallas, determinando de esta manera los casos más riesgosos y que podrían producir que un blíster defectuoso no fuera descartado por la telecámara. De los 41 Modos de fallas incluidos, 39 eran de alto riesgo según los criterios, pero en la propuesta de reducción de

riesgos se logró reducir 8 de riesgo alto incorporando como principal acción correctiva la estandarización de los parámetros del proceso, teniendo en cuenta que estos serán los que determinarán si se descarta o no un producto.

En relación a la evaluación de riesgo de los equipos asociados a la seguridad del paciente y a la calidad del producto, esto fue logrado al obtener, según los criterios del análisis de riesgo del sistema, un nivel de riesgo alto. Esto se debe al impacto que tenía el sistema en el aseguramiento de la calidad del producto final. Además el sistema no tenía sus parámetros estandarizados de esa forma, aumentando la probabilidad u ocurrencia de que se afectará la calidad del producto al no ingresar correctamente los parámetros de proceso.

Con respecto a la evaluación de las características del registro de auditoría del software del equipo, se concluye que el software cumplía con la mayoría de los requerimientos revisados para el registro de auditoría, faltando sólo la razón de cambio en el registro, la cual puede ser complementada a través de registros en papel. Otras acciones propuestas son realizar las revisiones documentadas del registro de auditoría, para verificar su activación y correcto funcionamiento. Además, incluir el registro de auditoría en un procedimiento de respaldo de datos electrónicos, incluyendo frecuencia de exportación, procedimiento de recuperación, disponibilidad y periodo de conservación.

Se puede concluir que este trabajo permitió evidenciar el cumplimiento de los sistemas con respecto a las principales regulaciones que rigen a la empresa. El

valor de este trabajo es entregar el estado inicial del sistema para crear un plan de acciones correctivas que permitan resolver todos los no cumplimientos.



## 7. GLOSARIO

- **ALCOA:** “Atribuible, Legible, Contemporáneo, Original y Exacto [Accurate]” (MHRA, 2018, pág.5)
- **ALCOA+:** sigla que hace referencia a los atributos de la integridad de datos, “Atribuible, Legible, Contemporáneo, Original, Exacto y el “+” se refiere a Completo, Consistente, Duradero y Disponible” (MHRA, 2018, pág.5)
- **Dato GxP:** Dato que es generado para satisfacer un requisito de las buenas prácticas de manufactura.
- **Integridad de Datos:** “la integridad de los datos es el grado en que los datos son completos, consistentes, precisos, confiables, confiables y que estas características de los datos se mantienen durante todo el ciclo de vida de los datos” (MHRA, 2018, pág.9)
- **Metadatos:** “toda la información contextual para comprender los datos... son información estructura que describe, explica o facilita la recuperación, uso o la administración de los datos” (FDA, 2018b, pág.4).
- **Registro de auditoría o Audit Trail:** “es un tipo de registro generado por una computadora y con marca de tiempo que permite la reconstrucción del curso de los eventos relacionados con la creación, modificación o eliminación de un registro electrónico” (FDA, 2018b, pág.4).
- **Sistema Computacional:** se refiere al conjunto formado por “el hardware, software, dispositivos periféricos, redes, infraestructura en la red, personal y documentos asociados” (FDA, 2018b, pág. 5)
- **Software:** “Conjunto de programas utilizados por un computador, y que deben estar incluidos en un menú. Los softwares se deben focalizar en la exactitud, seguridad, acceso, conservación de registros, revisión, doble chequeo, documentación y exactitud de la reproducción” (MINSAL, 2013, pág.87).
- **Parámetro:** Dato o factor que se toma como necesario para analizar o valorar una situación. (RAE online, 2014)
- **BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura
- **BPD:** Buenas Prácticas de Documentación
- **CGMP:** Current Good Manufacturing Practice (Buenas prácticas actuales de manufactura)

- **MHRA:** Medicines & Healthcare products Regulatory Agency.
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **CFR:** “Código de Regulaciones Federales es una codificación de las reglas generales y permanentes publicadas en el Registro Federal por los departamentos y agencias Ejecutivas del Gobierno Federal” (FDA, 2018c).
- **21 CFR:** “El Título 21 del CFR está reservado para las reglas de la Administración de Drogas y Alimentos. Cada título (o volumen) del CFR se revisa una vez cada año calendario.” (FDA, 2018c)
- **Eudralex:** colección de normas y reglamentos que rigen los medicamentos en la Unión Europea.
- **PIC/S:** Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.
- **Material de envase:** Material utilizado como envase primario, secundario o encarte. (MINSAL, 2019, Art.5).
- **Envase primario:** “Aquel que es empleado para contener un producto farmacéutico en su forma farmacéutica definitiva y que se encuentra en contacto directo con ella” (MINSAL, 2019, Art.5).
- **Envase secundario:** “Aquel que siendo inviolable, permite además contener, proteger y conservar el envase primario” (MINSAL, 2019, Art.5).
- **Blistera:** Máquina para envasado de productos en blísteres.
- **Blíster:** “Envase para manufacturados pequeños que consiste en un soporte de cartón o cartulina sobre el que va pegada una lámina de plástico transparente con cavidades en las que se alojan los distintos artículos” (RAE, 2014). Estos envases pueden ser también formados por una capa de plástico más otra de aluminio o también por dos capas de aluminio.
- **Polyphem wt:** Software de control de los equipos de inspección Laetus
- **Objeto:** Comprimido o cápsula que es inspeccionado por la telecámara.
- **AMEF:** Análisis modal de efectos y fallas
- **Clave:** Combinación alfanumérica o numérica distintiva, que permite la identificación única y sin igual en cualquiera de las etapas de fabricación, almacenamiento, distribución y expendio de un producto farmacéutico, con fines de asegurar su trazabilidad. (MINSAL, 2019, Art.5)

- **Aseguramiento de la calidad:** Sistema planificado e integral que tiene por objeto asegurar que los procesos y sus resultados cumplan con los requisitos de calidad previamente establecidos para ellos. (MINSAL, 2019, Art.5)
- **Buenas Prácticas de Manufactura (BPM):** Normas técnicas mínimas establecidas para todos los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos farmacéuticos, dentro de los límites aceptados y vigentes para cada uno de ellos; estas normas técnicas serán aprobadas por Decreto Supremo del Ministerio, a propuesta del Instituto. (MINSAL, 2019, Art.5)
- **Estado de producción:** Etapa de fabricación en la cual se encuentra un producto farmacéutico dentro del proceso productivo, distinguiéndose productos semielaborados, a granel, semiterminados o terminados. (MINSAL, 2019, Art.5).
- **Forma farmacéutica:** Forma física en la cual se presenta un medicamento, para facilitar su fraccionamiento, dispensación, dosificación y administración o empleo. (MINSAL, 2019, Art.5).
- **Procedimiento operativo estándar (POE):** Documento escrito que contiene instrucciones actualizadas, numeradas en secuencia lógica y continua, para llevar a cabo operaciones de carácter general, no necesariamente circunscritas a un producto o material específico, lo que debe ser diseñado, revisado y actualizado por personal competente y autorizado para su implementación por los profesionales técnicos responsables del establecimiento en el que se emplean, siendo utilizados para complementar documentación de producción y para control y aseguramiento de la calidad. (MINSAL, 2019, Art.5).
- **Producto a granel:** Producto que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva (MINSAL, 2019, Art.5).
- **Producto semiterminado:** Producto que se encuentra en su forma farmacéutica y envase primario definitivos. (MINSAL, 2019, Art.5).
- **Serie o Lote:** Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado, que se realiza en un solo ciclo productivo o a través de etapas continuadas, que se caracteriza por su homogeneidad. (MINSAL, 2019, Art.5).
- **Trazabilidad de un producto:** Capacidad de identificar el origen y el desplazamiento de una unidad específica de un producto en cualquiera de sus etapas de fabricación y/o un lote de producción, a través de la cadena de distribución, así como a través de las diferentes entidades que intervienen, hasta llegar a su dispensación, administración o uso. (MINSAL, 2019, Art.5).

- **Validación:** Acción documentada, efectuada en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio, que demuestran que los procedimientos, procesos, actividades o sistemas empleados en la producción y en el control de calidad, son conducentes a los resultados dispuestos, dentro de los límites establecidos.(MINSAL, 2019, Art.5)



## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Chen, T. (abril 2011). Form FDA 483s: 3 Types of FDA inspections. *Govzilla* [acceso septiembre 2019]. Disponible en: [https://govzilla.com/blog/2011/02/form-fda-483s-3-types-of-fda-inspections/?\\_hstc=193870898.5a4888df46bc5adebd61a8db134ea0d2.1575331424953.1575331424953.1575331424953.1&\\_hssc=193870898.11.1575331424954&\\_hsfp=590222230](https://govzilla.com/blog/2011/02/form-fda-483s-3-types-of-fda-inspections/?_hstc=193870898.5a4888df46bc5adebd61a8db134ea0d2.1575331424953.1575331424953.1575331424953.1&_hssc=193870898.11.1575331424954&_hsfp=590222230)
- EMA (agosto 2016). Questions and answers: Good manufacturing practice. *European Medicines Agency* [acceso noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>
- European commission. (junio 2011). Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Vol. 4, cap. 4: Documentation y Anexo 11: Computerized System). *Eudralex* [acceso mayo 2019]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)
- FDA (junio de 2018a). *Facts About the Current Good Manufacturing Practices (CGMPs)*. U.S. Food and Drug Administration [acceso Noviembre 19]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/facts-about-current-good-manufacturing-practices-cgmps>
- FDA. (diciembre de 2018b). Data Integrity and Compliance with CGMP; *Questions and Answers Guidance for Industry*. Food and Drug Administration [acceso mayo 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-integrity-and-compliance-drug-cgmp-questions-and-answers-guidance-industry>
- FDA (marzo 2018c). Code of Federal Regulations Título 21 - Food and Drugs. *U.S. Food and Drug Administration*. [acceso Septiembre 2019] <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-databases/code-federal-regulations-title-21-food-and-drugs>
- FDA. (abril 2019a). Code of Federal Regulations, título 21, Vol 4, parte 11: Electronic Records; Electronic Signatures. *U.S. Food and Drug Administration*. [acceso mayo 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11>

- FDA. (abril 2019b). Code of Federal Regulations, título 21, Vol 4, parte 211: *Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals*. U.S. Food and Drug Administration. [Acceso mayo 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>
- FDA. (abril 2019c). Code of Federal Regulations, título 21, Vol 4, parte 212: *Current Good Manufacturing Practice For Positron Emission Tomography Drugs*. U.S. Food and Drug Administration. [Acceso Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>
- FDA (enero 2020). Form 483 Frequently Asked Questions. *U.S. Food and Drug Administration* [acceso enero 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/fda-form-483-frequently-asked-questions>
- González, J. Myer, R. & Pachón, W. (enero-junio de 2017). La evaluación de los riesgos antrópicos en la seguridad corporativa: del Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) a un modelo de evaluación integral del riesgo. *Rev. Cient. Gen. José María Córdova* 15(19), 269-289. DOI: <http://dx.doi.org/10.21830/19006586.81>
- ICH. (noviembre 2005). Quality Risk Management Q9. *International Conference on Harmonisation* [acceso junio 2019]. Disponible en: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf>
- ISPE. (febrero 2008). *GAMP® 5 Guide: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*. International Society for Pharmaceutical Engineering [acceso noviembre 2019]. Disponible en: <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-5>
- ISO (2018), ISO 31000: 2018 (es), Risk management — Guidelines, *International Organization for Standardization* [acceso octubre 2019]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui#iso:std:iso:31000:ed-2:v1:es>
- Laetus. (noviembre 2019). Vision inspection. *Laetus* [acceso noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.laetus.com/en/vision-inspection/>
- Laetus. (2011). *Manual de funcionamiento Polyphem wt-Laetus*. Ver. 7.0. Laetus GmbH.
- Martínez, A. (julio de 2018). AMFE: ¿Ideas claras? Riesgo y criticidad. *Kailean Consultores* [acceso noviembre 2019]. Disponible en: <http://kailean.es/amfe-ideas-claras-riesgo-y-criticidad/>

- MFOM. (mayo 2005). *Mejora continua en gestión del transporte, Anexos IV, A3 Elaboración de un análisis DAFO en organizaciones de transportes*. Ministerio de Fomento de España [acceso marzo 2020]. Disponible en: [https://www.mitma.gob.es/recursos\\_mfom/pdf/286FB432-2D3C-4596-94B3-1B2D96AF526D/19424/IVA3.pdf](https://www.mitma.gob.es/recursos_mfom/pdf/286FB432-2D3C-4596-94B3-1B2D96AF526D/19424/IVA3.pdf)
- MHRA. (marzo de 2018). *GXP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* [acceso mayo 2019]. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/687246/MHRA\\_GxP\\_data\\_integrity\\_guide\\_March\\_edited\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf)
- MHRA (marzo 2015). *Data Integrity Definitions and Guidance, Rev 1.1. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* [acceso mayo 2019]. Disponible: [http://academy.gmp-compliance.org/guidemqr/files/Data\\_integrity\\_definitions\\_and\\_guidance\\_v2.pdf](http://academy.gmp-compliance.org/guidemqr/files/Data_integrity_definitions_and_guidance_v2.pdf)
- MINSAL. (abril 2013). *Norma técnica 127de Buenas Prácticas de Manufactura. Ministerio de Salud de Chile* (aprobada en diciembre 2012, actualizada abril 2013) [acceso mayo 2019]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/normativas-de-medicamentos/>
- MINSAL . (diciembre 2019), Decreto 3. *Diario Oficial de la República de Chile, Santiago, Chile, Publicado 25 junio 2011, última versión 20 diciembre 2019* [acceso enero 2020].. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1026879&idVersion=2019-12-20>
- OMS. (noviembre 2019). *GMP Question and Answers. World Health Organization* [acceso noviembre 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/gmp/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/gmp/en/)
- OMS. (2011). *Annex 3: WHO good Manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. World Health Organization* [acceso mayo 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/GMPPharmaceuticalProductsMainPrinciplesTRS961Annex3.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPPharmaceuticalProductsMainPrinciplesTRS961Annex3.pdf)
- PIC/S (julio 2018). *Guide to good manufacturing practice for medicinal products. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* [acceso noviembre 2019]. Disponible en: <https://picscheme.org/en/publications?tri=gmp>

- Real Academia Española. (2014). Diccionario de la lengua española (versión 23.3 en línea). *RAE* [acceso noviembre 2019]. Disponible en: <https://dle.rae.es/par%C3%A1metro>
- Salazar, B. (noviembre 2019). Análisis del Modo y Efecto de Fallas (AMEF). Ingeniería industrial online [acceso noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.ingenieriaindustrialonline.com/lean-manufacturing/analisis-del-modo-y-efecto-de-fallas-amef/>
- Soluciones Packaging. (junio 2016). El blíster, uno de los envases más utilizados del mundo. Soluciones Packaging [acceso noviembre 2019]. Disponible en: <http://solucionespackaging.com/fabricacion-de-blister/>
- Unger, B. (abril 2015). Data Integrity: The Whole Story. *Govzilla* [acceso noviembre 2019]. Disponible en: <https://blog.fdazilla.com/2015/04/data-integrity-the-whole-story/>



## ANEXOS

### Anexo 1: Evaluación de integridad de datos

Evaluación de Integridad de Datos del sistema		
Equipo Auditado:	Fecha:	
Área :	Responsable evaluación:	
	Cumple	Observaciones
<b>Atribuibles</b>		
a.- ¿Existe un sistema de control de acceso según perfil de usuarios a los datos?		
b.- ¿Existe clave individual para cada usuario?		
c.- ¿Operadores utilizan clave individual en el momento de la revisión?		
d.- ¿Existe una base de datos actualizada de las cuentas de usuarios?		
e.- ¿Existe una clara segregación de las funciones que puede ejercer cada perfil de usuario? ¿Descritas en un manual operativo interno?		
f.- ¿En el registro de auditoría del software es posible atribuir las acciones a una cuenta de usuario?		
<b>Legibles</b>		
a.- Información en un lenguaje claro para todo lector		
b.- Datos permanecen en un lenguaje claro, ya sea en almacenamiento interno o externo.		
<b>Contemporáneos</b>		
a.- ¿Los datos existentes en el sistema son registrados en el momento de realizar la actividad u observación?		
b.- ¿Hora y fecha ingresada en software corresponde a la actual en la referencia temporal en el momento de la revisión?		
c.- ¿El acceso al reloj del sistema se encuentra limitado a un perfil específico?		
<b>Originales</b>		
a.- El dato es original o registrado en un formato oficial.		
b.- ¿Existe procedimiento documentado para verificar la integridad de una copia para establecer ese documento como una copia controlada?		
c.- ¿Existe un proceso de verificación documentada para las copias de registros?		
d.- ¿Sistema permite la generación de copias impresas?		
<b>Exactos</b>		
a.- Los datos deben ser un verdadero valor de la medición o las observaciones presentadas reflejan la actividad.		
b.- Existe un protocolo para calibración, calificación, inspección o verificación del funcionamiento de las telecámaras.		
<b>Completo</b>		
a.- ¿Se mantiene toda la información para recrear el evento?, ésta incluye:		
a.1.- Fecha y hora		
a.2.- Identidad del equipo principal individual y las líneas utilizadas.		
a.3.- Identificación específica de cada lote.		
a.4.- Registro de responsable de realizar el evento.		
a.5.- Identificación de las personas que realizan y supervisan o verifican directamente cada paso significativo en la operación.		
<b>Consistentes</b>		
a.- Los datos son presentados con sus respectivos metadatos		
b.- Los Datos son presentados en un orden lógico que permite recrear la actividad.		
<b>Duraderos</b>		
a.- Registrado en un formato permanente por el periodo de retención correspondiente.		
b.- ¿El Período de conservación de Datos de los registros Electrónico o papel está definido?		
c.- ¿Se crean archivos de respaldo para proteger la información crítica del área?		
<b>Disponibles</b>		
a.- Disponible y accesible para la revisión, auditoría o inspección.		
b.- ¿Las carpetas con datos (GxP) claves del área, están situados en el servidor?		
c.- ¿El registro de auditoría está disponible para su revisión?		