

FDA 21 CFR Part 11

Uso del Sistema de Datos Cromatográficos Chromeleon 7 para cumplir con 21 CFR Parte 11

Autor

Shaun Quinn, Gerente de Marketing Informática y Software de Cromatografía, Thermo Fisher Scientific

Palabras clave

Registros electrónicos, firmas electrónicas, 21 CFR Parte 11, cumplimiento, validación, CDS de la compañía, GMP, GLP, integridad de los datos

Resumen

La Norma 21 CFR Parte 11 estableció los requisitos para garantizar que los registros electrónicos y las firmas electrónicas sean sustitutos seguros, confiables y equivalentes de los registros en papel y de las firmas a mano tradicionales. Lo que habitualmente se conoce como Parte 11, exige que las industrias reguladas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), incluidos los fabricantes de dispositivos médicos, los fabricantes de medicamentos, las compañías biotecnológicas y los desarrolladores de productos biológicos, cuenten con documentación de validación e implementen controles como audit trails y firmas electrónicas. Los requisitos se aplican al software y a los sistemas implicados en el procesamiento de datos electrónicos que se deben mantener o utilizar para demostrar el cumplimiento con las normas establecidas por la FDA.

El cumplimiento de los requisitos regulatorios es crítico para una empresa. A menudo se considera como algo que puede agregar un costo significativo a la compañía, pero con la adquisición de un sistema de datos cromatográficos (CDS) que proporciona todas las funciones necesarias integradas en un paquete que es fácil de usar, el esfuerzo que se requiere para cumplir con 21 CFR Parte 11 se reduce de manera significativa.

Tabla de contenido

Introducción	
Parte 11—Registros electrónicos; firmas electrónicas	3
Subparte A—Disposiciones generales	3
§ 11.1 Alcance	3
§ 11.2 Implementación	5
§ 11.3 Definiciones	6
Subparte B—Registros electrónicos	9
§ 11.10 Controles de sistemas cerrados	9
§ 11.30 Controles de sistemas abiertos	24
§ 11.50 Datos de la firma	24
§ 11.70 Enlace de firmas/registros	28
Subparte C—Firmas electrónicas	29
§ 11.100 Requisitos generales	29
§ 11.200 Componentes y controles de las firmas electrónicas	31
§ 11.300 Controles de códigos de identificación/contraseñas	31
Recursos	32

Introducción

La Norma de Registros Electrónicos y Firmas, conocida como 21 CFR Parte 11, fue establecida por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos para definir los requisitos para el uso de documentos electrónicos en lugar de registros en papel. La ley, publicada en el Registro Federal el 20 de marzo de 1997 y en vigencia desde el 20 de agosto de 1997, especifica los elementos, controles y procedimientos del sistema que son necesarios para garantizar la integridad y la confiabilidad de los registros almacenados electrónicamente.

El cumplimiento requiere que el usuario establezca controles tanto de procedimiento como administrativos, como Procedimientos Operativos Estándar (SOP), capacitación, administración, además de los controles técnicos y los elementos que el sistema puede ofrecer. Por lo tanto, ningún producto solo puede cumplir plenamente los requisitos regulatorios. No obstante, los productos con funciones integradas que respaldan los requisitos de 21 CFR Parte 11 pueden facilitar de manera significativa la tarea de lograr y mantener el pleno cumplimiento de la ley.

La Parte 11 tiene en total 19 requisitos. Algunos de ellos son específicos de la Parte 11, otros son requisitos más genéricos de algunas o todas las regulaciones de la FDA. Este documento enumera los 19 requisitos, pero destaca y se centra en las secciones de 21 CFR Parte 11 que son relevantes para el Sistema de Datos Cromatográficos (CDS) Thermo Scientific™ Chromeleon™ 7 y describe en detalle cómo facilita el cumplimiento de los requisitos.

Parte 11—Registros electrónicos; firmas electrónicas

Subparte A—Disposiciones generales

§ 11.1 Alcance

- Las regulaciones en esta parte establecen los criterios bajo los cuales la agencia considera que los registros electrónicos, las firmas electrónicas y las firmas realizadas a mano que se ejecutan en registros electrónicos son seguros, confiables, y generalmente equivalentes a los registros en papel y a las firmas realizadas a mano ejecutadas sobre el papel.
- Esta parte se aplica a los registros en formularios electrónicos que se crean, modifican, mantienen, archivan, recuperan o transmiten bajo cualquier requisito de registros establecido en las regulaciones de la agencia.
- Cuando las firmas electrónicas y sus registros electrónicos asociados cumplen con los requisitos de esta parte, la agencia considera que las firmas electrónicas son equivalentes a las firmas realizadas completamente a mano, las iniciales y otras firmas generales conforme a las regulaciones de la agencia, salvo que se exceptúen específicamente por las regulaciones vigentes a partir del 20 de agosto de 1997.
- Los registros electrónicos que cumplen con los requisitos de esta parte se pueden utilizar en lugar de los registros en papel, de conformidad con § 11.2, excepto que se requieran específicamente los registros en papel.
- Los sistemas informáticos (que incluyen hardware y software), los controles y la documentación auxiliar mencionados en esta parte deberán estar fácilmente disponibles para las inspecciones de la FDA, y estarán sujetos a dichas inspecciones.

Chromeleon CDS es un Sistema que está clasificado dentro del alcance de 21 CFR Parte 11. Ha sido diseñado para cumplir plenamente con los requisitos de 21 CFR Parte 11 Registros electrónicos y Firmas electrónicas. Chromeleon CDS posee funciones que les permiten a los usuarios implementar controles de conformidad con su interpretación, que cumplen con los requisitos de todo el ciclo de vida de los registros electrónicos.

Los registros electrónicos de Chromeleon CDS se describen en la Sección § 11.3 Definiciones de este documento, que analiza su creación, modificación, mantenimiento, almacenamiento y recuperación. La transmisión de los registros electrónicos a las agencias se analiza en la Sección § 11.2 Implementación.

Con cada entrega de Chromeleon CDS, Thermo Fisher Scientific proporciona documentación detallada para el usuario, certificados de validación del software y documentación de respaldo para la validación local del sistema.

Thermo Fisher Scientific almacena copias de todas las versiones de su documentación del software y códigos fuente en múltiples lugares seguros, incluida una cámara a prueba de incendios. La documentación incluye los requisitos del producto, las especificaciones del producto, las especificaciones del diseño, los programas de los proyectos, los planes de prueba, los resultados de las pruebas y la documentación de validación. Todos estos documentos se confeccionan para cada liberación de conformidad con el Procedimiento de Control del Diseño de Thermo Fisher Scientific, que ha sido registrado en ISO 9001 y es auditado periódicamente. Todos los documentos y los códigos fuente de Thermo Fisher Scientific están disponibles para ser inspeccionados por la FDA en las instalaciones de Thermo Fisher Scientific.

Con el objetivo de estar preparados para una posible inspección de la FDA, los clientes deben conservar los siguientes documentos en sus instalaciones:

- Certificado de Validación del Software (Figura 1), que está incluido en los medios de distribución con el software.
- Registros de Calificación de la Instalación completos (los formularios en blanco y los procedimientos para la instalación del hardware están disponibles en Thermo Fisher Scientific; el software realiza automáticamente pruebas IQ del software para verificar que los archivos del programa estén correctamente instalados, y guarda los resultados en el sistema; los procedimientos de calificación de la instalación del software y los protocolos también se pueden obtener de los representantes de Thermo Fisher Scientific).
- Los registros de la Calificación Operativa y la Calificación de Desempeño de los sistemas y las metodologías que se utilicen (Chromeleon CDS incluye servicios básicos y formularios de reporte que ayudan a los laboratorios a estandarizar y automatizar las pruebas OQ del software y del hardware y las pruebas PQ del hardware).
- Procedimientos Operativos Estándar específicos de la planta para el manejo de la seguridad y la gestión de los registros.

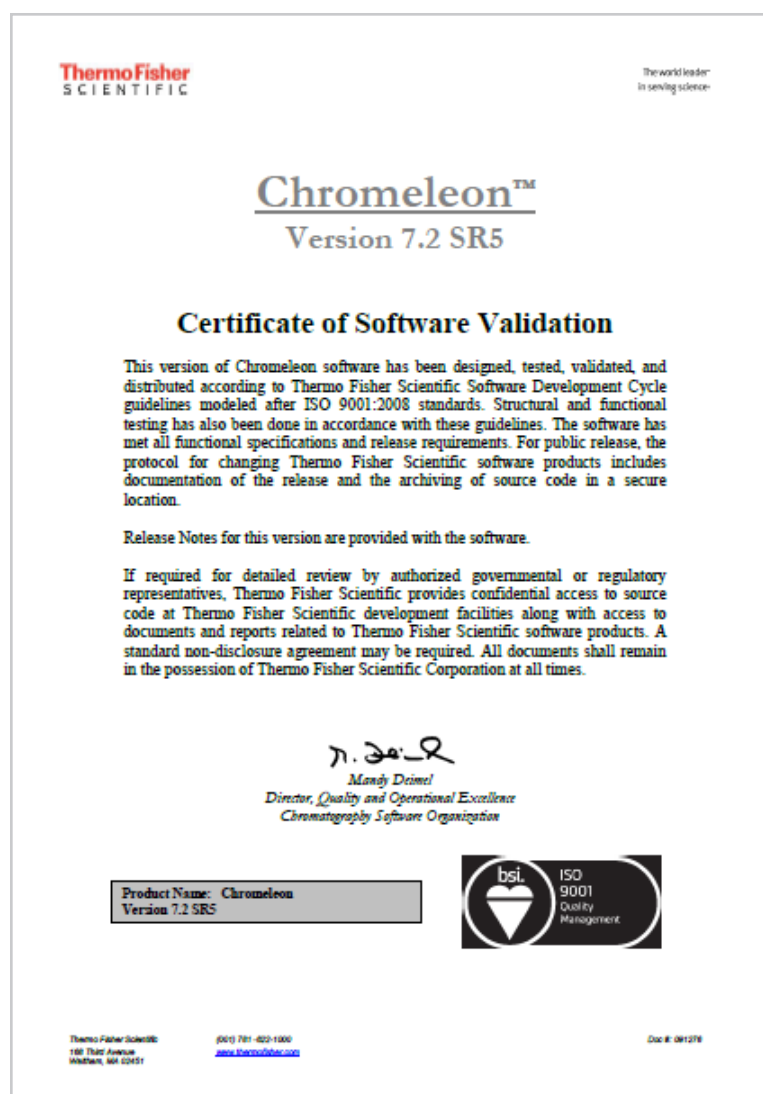


Figura 1. Thermo Fisher Scientific incluye una copia electrónica del Certificado de Validación en los medios de distribución del software.

§ 11.2 Implementación

- Para los registros que se deben conservar, pero no se deben presentar a la agencia, las personas pueden utilizar registros electrónicos en lugar de registros en papel o firmas electrónicas en lugar de las firmas tradicionales, en su totalidad o en parte, siempre que se cumplan los requisitos de esta parte.
- Para los registros presentados a la agencia, las personas pueden utilizar registros electrónicos en lugar de registros en papel o firmas electrónicas en lugar de las firmas tradicionales, en su totalidad o en parte, siempre que:

1) Se cumplan los requisitos de esta parte; y

2) El documento o partes de un documento a presentar se hayan identificado en un expediente público N° 92S-0251 como el tipo de presentación que la agencia acepta en formato electrónico. Este expediente identifica específicamente qué tipos de documentos o partes de documentos son aceptables para su presentación en formato electrónico sin registros de papeles y la(s) unidad(es) receptora(s) de la agencia (por. ej., centro específico, oficina, división, sucursal) a la(s) que se pueden hacer dichas presentaciones. Los documentos para la(s) unidad(es) receptora(s) de la agencia no especificada(s) en el expediente público no se considerarán oficiales si se presentan en formato electrónico; los formularios en papel de dichos documentos se consideran oficiales y deben acompañar a todos los registros electrónicos.

Se espera que las personas consulten a la unidad receptora prevista de la agencia para información sobre cómo deben proceder (por ej., método de transmisión, medios, formatos de archivos y protocolos técnicos) con la presentación electrónica y si deben hacerlo.

Chromeleon CDS produce informes electrónicos que están protegidos junto con sus datos sin procesar, como se describe en la Sección § 11.3 Definiciones. Los usuarios de Chromeleon CDS pueden exportar fácilmente copias de los registros electrónicos en Formato de Documento Portátil (PDF) para la presentación a las unidades de la agencia, de conformidad con los lineamientos de la FDA. Los archivos en PDF conservan con fidelidad el contenido y el formato de los informes de Chromeleon CDS, (Figura 2 error de referencia), incluidos los campos que enumeran a las personas que firmaron los registros electrónicamente. the people who electronically signed the records.

The screenshot shows the Chromeleon CDS software interface. The main window displays a 'Linearity Test 1' report. The report is titled 'Linearity Test 1' and is on 'Page 1 of 3'. The report includes a 'Component Details' section and a 'Linearity Results' table.

Component Details

Component Name	Impurity 1
Calibration Type	Lin. With Offset
Y-Intercept	-0.0229
Slope	74.1331
Min. Correlation Coefficient (Spec.)	0.9900
Correlation Coefficient (actual)	0.9999
Correlation Coefficient (rounded)	1
Residual Sum of Squares	0.0010
Test Origin within CL?	Yes

Linearity Results

No.	Name	RANGE_LEVEL %	X Value UV_VIS_1 Impurity_1	Y Value UV_VIS_1 Impurity_1	Residual UV_VIS_1 Impurity_1	Residual Squared UV_VIS_1 Impurity_1
1	Linearity 1	10	0.0022	-0.1300	-0.0139	0.0002
2	Linearity 1	10	0.0022	0.1568	0.0130	0.0002
3	Linearity 1	10	0.0022	0.1254	-0.0181	0.0003
4	Linearity 2	50	0.0112	0.8188	0.0094	0.0001
5	Linearity 2	50	0.0112	0.8174	0.0080	0.0001
6	Linearity 2	50	0.0112	0.8155	0.0060	0.0000
7	Linearity 3	75	0.0168	1.2229	-0.0030	0.0000
8	Linearity 3	75	0.0168	1.2232	-0.0024	0.0000
9	Linearity 3	75	0.0168	1.2305	0.0049	0.0000
10	Linearity 4	100	0.0225	1.6461	0.0043	0.0000
11	Linearity 4	100	0.0225	1.6391	-0.0027	0.0000
12	Linearity 4	100	0.0225	1.6455	0.0047	0.0000
13	Linearity 5	150	0.0337	2.4701	-0.0041	0.0000
14	Linearity 5	150	0.0337	2.4701	-0.0041	0.0000
15	Linearity 5	150	0.0337	2.4719	-0.0023	0.0000

Figura 2: Los informes de Chromeleon CDS pueden ser exportados como archivos PDF para la presentación conveniente de los resultados ante las agencias regulatorias, y muchos otros formatos como los archivos XLS para la recopilación conveniente con otros datos tabulares.

§ 11.3 Definiciones

a) Las definiciones e interpretaciones de los términos contenidos en la Sección 201 de la ley se aplican a aquellos términos cuando se utilizan en esta parte.

b) Las siguientes definiciones de los términos también se aplican a esta parte:

- 1) Ley significa la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (secciones. 201–903 (21 U.S.C. 321–393).
- 2) Agencia significa la Administración de Alimentos y Medicamentos.
- 3) Biometría es un método para verificar la identidad de una persona en función de la medición de las características físicas de la persona o las acciones repetibles donde esas características y/o acciones son únicas para la persona y se pueden medir.
- 4) Sistema cerrado es un entorno en el que el acceso al sistema está controlado por personas que son responsables del contenido de los registros electrónicos que se encuentran en el sistema.
- 5) Firma digital es una firma electrónica basada en métodos criptográficos de autenticación del autor, computada mediante el uso de un conjunto de normas y un conjunto de parámetros tales que se puedan verificar la identidad del firmante y la integridad de los datos.
- 6) Registro electrónico significa toda combinación de texto, gráficos, datos, audios, información pictórica u otra representación de la información en formato digital que es creada, modificada, mantenida, archivada, recuperada o distribuida por un sistema informático.
- 7) Firma electrónica significa una recopilación de datos informáticos de cualquier símbolo o serie de símbolos que son ejecutados, adoptados o autorizados por una persona como equivalentes y legalmente vinculantes a la firma manuscrita de la persona.
- 8) Firma manuscrita es un nombre escrito o una marca legal de una persona que escribe a mano esa persona y que ejecuta o adopta con la intención de autenticar un escrito en forma permanente. Se mantiene el acto de firmar con un instrumento para escribir o marcar, como una lapicera o un lápiz óptico. El nombre escrito o la marca legal, si bien se aplican convencionalmente en papel, también se pueden aplicar a otros dispositivos que registran el nombre o la marca.
- 9) Sistema abierto significa un entorno en el que el acceso al sistema no está controlado por personas que son responsables del contenido de los registros electrónicos que se encuentran en el sistema.

Chromeleon CDS normalmente se implementa en un entorno de sistema cerrado, donde las personas responsables del control de los registros acceden al sistema. Estas personas incluyen a los administradores del sistema, que establecen y mantienen las cuentas de los usuarios, además de cualquier otra persona (como directores de laboratorio) a los que se les otorgan roles con privilegios relevantes para controlar el acceso a los lugares donde se almacenan los datos de Chromeleon CDS. Chromeleon CDS tiene su propio sistema de seguridad (Figura 3), que complementa los sistemas de seguridad del sistema operativo elegido y el software de gestión de la base de datos relacional proporcionando control sobre recursos y operaciones específicos relacionados con la cromatografía, además de archivos y registros.

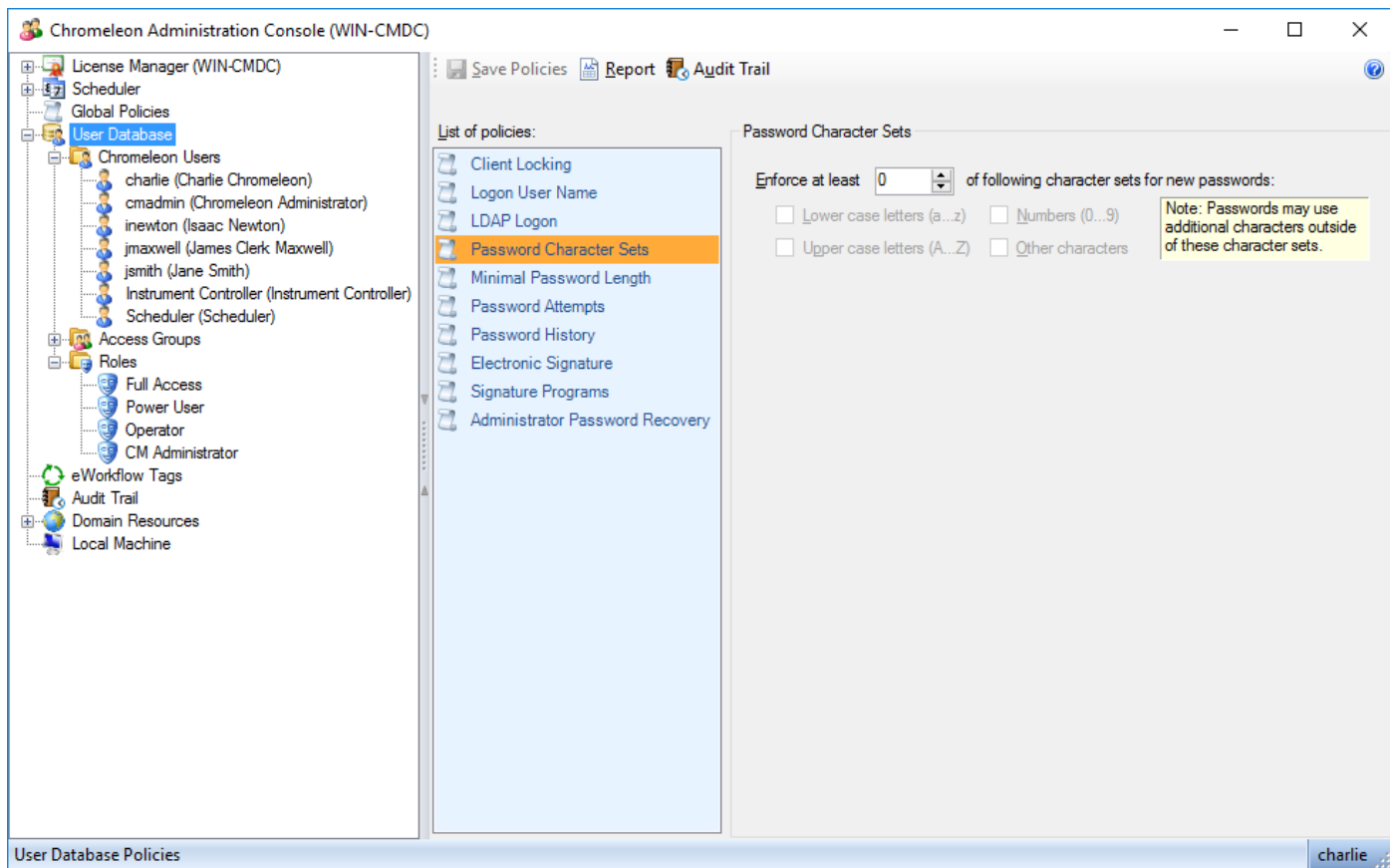


Figura 3: Consola de Administración de Chromeleon CDS donde se pueden definir las configuraciones de seguridad del usuario como contraseñas complejas.

Las firmas digitales se implementan en Chromeleon CDS según se describe en las Secciones § 11.50 Datos de la firma, § 11.100 Requisitos generales y § 11.200 Componentes y controles de las firmas electrónicas.

Con respecto a 21 CFR Parte 11, los registros electrónicos primarios en Chromeleon CDS son las secuencias de las inyecciones. Cada secuencia tiene toda la información correspondiente al análisis de un conjunto de muestras (Figura 4). Un conjunto típico de muestras incluye estándares de calibración, estándares de verificación, inyecciones blanco y elementos desconocidos. Con cada secuencia se incluyen los siguientes ítems:

- Información sobre la inyección (nombre de la inyección, ID de la inyección, información de la secuencia, asignación del método, factores de corrección, comentarios, variables personalizadas de las secuencias y los componentes, fórmulas personalizadas)
- Información del método (métodos de control de los instrumentos, métodos de procesamiento, bibliotecas de espectros)
- Datos del detector (cromatogramas, conjuntos de datos del haz de diodos, espectros)
- Plantillas de informes (archivos de plantillas de informes)
- Informes electrónicos con firmas
- Audit trails (audit trails de los instrumentos, audit trails de los datos, información de las firmas electrónicas)

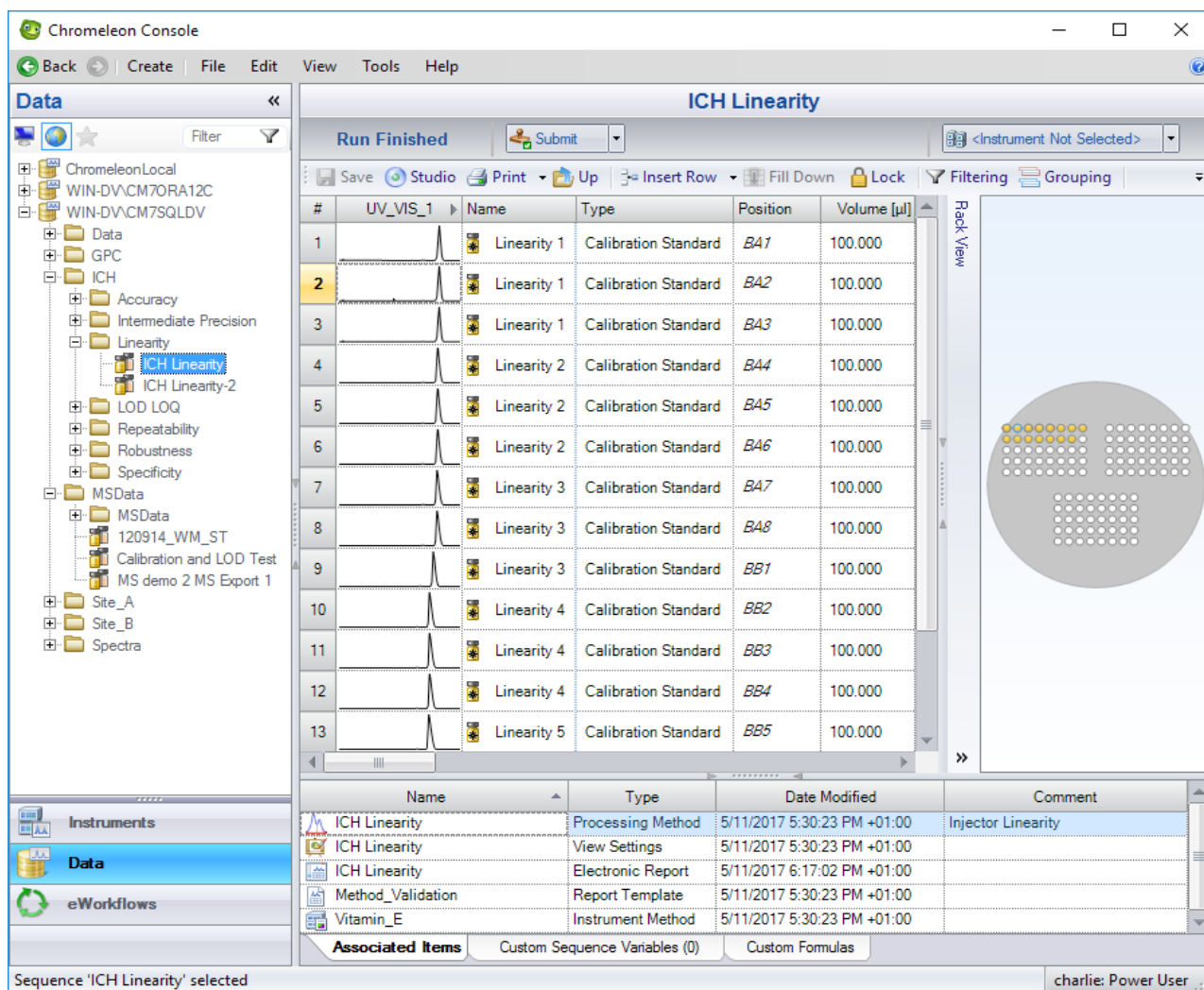


Figura 4. Las secuencias, representadas por dos viales en la categoría de Datos, son los registros electrónicos primarios de Chromeleon CDS. Cada secuencia incluye todos los detalles del análisis de un conjunto de muestras.

Chromeleon CDS calcula los resultados en forma dinámica, por lo tanto, los informes se actualizan en forma instantánea a medida que se incluyen datos nuevos o se modifican las configuraciones de los métodos. Esta actualización dinámica evita las inconsistencias entre las configuraciones y los datos reportados. Sólo se permiten modificaciones antes de la aplicación de las firmas electrónicas, y las audit trails llevan un seguimiento de todas las modificaciones, según se describe en la Sección § 11.10 Controles de sistemas cerrados.

Cuando el operador está satisfecho con los resultados, los puede presentar para su aprobación, que comienza con el proceso de firmado electrónico (analizado en la Sección § 11.50 Datos de la firma). Antes de que se aplique la firma electrónica del operador, todos los datos fuente y las configuraciones que se requieren para producir el informe se bloquean automáticamente, y se calcula un código hash utilizando el contenido del informe, la identificación del operador y la fecha y hora actuales. El operador se encuentra con una representación electrónica del informe terminado, y luego se le solicita que ingrese su contraseña de firma. Al ingresar la contraseña se almacena una copia inalterable del informe junto con el código hash necesario para verificar su autenticidad. El revisor (si corresponde) y el responsable de la aprobación (si corresponde) del informe presentado siguen un proceso similar. Si alguien presenta la necesidad de realizar modificaciones en los datos fuente o en el informe, primero las firmas deben ser eliminadas por una autoridad correspondiente.

Chromeleon CDS también puede generar archivos de respaldo de los registros electrónicos citados en 21 CFR Parte 11 para la recuperación de datos y/o a los fines del archivado. No se puede acceder al contenido de los archivos de respaldo fuera de Chromeleon CDS; el contenido de una exportación debe ser restaurado dentro del sistema antes poder leerlo. Las audit trails de Chromeleon CDS llevan un registro de todas las operaciones de exportación e importación.

Subparte B—Registros electrónicos

§ 11.10 Controles de sistemas cerrados

Las personas que utilizan sistemas cerrados para crear, modificar, mantener o transmitir registros electrónicos deben emplear procedimientos y controles diseñados para garantizar la autenticidad, la integridad y, cuando corresponda, la confidencialidad de los registros electrónicos, y para garantizar que el firmante no pueda rechazar fácilmente el registro firmado como si no fuera genuino. Dichos procedimientos y controles deben incluir lo siguiente:

- a) Validación de los sistemas para garantizar la exactitud, la confiabilidad, el desempeño previsto consistente y la capacidad para distinguir registros inválidos o alterados.

La validación de los sistemas cromatográficos generalmente incluye la calificación de la instalación (IQ) y la calificación operativa (OQ) de los instrumentos y del software, así como la calificación del desempeño en curso (PQ). Thermo Fisher Scientific ofrece una amplia gama de servicios de validación, que van desde pruebas en el lugar realizadas por los técnicos de mantenimiento de Thermo Fisher Scientific a rutinas automáticas dentro del software. Chromeleon CDS presenta herramientas integradas para la validación del desempeño del sistema de datos cromatográficos y de los instrumentos que se usan con él. Un simple comando del menú ejecuta el Chromeleon CDS IQ (Figura 5), que controla todos los archivos del sistema y genera un informe detallado.

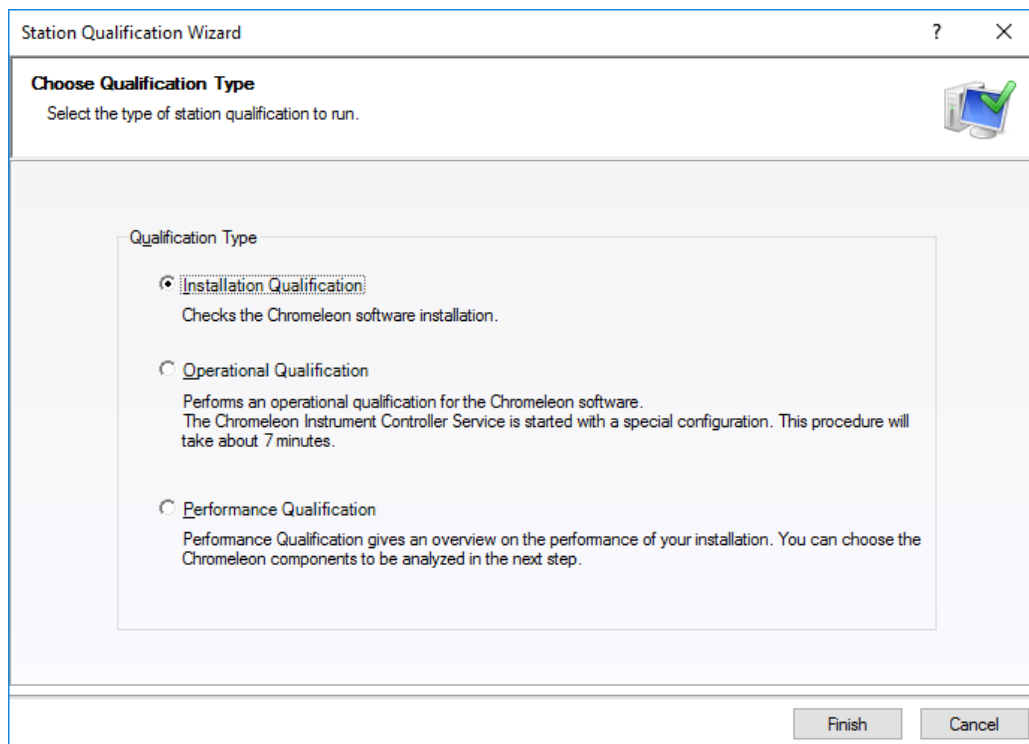


Figura 5. Las herramientas de validación integradas de Chromeleon CDS, como la Calificación de Instalación del Software [Software Installation Qualification] estandarizan y automatizan las pruebas de validación.

Otro comando ejecuta la OQ de Chromeleon CDS, que genera informes utilizando un conjunto de datos estándar para verificar que el rendimiento sea reproducible. Las IQ, OQ y PQ de todo el sistema se realizan fácilmente utilizando los asistentes de calificación de Chromeleon CDS que automatizan la configuración de las secuencias y la generación de informes para las pruebas de calificación. Incluyen comprobaciones para muchos parámetros de instrumentos importantes como el gradiente y la precisión del flujo, la linealidad del detector, el ruido y la desviación y la linealidad del inyector (Figura 6).

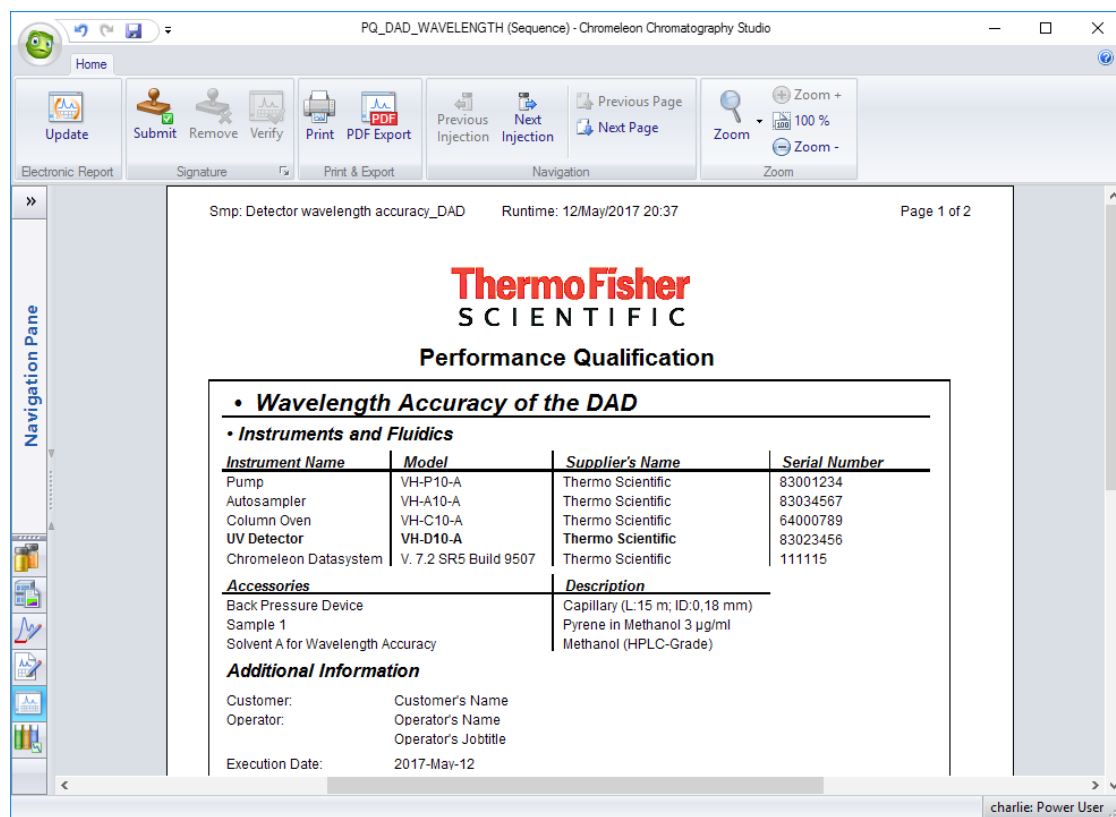


Figura 6. Los informes de Calificación del Desempeño de Chromeleon CDS proporcionan un análisis detallado del desempeño de cada componente del sistema cromatográfico.

Además de simplificar la tarea de realizar pruebas de IQ, OQ y PQ, estas herramientas garantizan que todos los usuarios realicen pruebas de calificación de manera consistente y de conformidad con los SOP.

La consistencia del sistema y el desempeño del método se pueden monitorear automáticamente durante el análisis de las muestras a través de las pruebas de idoneidad del Sistema. Un asistente facilita la selección de pruebas de calidad de los picos comunes y de reproducibilidad, o configura cualquier número de pruebas personalizadas utilizando casi todas las fórmulas reportables (Figura 7). Las pruebas se pueden llevar a cabo sobre una o más inyecciones individuales, o pueden comprender múltiples inyecciones.

New Test Case ? X

Evaluation
Define the test condition to be evaluated for this test case.

Statistics: Average
Evaluation formula: peak.resolution("usp","next")
Operator: >= Reference value: 1.0
☒ Round "Evaluation Result" and "Reference Value" to: 1 decimal places

Statistics condition
Include at least: 2 and at most: 6 injections (incl. current injection)
☒ Only include injections with: Injection Type = "Calibration Standard"

Evaluation failure
If evaluation formula cannot be computed: ☒ Treat as "passed" ☐ Treat as "failed"

<< Back Next >> Cancel

Figura 7. Se puede definir cualquier combinación de las pruebas de idoneidad del sistema para cualquier método a fin de verificar el desempeño del sistema durante los análisis de las muestras.

Audit Trail de Datos de Chromeleon CDS (analizada en detalle en la Sección § 11.10 Controles de sistemas cerrados). Dichos procedimientos y controles deben incluir lo siguiente: (e), realizar un seguimiento de todos los cambios realizados dentro de la aplicación a todos los objetos de datos, los detalles de la Audit Trail para cada evento, la fecha y la hora correspondientes, el nombre del objeto, el objeto de datos afectado, el número de versión del objeto, la identificación del operador, el tipo de cambio y los comentarios. En los informes de Chromeleon CDS, cualquier pico que haya sido integrado manualmente es señalado automáticamente e indicado en forma clara (Figura 8).

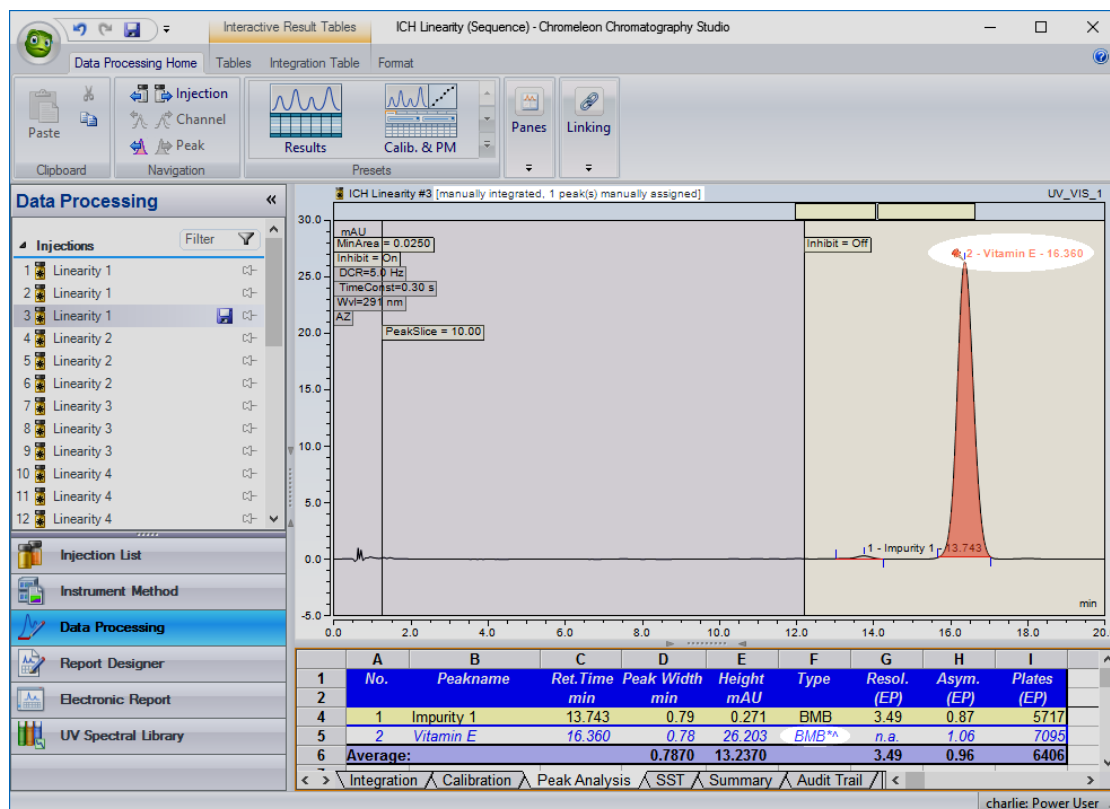


Figura 8. Chromeleon CDS indica claramente cuando se ha modificado la integración de un pico.

Las corrupciones de los datos causadas por defectos o falla de los dispositivos o medios de almacenamiento, o debido a intentos deliberados de modificar registros, son detectadas y reportadas por Chromeleon CDS en su audit trail de la estación (Figura 9). Además, utilizando la función de “Verificar un Informe Electrónico” [“Verify an Electronic Report”] de Chromeleon CDS, los registros firmados se pueden verificar para garantizar que no contengan modificaciones no autorizadas (ver la Sección § 11.70 Enlace de firmas/registros).

Category	Date/Time	Operator	Additional Information	Operation
Station	5/15/2017 11:16:22 AM +01:00	jsmith	The raw data file '20170513\004740138.raw' failed an integrity check. It cannot be used.	Raw File Server Event
Station	5/15/2017 11:16:35 AM +01:00	jsmith	The raw data file '20170513\004740138.raw' failed an integrity check. It cannot be used.	Raw File Server Event
Station	5/15/2017 11:16:39 AM +01:00	jsmith	The raw data file '20170513\004740138.raw' failed an integrity check. It cannot be used.	Raw File Server Event
Station	5/15/2017 11:16:41 AM +01:00	jsmith	The raw data file '20170513\004740138.raw' failed an integrity check. It cannot be used.	Raw File Server Event

Figura 9. Audit trail filtrada para mostrar las fallas de la verificación de la integridad de los archivos de datos sin procesar que se registran en la Audit Trail de la Estación.

b) Capacidad de generar copias exactas y completas de los registros en formato legible para humanos y en formato electrónico adecuado para inspección, revisión y copiado por parte de la agencia. Las personas deben contactar a la agencia si tienen consultas con respecto a la capacidad de la agencia de realizar la revisión y el copiado de los registros electrónicos.

Chromeleon CDS proporciona funcionalidad completa para encontrar y visualizar los registros electrónicos en el sistema, y para generar copias completas y exactas en papel y electrónicas para las presentaciones ante la agencia. Las copias impresas incluyen sellos con hora y fecha para facilitar la trazabilidad de los documentos en papel. Las copias electrónicas se producen en Formato de Documento Portátil (PDF) conforme a las normas de la agencia, según lo indicado en la Sección § 11.2 Implementaciones. Todos los formatos también pueden tener una marca de agua única para garantizar la autenticidad e identificar claramente la fuente de origen.

c) Protección de registros para permitir su recuperación exacta y lista durante el período de retención de registros.

Chromeleon CDS proporciona varias capas de protección para garantizar que los registros exactos se puedan recuperar fácilmente. La base de la protección de los registros es un sistema operativo seguro que le brinda al usuario un seguimiento y que evita el acceso no autorizado a las computadoras y a los archivos. Thermo Fisher Scientific recomienda el uso de Microsoft® Windows® 7 o Windows 10, con el sistema de archivos NTFS.

La siguiente capa de protección es una combinación de servicios controlados de Windows y una plataforma de base de datos relacional, que garantiza que incluso aquellos usuarios que tienen acceso a los archivos en el nivel del sistema operativo no puedan leer ni modificar los registros a través de medios fuera de la aplicación garantizada. Thermo Fisher Scientific recomienda el uso de la Base de Datos Oracle® 12c y/o Microsoft SQL Server 2014 como la plataforma de la base de datos relacional para entornos garantizados para múltiples usuarios.

Más allá de las protecciones provistas por el sistema operativo y la plataforma de la base de datos, Chromeleon CDS proporciona un sistema de seguridad integral orientado a la cromatografía que controla el acceso a los datos, descrito en profundidad en la Sección § 11.10 Controles de sistemas cerrados (d). Esto garantiza que sólo los usuarios autorizados puedan acceder a los registros y realizar modificaciones; las audit trails generadas por computadora realizan un seguimiento de dichas modificaciones, como se describe en la Sección § 11.10 Controles de sistemas cerrados (e).

Los registros se pueden firmar en forma electrónica; esto los cierra simultáneamente y documenta la autoridad de la firma, tal como se describe en la Sección § 11.50 Datos de la firma. El administrador del sistema puede habilitar o deshabilitar la modificación de ítems que no han sido firmados. Si las modificaciones están habilitadas, la Audit Trail de Datos registra los cambios y conserva la información de todas las versiones, proporcionándole así al usuario un medio para reconstruir y retornar a las versiones anteriores. No está permitido modificar ítems firmados.

Chromeleon CDS facilita el almacenamiento de registros a largo plazo (archivo) a través de sus herramientas integradas de transferencia y restauración de archivos (Figura 10). Cuando se crea una transferencia de archivos de datos, se incluyen todos los datos sin procesar relevantes, los métodos correspondientes, los datos de las secuencias, los formatos de los informes y las audit trails.

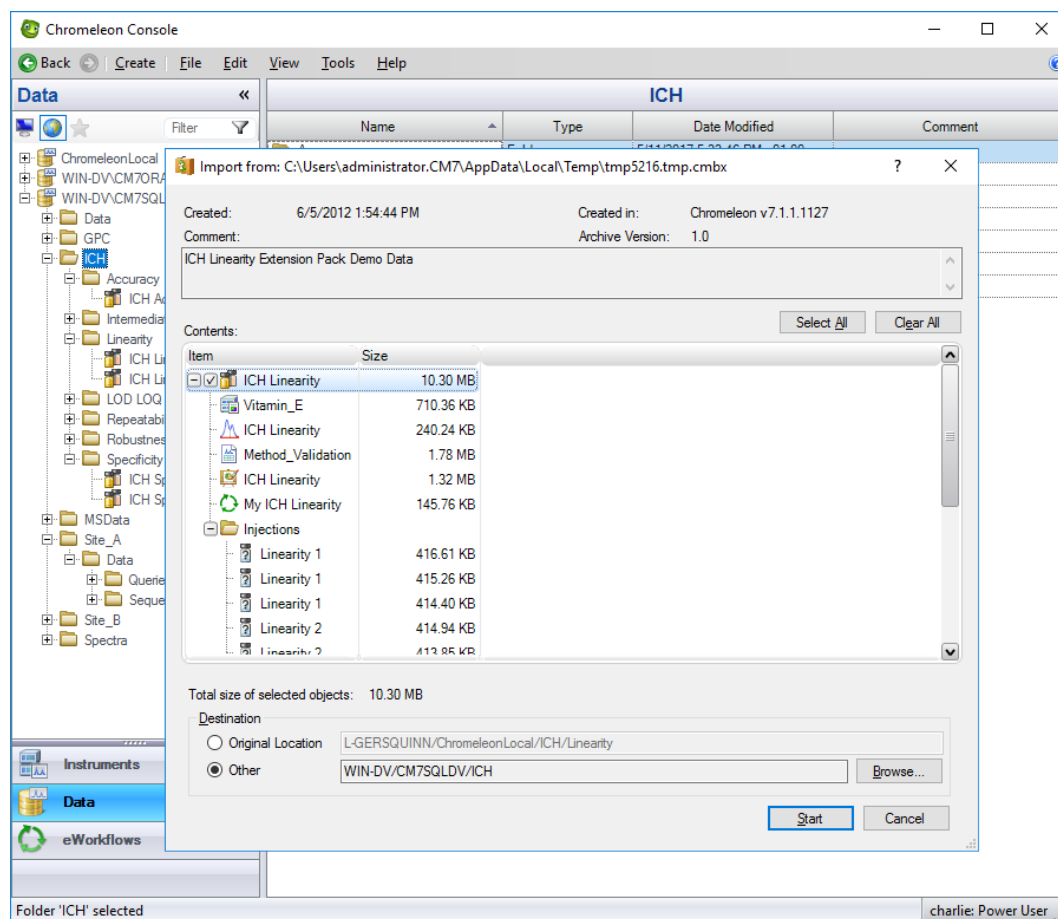


Figura 10. El elemento integrado Enviar e Importar [Send to and Import] de las herramientas de Chromeleon CDS facilita el almacenamiento a largo plazo de los registros electrónicos y garantiza que los registros estén seguros y completos.

d) Limitación de acceso al Sistema a las personas autorizadas.

El sistema de seguridad avanzado de Chromeleon CDS soporta un número ilimitado de niveles de seguridad y está diseñado para adaptarse al flujo de trabajo cromatográfico. Se pueden asignar más de 160 privilegios, según corresponda, a un número ilimitado de roles diferentes (Figura 11). Un rol es una colección de privilegios del usuario que definen qué es lo que tienen permitido hacer los usuarios que tienen este rol en Chromeleon CDS (por ejemplo, a los directores del laboratorio habitualmente se les otorgarían privilegios de modificar la integración, mientras que los Operadores sólo tendrían privilegios de crear y ejecutar secuencias). Por lo tanto, se crearían dos roles para diferenciar las distintas tareas. Los usuarios pueden pertenecer a varios roles y elegir un rol al iniciar sesión. Los privilegios no son acumulativos y, por lo tanto, a un usuario sólo se le permite realizar las acciones que se le han asignado al rol con el que ha iniciado sesión. Éstas presentan definiciones detalladas de los privilegios para los diferentes grupos de usuarios y permiten que el mismo usuario desempeñe múltiples Roles en forma controlada.

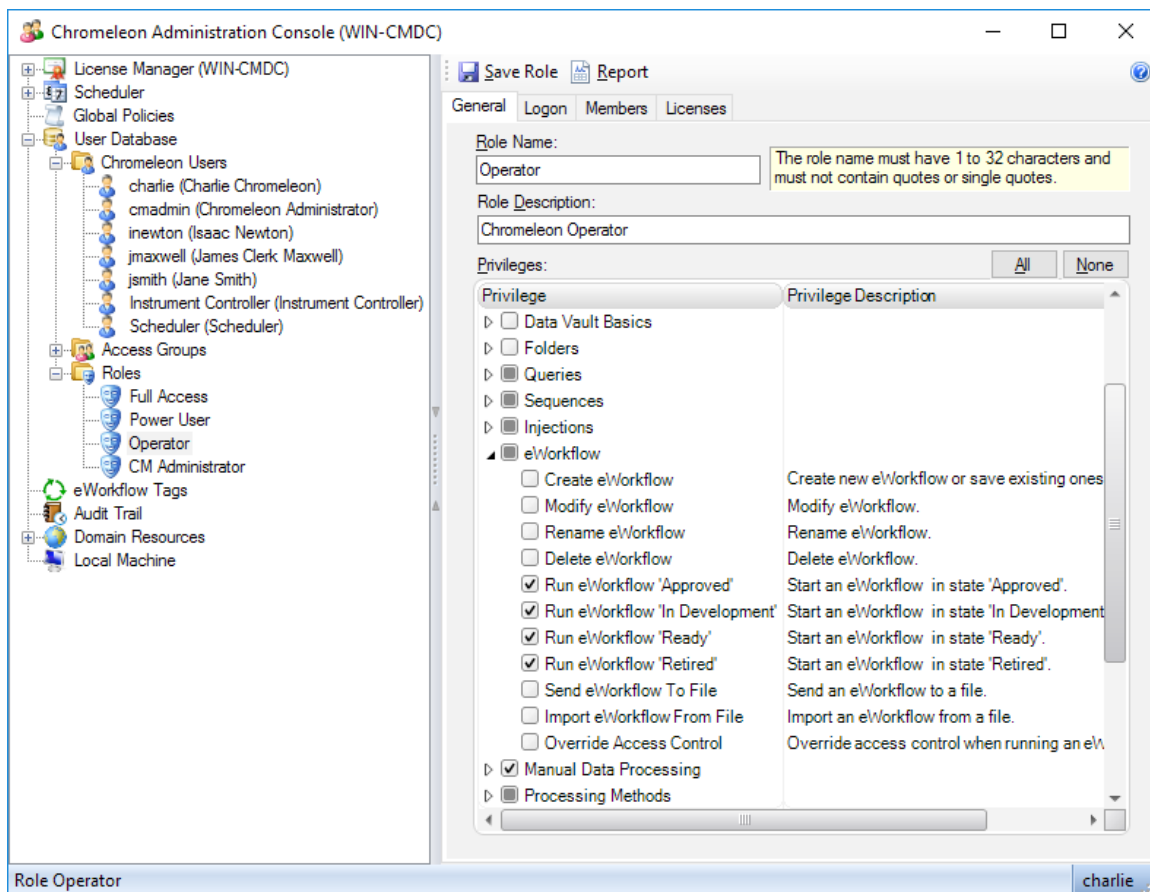


Figura 11. El Sistema de seguridad integral, específico para cromatografía Chromeleon CDS le proporciona al Administrador del Sistema un control detallado del acceso y los privilegios de cada usuario con respecto a los instrumentos y los datos.

Además de los Roles, Chromeleon CDS soporta los Grupos de Acceso. Estos se utilizan para controlar el acceso a los diferentes instrumentos y objetos de datos. Los controles del acceso pueden restringir a los usuarios individuales, grupos de usuarios, usuario por Rol y también pueden restringir los privilegios específicos que se le han asignado a un usuario según los Roles. Por ejemplo, un director del Laboratorio de Control de Calidad puede tener privilegios para acceder a los datos de los análisis y modificarlos para los productos liberados, pero puede tener el acceso denegado a los datos sobre los compuestos nuevos generados por el Grupo Discovery. El director del Laboratorio también podría tener acceso para visualizar y operar todos los instrumentos en todos los laboratorios, pero podría no poder interrumpir un instrumento durante una corrida en el Grupo Discovery. Una vez que se han creado los Grupos de Acceso, el acceso a las cámaras de datos específicas, a las carpetas y/o a los instrumentos puede ser controlado por propiedades de configuración para el ítem respectivo (Figura 12). Los usuarios sólo tienen permitido ver los ítems a los que se les ha otorgado acceso, brindando un nivel adicional de seguridad para los datos sensibles.

Las carpetas y las inyecciones individuales o los grupos de inyecciones también se pueden bloquear para evitar la modificación de su contenido; los privilegios para bloquear y desbloquear se pueden otorgar por separado a diferentes Roles, según corresponda. Los registros firmados electrónicamente se bloquean en forma automática, como se indicó en la Sección § 11.50 Datos de la firma.

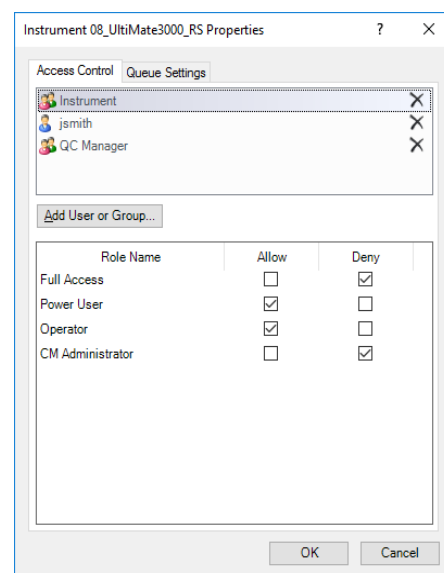
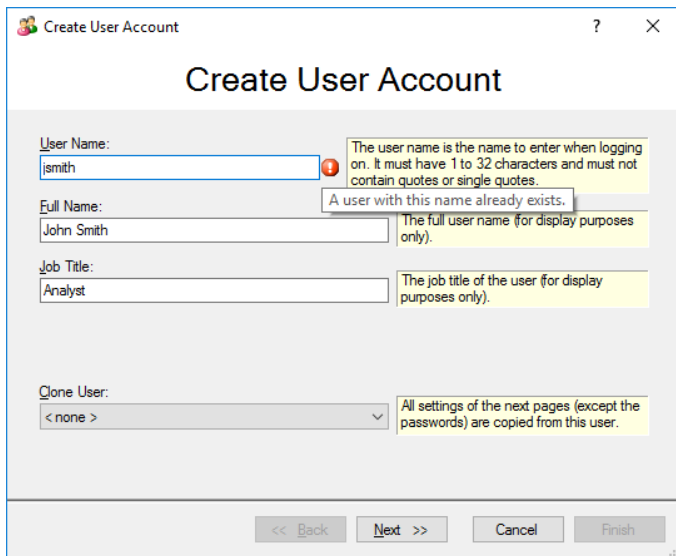


Figura 12. Chromeleon CDS controla el acceso a las cámaras de datos, las carpetas individuales y los instrumentos. Los usuarios que no son miembros de un Grupo de Acceso asignado a un ítem no pueden acceder el ítem ni tampoco verlo.



Create User Account

User Name: The user name is the name to enter when logging on. It must have 1 to 32 characters and must not contain quotes or single quotes.

Full Name: A user with this name already exists. The full user name (for display purposes only).

Job Title: The job title of the user (for display purposes only).

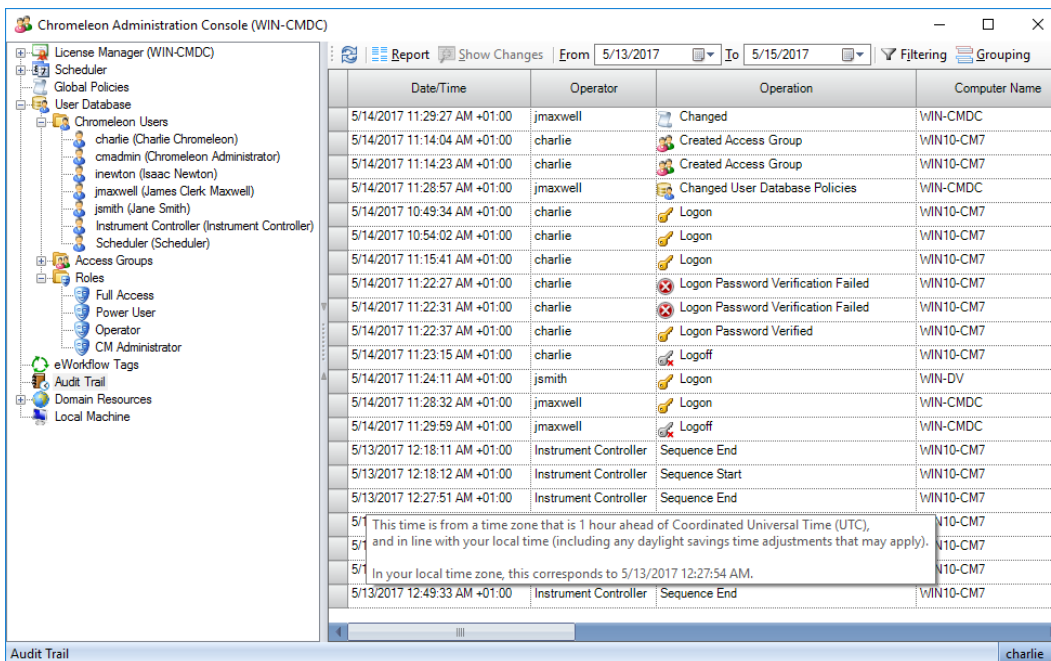
Clone User: All settings of the next pages (except the passwords) are copied from this user.

<< Back Next >> Cancel Finish

Figura 13. Los usuarios están identificados por Nombre de Usuario, Nombre completo y Cargo a través de todo el software y los Nombres de Usuarios son únicos para cada usuario.

El sistema de seguridad de Chromeleon CDS le proporciona al usuario las funciones de gestión más solicitadas por los administradores de sistemas:

- Ninguna identidad del usuario se comparte y todos los usuarios están identificados por Nombre de Usuario, Nombre completo y Cargo a través de todo el software (Figura 13)
- Se pueden aplicar controles de contraseñas – como requisitos de longitud mínima de la contraseña, complejidad de la contraseña e irrepetibilidad y límites de vigencia para la contraseña
- Las audit trails de los usuarios y las contraseñas se actualizan automáticamente (Figura 14)
- Los usuarios pueden ser bloqueados automáticamente después de un número predeterminado de fallas en el inicio de sesión (Figura 15)
- Las sesiones de los clientes pueden ser bloqueadas automáticamente después de un período específico de inactividad (Figura 16).



Date/Time	Operator	Operation	Computer Name
5/14/2017 11:29:27 AM +01:00	jmaxwell	Changed	WIN-CMDC
5/14/2017 11:14:04 AM +01:00	charlie	Created Access Group	WIN10-CM7
5/14/2017 11:14:23 AM +01:00	charlie	Created Access Group	WIN10-CM7
5/14/2017 11:28:57 AM +01:00	jmaxwell	Changed User Database Policies	WIN-CMDC
5/14/2017 10:49:34 AM +01:00	charlie	Logon	WIN10-CM7
5/14/2017 10:54:02 AM +01:00	charlie	Logon	WIN10-CM7
5/14/2017 11:15:41 AM +01:00	charlie	Logon	WIN10-CM7
5/14/2017 11:22:27 AM +01:00	charlie	Logon Password Verification Failed	WIN10-CM7
5/14/2017 11:22:31 AM +01:00	charlie	Logon Password Verification Failed	WIN10-CM7
5/14/2017 11:22:37 AM +01:00	charlie	Logon Password Verified	WIN10-CM7
5/14/2017 11:23:15 AM +01:00	charlie	Logoff	WIN10-CM7
5/14/2017 11:24:11 AM +01:00	jsmith	Logon	WIN-DV
5/14/2017 11:28:32 AM +01:00	jmaxwell	Logon	WIN-CMDC
5/14/2017 11:29:59 AM +01:00	jmaxwell	Logoff	WIN-CMDC
5/13/2017 12:18:11 AM +01:00	Instrument Controller	Sequence End	WIN10-CM7
5/13/2017 12:18:12 AM +01:00	Instrument Controller	Sequence Start	WIN10-CM7
5/13/2017 12:27:51 AM +01:00	Instrument Controller	Sequence End	WIN10-CM7
5/1 This time is from a time zone that is 1 hour ahead of Coordinated Universal Time (UTC), and in line with your local time (including any daylight savings time adjustments that may apply). 5/1 In your local time zone, this corresponds to 5/13/2017 12:27:54 AM. 5/13/2017 12:49:33 AM +01:00 Instrument Controller Sequence End WIN10-CM7			

Audit Trail charlie

Figura 14. Los registros del historial de los usuarios y las contraseñas se actualizan automáticamente, incluida una herramienta que proporciona información adicional sobre la compensación de la zona horaria y cómo se traslada a la fecha y hora de la máquina local.

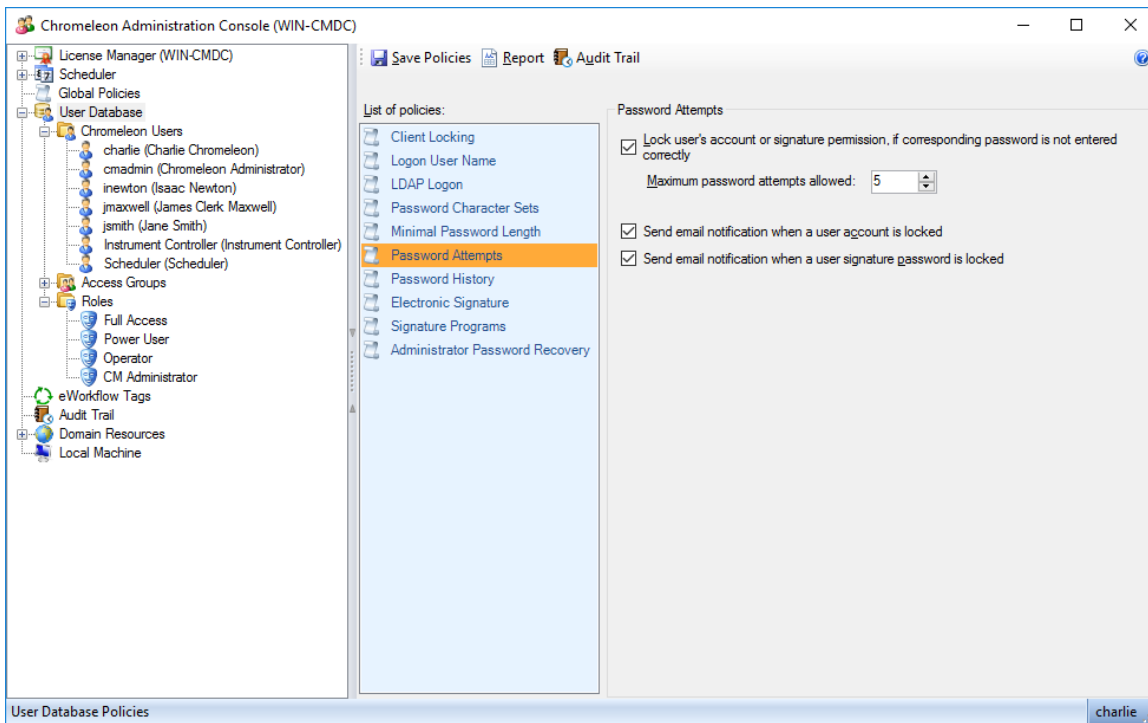


Figura 15. Los usuarios pueden ser bloqueados automáticamente después de un número predeterminado de fallas en el inicio de sesión, además de la posibilidad de notificar a los Administradores del Sistema por correo electrónico cuando las cuentas están bloqueadas.

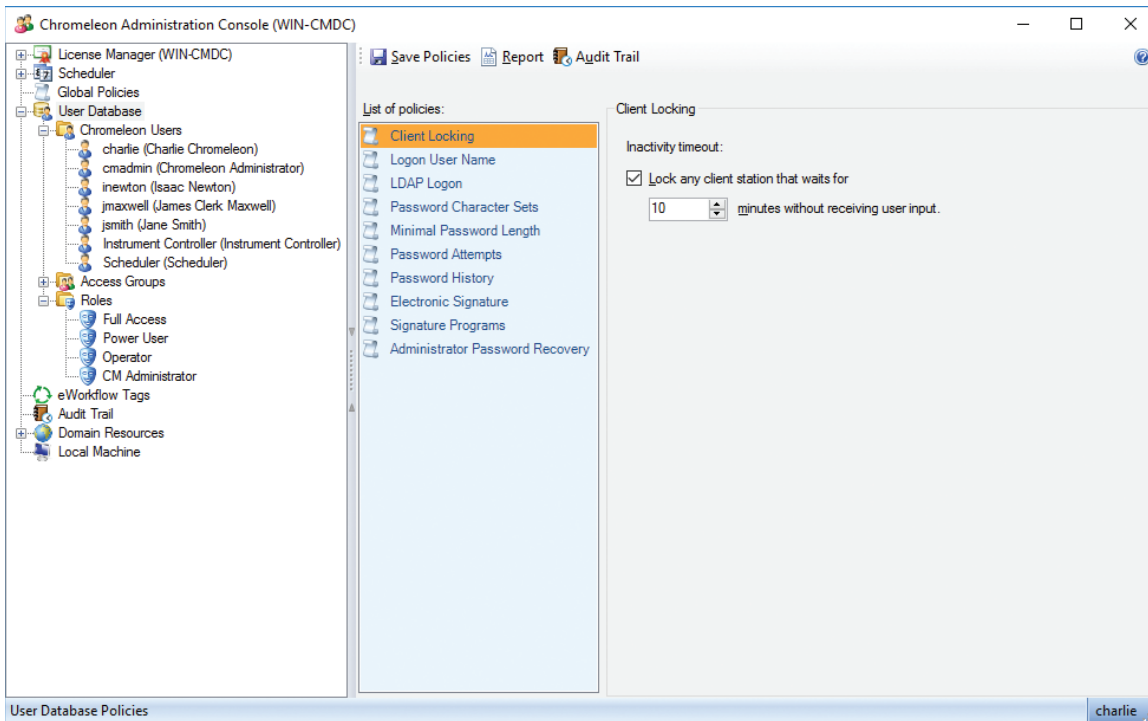


Figura 16. El administrador puede establecer una política de límite de tiempo de inactividad para ayudar a garantizar que las personas no autorizadas no tengan acceso al sistema en el caso de que un usuario autorizado no se desconecte antes de salir de una estación de cliente.

e) Uso de audit trails seguras, generadas por computadora, selladas con la hora para registrar independientemente la fecha y la hora de las entradas de los operadores y las acciones que crean, modifican o eliminan los registros electrónicos. Las modificaciones de los registros no deben ocultar la información registrada previamente. Dicha documentación de las audit trails se conservará durante un período de tiempo que sea al menos el lapso requerido para los registros electrónicos del sujeto y estará disponible para la revisión y el copiado de la agencia.

Chromeleon CDS realiza un seguimiento automático de todas las entradas de los operadores y de las acciones que crean, modifican o eliminan registros electrónicos. Lo hace manteniendo dos tipos de audit trails seguras, generadas por computadora, selladas con la hora: audit trails de los Instrumentos y de los Datos. Ambas audit trails registran la fecha y la hora de cada evento, junto con la identificación del operador implicado. Las modificaciones realizadas en los registros incorporan entradas nuevas en las audit trails, de manera tal que la información previamente registrada no queda oculta, y el administrador del sistema tiene un buen control sobre quién está autorizado a realizar modificaciones en los datos y las audit trails. Una audit trail de los instrumentos se crea y actualiza automáticamente para cada instrumento. Cada audit trail de los instrumentos documenta en forma completa todos los eventos asociados con la adquisición de los datos y el control de los instrumentos, que incluyen:

- Usuarios que se conectan a los instrumentos, ya sea para controlar o simplemente para monitorear una actividad,
- Inicios y detenciones de la secuencia,
- Comandos de control enviados a los instrumentos desde un programa de control de instrumentos o una acción de un usuario directo,
- Respuestas recibidas de los instrumentos, incluidos los mensajes de estado, las advertencias o los errores,
- Cambios en la configuración de los instrumentos.

Se puede revisar la audit trail diaria de cualquier instrumento (Figura 17) y se pueden consultar absolutamente todos los eventos mediante el filtro utilizando la entrada de texto de búsqueda incremental [“find as you type”] o se los puede agrupar. Los eventos que corresponden a una secuencia particular también pueden ser visualizados en tiempo real durante la operación del instrumento (Figura 18), o pueden incluirse como un objeto del informe (Figura 19). Esta documentación detallada no sólo ayuda con el cumplimiento de 21 CFR 11, sino que también mejora la productividad eliminando la necesidad de un registro manual de los eventos y proporcionándoles a los operadores información útil para realizar un seguimiento de su trabajo y resolver los problemas de análisis que pudieran ocurrir. troubleshooting any analysis problems that might occur.

	Date	Time	Retention Time	Device	Message
328	5/14/2017	10:44:09 AM +01:00		UV	UV_Lamp: On
329	5/14/2017	10:44:09 AM +01:00		UV	Connected: Connected
330	5/14/2017	10:44:09 AM +01:00			UV:
331	5/14/2017	10:44:09 AM +01:00			Precondition Log:
332	5/14/2017	10:44:09 AM +01:00			Instrument audit trail of 10_Vanquish on server WIN10-CM7. Date: 14/05/2017.
333	5/13/2017	12:49:34 AM +01:00			Finished the sequence queue run.
334	5/13/2017	12:49:33 AM +01:00			Preparing the start of the next pending sequence (if there is any).
335	5/13/2017	12:49:33 AM +01:00			End of sequence "PQ_STOP".
336	5/13/2017	12:49:31 AM +01:00		UV	Vanquish Diode Array Detector @ USB-12345678 - VH-D10-A - Serial # 12345678 - Firmware Version 0.00.01
337	5/13/2017	12:49:31 AM +01:00		UV	UV Lamp on.
338	5/13/2017	12:49:31 AM +01:00			End of injection "Restore".
339	5/13/2017	12:49:31 AM +01:00	1.000	UV	UV.SetFactoryDefaults
340	5/13/2017	12:48:31 AM +01:00	0.000		Entered stage "Run"

Found 17724 entries.

Figura 17. Chromeleon CDS actualiza automáticamente un registro completo de las actividades diarias de cada instrumento.

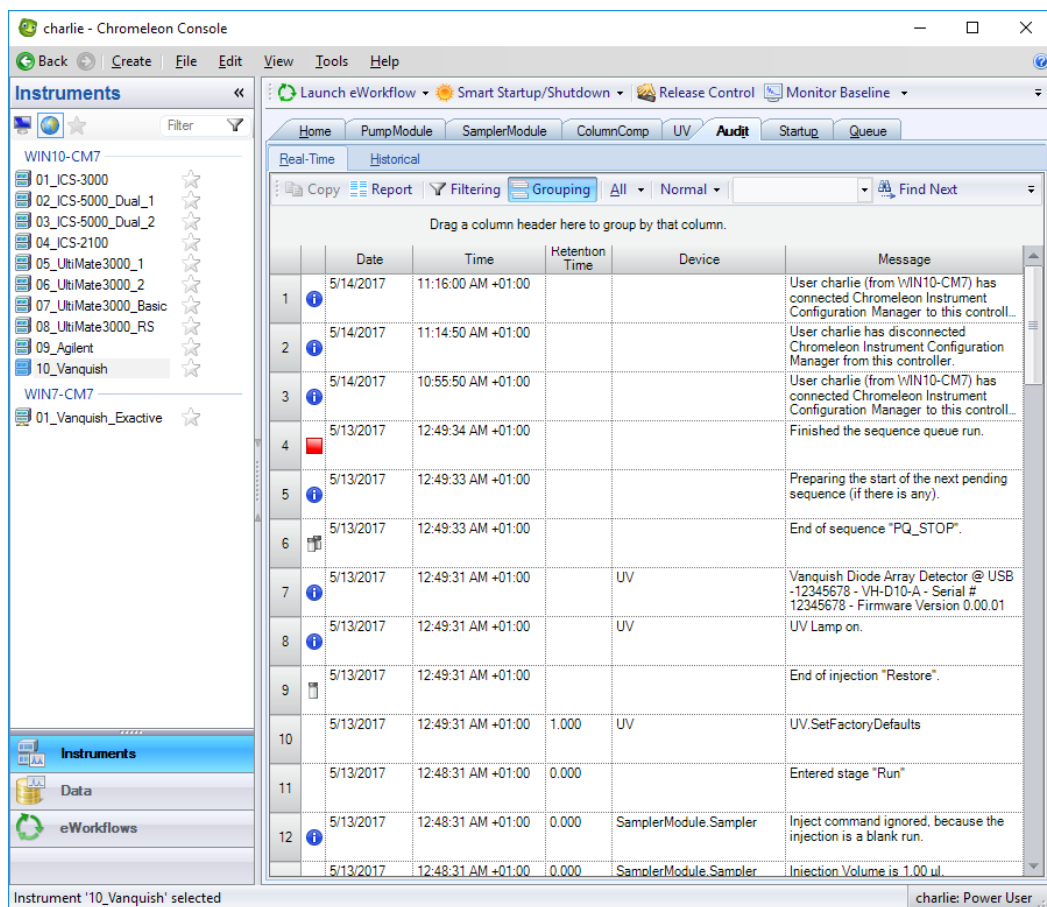


Figura 18. Los eventos del registro del sistema que pertenecen a la secuencia actual se pueden visualizar en tiempo real durante el análisis de las muestras.

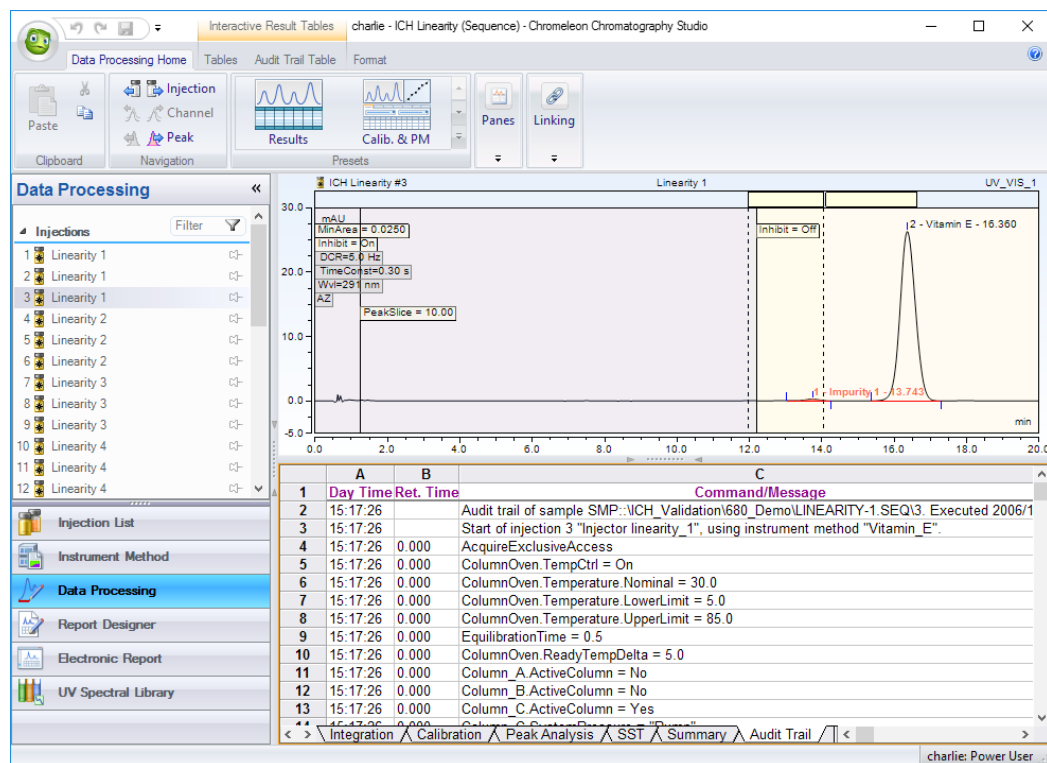


Figura 19. Los eventos del Registro del Sistema para una secuencia se pueden incluir en el informe junto con los resultados analíticos, proporcionando plena trazabilidad.

La Audit Trail de Datos lleva un registro detallado de todos los cambios realizados en los objetos de datos y en los registros electrónicos en una Cámara de Datos de Chromeleon CDS. Documenta la creación de secuencias y datos relacionados — incluidas las entradas de las inyecciones, los métodos de los instrumentos, los métodos de procesamiento, las configuraciones de vista y las plantillas de informes — además de todas las modificaciones realizadas después del análisis. (Las modificaciones posteriores a la corrida incluyen cambios en las entradas de las secuencias, métodos e informes; ajustes manuales iniciales; y toda reubicación, archivado o eliminación de datos.)

El registro de la Audit Trail de Datos puede ser habilitado por el Administrador del Sistema de Chromeleon CDS para cualquier Cámara de Datos cromatográficos. Las audit trails son fácilmente accesibles haciendo un simple clic en el botón derecho sobre un ítem y seleccionándolo {Mostrar Audit Trail de Datos} desde el menú del contexto (Figura 20). Los usuarios autorizados pueden visualizar la Audit Trail de Datos en cualquier nivel deseado de la jerarquía de la información: objetos individuales (inyección, método del instrumento, método de procesamiento, plantilla del informe, etc.), carpeta de directorio o Cámara de Datos completa. Todos los eventos permiten búsquedas completas y Chromeleon CDS le proporciona al operador diferentes herramientas de búsqueda que consisten en agrupar eventos y filtrarlos utilizando la entrada de texto de búsqueda incremental.

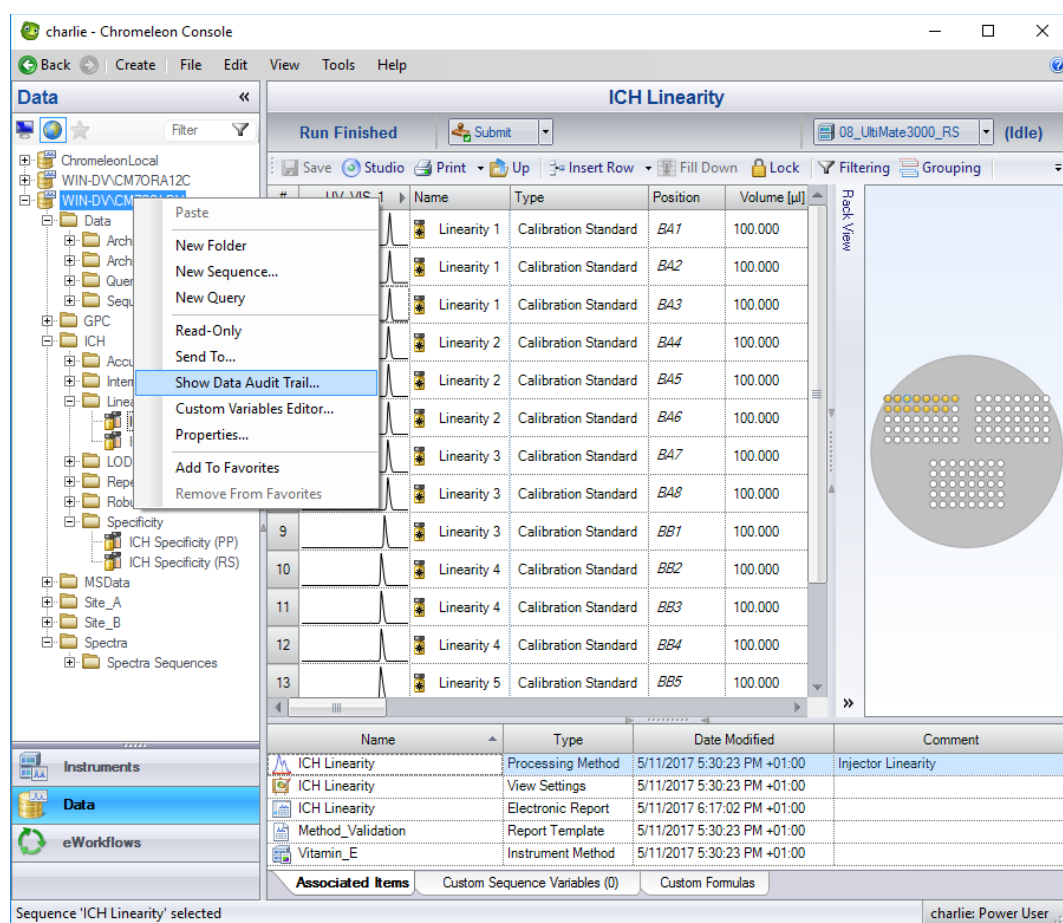


Figura 20. Se puede acceder instantáneamente al historial de modificaciones de cualquier muestra, secuencia, carpeta o fuente de datos a través del comando Mostrar Audit Trail de Datos [Show Data Audit Trail]

La visualización de la Audit Trail de Datos (Figura 21) indica, para cada evento, la fecha y hora correspondiente, el nombre del objeto, el objeto de datos afectado, el número de versión del objeto, la identificación del operador, el tipo de cambio y los comentarios. Las versiones se pueden comparar mostrando diferencias entre las versiones seleccionadas con todos los cambios, eliminaciones e incorporaciones indicados claramente y sin ocultar ninguna entrada.

Chromeleon CDS bloquea los registros en cuanto ingresan en el proceso de firma electrónica. Los registros bloqueados no pueden ser modificados por nadie, y el Administrador del Sistema puede restringir quién tiene el privilegio de desbloquear los registros. Los registros firmados electrónicamente no se pueden desbloquear sin eliminar las firmas. La Audit Trail de Datos Chromeleon CDS lleva un registro de todas las operaciones de Bloqueo y Desbloqueo y de todas las acciones en el proceso de firmado electrónico.

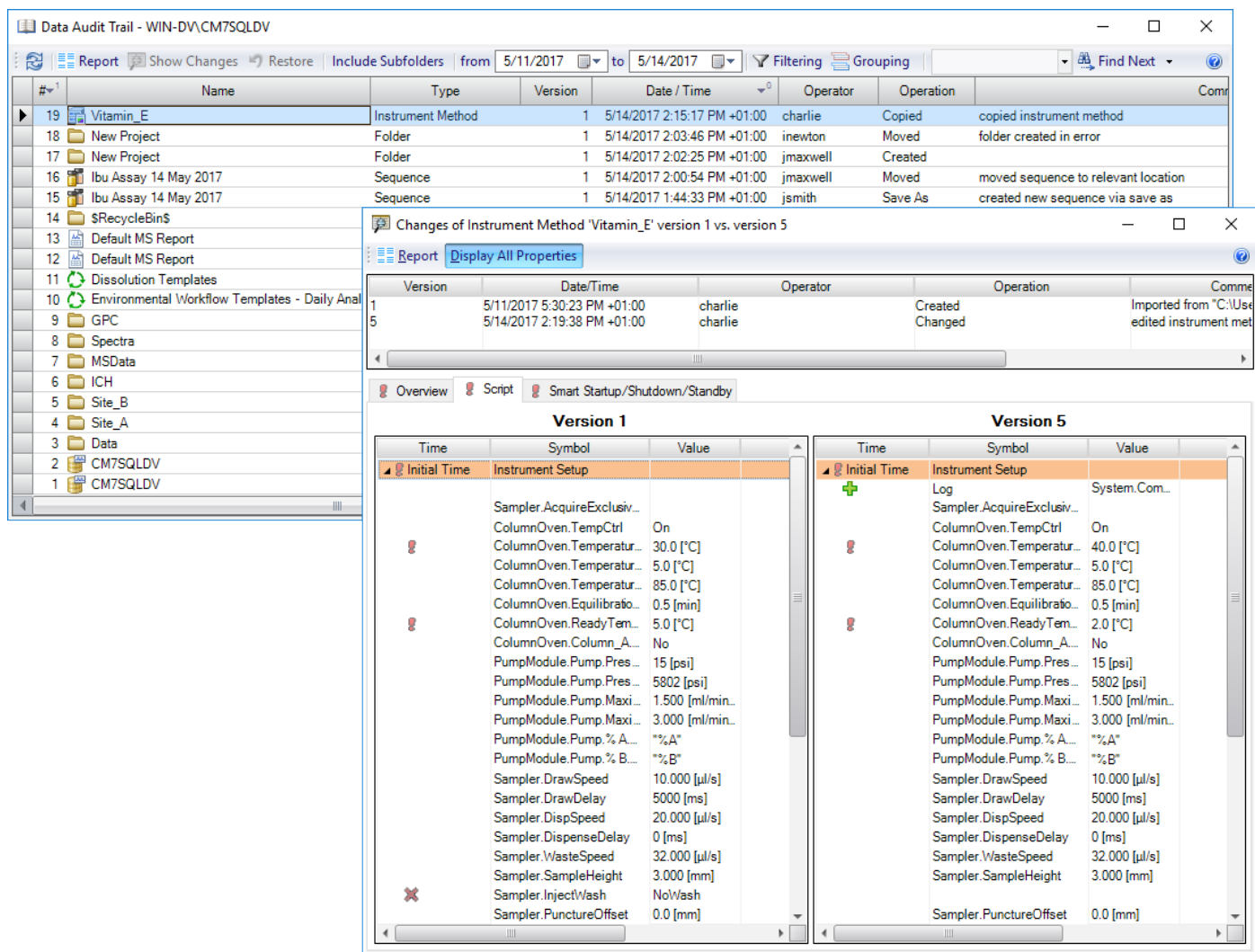


Figura 21. El historial de modificaciones de Chromeleon CDS realiza un seguimiento de todos los cambios en todos los objetos de datos e indica el estado previo y posterior de cada variable asociada con cada cambio.

El Administrador del Sistema también puede prohibir la modificación de los objetos de datos existentes. La naturaleza binaria de la audit trail hace que la posibilidad de falsificación sea extremadamente remota. No obstante, en un sistema operativo no protegido, un usuario podría obtener acceso en el nivel del sistema operativo, detener el servicio de Windows que protege los archivos y eliminar o dañar uno de los archivos mencionados arriba. Por lo tanto, Thermo Fisher Scientific recomienda que los laboratorios regulados almacenen datos en computadoras protegidas que utilicen Windows 7 o Windows 10 con el sistema de archivo NTFS.

Chromeleon CDS proporciona funcionalidad completa para visualizar todas las audit trails en el sistema y para realizar copias impresas de las audit trails en cualquier momento. Las copias impresas incluyen sellos con la hora/fecha para facilitar la trazabilidad de los documentos en papel.

f) Uso de controles del sistema operativo para aplicar las secuencias permitidas de los pasos y los eventos, según corresponda.

Chromeleon CDS tiene una estructura sensible al contexto que oculta o deshabilita funciones que son: no relevantes, no adecuadas, o que no están permitidas dentro del contexto actual. Esta estructura ayuda a garantizar que los pasos y los eventos se produzcan en la secuencia correcta. Por ejemplo, si se ha configurado una secuencia para que tenga niveles de firma del Presentador y del Responsable de la Aprobación, no se puede aprobar hasta que haya sido firmada por el presentador. Chromeleon CDS también tiene una función llamada eWorkflows, que es un

procedimiento electrónico para automatizar los procesos del laboratorio relacionados con un análisis cromatográfico. Le ayuda al usuario a crear una secuencia correcta con archivos asociados predeterminados y una estructura bien definida (Figura 22). Además, Chromeleon CDS también proporciona Asistentes adicionales (Figura 23) y muchos procedimientos paso a paso con instrucciones detalladas en Ayuda en línea (Figura 24) para seguir guiando a los usuarios. Chromeleon CDS realiza numerosas comprobaciones de errores cuando se configuran los instrumentos, cuando se definen los métodos de los instrumentos y cuando las secuencias están listas para su ejecución (Figura 25). Cualquier conflicto debe ser resuelto antes de permitirle continuar el usuario.

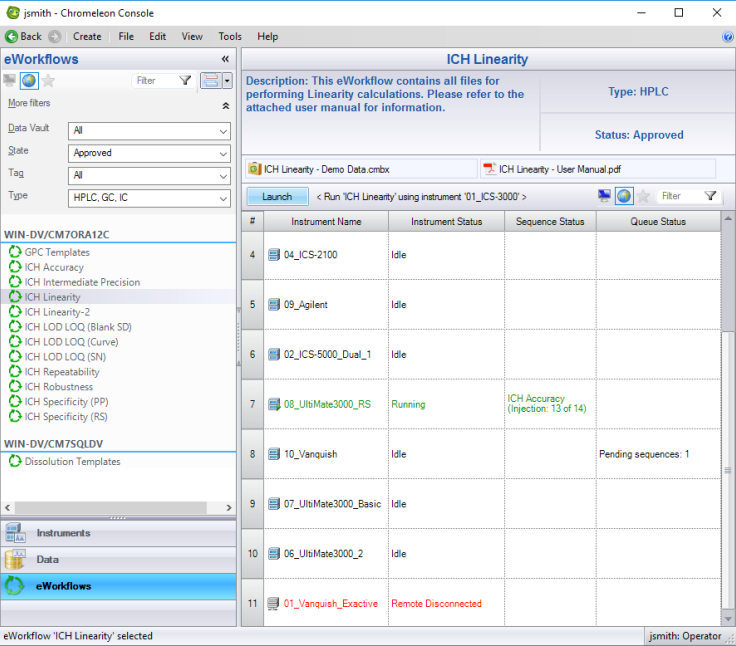


Figura 22. Los eWorkflows de Chromeleon CDS para automatizar los procesos del laboratorio relacionados con el análisis cromatográfico.

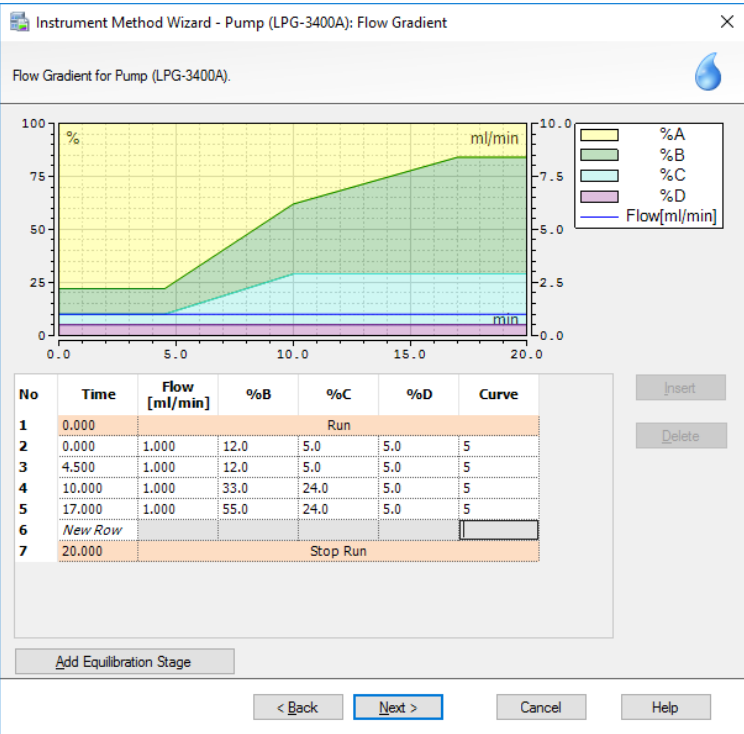


Figura 23. El Asistente del Método del Instrumento Chromeleon CDS guía al usuario a través de los pasos que se requieren para crear programas de control de los instrumentos.

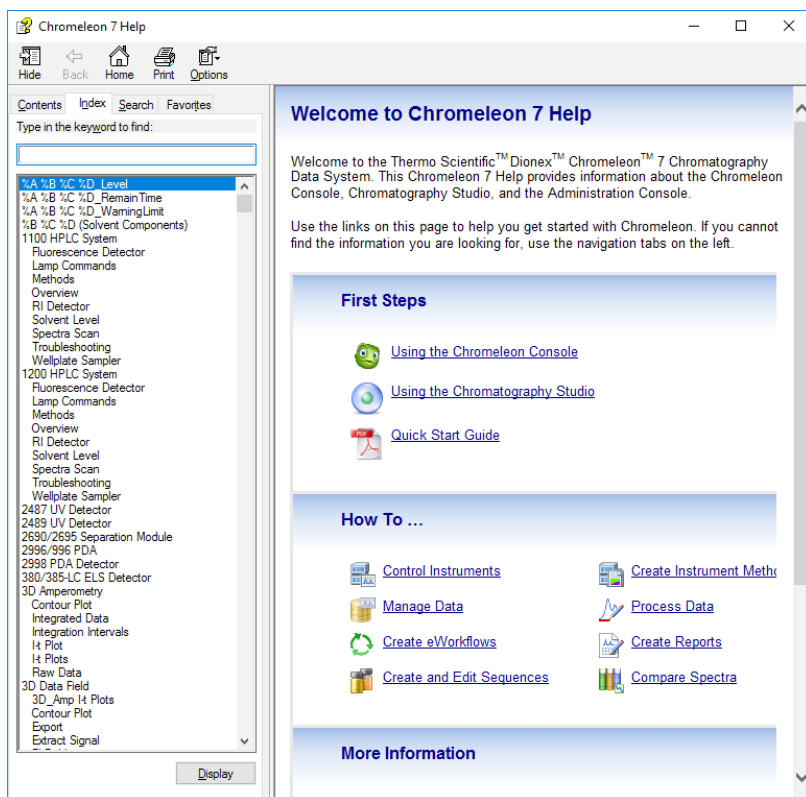


Figura 24. La Ayuda en línea [on-line Help] de Chromeleon CDS brinda información de respaldo y procedimientos paso a paso para todas las operaciones cromatográficas habituales.

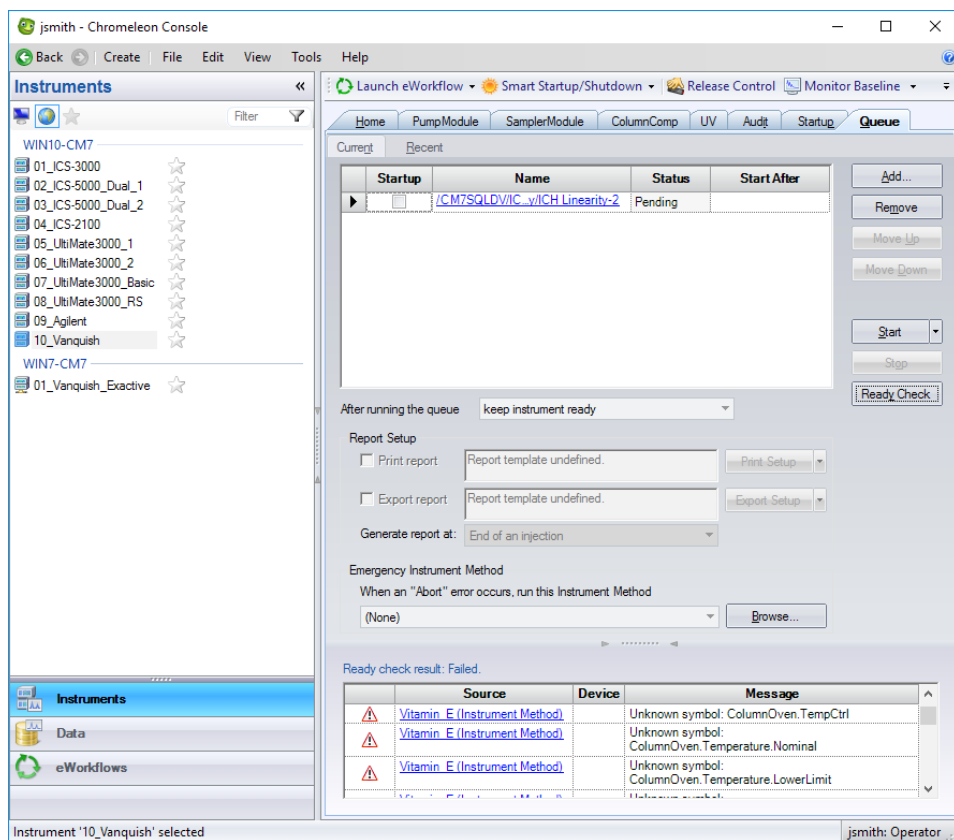


Figura 25. Antes de ejecutar una secuencia o un grupo de secuencias, Chromeleon CDS automáticamente comprueba que los instrumentos estén presentes y funcionando, que los programas de control sean válidos para los instrumentos seleccionados, que todos los parámetros de la secuencia sean válidos y que haya suficiente espacio disponible en el disco para el almacenamiento de los datos.

- g) Uso de comprobaciones de la autoridad para garantizar que solo las personas autorizadas puedan utilizar el Sistema, firmar electrónicamente un registro, tener acceso a la operación o al dispositivo de entrada o salida del sistema de computación, modificar un registro o realizar una operación a mano.**

Chromeleon CDS proporciona un sistema de seguridad integral, específico para cromatografía que controla el acceso a los instrumentos y los datos, y define los tipos de operaciones que puede realizar cada clase de usuario sobre los ítems a los que se les otorga acceso (según se describe en la Sección § 11.10 Controles de sistemas cerrados (d). Chromeleon CDS también controla quién está autorizado a firmar electrónicamente secuencias específicas (como se describe en la Sección § 11.50 Datos de la firma).

- h) Uso de comprobaciones del dispositivo (por ejemplo, terminal) para determinar, según corresponda, la validez de la fuente de entrada de datos o las instrucciones operativas.**

Luego de la instalación, Chromeleon CDS automáticamente realiza una Calificación de la Instalación del Software para verificar que todos los componentes del software estén instalados correctamente. Un informe se almacena en el disco y se puede imprimir. Los inicios de sesión controlados mediante contraseña, tanto en el nivel del sistema operativo como en el nivel de Chromeleon CDS, se utilizan para evitar el acceso no autorizado y para identificar a los usuarios, independientemente de dónde inicien sesión. Siempre que sea posible, Chromeleon CDS registra información específica sobre los instrumentos reales utilizados (números de serie, condiciones operativas, posiciones del vial inyectado, etc.).

- i) Determinación de que las personas que desarrollan, mantienen o utilizan sistemas de registro electrónico/firma electrónica tengan la formación, capacitación y experiencia para realizar sus tareas asignadas.**

Thermo Fisher Scientific proporciona regularmente la capacitación adecuada para sus desarrolladores, ingenieros de servicio y personal de soporte. Los registros de capacitación se mantienen de conformidad con las políticas de capacitación que están registradas en ISO 9001. Thermo Fisher Scientific proporciona una capacitación introductoria en el establecimiento para los usuarios al momento de la instalación. Se recomienda una capacitación adicional para los directores de laboratorio y para el personal auxiliar. Los administradores del sistema también deben asistir a los cursos de capacitación avanzada de Chromeleon CDS. Las clases fuera del establecimiento se dictan regularmente en las oficinas locales de Thermo Fisher Scientific. Los cursos de capacitación personalizada dentro del establecimiento también se encuentran disponibles.

- j) La determinación y el cumplimiento de las políticas escritas, que hacen responsables a las personas por las acciones iniciadas bajo sus firmas electrónicas, a fin de impedir la falsificación de los registros y las firmas.**

- k) El uso de controles adecuados sobre la documentación de los sistemas incluye:**

- 1) Controles adecuados sobre la distribución, el acceso y el uso de la documentación para la operación y el mantenimiento del sistema.**
- 2) Revisión y cambio de los procedimientos de control para llevar una audit trail que documente el desarrollo por secuencia de tiempo y la modificación de la documentación de los sistemas.**

Thermo Fisher Scientific le proporciona al usuario documentación en formato electrónico sobre los mismos medios de sólo lectura como el software, para que los dos estén siempre sincronizados. Las notas de versión que brindan un historial de cambios de versión a versión se proporcionan con el software.

§ 11.30 Controles de sistemas abiertos

Las personas que utilizan sistemas abiertos para crear, modificar, mantener o transmitir registros electrónicos deberán emplear procedimientos y controles diseñados para garantizar la autenticidad, la integridad y, cuando corresponda, la confidencialidad de los registros electrónicos desde el momento de su creación hasta el momento de su recepción. Dichos procedimientos y controles deben incluir aquellos identificados en § 11.10, cuando corresponda, y las medidas adicionales como el cifrado de los documentos y el uso de estándares de firma digital correspondientes para garantizar, según sea necesario dadas las circunstancias, la autenticidad, la integridad y la confidencialidad de los registros.

Como es el caso con prácticamente todos los sistemas en los laboratorios analíticos, Chromeleon CDS generalmente se implementa en un entorno de sistema cerrado, contando con un sistema de seguridad correspondiente, y el laboratorio aplica pleno control sobre las personas que acceden al sistema. Un sistema abierto en un laboratorio sería uno donde los datos se almacenan en un servidor bajo el control de un tercero. Otros ejemplos de sistemas abiertos son sitios de internet a los que todos tienen acceso.

§ 11.50 Datos de la firma

- a) Los registros electrónicos firmados deben contener información asociada con la firma que indique claramente todo lo siguiente:
 - 1) El nombre impreso de quien firma;
 - 2) La fecha y la hora del momento en el que se ejecutó la firma; y,
 - 3) El significado (revisión, aprobación, responsabilidad o autoría) asociado con la firma.
- b) Los ítems identificados en los párrafos (a)(1), (a)(2) y (a)(3) de esta sección están sujetos a los mismos controles que los registros electrónicos y están incluidos como parte de todo formulario del registro electrónico legible por humanos (como visualización electrónica o impresión).

La implementación integral de las firmas electrónicas de Chromeleon CDS brinda todas las funciones exigidas por la Sección § 11.50 Datos de la firma, satisfaciendo las necesidades de flujo de trabajo del laboratorio. Con cada usuario individual al que se le otorga acceso a Chromeleon CDS, el Administrador del Sistema puede otorgarle a una persona una contraseña de firma aparte que es diferente de la contraseña de inicio de sesión. Las funciones como la longitud mínima de la contraseña, los requisitos de carácter único de la contraseña, el control de vigencia de la contraseña y el historial de la contraseña existen tanto para las contraseñas de firmas como para las contraseñas de inicio de sesión.

Junto con las firmas electrónicas, el administrador del usuario de Chromeleon CDS proporciona privilegios para firmar resultados, eliminar firmas y modificar los requisitos de las firmas de la secuencia. Además, para cada secuencia de inyección en Chromeleon CDS, las personas con la acreditación de seguridad correspondiente (por ejemplo, el privilegio del usuario de Modificar Requisitos de Firmas) pueden definir hasta tres niveles de autorización (Presentación, Revisión y Aprobación) (Figura 26).

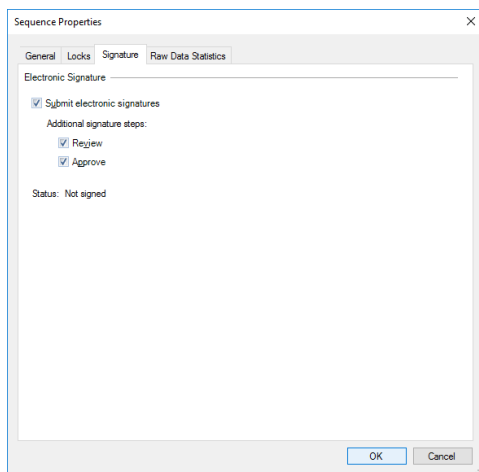


Figura 26. La lista de pasos de la Firma Electrónica para la presentación, revisión y aprobación de los resultados se puede especificar en forma separada para cada secuencia

La aplicación de firmas electrónicas es un proceso simple, directo. El presentador elige la secuencia deseada y selecciona el botón de “Presentar” [Submit] en la barra de Estado de la Secuencia (Figura 27). El Estudio Cromatográfico se abre en la categoría de Informe Electrónico y si el usuario tiene los privilegios correspondientes, elige qué páginas del informe incluir en el informe firmado final (Figura 28). Los resultados se calculan nuevamente y luego una visualización del informe es visible en la pantalla (Figura 29). Cuando está satisfecho con el informe, el presentador procede a firmarlo (Figura 30), ingresando la identificación individual de su firma y el comentario final que desee. Después de haber ingresado la contraseña correcta, el estado actual de la secuencia se congela y protege y ya no es posible realizar ningún cambio adicional (Figura 31). La secuencia se marca con un ícono especial que indica que ha sido firmado y los controles del firmante en Chromeleon CDS indican el paso siguiente en el proceso de firma, si es necesario.

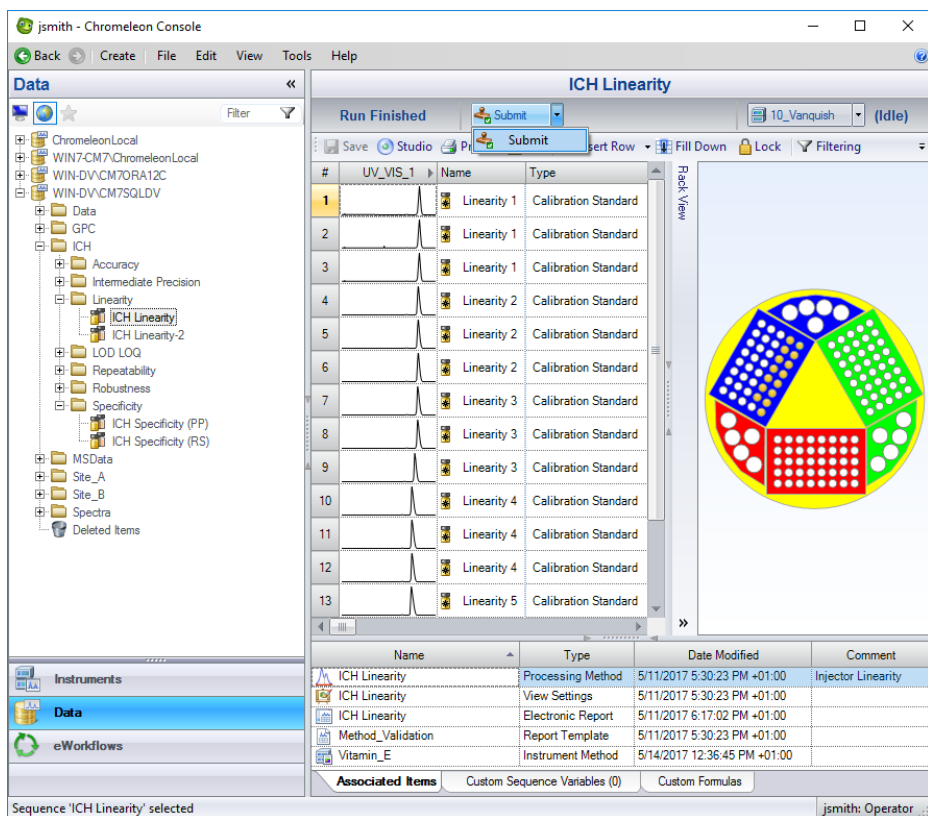


Figura 27. Para firmar una secuencia, el usuario comienza por seleccionar el botón correspondiente de la barra de herramientas.

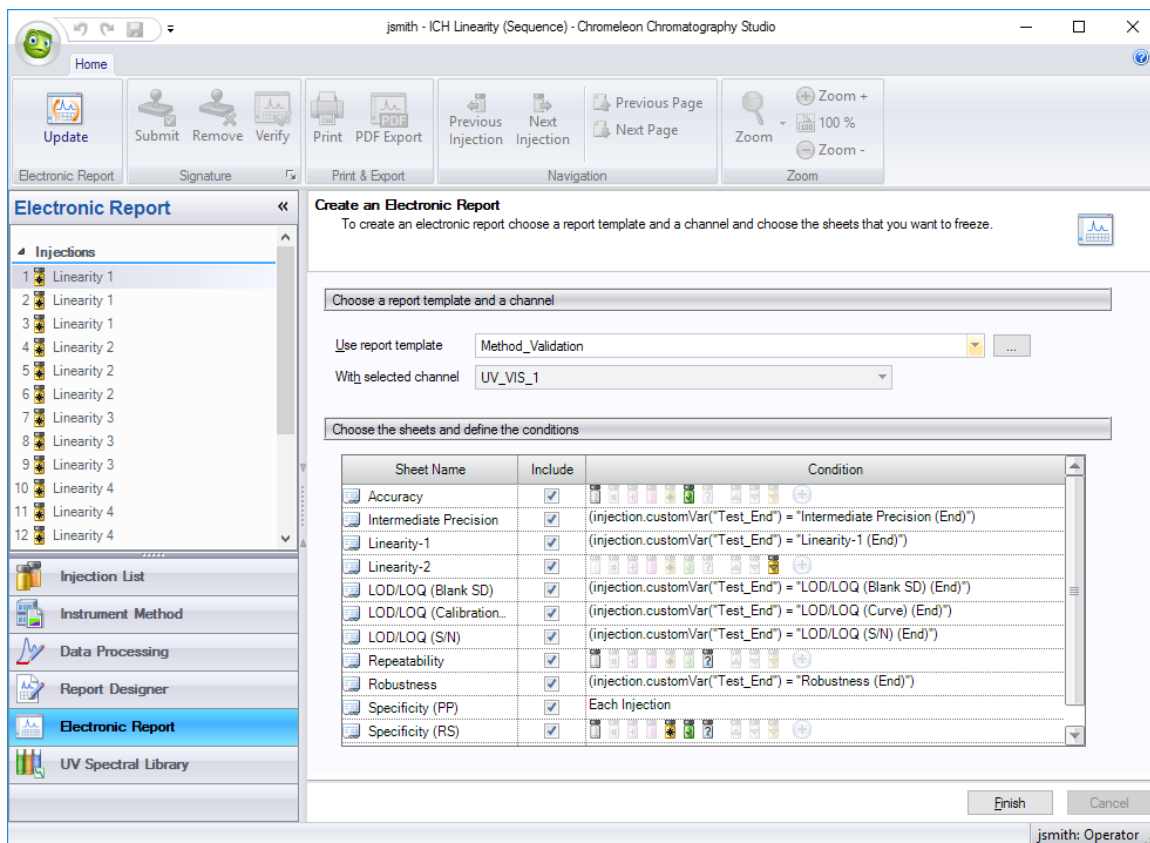


Figura 28. Si está permitido, el usuario especifica qué hojas del informe y qué inyecciones se deben incluir en el proceso de firma electrónica.

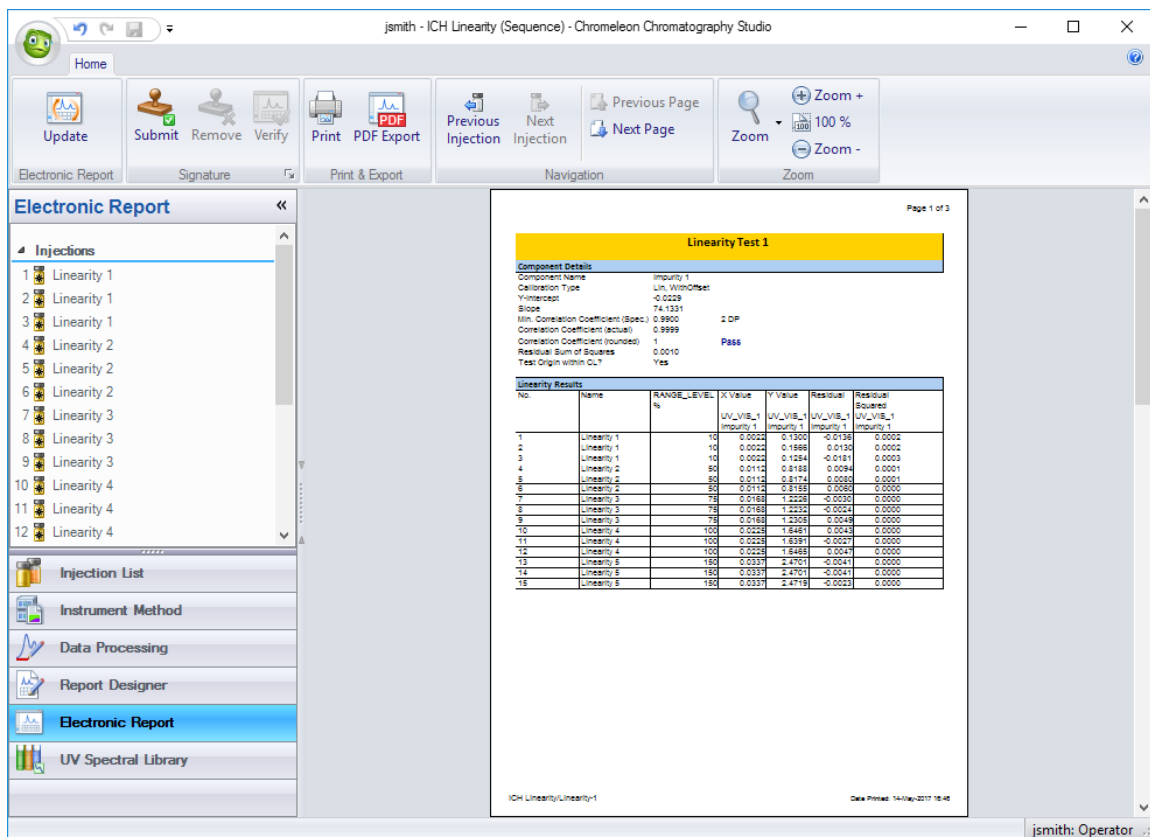
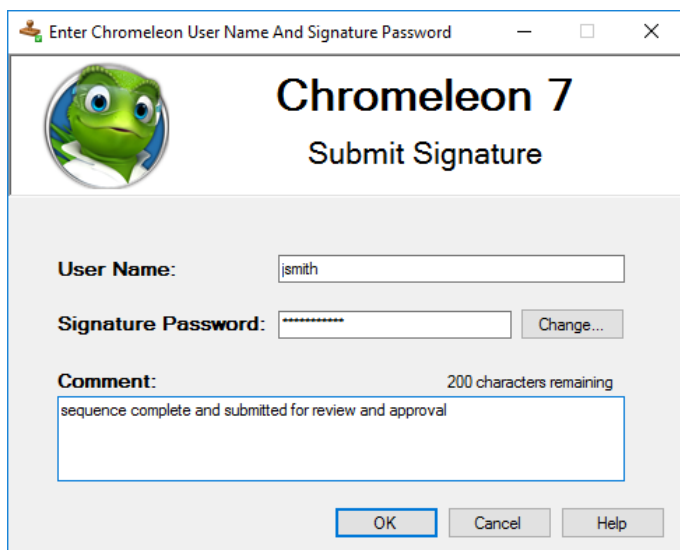


Figura 29. Chromeleon CDS bloquea todos los datos de la secuencia frente a cualquier modificación, luego vuelve a calcular y congela todas las hojas del informe.



Enter Chromeleon User Name And Signature Password

Chromeleon 7
Submit Signature

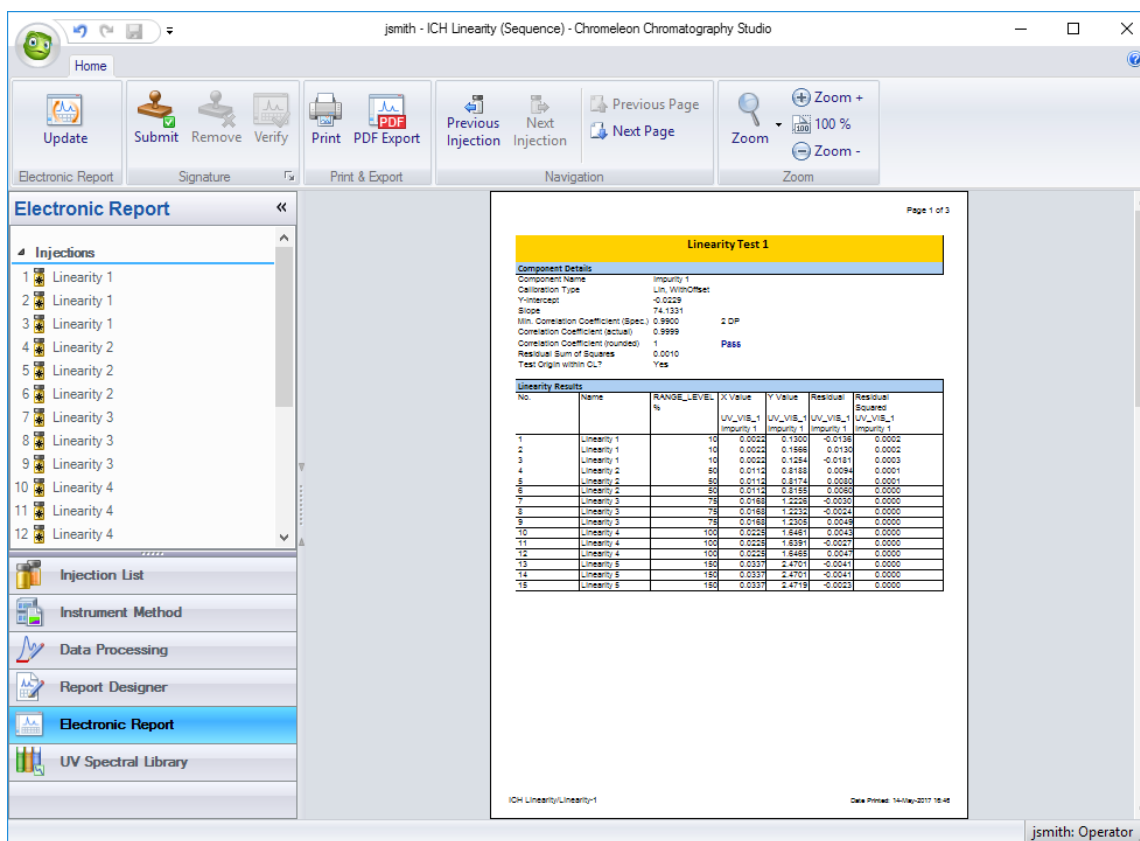
User Name:

Signature Password: [Change...](#)

Comment: 200 characters remaining

[OK](#) [Cancel](#) [Help](#)

Figura 30. Los usuarios ingresan la identificación de su firma individual y el comentario final que deseen para firmar la secuencia.



jsmith - ICH Linearity (Sequence) - Chromeleon Chromatography Studio

Home | Update | Submit | Remove | Verify | Print | PDF Export | Previous Injection | Next Injection | Previous Page | Next Page | Zoom | 100 % | Zoom - | Zoom +

Electronic Report

1 Linearity 1
2 Linearity 1
3 Linearity 1
4 Linearity 2
5 Linearity 2
6 Linearity 2
7 Linearity 3
8 Linearity 3
9 Linearity 3
10 Linearity 4
11 Linearity 4
12 Linearity 4

Injection List
Instrument Method
Data Processing
Report Designer
Electronic Report
UV Spectral Library

Linearity Test 1

Component Details

Component Name	Impurity 1
Calibration Type	Lin. With Offset
Y-Intercept	-0.0223
Slope	74.1531
Min. Correlation Coefficient (Spec)	0.9900
Correlation Coefficient (actual)	0.9999
Correlation Coefficient (rounded)	1
Residual Sum of Squares	0.0010
Test Origin within CL?	Yes

2 DP Pass

Linearity Results

No.	Name	RANGE_LEVEL	X Value	Y Value	Residual	Residual Squared
		%	UV_VIS_1	UV_VIS_1	UV_VIS_1	UV_VIS_1
			Impurity 1	Impurity 1	Impurity 1	Impurity 1
1	Linearity 1	10	0.0022	0.1300	-0.0138	0.0002
2	Linearity 1	10	0.0022	0.1866	0.0130	0.0002
3	Linearity 1	10	0.0022	0.1284	-0.0181	0.0003
4	Linearity 2	80	0.0112	0.8163	0.0084	0.0001
5	Linearity 2	80	0.0112	0.8174	0.0080	0.0001
6	Linearity 2	80	0.0112	0.8155	0.0085	0.0001
7	Linearity 3	75	0.0168	1.2203	-0.0030	0.0000
8	Linearity 3	75	0.0168	1.2232	-0.0024	0.0000
9	Linearity 3	75	0.0168	1.2209	0.0048	0.0000
10	Linearity 4	100	0.0228	1.6481	-0.0043	0.0000
11	Linearity 4	100	0.0228	1.6391	-0.0027	0.0000
12	Linearity 4	100	0.0228	1.6459	0.0041	0.0000
13	Linearity 5	180	0.0331	2.4701	-0.0041	0.0000
14	Linearity 5	180	0.0331	2.4701	-0.0041	0.0000
15	Linearity 5	180	0.0331	2.4718	-0.0023	0.0000

ICH Linearity/Linearity1

Date Printed: 14/09/2017 16:45

jsmith: Operator

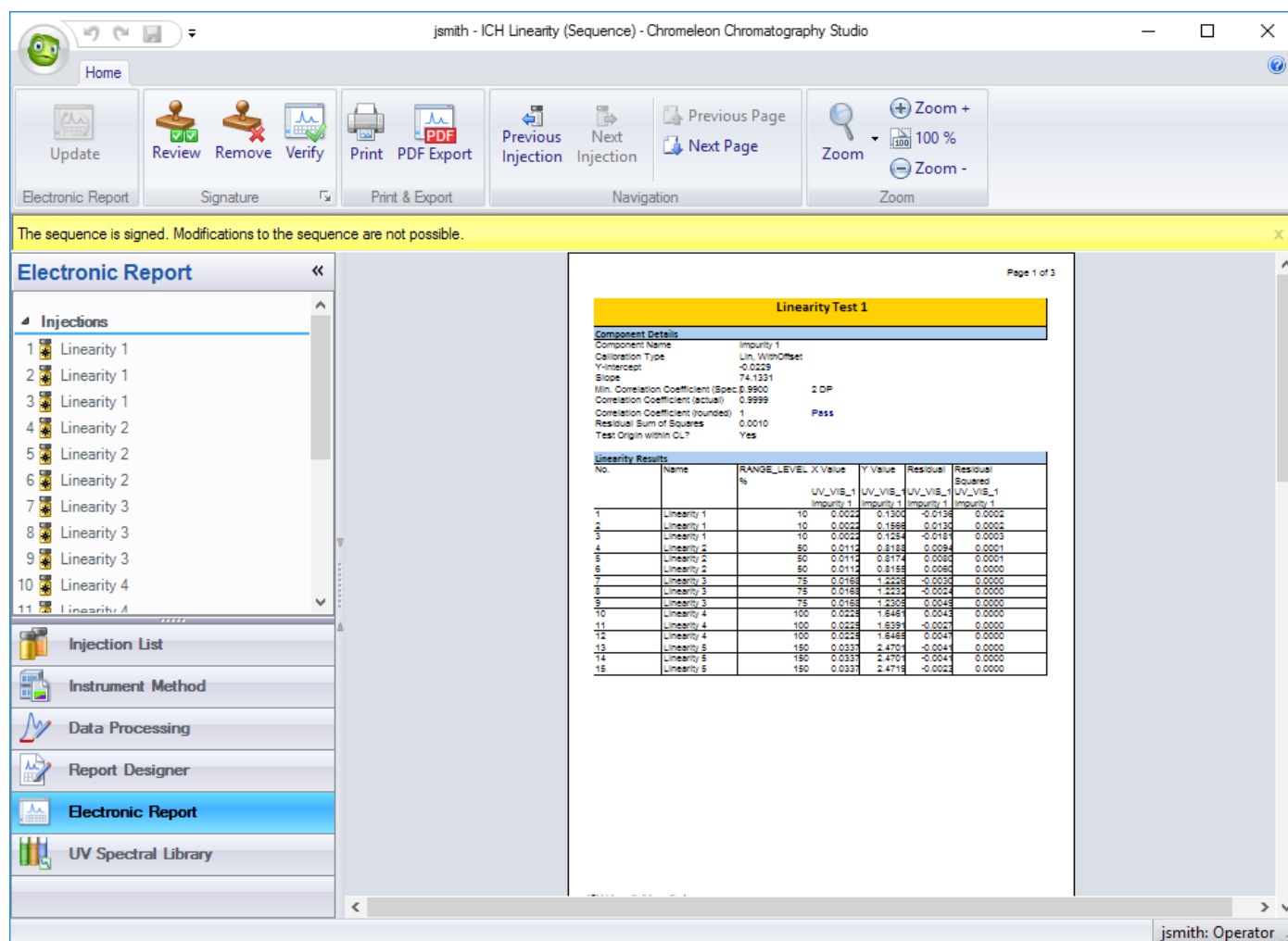
Figura 31. Utilizando los datos de la firma y el contenido del informe, Chromeleon CDS calcula un código hash que se convierte en una parte integral del informe final cifrado y certifica su autenticidad.

Los revisores y los responsables de la aprobación siguen los mismos pasos que los presentadores, pero sólo pueden revisar o aprobar las secuencias que fueron firmadas primero por un presentador. Si se encuentra un problema con el informe, un usuario autorizado puede deshacer la firma del presentador para que se puedan realizar las modificaciones necesarias; en este caso, el informe debe ser presentado nuevamente con una nueva firma. Cualquiera de las variables relacionadas con las firmas electrónicas (como un estado de firma, nombre del firmante, cargo, significado de la firma, hora/fecha de firma, etc.) se puede incluir en los informes y se puede utilizar para las consultas en la base de datos. Las secuencias que esperan revisión y aprobación se pueden ubicar rápidamente ejecutando una simple consulta.

§ 11.70 Enlace de firmas/registros

Las firmas electrónicas y las firmas realizadas a mano ejecutadas en registros electrónicos estarán vinculadas a sus respectivos registros electrónicos para garantizar que las firmas no se puedan eliminar, copiar ni transferir en forma alguna para falsificar un registro electrónico por medios regulares.

En Chromeleon CDS, los datos de la firma electrónica se almacenan como parte integral de la secuencia, de manera tal que los datos de la firma no se puedan eliminar, copiar ni transferir en forma alguna por medios regulares. Cuando se aplica una firma electrónica, Chromeleon CDS genera un código hash único que no se puede generar fuera de la aplicación. El código hash se almacena junto con los datos de la secuencia en la base de datos. Sólo es posible crear un código hash válido utilizando Chromeleon CDS. Todo usuario puede utilizar el botón de la barra de herramientas Verificar [Verify] para confirmar rápidamente la integridad de los documentos firmados electrónicamente (Figura 32). El software vuelve a calcular el código hash único y confirma que no se haya modificado nada desde que se creó el documento (Figura 33). En este momento Thermo Fisher Scientific no brinda funciones para la ejecución de firmas realizadas a mano para los registros electrónicos.



The screenshot shows the Chromeleon Chromatography Studio interface. The title bar reads 'jsmith - ICH Linearity (Sequence) - Chromeleon Chromatography Studio'. The top toolbar includes buttons for 'Update', 'Review', 'Remove', 'Verify', 'Print', 'PDF Export', 'Previous Injection', 'Next Injection', 'Previous Page', 'Next Page', 'Zoom', and 'Zoom +'. A yellow status bar at the top of the main window area states: 'The sequence is signed. Modifications to the sequence are not possible.'

The 'Electronic Report' window is open, showing a list of injections on the left and a detailed 'Linearity Test 1' report on the right. The report includes component details and a table of linearity results.

Linearity Test 1

Component Details

Component Name: Impurity 1
Calibration Type: Lin, Wt%Offset
Y-intercept: -0.0229
Slope: 74.1331
Min. Correlation Coefficient (Spec): 0.9900
Correlation Coefficient (actual): 0.9999
Correlation Coefficient (rounded): 1
Residual Sum of Squares: 0.0010
Test Origin within CL? Yes

Linearity Results

No.	Name	RANGE_LEVEL %	X Value	Y Value	Residual	Squared Residual
1	Linearity 1	10	0.0022	0.1300	-0.0138	0.0002
2	Linearity 1	10	0.0022	0.1888	-0.0130	0.0002
3	Linearity 1	10	0.0022	0.1284	-0.0181	0.0003
4	Linearity 2	50	0.0112	0.8188	0.0098	0.0001
5	Linearity 2	50	0.0112	0.8174	0.0080	0.0001
6	Linearity 2	50	0.0112	0.8188	0.0080	0.0001
7	Linearity 3	75	0.0168	1.2223	-0.0030	0.0000
8	Linearity 3	75	0.0168	1.2335	-0.0024	0.0000
9	Linearity 3	75	0.0168	1.2308	0.0048	0.0000
10	Linearity 4	100	0.0228	1.6481	0.0043	0.0000
11	Linearity 4	100	0.0228	1.6391	-0.0021	0.0000
12	Linearity 4	100	0.0228	1.6485	0.0041	0.0000
13	Linearity 5	150	0.0337	2.4701	-0.0041	0.0000
14	Linearity 5	150	0.0337	2.4701	-0.0041	0.0000
15	Linearity 5	150	0.0337	2.4718	-0.0023	0.0000

Figura 32. Las secuencias firmadas en forma electrónica y los informes se indican con íconos especiales. Las firmas se pueden verificar seleccionando el botón Verificar [Verify] de la barra de herramientas o el comando del menú.

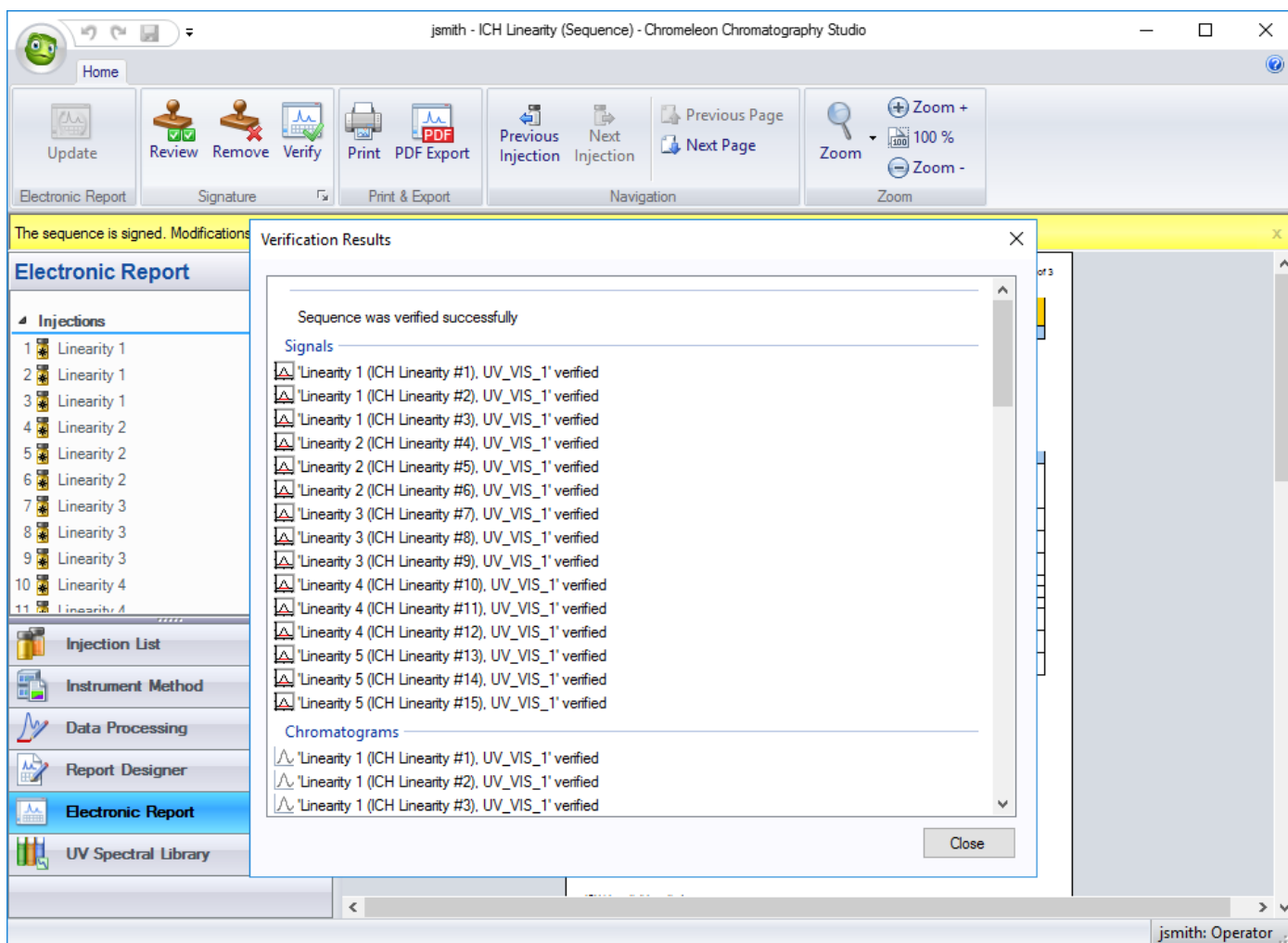


Figura 33. Cuando se verifica una secuencia firmada en forma electrónica, el código hash único se recalcula y compara con el valor almacenado.

Subparte C—Firmas electrónicas

§ 11.100 Requisitos generales

- a) Cada firma electrónica será única para una persona y no será reutilizada por otra persona ni será reasignada a nadie más.

Las firmas electrónicas de Chromeleon CDS se implementan utilizando una combinación de un nombre de inicio de sesión único de un usuario y una contraseña de firma. Debido a que el software requiere un nombre de inicio de sesión único para cada individuo, la combinación de la firma de cada persona es única. (Chromeleon CDS no requiere que la contraseña de la firma de cada usuario sea única porque esto, de hecho, podría comprometer la seguridad, es decir, un usuario podría ingresar una contraseña y si encontrara una “contraseña no disponible” u otro mensaje relevante podría darse cuenta de que ha ingresado parte de la combinación de la firma de otra persona.)

Chromeleon CDS lleva un historial de las contraseñas de inicio de sesión y de firma, y prohíbe la reutilización de la contraseña utilizada previamente. El Administrador del Sistema puede requerir que los usuarios cambien las contraseñas la próxima vez que inicien sesión, y puede determinar un intervalo de expiración de las contraseñas (Figura 34).

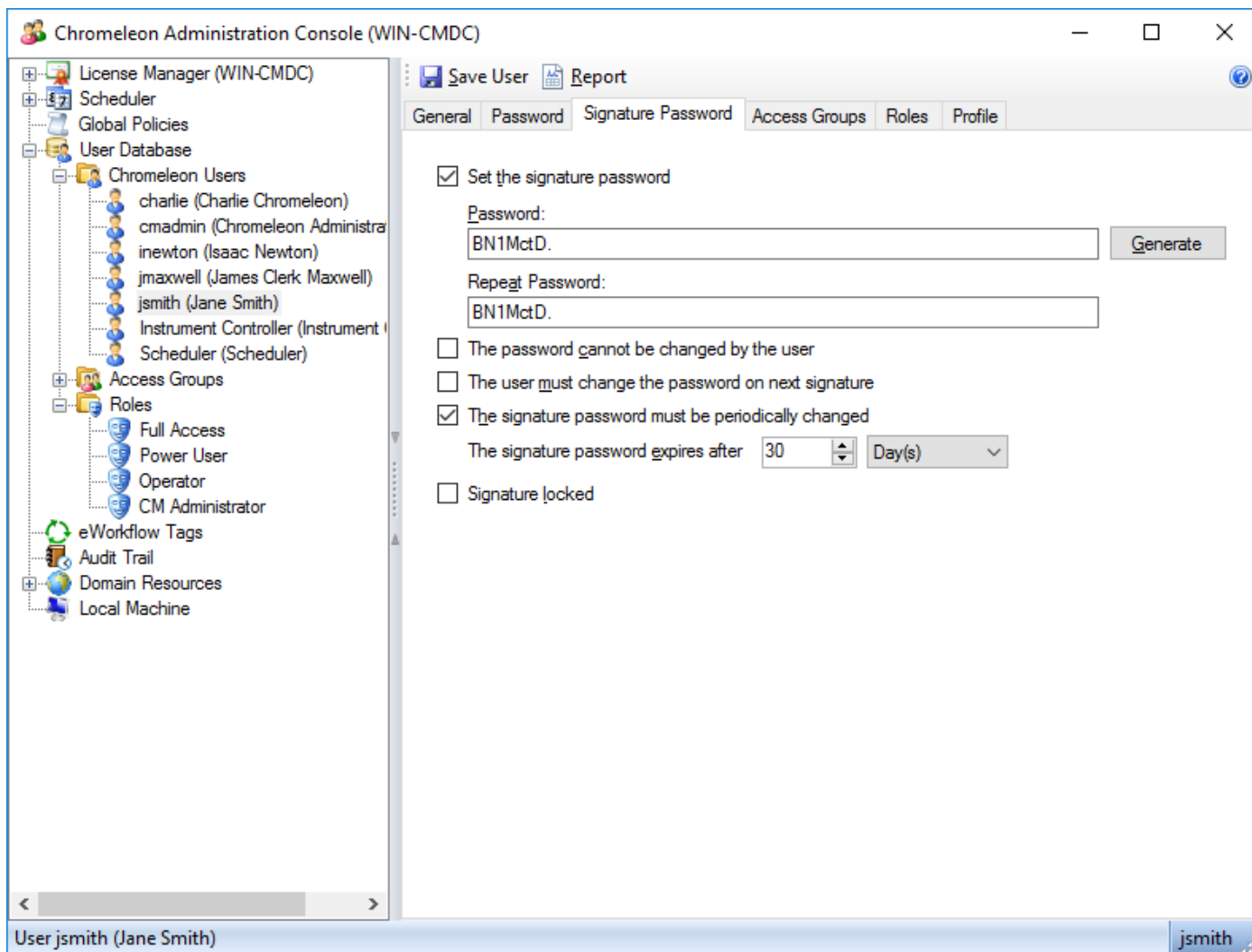


Figura 34. El Administrador del Sistema puede establecer requisitos para las contraseñas, límites de tiempo de inactividad, inactivación automática de la cuenta y otras políticas.

- b) Antes de que una organización establezca, asigne, certifique o autorice de manera alguna la firma electrónica de una persona o cualquier elemento de dicha firma electrónica, la organización deberá verificar la identidad de la persona.
- c) Las personas que utilizan firmas electrónicas, antes o al momento de dicho uso, certifican a la agencia que las firmas electrónicas de su sistema, utilizadas a partir del 20 de agosto de 1997, están previstas para ser equivalentes y legalmente vinculantes a las firmas tradicionales realizadas a mano.
 - 1) La certificación se deberá presentar en papel y se deberá firmar con una firma tradicional a mano, ante la Oficina de Operaciones Regionales (HFC-100), 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857.
 - 2) Las personas que utilicen firmas electrónicas deberán, a pedido de la agencia, proporcionar una certificación o testimonio adicional de que una firma electrónica específica es el equivalente legalmente vinculante de la firma manuscrita del firmante.

§ 11.200 Componentes y controles de las firmas electrónicas

a) Las firmas electrónicas que no se basan en datos biométricos deberán:

1) Emplear al menos dos componentes de identificación diferentes como un código de identificación y una contraseña.

i) Cuando una persona ejecute una serie de firmas durante un período continuo único de acceso controlado al sistema, la primera firma se ejecutará utilizando todos los componentes de la firma electrónica; las firmas posteriores se ejecutarán utilizando al menos un componente de la firma electrónica que solo sea ejecutable y esté diseñado para ser utilizado únicamente por la persona.

ii) Cuando una persona ejecute una o más firmas no realizadas durante un período continuo único de acceso controlado al sistema, cada firma deberá ser ejecutada utilizando todos los componentes de la firma electrónica.

2) Ser utilizadas únicamente por sus propietarios auténticos; y

3) Ser administradas y ejecutadas para garantizar que el intento de uso de una firma electrónica de una persona por cualquier otra persona que no sea su propietario auténtico requiera la colaboración de dos o más individuos.

b) Las firmas electrónicas basadas en los datos biométricos deben estar diseñadas para garantizar que no puedan ser utilizadas por ninguna otra persona que no sea su propietario auténtico.

Las firmas electrónicas de Chromeleon CDS se implementan utilizando una combinación de un nombre de inicio de sesión único del usuario y una contraseña de la firma. Se le puede exigir al usuario que ingrese su nombre de usuario único y su contraseña de firma cada vez que se firma electrónicamente una secuencia. La continuidad de las sesiones se puede hacer cumplir fácilmente a través de una opción que automáticamente cierre la sesión de un usuario si no se detecta actividad del sistema durante un período de tiempo cuya longitud es especificada por anticipado por el Administrador del Sistema. Estas características satisfacen los requisitos de las subsecciones (i) y (ii). Debido a que el nombre de inicio de sesión es único para cada individuo, la combinación de la firma de cada persona es única, y sólo puede ser utilizada por su propietario auténtico. Por supuesto, los usuarios del sistema no deben revelar sus contraseñas a nadie; el intento de uso de la firma por cualquier persona que no sea el propietario auténtico requeriría la colaboración de dos o más personas.

§ 11.300 Controles de códigos de identificación/contraseñas

Las personas que utilizan firmas electrónicas basadas en el uso de códigos de identificación en combinación con contraseñas deberán emplear controles para garantizar su seguridad e integridad. Dichos controles incluyen:

a) Mantener el carácter único de cada código de identificación combinado y cada contraseña, de manera tal que no haya dos personas que tengan la misma combinación de código de identificación y contraseña.

b) Garantizar que la emisión del código de identificación y de la contraseña se verifiquen, recuperen o revisen periódicamente, (por ej., para contemplar eventos tales como la antigüedad de la contraseña).

c) Seguir los procedimientos de gestión de pérdida para deshabilitar electrónicamente los tokens, las tarjetas y otros dispositivos perdidos, robados, faltantes o potencialmente comprometidos que llevan o generan información de un código de identificación o contraseña, y para emitir reemplazos temporarios o permanentes utilizando controles adecuados, rigurosos.

d) Uso de protecciones para evitar el uso no autorizado de contraseñas y/o códigos de identificación, y para detectar y reportar en forma inmediata y urgente todo intento de uso no autorizado de la unidad de seguridad del sistema y, cuando corresponda, de la gestión organizativa.

e) Pruebas iniciales o periódicas de los dispositivos, como tokens o tarjetas, que llevan o generan información de un código de identificación o contraseña, para garantizar que funcionen adecuadamente y que no hayan sido modificados en forma no autorizada.

La combinación de la firma de cada persona es única según lo detallado en las Secciones § 11.100 Requisitos generales y § 11.200 Componentes y controles de las firmas electrónicas. Chromeleon CDS facilita la administración del mantenimiento de la contraseña a través de controles como longitud mínima de la contraseña, conjuntos de caracteres de contraseñas obligatorios, límites de vigencia de las contraseñas y prevención de reutilización de contraseñas. El Administrador del Sistema puede utilizar estos controles para forzar a los usuarios a cambiar regularmente sus contraseñas a expresiones nuevas, únicas de una longitud y una complejidad mínimas específicas. El Administrador del Sistema también puede requerir que un usuario cambie una contraseña en el siguiente inicio de sesión, y puede deshabilitar o eliminar cualquier cuenta de usuario, si fuera necesario. Los intentos de violar el sistema de seguridad se pueden impedir a través de la desactivación automática de la cuenta, que se puede establecer para deshabilitar una cuenta después de un número específico de intentos fallidos de inicio de sesión (Figura 15), y se les notifica a los Administradores del Sistema por correo electrónico sobre dichos intentos fallidos. Se realiza un seguimiento automático de los eventos relacionados con la seguridad (cambios de configuración de usuario y grupo, inicios de sesión exitosos, inicio de sesión fallidos y procesos de firma electrónica) en la base de datos de gestión del usuario de Chromeleon CDS. Un visor adecuado les facilita a los Administradores del Sistema visualizar eventos de interés particulares con filtro integrado utilizando la entrada de texto de búsqueda incremental [‘find as you type’] o el agrupamiento de eventos (Figura 14). En este momento, el uso de dispositivos que llevan códigos de identificación o contraseñas no presenta un soporte explícito.

Recursos

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11>

Guía para la industria¹ Parte 11, Registros electrónicos; firmas electrónicas - Alcance y aplicación; <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125067.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124787.htm>



¿Está interesado en nuestra solución completa de gestión de datos?

Conozca más sobre toda la cartera de productos de Informática Integrada de Thermo Scientific en **thermofisher.com/integratedinformatics**

¡Tilde Me gusta Charlie Chromeleon en Facebook para seguir sus viajes y obtenga actualizaciones importantes en el software de la cromatografía!
facebook.com/CharlieLovesChromatography

Visite AppsLab Library para un acceso en línea a las aplicaciones de GC, IC, LC, MS y otras. **thermofisher.com/AppsLab**
Más información en **thermofisher.com/chromeleon**

ThermoFisher
S C I E N T I F I C