
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

**APLICACIÓN DE LA VALIDACIÓN DE SISTEMAS
COMPUTACIONALES EN HOJAS DE CÁLCULO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

KARINA MENDOZA GUIJOSA

DIRECTORA DE TESIS:

M. en C. MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Esta tesis se la quiero dedicar a mi familia que se ha preocupado por hacer de mí la persona que soy ahora, por estar a mi lado siempre de manera incondicional, por ser mis consejeros, amigos y nunca dejarme caer en los momentos difíciles.

A mis amigos Paulina y Manuel que siempre me han acompañado.

A mis compañeros de desvelos y amigos sincuyo apoyo no estaría aquí en este momento: Omar, Marvin, Marcos, Laura y en especial a mi amiga Karina.

A la profesora Socorro Alpizar por ser una luz en el camino cuando las cosas se complicaban.

A mis compañeros y jefes de Organon sin quienes este trabajo no hubiera sido posible, gracias por permitirme aprender tanto de ustedes.

A todos los demás no mencionados, no por falta de mérito y que tienen un lugar muy especial en mi corazón.

A Dios por darme la fuerza y fortaleza que me permitió llegar hasta aquí.

Gracias

“No hay que confundir nunca el conocimiento con la sabiduría. El primero nos sirve para ganarnos la vida; la sabiduría nos ayuda a vivir”

Sorcha Carey

Jurado asignado:

Presidente Prof. Norma Trinidad González Monzón

Vocal Prof. Maria del Socorro Alpizar Ramos

Secretario Prof. Raúl Lugo Villegas

1er. Suplente Prof. Alejandro Franco Morales

2º. Suplente Prof. Maria Eugenia Ivette Gómez Sánchez

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Facultad de Química, Ciudad Universitaria

Nombre completo y firma del asesor del tema

Prof. Maria del Socorro Alpizar Ramos

Nombre completo y firma del sustentante o sustentantes

Karina Mendoza Guijosa

Índice

| | |
|--|-----|
| Capítulo I Objetivos..... | 4 |
| Capítulo II Introducción..... | 6 |
| Capítulo III Validación de sistemas electrónicos..... | 10 |
| Capítulo III.I Revisión histórica NOM 059..... | 27 |
| Capítulo IV Validación de Hojas de Cálculo..... | 35 |
| Capítulo IV.I Formato protocolo de validación de hojas de calculo multi-usuario..... | 38 |
| Capítulo IV.II Formato de protocolo de validación de hojas de calculo un solo usuario..... | 74 |
| Capítulo V Conclusiones..... | 95 |
| Capítulo V.1 Glosario y Definiciones..... | 98 |
| Bibliografía..... | 101 |

Capítulo I

Objetivos

- Elaborar una guía general para la validación de sistemas computacionales en específico de hojas de cálculo, de acuerdo a la normatividad nacional vigente y en concordancia con las guías internacionales.
- Establecer los requisitos que se deben evaluar en una hoja de cálculo sujeta a un estudio de validación.

Capítulo II

Introducción

El hombre, por naturaleza se ha enfrentado a diversas circunstancias que han puesto en entredicho su subsistencia en la tierra, pero empleando su instinto creativo ha logrado mejorar su entorno, facilitando su forma de vida, aumentando con ello su longevidad.

Con el paso del tiempo, los conocimientos sobre el cuerpo humano, los factores que lo afectan han ido madurando cimentándose, junto con ellos al mismo tiempo ha ido desarrollándose la farmacia.

En un principio los humanos empleaban sacrificios o ritos mágicos para recuperar la salud, posteriormente se empezaron a emplear pócimas y remedios caseros que representaban en unos casos la salud del paciente pero en otros la muerte del mismo.

Culturas avanzadas como la maya o azteca desarrollaron conocimiento de herbolaria y botánica logrando grandes avances para el conocimiento farmacéutico, conocimiento que fue enriquecido con la fusión cultural que llegó con la conquista y la influencia de otras culturas.

Con el avance de la tecnología se han ido aislando, purificando, mezclando las sustancias que nuestros antepasados empleaban para recuperar la salud, logrando la obtención de productos más puros.

La demanda cada vez mayor de estas sustancias permitió el desarrollo de la industria farmacéutica.

En sus inicios las formas farmacéuticas eran sencillas y escasas, actualmente la variedad de las formas farmacéuticas ha aumentado considerablemente, con la automatización de los procesos los parámetros a controlar durante la fabricación de estos productos son más complejos.

La automatización de los procesos de fabricación involucró el uso de computadoras y con ello el uso de software, que actualmente son fundamentales para la operación de las plantas farmacéuticas, ya que se encuentra involucrado desde las actividades administrativas de compra, distribución y liberación de producto, el control de los procesos de fabricación y acondicionamiento, en los sistemas de monitoreo y control ambiental, en los instrumentos analíticos, como apoyo en el procesamiento de información como la paquetería, control de personal, etc.

El hecho de que la mayoría de los procesos de fabricación, control y liberación de productos en la industria farmacéutica se encuentren automatizados y sean operados con ayuda de sistemas computacionales ha hecho que las instancias sanitarias a nivel nacional e internacional pongan un mayor interés en el control y regulación del uso de los mismos, con el fin de garantizar el correcto uso del

software y disminuir los errores inherentes a su cada vez más frecuente implementación, para ello se han publicado diversas normas y guías.

Todo documento regulatorio como por ejemplo las guías persiguen un fin común, dar solidez al uso de la información no impresa y al uso de herramientas computarizadas que simplifiquen los controles de los procesos y los procesos en sí.

La FDA realizó un análisis de esta situación en el **CFR 21** parte 11 plasmando en ella el concepto de firmas electrónicas y registros electrónicos, este documento entró en vigor en 1997.

Algunos aspectos importantes son:

- Los requisitos y criterios a cubrir por los registros electrónicos para poder ser considerados equivalentes a los registros en papel impreso.
- Criterios a cubrir para considerar una firma electrónica equivalente a una firma a mano, inicial o nombre, como comúnmente se hace.
- El cumplimiento de CFR 21 implica que Aseguramiento de Calidad o el departamento equivalente participen en su implementación, ya que el fin que se persigue es emplear la tecnología de las firmas y registros electrónicos para el cumplimiento de las buenas prácticas de documentación y fabricación.
- Para poder implementar el proyecto de cumplimiento con la normatividad vigente es necesario realizar un inventario de todos los sistemas computarizados y hojas de cálculo con los que cuente la empresa con el fin de poder plantear un programa de trabajo y definir las actividades a realizar y el tiempo que requiere cada una de ellas.
- Algunos equipos requerirán de una inversión pequeña, para que cumplan con el CFR 21, pero no siempre será el caso ya que algunos otros deberá incluso ser reemplazados completamente.
- Estas observaciones impulsaron la creación de otras guías entre las cuales se encuentra el GAMP 4

GAMP 4, Guía en la que se incluye la manera de evaluar los sistemas computarizados, la documentación necesaria para sustentar la validación y los puntos a incluir en la misma.

Algunos aspectos a destacar son:

- Describe el flujo aconsejable de la validación de los sistemas computacionales.
- Indica las etapas que debe contemplar la validación del software.
- Ofrece una clasificación del software en 5 diferentes categorías, enunciativas y no limitativas.
- Alcance de la validación recomendable para cada categoría de software

Entre los diversos tipos sistemas computacionales que pueden ser validados encontramos: los sistemas operativos, los soportes o controladores, paquetes de software estándar, Paquetes de software configurable, Hojas de calculo.

Las hojas de cálculo son empleadas en especial en diversas actividades que van desde el simple control de una actividad, manejo de datos de análisis de producto, analizar los datos de desempeño de un equipo, obtención de certificados de validación, calibración, liberación etc.

Si alguno de los valores obtenidos a través de estas hojas electrónicas fuera incorrecto, estaríamos poniendo en tela de juicio de forma directa o indirecta la calidad de los productos y con ello la salud de los pacientes que lo consumen, de ahí la importancia de que las hojas de cálculo empleadas estén correctamente validadas.

El validar una hoja de cálculo implica el obtener evidencia documentada de que todas las formulas, los macros y la información contenidas en ella, son adecuados así como que todos los datos obtenidos de los cálculos lógicos que realice la hoja, son correctos.

En el presente trabajo se describen los requisitos a cubrir durante la validación de los sistemas computarizados, los documentos que se deberán de desarrollar para respaldar dicha validación, así como la información que es fundamental durante la validación de las hojas de cálculo.

Capítulo III

Validación de Sistemas Electrónicos

I. Tipos de software:

El software puede ser clasificado en base a las funciones que desempeña, la clasificación en base al GAMP 4, es la siguiente:

- **Sistemas Operativos:** conjunto de programas o software destinados a controlar y organizar la comunicación entre el usuario y la computadora, toma el control de las herramientas instaladas en la computadora y muchos softwares son diseñados para correr en estas plataformas. Los sistemas operativos no son susceptibles a una validación en específico, debido a que no se cuenta con el código fuente sin embargo se trata de versiones comerciales cuyas características han sido probadas, retadas y empleadas ampliamente.
- **Firmware o soporte lógico inalterable,** corresponde a un bloque de instrucciones de programa para un fin específico, son los comandos básicos que permiten al Hardware realizar la actividad que el usuario indique.
- **Paquetes estándar de software,** comercialmente disponibles corresponden al tipo de software cuya configuración esta predeterminada, están programados para ejecutar una actividad en ambiente esta limitado por la programación del sistema, el usuario debe adaptarse a las herramientas que el sistema le brinda.
- **Paquetes de Software configurable:** proveen a los usuarios de una interfase que permite la configuración de herramientas directamente relacionadas a un proceso en específico, incluyen un software con configuración definida y módulos que permiten la modificación de requisitos particulares.
- **Software por encargo:** tipo de software elaborado a la medida o en base a necesidades específicas de la empresa solicitante.

Estas definiciones son enunciativas y no limitativas ya que el software no entra en una sola clasificación, las herramientas que puede ofrecer cada uno lo hacen integrarse a dos o más categorías, un ejemplo de esto son las hojas de cálculo:

- **Hojas de cálculo:** aplicaciones manipulables que permiten la obtención de datos a través de cálculos lógicos, por no contar con los controles necesarios de seguridad e integridad de datos los usuarios que se encarguen de diseñarlas deberán considerar diferentes cuestiones como el cuantos usuarios la emplearán y desde cuantas estaciones de trabajo se emplearán. Que definirán los controles a definir para su uso.
Las hojas de calculo contienen macros y diversas formulas cuya aplicación implica que no pueda ser integrada en una sola categoría.

II. Alcance de la validación del Software

Antes de evaluar el alcance de la validación del software se realizará un diagnostico de las herramientas que ofrece el sistema y de la importancia de los procesos, en los que están involucrado. Cuando el sistema tiene impacto sobre las GxP (buenas practicas), el sistema deberá ser validado con mucho mayor cuidado cubriendo los aspectos indicados en la normatividad vigente.

La validación deberá cubrir todos los aspectos y herramientas fundamentales en el para la correcta operación del sistema, tomando en consideración también las limitantes del software en si, buscando principalmente evitar esfuerzos innecesarios durante el desarrollo de la validación.

Para poder validar el software se requiere garantizar que el software se desempeña de forma precisa y confiable, esta protegido contra modificaciones no autorizadas o que puedan pasar inadvertidas y que provee al usuario de alguna herramienta que permita la documentación en el mismo. Estas tres premisas permitirán al usuario mantener el estado validado del sistema computarizado.

La validación consiste en obtener evidencia documentada de que el software se comporta de manera consistente, pero ¿Que tanta documentación se necesita para conseguir para este propósito? El alcance del esfuerzo de validación será evaluado en base al riesgo que el uso de este sistema representa para las operaciones en las cales se encuentra involucrado, la complejidad del proceso que ejecute el software y el grado en el cual el proceso o negocio dependen de él, todo esto será lo que de la pauta para dirigir el esfuerzo de validación.

III. Ciclo de vida de la validación

La validación de los sistemas computarizados al igual que la de los procesos y equipos tiene una secuencia lógica o lo que conocemos como ciclo de vida.

Es importante mencionar que no necesariamente todos los elementos de un sistema computarizado deben ser afectados por todas las etapas del ciclo de vida de validación, por ello se deberá empezar por delimitar el sistema es decir definir que está incluido en él y que no (áreas, instrumentos y/o equipos).

Una vez que se ha definido cuál es el alcance del sistema o el límite del mismo se deberán clasificar a estos componentes en dos grupos:

- Componentes críticos (impacto directo)
- Impacto Indirecto (No afecta directamente la calidad de los productos)
- Componentes no críticos (No impacto)

Para poder comenzar a definir cuáles son los componentes críticos y los no críticos es necesario considerar la siguiente premisa:

- Los componentes críticos son aquellos cuya operación, contacto, información, control, o fallo tendrá un impacto directo en la calidad de los productos, por ejemplo:
 - Control y transmisor de presión diferencial en áreas: estos sensores envían el valor de presión diferencial que permiten a los sistemas de control automatizados mantener el valor de presión diferencial constante.
 - Sensores de flujo a la salida de manejadoras de aire, en muchos sistemas se mantiene la presión constante en las áreas en base al valor de flujo obtenido a través de estos puntos.
 - Filtros HEPA a la entrada de manejadoras, en áreas estériles y con recirculación de aire es un componente crítico.
- Los componentes que afectan la calidad de los productos de manera indirecta o que se encuentran involucrados en procesos cuya intervención no altera de manera determinante la integridad y seguridad de un producto se denominan de impacto indirecto, por ejemplo:
 - Presencia de caja durante el empaquetado de producto terminado en blister o botella, que protege al empaque primario.
 - Sensor de temperatura de empaquetado de producto, permite al producto terminado una protección en contra del polvo y la humedad.

- Los componentes no críticos son aquellos que al ser evaluados por las diferentes áreas se espera que no tengan un impacto directo o que no tengan impacto en la calidad de los productos por ejemplo
 - Dispositivos electrónicos de un componente no crítico en un sistema.
 - Aislamiento del cableado del sistema de comunicación entre el Server y los puntos de control
 - Materiales de construcción.

Una vez que se han clasificado los componentes en críticos y no críticos, se deberá realizar un análisis del alcance la validación para cada uno de ellos, buscando no repetir pruebas en cada una de las diferentes etapas del ciclo de vida con el fin de abarcar de mejor manera todos los aspectos importantes del sistema.

El análisis de los componentes del sistema dará soporte a la primera etapa del ciclo de vida de validación que es el plan maestro de validación.

Identificación

Proceso que consiste en determinar cuales son las necesidades que se tienen en el área productiva posteriormente se deberá documentar dicha necesidad de cambio mediante un control de cambios o algún otro documento equivalente.

En este documento se describirá la problemática que se presenta, esta puede ser incompatibilidad de la plataforma en la que corre el sistema y la empleada por la empresa, falla en algún sistema principal, equipos obsoletos, etc. adicionalmente se deberán incluir las etapas que implicará este cambio y los responsables de cada una de ellas. Este documento deberá ser lo suficientemente claro que permita a quien lo lea conocer la razón por la cual se deberá

Responsabilidades

Una vez que se ha realizado la identificación de las necesidades se deberán definir los equipos de trabajo y las responsabilidades que tienen cada uno de los integrantes en el proyecto en una matriz de responsabilidades o documento equivalente. Este documento puede ser tan explícito y complejo como se requiera.

Especificaciones de Requerimientos de usuario

Las URS o “Especificaciones de Requerimientos de Usuario”, son elaboradas por el usuario del sistema y describen las necesidades o características que el usuario requiere que el sistema cubra, este documento es revisado por el proveedor o posibles proveedores para lograr que la información que este contenga este de acuerdo al presupuesto que se tenga y a las herramientas que el software puede proveer al usuario, este documento será la base que el proveedor tomará para realizar la propuesta al usuario.

Para la elaboración de este documento el usuario consultará la normatividad vigente y los requerimientos que la empresa busca cumplir de dicha normatividad.

Elección de un proveedor

Se realizará en base a las políticas de la empresa y a la perspectiva que el usuario tenga con respecto al servicio que el proveedor le pueda ofrecer y al software que busca.

El proveedor deberá contar con un alto nivel de confiabilidad, esto debido a que el elaborará una parte importante de la documentación que dará fundamento al sistema, así como cumplir con el programa de trabajo trazado en conjunto con el usuario, por lo que antes de formalizar el contrato se deberá realizar una auditoría de la empresa del proveedor, esta auditoría podrá ser realizada por el usuario o por alguna tercería que brindará un punto de vista objetivo sobre las observaciones realizadas del estado de la misma.

En caso de haberse encontrado observaciones se deberá evaluar el impacto que estas puedan llegar a tener para el desarrollo del sistema. El resultado de esta auditoría dará la pauta para definir si el proveedor es seleccionado o no.

Especificaciones de funcionamiento

Es un documento elaborado por el proveedor en donde se describen todas las funciones que tiene el sistema, las herramientas que ofrece al usuario, así como en algunos casos los posibles incumplimientos que el software tenga con respecto al URS, en este documento también se deberá incluir la descripción de la seguridad que ofrece el sistema y un análisis del cumplimiento del sistema con respecto a la normatividad relacionada. El documento deberá incluir los requerimientos del software, los requerimientos de hardware, las interfaces que se vayan a instalar, el manejo de datos, los requerimientos de alarmas y seguridad en el sistema.

Este documento deberá ser revisado y aprobado por el usuario final del software.

Plan de validación

Este documento será elaborado por el usuario, y definirá la dirección y esfuerzo de validación que serán llevados a cabo, así como las actividades de validación que se realizarán y el alcance de las mismas, indicando los responsables de llevarlas a cabo, mencionará también los procedimientos necesarios para la correcta operación del sistema.

Una vez que se tiene elaborado el plan se elaborará en conjunto con el proveedor un programa de actividades que permita la correcta instalación del software y la corrección oportuna de cualquier falla, así como las actividades de validación que se llevarán a cabo.

Descripción del sistema

El proveedor sustentará todas las actividades que llevará a cabo en un documento donde se describa el sistema, este documento incluirá todo el Hardware que necesite ser instalado (tipo y cantidad) así como una descripción de los controles y herramientas que vayan a ser configuradas (puntos virtuales o físicos, accesorios, etc.), en este documento también deberá ser incluidos los planos de la instalación del sistema. Esta descripción tiene la finalidad de servir de guía al usuario sobre como debe de quedar el sistema al final de la instalación y configuración.

Evaluación de componentes

En base a la descripción que el proveedor de sobre el sistema se deberán evaluar cuales son los componentes críticos del sistema, esta descripción permitirá al usuario definir cuales serán las pruebas a llevar a cabo durante la calificación del sistema.

Análisis de riesgos

Cada proyecto implica en si un riesgo, desde su planeación hasta su movimiento a los diferentes estadios del ciclo de vida por lo que cada empresa deberá evaluar con anticipación los factores que pueden afectar dichos estadios, para ello se cuenta con un formato de análisis de riesgos. Este documento incluye el análisis de la normatividad que se vería involucrada en caso de que una falla se presentará y las medidas a tomar para manejar o evitar dicha situación. La información empleada para elaborar este análisis deberá ser totalmente real y confiable y en caso de ser necesario se solicitará el apoyo de expertos en la materia para visualizar los diferentes escenarios que se pueden presentar.

La elaboración del análisis de riesgos deberá ir enfocado a responder y anticipar las siguientes preguntas:

- ¿Qué puede pasar si el sistema falla?
- ¿Cual sería la probabilidad de que esto pasará?
- ¿Cual sería el impacto de este evento, en el negocio, en el producto?
- ¿Que daños implicaría esta situación?
- ¿Involucra algún incumplimiento a las GxP?
- ¿Es posible detectar la falla antes de la liberación del producto?

Entre los riesgos que deben de ser identificados en este análisis encontramos: Los que corre el producto en proceso o terminado antes, durante y después de la implementación del sistema.

El riesgo que corre la seguridad de los pacientes en caso de presentarse algún incidente en el sistema.

Los riesgos que corre la integridad de la información en las bases de datos. Evaluar si es posible que la reputación de la empresa pudiera verse comprometida de algún modo.

Un ejemplo de formato de análisis de riesgos se presenta a continuación:

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------|---------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------------|------------------------------|--------------------|
| Riesgo | Proceso o actividad involucrada | Escenario de riesgo | Nivel de riesgo | Efecto o consecuencia | GxP relacionadas o afectadas | Medidas requeridas |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Figura 1

En la figura 1 se observa un ejemplo de formato de análisis de riesgos, cualquier formato de análisis de riesgos llevará en base a un procedimiento. En el ejemplo, la columna 1 contendrá el o los posibles el riesgos vislumbrados para el software, la columna 2 deberá contener a la actividad o proceso que se verá afectado de forma directa o indirecta, la tercera columna deberá contener una descripción del origen del riesgo y como afecta la actividad o proceso involucrado, en la columna 4 se indicará el nivel de riesgo que será asignado en escala numérica, definida por cualidades o mediante un análisis más exhaustivo siguiendo lo indicado en el procedimiento de análisis de riesgo y los lineamientos de la empresa. En al columna 5 se definirá cual es el efecto o resultado e caso de que se presentará el efecto descrito, es decir si afecta la calidad del producto o la seguridad de los pacientes, en la columna 6 se registrará la normatividad que se pueda ver afectada o involucrada por la situación descrita en el escenario de riesgo o en el proceso o actividad, finalmente en la columna 7 se plantearán las medidas que se requieren para prevenir la situación y que en el momento no se encuentran disponibles.

Commissioning

Una vez que el proveedor ha finalizado con la instalación y configuración del sistema deberá realizar algunas pruebas que le permitan comprobar que se llevaron a cabo adecuadamente estas pruebas deberán proveer de un alto grado de confiabilidad que la configuración del software y la instalación del hardware ha sido adecuado, se verificará que todos comandos estén cargados y funcionando adecuadamente, se verificará que el software permita el acceso como se ha definido, se verificará que la instrumentación relacionada se comunique adecuadamente con el servidor y en consecuencia con el sistema, etc.

Calibración

En caso de tener instalados o conectados instrumentos de medición al sistema computarizado se deberá verificar que la exactitud y precisión de dichos instrumentos se encuentra dentro de especificaciones para lo cual el encargado de

calibración realizará las actividades necesarias que nos den dicha certeza, documentando los resultados de las mismas en los certificados correspondientes. Existirán instrumentos que deberán de ser calibrados por el proveedor por lo que se deberá programar que realicen dicha actividad en base al programa de calibración interno de la empresa.

FAT

Pruebas realizadas en fábrica en base a un protocolo elaborado por el proveedor y el usuario del equipo / sistema, esta pruebas son realizadas previa la instalación / implementación del mismo. (8)

SAT

Pruebas realizadas en el sitio (PC, servidor, equipo, área, etc.), en base a un protocolo elaborado por el proveedor y el usuario del equipo / sistema, este protocolo abarca una verificación del funcionamiento de las aplicaciones u herramientas del sistema / equipo y de las observaciones que se hayan realizado durante las pruebas FAT. (8)

Calificación de diseño

Se refiere a obtener evidencia documentada de que el sistema (software y /o hardware) fue diseñado, elaborado y configurado en base a lo especificado en el URS, los planos que se tengan de la instalación y la descripción del sistema, consiste básicamente en una serie de revisiones de las actividades del software y hardware y de documentación de las mismas, las revisiones requieren necesitan considerar todo el ciclo de vida de del diseño y desarrollo de la documentación y establecimiento del diseño del software.

La documentación del diseño se completa con un check-list de toda la documentación brindada por el proveedor, y al menos una copia de los planos y documentos empleados en el diseño del software así como del reporte de pruebas realizado por el proveedor al funcionamiento y aplicaciones del sistema, pruebas técnicas.

Es importante realizar de nuevo una revisión del contrato del proveedor en donde se verificarán los documentos que el proveedor se comprometió a entregar así como las responsabilidades y compromisos que adquirió con el producto.

Calificación de instalación

Una vez que se ha verificado que se cuenta con toda la información referente al diseño esta completa y es correcta se procederá a la siguiente etapa correspondiente a Calificación de instalación (IQ) arranca con la elaboración de un protocolo de calificación en el que serán definidas, en base al plan de validación, el alcance y las actividades a desarrollar. La calificación de instalación tiene como finalidad el proveer evidencia documentada de que la instalación del software y

hardware fue adecuada, se plantearán los comandos que deben de ser verificados en la configuración del sistema y las características de los instrumentos que fueron instalados para el sistema.

Reporte de calificación de instalación

En este reporte se incluirán los resultados de la ejecución del protocolo de calificación de instalación, de preferencia se anexará los reportes de calibración de los instrumentos conectados al sistema e impresiones de la configuración de los comandos (en los casos que esto seas posible) del sistema, como son listas: de Drivers y puntos o herramientas del sistema.

Calificación de operación

Esta actividad requiere primeramente de la elaboración de un protocolo de calificación de operación en el que serán definidas las actividades a desarrollar para proveer evidencia documentada de que el sistema opera adecuadamente. La operación se refiere a lo que el sistema debe de hacer y como debe de hacerlo. Entre las actividades que serán incluidas y descritas en el protocolo se deberá incluir retos a la seguridad y lógica de las acciones y decisiones en el sistema.

“Reporte de calificación de operación”

En este reporte se incluirán los resultados de la ejecución del protocolo de calificación de operación, las observaciones que se hagan sobre los resultados de la calificación y en caso de que el software permita la obtención de reportes impresos, estos deberán ser anexados al resultado de la prueba correspondiente.

“Calificación de desempeño”

Al igual que el la calificación de instalación y operación se requiere de un protocolo en el que sean descritas las actividades a llevar a cabo, estas se realizarán a largo plazo y evaluarán como se comporta el sistema cuando esta siendo empleado por los usuarios y es puesto a prueba en una variada gama de situaciones.

“Reporte de calificación de desempeño”

Este reporte incluirá las observaciones que se realicen al sistema durante el periodo de tiempo establecido y de ser posible se anexarán reportes de tendencia o Audit Trails del mismo.

Audit Trails

Son una serie de registros de eventos de los sistemas computarizados sobre un sistema operativo, aplicación o actividad de usuario, o actividades que el sistema

realice de forma automática por diseño o programación, tienen impacto en diversas aplicaciones de seguridad de los sistemas:

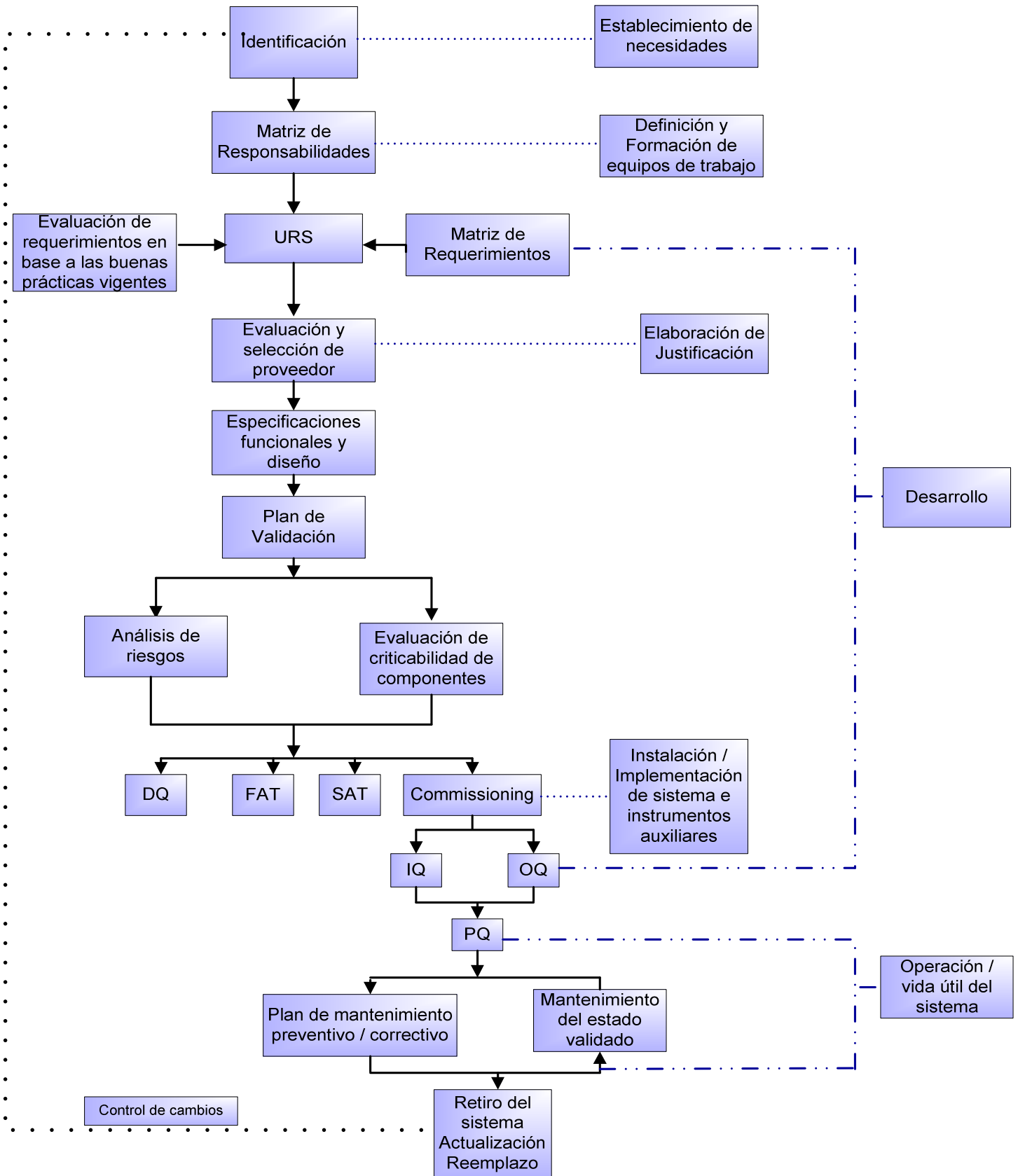
Responsabilidad personal: el usuario deberá de responsabilizarse por cada movimiento que realice en el sistema, tomando en consideración que todos estos serán registrados en el Audit Trail, y comparados contra la política de la empresa.

Seguimiento o reconstrucción de eventos: Después de que se haya presentado algún incidente en el sistema, es posible dar seguimiento o reconstruir los eventos que se hayan suscitado. Con esto es posible cuantificar el daño y localizar en donde se origino el problema.

Monitoreo de problema: Los Audit Trails que se actualizan en tiempo real son una herramienta muy útil pues permiten la detección de fallas como saturación del disco duro empleo de recursos no apropiados del sistema o interrupciones en la red.

Detección de ingreso de usuarios no autorizados: El ingreso de usuarios no autorizados al sistema y herramientas del programa permite definir si la seguridad es la adecuada, así como a darle seguimiento a las actividades que este realizó en el programa.

Antes de iniciar con el uso de un Audit Trail, debe ser analizado con el fin de determinar sus debilidades, su exactitud y evaluar que tan eficiente es para extraer información compleja de los registros cargados a la base de datos del Audit Trail. En base a este análisis se debe determinar el peso que se le dará durante las auditorias del sistema.



IV. Registros electrónicos

Registros electrónicos se refieren a cualquier combinación de textos, gráficos, audio, ilustración, o cualquier información en forma digital que es creada modificada, mantenida, archivada, salvada o distribuida por un sistema computarizado. Los registros electrónicos se definen como aquellos objetos electrónicos que han de ser almacenados de forma continua por la organización o software propietario creadores de los mismos.

No siempre es posible contar con sistemas que cumplan al 100% con el CFR 21 parte 11, por lo tanto es necesario establecer hasta donde se puede y pretende llegar con la validación con el fin de garantizar la confiabilidad sobre los datos y establecer las mejoras necesarias para su cumplimiento. No solo los sistemas nuevos deben de ser validados, todos los sistemas instalados previo al 20 de agosto de 1997 son susceptibles de la legislación por parte del CFR 21 ya que siguen generando registros después de la fecha de legislación.

Esta regulación aplica tanto para los registros almacenados en discos duros y chips de lectura como en PLC y aquellos que se han resguardado en medios duros de almacenamiento como CD, que puedan ser empleados.

Algunos ejemplos de registros electrónicos comunes en la industria farmacéutica:

- Documento maestro de validación
- Registros de capacitación
- Expedientes de producto
- Sistema de control y monitoreo ambiental (condiciones ambientales, conteo de partículas)
- Información de control de proceso
- Certificados o registros de calibración
- Certificados o registros de mantenimiento
- Certificados de análisis químico y/o microbiológico
- Registros de liberación de producto
- Control de documentación (procedimientos, desviaciones, control de cambios)
- Registros de acondicionamiento primario y secundario
- Datos de pruebas clínicas.

Las firmas electrónicas ligadas a sus registros electrónicos que cumplen con el CFR 21 parte 11 son consideradas equivalentes a las firmas que tradicionalmente se elaboraban con bolígrafo y pueden ser usados en lugar de registros en papel, cada empresa es libre de decidir si desea implementarlos en su organización o seguir el sistema tradicional en papel.

Firmas electrónicas, son equivalentes a la firma personal, funciona de acuerdo a los privilegios que ofrece el nivel de acceso a categoría del usuario. Estas firmas permiten que cualquier actividad del usuario

Registros híbridos, son aquellos registros que tienen atributos tanto de registros electrónicos como de registros en papel, definiendo por esto a que puede contener tanto firmas electrónicas como firma elaboradas en papel.

Los beneficios que representa el uso de registros y firmas electrónicas son significativos ya que agilizan la transferencia de datos y el traspaso de información entre usuarios, pero es necesario garantizar la integridad, eficacia y fuerza de los datos obtenidos con el fin de minimizar al máximo los errores del sistema.

Los registros electrónicos se clasifican en 2 sistemas diferentes:

V. Sistemas cerrados

Estos sistemas se clasifican cerrados por que se encuentran totalmente bajo el control del usuario, estos sistemas garantizan la autenticidad e integridad del registro electrónico de la manera más apropiada ya sea mediante procedimientos, lineamientos o controles.

Para garantizar la consistencia del sistema computarizado la información de validación no deberá dejar lugar a duda sobre la consistencia del sistema.

Todo software debe permitir la obtención de registros electrónicos legibles y comprensibles con el fin obtener información auditable. Estos respaldos deben de estar adecuadamente protegidos para mantener su confiabilidad y exactitud.

Control de los sistemas cerrados

Los sistemas cerrados deben de garantizar la integridad de los registros que contienen cada empresa cuenta con lineamientos propios para garantizar la seguridad de los mismos, sin embargo una manera general de plasmarlo es la siguiente:

- Validación
 - Todos los sistemas antes de ser empleados deben de ser validados correctamente, el alcance de la validación para cada componente del mismo deberá ser indicado en el Plan de validación.

- Restringir el acceso a los usuarios:
 - Mediante candados a la configuración del sistema, permitiendo el acceso al sistema únicamente a personal capacitado,
 - Limitando los privilegios de las cuentas de usuario y con ello las capacidades del usuario en el sistema.
 - Únicamente personal capacitado podrá emplear el sistema

- Documentación:
 - Los privilegios de cada cuenta de usuario deberán estar documentados manteniendo la relación de los usuarios dados de alta para la operación del sistema bajo control de cambios, según necesidades.
 - Se deberá mantener registros de entrenamiento o capacitación de cada usuario.
 - Todos los accesos al sistema deberán estar normados por procedimientos, en los que se indique las responsabilidades y alcances para cada usuario.
 - Procedimientos que describan como se maneja la seguridad en el sistema.
 - La actualización y manejo de los passwords deberá estar indicado en un procedimiento normalizado.
 - Contar con un sistema de Audit Trails que permita dar seguimiento a los movimientos del sistema.
 - Cualquier modificación que se realice al sistema se deberá documentar, de manera que las modificaciones sean auditables, una manera es documentar dichas modificaciones mediante un sistema de control de cambios.
 - Control de cambios
 - Registros auditables que se generen de forma automática en el sistema que incluyan hora y fecha de creación, de manera que sea posible monitorear los movimientos de los usuarios en el sistema.
 - Estos registros auditables deberán ser **confiables** e **inviolables**.

- Capacitación:
 - El usuario deberá conocer las responsabilidades y capacidades que tiene en el sistema computarizado tanto para su correcta operación como para mantenerlo en este estado.
 - Todos los usuario deberán ser entrenado las veces que sena necesarias en todas y cada una de las actividades que van a desempeñar en el sistema.
 - El usuario del sistema deberá estar totalmente conciente de lo que implica el uso incorrecto del sistema, y las penalizaciones a las que se hace acreedor en caso de hacer mal uso de las firmas electrónicas.

- Restringir actividades:
 - Al restringir los privilegios se restringe el nivel de acceso del usuario al sistema, pero adicionalmente existen software's que permiten forzar la secuencia de las actividades que no permiten avanzar a las siguientes etapas del proceso sin haber concluido adecuadamente la anterior. Con este tipo de restricciones el sistema disminuye el número de errores que se generen en el sistema.
 - Adicionalmente es recomendable que el software cuente con el uso de verificaciones y autorizaciones mediante el reconocimiento de las firmas electrónicas o passwords, con el fin de garantizar que solo algunos usuarios podrán realizar procesos de liberación o autorización de ejecución de comandos en el sistema, es decir procesos críticos en la secuencia de operación del sistema.

- Seguridad:
 - El sistema deberá de permitir generar respaldos exactos y completos de los registros electrónicos que se generen en el sistema.
 - Estos registros deberán ser mantenidos bajo resguardo por personal autorizado.
 - En caso de sistemas configurables deberá ser posible obtener respaldos de la configuración del sistema con el fin de poder restaurar tanto la configuración como los datos del sistema en caso de desastre.

VI. Control de los sistemas abiertos

Se define a un sistema abierto aquellos que no se encuentran totalmente dentro de control.

Cuando se están empleando sistemas abiertos los usuarios deben de contar con la documentación capaz de garantizar que la creación, transmisión y almacenamiento de los registros electrónicos sean auténticos y no sea posible alterarlos de alguna manera, adicionalmente deberá de poder garantizar que todos los puntos tratados para los sistemas abiertos se cumplan.

Existen programas que permiten la obtención de archivos encriptados de los registros electrónicos para evitar que cuando los usuarios los consulten puedan alterarlos y adicionalmente contar con un sistema de firmas electrónicas que permita que cualquier impresión que se obtenga de los registros electrónicos contenga hora, fecha, y nombre del usuario que generó el archivo. En el dado caso que no se cuente con un sistema de firmas electrónicas se utilizará el sistema de firma manual convencional.

Capítulo III.I

Revisión histórica

NOM-059

En nuestro país las actividades en la industria farmacéutica incluyendo la validación están regidas por la NOM-059 por lo que al realizar un estudio de validación de software es necesario apegarnos a lo escrito en ella. Para poder comprender como se han ido integrando los conceptos de validación en la norma es necesario evaluar como ha ido evolucionando desde la versión de 1993.

NOM-059-SSA1-1993

En la Norma Oficial Mexicana emitida en el año 1998 se incluyó la definición de validación como:

“evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos”

Adicionalmente se incluyó un apartado en él que se establecían las expectativas a cumplir en validación, incluido en el apartado 9 correspondiente a Control de fabricación:

9.11 Validación

9.11.1 Los procesos de producción deben ser validados en base a protocolos que tomen en cuenta los aspectos de:

9.11.2 Personal, áreas materias primas equipo y sistema generales. El grado y alcance del trabajo de validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.

9.11.3 Los métodos analíticos deben ser validados de acuerdo con lo establecido en el apartado 9.12 “control de laboratorio analítico”.

9.11.4 Los sistemas críticos y equipos producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo con protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción e instalación.

9.11.5 La documentación relativa a los estudios de validación debe de estar completa, ordenada y disponible.

9.11.6 Debe existir un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso, método o sistema.

9.11.7 Los procesos deben ser objeto de re-validación en base en base a políticas que establezca la empresa, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

En estos puntos aun no se incluía la validación de sistemas computarizados sin embargo en la parte de concordancias con normas internacionales y mexicanas se incluye al CFR titulo 21 de 1996 pero únicamente en su parte 58.

PROY-NOM-059-SSA1-2003

La norma emitida en el año 1998 fue revisada 5 años después y en esta revisión se incluyeron nuevos conceptos que en conjunto permiten dar mayor dirección a los trabajos de validación, encontrando lo siguiente:

- **Análisis de riesgos:** Método para evaluar y caracterizar los parámetros críticos de la funcionalidad de un equipo o proceso.
- **Plan Maestro de Validación:** Documento que especifica la información para la validación de la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.
- **Validación:** Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

Debido a la fuerza que tomó la validación se vio la necesidad de brindar un apartado especial a validación que incluía lo siguiente:

14. Validación

14.1 Política

En donde se especifica que todas las empresas que fabrican productos farmacéuticos deben de comprobar el control de los aspectos críticos de sus operaciones.

“Se deberá emplear el enfoque del análisis de riesgos para este fin.

Además se indica que todas las instalaciones, sistemas críticos y computarizados que impacten a la calidad del producto deben estar calificados y los métodos de limpieza y analíticos deben de estar validados al inicio de la operación y terminados antes de la liberación del producto.”

En este apartado se especifica que las actividades de validación deberán ser conducidas de acuerdo a lo indicado en un PMV este abarcará los procesos productivos y de acondicionamiento, métodos de limpieza equipos relacionados, programas y aplicaciones computacionales que impactan la calidad del producto los sistemas críticos. Indicando vigencia, alcance y objetivos de la validación.

Adicionalmente en el apartado 14.8 se hace referencia a los sistemas computacionales, especificando lo siguiente:

14.8.1 Sistemas computacionales:

14.8.1 Deben validarse los sistemas y aplicaciones computacionales relacionadas con:

14.8.1.1 Transferencia de materiales y producto.

14.8.1.2 Disposición de materiales y producto.

14.8.1.3 Control de procesos y análisis.

14.8.1.4 Control de sistemas críticos.

Sin embargo en estos puntos no se menciona en ningún momento la parte de los registros electrónicos, firmas electrónicas y su control.

En el apartado de bibliografía se incluyen con referencias al CFR 2001 título 21 partes 58, 210, 211 y 820 así como al GAMP en su versión de 2001.

NOM-059-SSA1-2006

En la versión final de la norma cuya solicitud de emisión en el Diario Oficial de la Federación fue realizada en el año 2006 por parte de Juan Antonio García Villa presidente del comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, se incluyeron las definiciones del proyecto de norma sin embargo se agregaron algunas definiciones extra referentes a validación incluyendo el concepto de sistema computarizado.

- **Análisis de Riesgos:** método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos, o calidad de insumos y producto.
- **Firma electrónica:** a la recopilación de datos de computadora de cualquier símbolo o serie de símbolos ejecutados, adoptados, y certificados, para que sea, legalmente equivalente a su firma de manuscrito.
- **Definiendo como firma en manuscrito como:**
Nombre escrito o marca legal de un manuscrito individual hecho por la persona y ejecutado o adoptado con la intención de autenticar un escrito en una forma permanente.
- **Plan Maestro de Validación:** documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para

cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.

- Registro electrónico: conjunto de información que incluye datos electrónicos (texto, numéricos, gráfico) que es creado, modificado, mantenido, archivado, restaurado o transmitido a través de un sistema computarizado.
- Sistema computarizado: cualquier equipo, proceso, u operación que tenga acoplada una o mas computadoras y un software asociado o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones.
- Validación: evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

Conservando el apartado 14 cuyo contenido se indica a continuación:

14. Validación:

En el apartado 14.1 se indica el alcance que por norma tiene la validación.

14.2 Planeación de validación:

14.2.1 Las actividades de validación deben estar integradas en el PMV

14.2.2 El PMV debe contener los datos de por lo menos lo siguiente:

14.2.2.1 Política de Validación.

14.2.2.2 Estructura organizacional para las actividades de validación

14.2.2.3 Resumen de las instalaciones, sistemas, equipos y procesos a validar.

14.2.2.4 Formato a usarse para protocolos y reportes.

14.2.2.5 Planeación y programación.

14.2.2.6 Control de Cambios

14.2.2.7 Referencia a documentos existentes.

Incluyendo en este plan maestro de validación a los sistemas computarizados en el punto 14.2.2.3.

14.2.3 El PMV debe contener:

14.2.3.1 Proveedores

14.2.3.2 Métodos analíticos

14.2.3.3 Sistemas computacionales que impactan la calidad de los productos.

14.2.3.4 Sistemas críticos.

14.2.3.5 Calificación de equipos de producción, empaque y acondicionamiento.

14.2.3.6 Procesos y métodos de limpieza

14.2.3.7 Procesos de producción (Incluyendo otros procesos como por ejemplo la esterilización en el caso de productos estériles)

14.2.3.8 Procesos e empaque primario y acondicionamiento.

En el punto 14.2.4 Se define que el PMV deberá indicar vigencia alcance, objetivos y mantenimiento del estado validado.

En el apartado 14.3 se refiere a la documentación de validación que puntualiza la necesidad de realizar las calificaciones y validaciones a través de protocolos y de plasmar los resultados en un reporte que deberá hacer referencia cruzada al protocolo previamente elaborado.

En el punto 14.4 Calificación

En este apartado se define el significado de la calificación de instalación operación y desempeño así como la calificación de diseño.

En el punto 14.5 se refiere a la Validación de métodos analíticos: indicando que todos los métodos no farmacopeicos deberán de ser validados, y los puntos a cubrir durante dicha validación.

Punto 14.6 Validación de sistemas computacionales

En el punto 14.6.1 se indica que deberán validarse todos los sistemas y aplicaciones computacionales relacionados con la transferencia y disposición de insumos y productos, control de procesos análisis y sistemas críticos.

En el punto 14.6.3 se excluye a todo documento que se encuentre en papel y haya sido transmitido vía electrónica, siempre y cuando dicho documento no sea empleado en la toma de decisiones o en actividades reguladas.

El punto 14.6.4 se refiere a las firmas electrónicas, Definiéndolas como los documentos y registros que son creados, modificados, mantenidos, archivados, recuperados, y/o transmitidos a través de sistemas electrónicos. Que deberán ser mantenidas bajo control mediante procedimientos y controles diseñados para asegurar la autenticidad e integridad y en caso de ser necesaria la confidencialidad de los mismos.

Los sistemas deberán de ser validados para garantizar que son exactos, confiables, funcionales, y que permite diferenciar cuando los registros han sido alterados y cuando se mantienen íntegros.

Los sistemas deberán garantizar la posibilidad de obtener copias fieles de los registros que contenga, genere o mantenga. Así como un sistema de restauración durante el periodo que estos se conserven.

El personal encargado de la operación del sistema deberá contar con la capacitación necesaria para llevar a cabo las tareas que le han sido designadas.

Se deberá contar con un sistema de auditorias de rastreo por computadora para registrar en forma independiente el acceso al sistema por parte de los usuarios y las actividades en las que estos editen, creen o borren registros electrónicos.

Se incluye un apartado que indica que es necesario realizar cotejos operacionales para garantizar que los usuarios autorizados están ejecutando los pasos definidos para la operación del sistema en la secuencia establecida.

En el apartado 14.6.4.3 se trata lo referente a las firmas electrónicas. Las firmas deberán de estar asociadas al nombre en letra de molde de la persona a la que pertenece, acompañando a dicha firma la hora, fecha de ejecución y una justificación de la acción que se esta realizando. Las firmas electrónicas serán personales e intransferibles. Cada firma electrónica deberá ser certificada en papel con la firma equivalente en manuscrito.

En el apartado 14.6.4.3.4 se trata lo referente a las firmas no biométricas, indicando que se deberá contar con al menos un código de identificación elementos que deberán ser utilizados para el acceso al sistema, para los ingresos posteriores en la misma sesión se podrá utilizar solo uno de ellos.

El uso de las firmas electrónicas basadas en códigos y contraseñas requiere de seguridad que se especifica en el punto 14.6.4.3.5:

Los usuarios deberán contar con sistemas que permitan que no se repitan las combinaciones de código y contraseña con la de ningún otro usuario, se deberá dar seguimiento a la emisión de dichas combinaciones periódicamente.

Los sistemas que lleven o emitan contraseñas y códigos deberán contar con un plan de emergencia en caso de robo, extravío o daño, que

proteja a los usuarios y permita la emisión de nuevas contraseñas, así como la realización de pruebas periódicas que permitan garantizar la integridad de estos sistemas.

Se deberá contar con mecanismos que protejan las actividades realizadas del uso indebido de contraseñas o códigos de identificación.

Especificando en el apartado 14.6.4.3.5.6 que las firmas electrónicas y/o en manuscrito, incluidas o ejecutadas en los registros electrónicos serán vinculadas de manera tal que no puedan ser alteradas, eliminadas o empleadas indebidamente para falsificar un registro electrónico de un modo ordinario.

Con esta revisión a la evolución de la norma podemos comprobar la importancia que han cobrado los sistemas computarizados en el control de la fabricación de los productos farmacéuticos.

Capítulo IV

Validación de Hojas de Cálculo

Registros electrónicos

Los registros electrónicos, firmas electrónicas, y firmas ejecutadas en los registros electrónicos requieren ser equivalentes a aquellos que tradicionalmente se realizaban con bolígrafo, no siempre es posible contar con sistemas que cumplan al 100% con el CFR 21 parte 11, por lo tanto es necesario establecer hasta donde se puede y pretende llegar con la validación con el fin de garantizar la confiabilidad sobre los datos y establecer las mejoras necesarias para su cumplimiento.

Esta regulación aplica tanto para los registros generados almacenados en discos duros y chips de lectura o PLC como aquellos que se han resguardado en medios duros de almacenamiento como CD, que puedan ser empleados.

Los beneficios que representa el uso de registros y firmas electrónicas son significativos ya que agilizan la transferencia de datos y el traspaso de información entre usuarios, pero es necesario garantizar la integridad, eficacia y fuerza de los datos obtenidos con el fin de minimizar al máximo los errores del sistema.

Antes de la aplicación de cualquier sistema computacional, se deben tratar los siguientes requerimientos:

Análisis de riesgos de las GMP
Especificaciones de diseño
Pruebas formales de aceptación
Personal calificado y capacitado

Hojas de cálculo

Las hojas de cálculo son definidas como plantillas usadas para obtener datos o valores a través de cálculos lógicos.

Las hojas de cálculo pueden ser clasificadas como:

- **Multi-usuario** diseñadas a partir de hojas limpias o de formatos existentes ya validados, podrán contener uno o varios de los siguiente elementos según necesidades: macros, códigos de color de entrada, instrucciones de operación, este tipo de hojas de calculo requieren documentación de validación seguridad a tres niveles celdas, hoja de cálculo, libro de trabajo.
- **Un solo usuario** al tratarse de hojas de calculo diseñadas para un solo usuario no es necesario incluir un código de colores, macros, protección de celdas o instrucciones que indiquen que hacer en cada celda, debido a que el desarrollador conoce la forma de identificar y localizar las formulas, así como las celdas en las cuales se cargan los datos.
Ambos tipo de hojas de cálculo pueden ser diseñadas a partir de hojas de cálculo ya existentes que hayan sido validadas y adecuadamente protegidas para mantener el estado validado de las mismas.

Hojas de calculo Multi-usuario

El uso de las hojas de cálculo en la industria farmacéutica se ha generalizado debido a las ventajas que su uso implica:

- Se desarrollan en las herramientas básicas con las que cuenta cualquier computadora (Office, OpenOffice, Lotus).
- Su desarrollo no implica una inversión para la empresa
- Pueden ser desarrolladas específicamente para cumplir una necesidad individual de los usuarios o de la empresa.
- Cuenta con sistemas de seguridad ya incluidos en la configuración de Office.

Sin embargo al igual que cualquier software empleado o involucrado en la calidad de los productos farmacéuticos su uso se encuentra regulado como el del resto del software con el que cuente el negocio. Es decir debe de cubrir los aspectos más importantes de la regulación vigente.

Esta regulación abarca los siguientes puntos:

- La hoja de cálculo deberá estar protegida contra cualquier modificación.
- La carpeta fuente donde se encuentra la hoja de cálculo deberá ubicarse en un servidor.
- En caso de generar o adquirir datos crudos deberá cumplir con la regulación que aplique para resguardar dicha información.

En el presente trabajo se abordará la validación de hojas de cálculo ideales que cumplan con todos los aspectos a evaluar por la regulación vigente.


Capítulo IV.I

Formato: Protocolo de validación de hojas de cálculo

Multi-usuario

Hoja de aprobaciones:

La hoja de aprobaciones va al inicio del documento avala que los usuarios revisaron y aprobaron la información y pruebas contenidas en el documento, deberá contener alguno o todos los elementos ejemplificados a continuación:

| | | | | |
|-------------------|----------|-----------|---|---|
| Protocolo: | 111.11.1 | Revisión: | A |  |
| Fecha de emisión: | | | | |
| Autor: | | | | |
| Revisión | | | | |

Título: Protocolo de Validación de hojas de cálculo multiusuario

| Revisó: | Firma / fecha |
|--|---------------|
| Nombre Apellido Apellido / Jefe(a) directo(a) | |
| Nombre Apellido Apellido / Jefe(a) de Validación | |
| Nombre Apellido Apellido / Jefe(a) de Producción | |
| Nombre Apellido Apellido / Jefe(a) de Aseguramiento de Calidad | |
| Nombre Apellido Apellido / Jefe(a) de Ingeniería y Mantenimiento | |

| Aprobó: | Firma / fecha |
|---|---------------|
| Nombre Apellido Apellido / Gerente(a) de sistemas de calidad | |
| Nombre Apellido Apellido / Gerente(a) de producción | |
| Nombre Apellido Apellido / Gerente(a) de ingeniería y mantenimiento | |
| Nombre Apellido Apellido / Dirección de Operaciones | |
| Nombre Apellido Apellido / Responsable sanitario | / 11 NOV 2006 |

A continuación se propone un formato de protocolo para la validación de hojas cálculo.

I. Antecedentes

Las hojas de cálculo se emplean en la emisión de certificados de calibración en el control de procesos en la estadística que permite evaluar el comportamiento de los equipos de fabricación e instrumentos en los mismos.

Adicionalmente se emplean en el procesamiento de datos analíticos para la liberación de granel y producto terminado en los Laboratorios de Control de Calidad.

II. Alcance

Las hojas de cálculo multiusuario cuentan con las siguientes características:

- Debido a su diseño son hojas empleadas por más de un usuario
- La ubicación de la hoja de cálculo permite su fácil distribución a los usuarios a través de la red lo que garantiza la integridad del contenido y operaciones relacionadas.
- El formato de la hoja de cálculo permite que cualquier usuario, que así lo requiera, pueda utilizar la misma plantilla sin necesidad de consultar ninguna otra fuente de información para ingresar los datos.
- La seguridad de la hoja de cálculo evita que sea modificada sin autorización lo que afectaría los resultados obtenidos por otros usuarios a partir de la misma plantilla.
- Se deberá realizar una verificación periódica a la plantilla una vez validada, la periodicidad deberá ser establecida de acuerdo a las políticas internas de la empresa en cuestión.

Las hojas de cálculo a ser validadas son aquellas que se encuentren relacionadas de manera directa con la calidad del producto es decir aquellas cuyos resultados son considerados en la toma de decisiones sobre con la calidad del producto. A continuación se mencionan ejemplos de hojas de cálculo que requieren ser validadas, siendo esta lista enunciativa y no limitativa:

- Laboratorio de control de calidad para las siguientes actividades:
 - Procesamiento de datos provenientes de análisis químicos para liberación de producto:
 - Cuantificación de residuos (Validación de limpieza, liberación de áreas)
 - Determinación de uniformidad de contenido
 - Procesamiento de datos de conteos microbiológicos en:
 - Materia prima
 - Granel
 - Producto terminado
 - Áreas limpias y estériles
 - Emisión de certificados de calidad de producto.
- Calibración:
 - Evaluaciones estadísticas de resultados provenientes de calibración de instrumentos de medición.
 - Emisión de certificados de calibración.
- Validación:
 - Análisis estadísticos de resultados obtenidos durante la calificación de equipos o la validación de procesos.
 - Emisión de certificados de calificación de equipos o de validación de procesos.

Para cada hoja de cálculo se evaluará que se desempeñen consistentemente los siguientes elementos:

- Servidor o estación de trabajo donde se encuentra el documento maestro o plantilla.
- Red que distribuye la información (en caso de emplearse).
- Estaciones de trabajo desde las cuales se consultan las hojas de calculo.
- Ejecución de formulas en la hoja de calculo.
- Registro de uso de hoja de cálculo.

III. Justificación de las pruebas a desarrollar

| Determinación | Requerimiento | | Justificación |
|---------------------------|---------------|----------------------------|---|
| | CFR 21 | Especificaciones de diseño | |
| Información general | √ | √ | Garantiza que la información contenida en la hoja de cálculo puede ser restaurada en caso perdida de la información del disco duro. Permite a los usuarios verificar la vigencia de la hoja y datos generales de la misma. |
| Instrucciones de uso | √ | √ | Información necesaria para garantizar que la hoja de calculo siempre será empleada de acuerdo a como fue diseñada. |
| Verificación de formulas | √ | √ | Registrar los cálculos lógicos a partir de los cuales se obtienen los resultados en la hoja de cálculo esta prueba permite establecer y plasmar las relaciones que existen entre las diferentes formulas y como es que los usuarios obtienen los datos. |
| Funcionamiento de la hoja | √ | √ | Pruebas que retan la operación de la hoja de cálculo, da consistencia a los resultados obtenidos a partir de la hoja de cálculo. |
| Pruebas de reto | √ | √ | Permite verificar que la hoja de calculo es capaz de detectar valores erráticos, adicionalmente permite establecer cuales son los mensajes de error obtenidos a partir de la hoja de calculo. |

IV. Pruebas a desarrollar:

1. Verificación de información general: esta prueba comprueba la identidad e información general relacionada con la hoja de cálculo.
 - 1.1 Se verificará que exista una copia del documento maestro de la hoja de cálculo resguardada documentando ubicación y responsable del resguardo (de acuerdo a políticas internas).
 - 1.2 En caso de no existir una copia maestra de la hoja de cálculo se deberá elaborar una, esta copia será resguardada por el departamento responsable de llevar a cabo la calificación de la hoja de cálculo.
 - 1.3 Verificar que la siguiente información se encuentre en la hoja de calculo:
 - 1.3.1 Titulo de la hoja de cálculo. Que permite diferenciarla del resto de las hojas.
 - 1.3.2 Autor de la hoja de cálculo, posición en la empresa y departamento. Correspondiente a los datos generales de la persona que desarrollo la hoja y la responsable de su contenido.
 - 1.3.3 Versión, año, fecha de emisión. Con estos datos se conoce la ficha técnica de la hoja de cálculo.
 - 1.3.4 Datos generales de la empresa. Con lo cual se identifica a la empresa dueña de la plantilla desarrollada.
 - 1.3.5 Objetivo de la hoja de cálculo. Que permite saber a profundidad para que se utiliza la hoja de cálculo.

Criterios de aceptación:

- La hoja de cálculo cuenta con los datos generales que permiten su identificación y rastreabilidad.
- Los datos se encuentran ubicados en un lugar visible o en una hoja de presentación perteneciente al libro de trabajo del documento con extensión .xls.
- Todos los datos solicitados se registran en el anexo A.

2. Instrucciones de uso:

- 2.1 Registrar los nombres o códigos con los cuales están registrados los diferentes libros de las hojas de calculo
- 2.2 Verificar que la hoja de cálculo contenga un código de colores con especificaciones incluido en la presentación de la hoja. Este punto es opcional dependiendo del formato de la hoja de cálculo, en caso de no

contar con un código de colores la hoja deberá contar con especificaciones de uso.

2.3 Verificar que la hoja de cálculo contenga una guía de los pasos a seguir para su correcto uso.

2.4 Verificar que la información contenida en la hoja de calculo sea lo suficientemente clara para su uso. La manera de verificar esto es seguir las instrucciones en la hoja, verificando que estas sean lo suficientemente claras y permitan localizar rápidamente las celdas en donde se ingresan los datos y los pasos a seguir para lo mismo (no es necesario ingresar datos en la hoja de cálculo ya que esto se verificará en pruebas a seguir).

Criterios de aceptación:

- La información contenida en la hoja de cálculo es suficiente para garantizar que los usuarios que la empleen por primera vez puedan obtener resultados sin necesidad de consultar ninguna otra fuente de información.
- Todos los datos solicitados se registran en el anexo B.

3. Formulas integradas en la hoja de calculo:

3.1 Se realizará la desprotección de la hoja de cálculo y de las bases de datos relacionadas.

3.2 Se registrará la información o formulas contenidas en cada una de las celdas activas en las hojas de cálculo que componen el libro de trabajo en el anexo C.

3.3 Indicar para cada caso si la celda se encuentra oculta o no.

3.4 Regresar la hoja a su estado inicial

Criterios de aceptación:

- Las celdas y bases de datos se desprotegen para la prueba.
- Todas las formulas de la hoja de calculo, se encuentran registrados en el anexo C.
- Se cuenta con relación de las formulas y vínculos incluidos en la hoja de cálculo.

4. Pruebas de funcionamiento de la hoja de calculo

- 4.1 Definir un formato con datos cuyos valores se encuentren dentro de los definidos como reales.
- 4.2 A partir de estos datos y de las formulas en las hojas de calculo
- 4.3 Ingresar los valores en la hoja de cálculo y verificar que los resultados obtenidos por la hoja de cálculo correspondan a los valores calculados y registrados en el anexo D.
- 4.4 Realizar este procedimiento por triplicado definiendo para cada vez un formato de valores diferente.

Criterios de aceptación:

- En base a los limites permitidos para ingresar en la hoja de calculo se definen tres formatos diferentes cuyos resultados fueron calculados a mano en base al registro de las formulas obtenido en el punto 3.
 - Para cada grupo se calculará a mano el valor esperado como resultado de las operaciones ejecutadas por la hoja de cálculo.
 - Los valores obtenidos a partir del cálculo a mano y la hoja de cálculo no deberán presentar una diferencia mayor a la que se obtiene por el redondeo de valores.
 - Toda la información se encuentra registrada adecuadamente en el anexo D.
5. Pruebas de estrés o reto y verificación de alarmas. Se verificará que la hoja pueda indicar al usuario cuando a ingresado valores erróneos o incoherentes y la manera en la que lo hace.
 - 5.1 Definir un formato de valores erráticos o incoherentes; es posible definir valores alfanuméricos o negativos (en caso de que la hoja no requiera que este tipo de valores sean ingresados).
 - 5.2 Ingresar dichos valores en la hoja de cálculo y verificar que la hoja emita mensajes de error en cada caso.
 - 5.3 En caso de tratarse de hojas de cálculo en las que sea necesario ingresar más de un valor se retará cada una de las celdas registrando el valor obtenido en cada caso.
 - 5.4 El reto será realizado por triplicado.

Criterios de aceptación:

- Se cuenta con tres formatos diferentes de reto definidos con valores alfa-numéricos o negativos.
- La hoja de cálculo indica al usuario cuando los valores ingresados u obtenidos del cálculo ejecutado son ilógicos, enviando mensajes de error.
- Se registran las alarmas y mensajes de error obtenidos por la hoja en el anexo E.

Anexo A

| Requerimiento | Resultado | Cumple con el criterio de aceptación | |
|--------------------------------|-----------|--------------------------------------|----|
| | | Sí | No |
| Titulo | | | |
| Autor | | | |
| Puesto | | | |
| Departamento. | | | |
| Versión | | | |
| Año | | | |
| Fecha de emisión. | | | |
| Nombre de la empresa | | | |
| Objetivo de la hoja de cálculo | | | |

Observaciones:

Realizó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Verificó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Anexo B

En la siguiente tabla se deberán registrar los nombres de los diferentes libros que conforman a la hoja de cálculo

| Requerimiento | Actual | | Cumple con el criterio de aceptación | |
|--|--------|--|--------------------------------------|----|
| | Nombre | | Sí | No |
| Datos de los libros que conforman la hoja de calculo | 1 | | | |
| | 2 | | | |
| | 3 | | | |
| | 4 | | | |
| | 5 | | | |
| | 6 | | | |
| | 7 | | | |

En la siguiente tabla se deberán registrar todos los colores empleados en la hoja de cálculo, en que celdas es empelado y su función o definición.

| Color | | Celdas | Definición / uso |
|-------|--|--------|------------------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |
| 5 | | | |
| 6 | | | |
| 7 | | | |

Registrar los resultados obtenidos de la verificación en el siguiente Check-list

| Requerimiento | | Cumple con el criterio de aceptación | |
|---------------|--|--------------------------------------|----|
| | | Sí | No |
| 1 | La hoja de calculo cuenta con instrucciones de uso | | |
| 2 | Leer y seguir las instrucciones de uso contenidas en la hoja de cálculo. | | |
| 3 | Las instrucciones indican la celda (color) o libro al cual dirigirse. | | |
| 4 | Las instrucciones especifican las unidades y/o rangos de valores a incluir en las celdas. | | |
| 5 | En caso de que las instrucciones no se encuentren concentradas en una guía son de fácil acceso para los usuarios que emplean la hoja de cálculo. | | |
| 6 | La celda envía mensajes de error cuando los valores ingresados no tienen el rango indicado para el cálculo. | | |

Observaciones:

Realizó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Verificó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Anexo C

Realizar las actividades indicadas en el check-list y registrar la información que se solicita:

| Requerimiento | | Cumple con el criterio de aceptación | |
|---------------|---|--------------------------------------|----|
| | | Sí | No |
| 1 | Realizar la desprotección de la hoja de cálculo | | |
| 2 | Anexar la información en el formato C.1 | | |
| 3 | Restaurar la protección en la hoja de calculo | | |

Observaciones:

Realizó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Verificó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Anexo C.1

1. Anexar una impresión de la hoja de cálculo original.
2. Anexar una impresión de la hoja de cálculo indicando las celdas que se encuentran protegidas.
 - 2.1 Esta impresión también indicar las celdas que no cuentan con protección o candados es decir que están desprotegidas.
3. Anexar un registro de vínculos con las formulas de la hoja de cálculo, los vínculos deberán ser indicados en cada celda.

Observaciones:

Realizó: _____ Fecha: _____
(Nombre / Firma)

Verificó: _____ Fecha: _____
(Nombre / Firma)

Anexo D

1. En el formato ubicado en el anexo D.1 definir una serie de valores a ingresar en la hoja de cálculo, estos valores deberán concordar con los valores que usualmente son ingresados en la hoja de cálculo por los usuarios o los valores para los cuales fueron diseñados.
2. Tomando como referencia los cálculos de la hoja obtener los resultados esperados de la misma, estos cálculos deberán ser realizados a mano y verificados los resultados se irán registrando en el anexo D.2.
3. Repetir esta actividad otras dos ocasiones más con valores diferentes cada ocasión.

Observaciones:

Realizó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Verificó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Anexo E

1. En el formato ubicado en el anexo E.1 definir una serie de valores a ingresar en la hoja de cálculo, estos valores deberán ser valores erráticos o incoherentes como valores alfanuméricos.
2. Repetir esta actividad otras dos ocasiones más con valores diferentes cada ocasión.
3. Ingresar estos valores en la hoja de cálculo verificando los resultados obtenidos cada vez, registrando los resultados o mensajes obtenidos en cada caso en el formato E.2.

Observaciones:

Realizó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Verificó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Anexo E.1

| Celda | Valor | Celda | Valor |
|-------|-------|-------|-------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Realizó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Verificó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

A continuación se incluyen las impresiones que deberán anexarse al reporte de validación de esta hoja de cálculo.

Impresión de formato original de hoja de calculo Multi-Usuario.

Nombre de la hoja: Introducción.

**FACULTAD
DE
QUIMICA**

Facultad de Química

Título: Análisis de Sulfato Ferroso tabletas

Autor: Q.F.B. Karina Mendoza Guijosa

Puesto: Químico de Validación de software

Versión: 2.0

Año: 2006

Objetivo: La presente hoja de calculo contiene los cálculos necesarios para el reporte de los resultados analíticos correspondientes al uniformidad de dosis, y valoración y desintegración. En la ultima hoja se anexa el formato para emitir el certificado analítico de calidad.






Elaboración: 20 JULIO 2004

Control de cambios: II-111-2006

Fecha de emisión: 17 NOV 2006

Nombre de la hoja: Instrucciones de uso.

1. Ingresar en las celdas de color gris los datos correspondientes a número de lote nombre del analista y la fecha en la que se realizó el análisis.
2. Ingresar en las celdas de color amarillo la concentración del sulfato cérico, con este valor se determina la cantidad real titulada durante la valoración.
3. Peso de 20 tabletas de sulfato ferroso. En la celda color azul es necesario ingresar el peso obtenido a partir de 20 tabletas este peso se divide entre 20 y permite la obtención del peso promedio de las tabletas.
4. En la celda de color rojo se ingresa el peso de muestra para valoración equivalente a 100 mg de hierro. Permite determinar la cantidad de fierro valorada. Por cada ml de sulfato cérico 0,1N se valoran 5.5847 mg de hierro.
5. Ingresar en la celda de color verde se ingresa el volumen de sulfato cerico empleado hasta vire en la muestra.
6. En la hoja de cálculo llamada certificado se emitiran los resultados obtenidos a partir de este análisis indicando adicionalmente si el dictamen de dicho analisis es "aprobado" o "rechazado".
7. Imprimir las hojas de nombre certificados.

| | |
|---|---|
|  | Datos de producto y analista |
|  | Concentración del sulfato cérico empleado para la titulación. |
|  | Peso de las 20 tabletas empleadas para el análisis. |
|  | Peso de las muestras para análisis. |
|  | Volúmen de valoración. |

Nombre de la hoja: Uniformidad de dosis

Nombre del producto: **Anemiosan**
Lote: **11111A**

Analista: **K. Mendoza**
Fecha de análisis: **11-Nov-06**

Uniformidad de dosis

Método Farmacopeico Numero: MGA-0299

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2006

| | | | |
|------------------------------|----------------|---------------------------|------------------|
| Concentración sulfato cérico | 0.098 N | Peso de 20 tabletas | 8551 mg |
| Número de análisis: | 165522 | Peso promedio por tableta | 427.55 mg |

Peso de muestra equivalente a 100mg de hierro, volumen gastado durante la titulación

| | Peso de muestra | | Volumen gastado |
|----|-----------------|--|-----------------|
| 1 | 209.5 mg | | 17.5 mL |
| 2 | 208.6 mg | | 17.2 mL |
| 3 | 207.6 mg | | 16.9 mL |
| 4 | 211.1 mg | | 17.9 mL |
| 5 | 212.0 mg | | 18.1 mL |
| 6 | 209.9 mg | | 17.6 mL |
| 7 | 213.0 mg | | 18.9 mL |
| 8 | 211.0 mg | | 17.9 mL |
| 9 | 211.0 mg | | 18.0 mL |
| 10 | 205.9 mg | | 15.9 mL |

Ajuste por potencia, gasto de sulfato cerico 0.1N.

| | |
|----|-----------|
| 1 | 17.150 mL |
| 2 | 16.856 mL |
| 3 | 16.562 mL |
| 4 | 17.542 mL |
| 5 | 17.738 mL |
| 6 | 17.248 mL |
| 7 | 18.522 mL |
| 8 | 17.542 mL |
| 9 | 17.640 mL |
| 10 | 15.582 mL |

Determinación de mg de Fe por muestra, la correspondencia es que por cada mL de sulfato cerico 0.1N se titulan 5,5847 mg

| | |
|----|---------------------|
| 1 | 95.78 mg / muestra |
| 2 | 94.14 mg / muestra |
| 3 | 92.49 mg / muestra |
| 4 | 97.97 mg / muestra |
| 5 | 99.06 mg / muestra |
| 6 | 96.32 mg / muestra |
| 7 | 103.44 mg / muestra |
| 8 | 97.97 mg / muestra |
| 9 | 98.51 mg / muestra |
| 10 | 87.02 mg / muestra |

mg de hierro por tableta, y determinación de uniformidad de contenido

| | | |
|----|---------------|----------|
| 1 | 195.46 mg/tab | 97.73 % |
| 2 | 192.94 mg/tab | 96.47 % |
| 3 | 190.49 mg/tab | 95.25 % |
| 4 | 198.42 mg/tab | 99.21 % |
| 5 | 199.78 mg/tab | 99.89 % |
| 6 | 196.22 mg/tab | 98.11 % |
| 7 | 207.63 mg/tab | 103.82 % |
| 8 | 198.53 mg/tab | 99.26 % |
| 9 | 199.59 mg/tab | 99.80 % |
| 10 | 180.70 mg/tab | 90.35 % |

Promedio = 195.98
DE = 7.06
DER = 3.60

Promedio = 97.99
DE = 3.53
DER = 3.60

Nombre de la hoja: Contenido.

Nombre del producto:
Lote:

Anemiosan
11111A

Analista:
Fecha de análisis:

K. Mendoza
11-Nov-06

Contenido de Hierro

Método Farmacopeico Numero: N.A.

Farmacopea de los Estados unidos Mexicanos 2006

Concentración
sulfato cérico
Número de análisis:

0.098 N
165522

Peso de 20
tabletas
Peso promedio
por tableta

8551 mg
427.55 mg

Peso de muestra equivalente a 100 mg de Hierro

209.5 mg 17.5 mL

Ajuste por potencia, gasto de sulfato cérico 0,1 N

17.150 mL

Determinación de mg de Fe por muestra, la correspondencia es que por cada mL de sulfato cerico 0.1N se titulan 5,5847 mg

97.73 mg / muestra

mg de hierro por tableta, y determinación de uniformidad de contenido

199.45 mg/tab

99.73 %

Nombre de la hoja: Desintegración

Nombre del producto: Anemiosan
Lote: 11111A

Analista: K. Mendoza
Fecha de análisis: 11-Nov-06

Desintegración

Método Farmacopeico Numero: MGA0261

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2006

| Muestra | Tiempo | |
|---------|--------|-----|
| 1 | 2.6 | min |
| 2 | 2.8 | min |
| 3 | 2.7 | min |
| 4 | 2.5 | min |
| 5 | 2.3 | min |
| 6 | 2.2 | min |

Promedio = min

Nombre de la hoja: Certificado

**FACULTAD
DE
QUIMICA**

Facultad de Química

Producto: Anemiosan
Lote: 11111A

| | | |
|--------------------------|--------|--------|
| Uniformidad de contenido | 97.99 | % |
| Contenido | 199.45 | mg/tab |
| Desintegración | 2.58 | min |

Aprobado

Rechazado

Elaboró: K. Mendoza _____

Revisó: S. Alpizar _____

Impresión de formulas en la hoja de cálculo Multi-Usuario

Nombre de la hoja: Uniformidad de dosis.

Nombre del producto: Anemiosan Analista: K. Mendoza
 Lote: 11111A Fecha de análisis: 11-Nov-06

Uniformidad de dosis

Método Farmacopeico Numero: MGA-0299

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2006

| | | | | | |
|------------------------------|--------|---|---------------------------|---------|----|
| Concentración sulfato cérico | 0.098 | N | Peso de 20 tabletas | 8551 | mg |
| Número de análisis: | 165522 | | Peso promedio por tableta | =E15/20 | mg |

Peso de muestra equivalente a 100mg de fierro, volumen gastado durante la titulación

| | Peso de muestra | | Volumen gastado | |
|----|-----------------|----|-----------------|----|
| 1 | 209.5 | mg | 17.5 | mL |
| 2 | 208.6 | mg | 17.2 | mL |
| 3 | 207.6 | mg | 16.9 | mL |
| 4 | 211.1 | mg | 17.9 | mL |
| 5 | 212.0 | mg | 18.1 | mL |
| 6 | 209.9 | mg | 17.6 | mL |
| 7 | 213.0 | mg | 18.9 | mL |
| 8 | 211.0 | mg | 17.9 | mL |
| 9 | 211.0 | mg | 18.0 | mL |
| 10 | 205.9 | mg | 15.9 | mL |

Ajuste por potencia, gasto de sulfato cerico 0.1N.

| | | |
|----|-----------------|----|
| 1 | '=(B15*D26)/0,1 | mL |
| 2 | '=(B15*D27)/0,1 | mL |
| 3 | '=(B15*D28)/0,1 | mL |
| 4 | '=(B15*D29)/0,1 | mL |
| 5 | '=(B15*D30)/0,1 | mL |
| 6 | '=(B15*D31)/0,1 | mL |
| 7 | '=(B15*D32)/0,1 | mL |
| 8 | '=(B15*D33)/0,1 | mL |
| 9 | '=(B15*D34)/0,1 | mL |
| 10 | '=(B15*D35)/0,1 | mL |

Determinación de mg de Fe por muestra, la correspondencia es que por cada mL de sulfato cerico 0.1N se titulan 5,5847 mg

| | | |
|----|--------------|--------------|
| 1 | '=5,5847*C41 | mg / muestra |
| 2 | '=5,5847*C42 | mg / muestra |
| 3 | '=5,5847*C43 | mg / muestra |
| 4 | '=5,5847*C44 | mg / muestra |
| 5 | '=5,5847*C45 | mg / muestra |
| 6 | '=5,5847*C46 | mg / muestra |
| 7 | '=5,5847*C47 | mg / muestra |
| 8 | '=5,5847*C48 | mg / muestra |
| 9 | '=5,5847*C49 | mg / muestra |
| 10 | '=5,5847*C50 | mg / muestra |

mg de fierro por tableta, y determinación de uniformidad de contenido

| | | | | |
|----|-----------------|--------|-----------------|---|
| 1 | '=(E17*B57)/B26 | mg/tab | '=(B72*100)/200 | % |
| 2 | '=(E17*B58)/B27 | mg/tab | '=(B73*100)/200 | % |
| 3 | '=(E17*B59)/B28 | mg/tab | '=(B74*100)/200 | % |
| 4 | '=(E17*B60)/B29 | mg/tab | '=(B75*100)/200 | % |
| 5 | '=(E17*B61)/B30 | mg/tab | '=(B76*100)/200 | % |
| 6 | '=(E17*B62)/B31 | mg/tab | '=(B77*100)/200 | % |
| 7 | '=(E17*B63)/B32 | mg/tab | '=(B78*100)/200 | % |
| 8 | '=(E17*B64)/B33 | mg/tab | '=(B79*100)/200 | % |
| 9 | '=(E17*B65)/B34 | mg/tab | '=(B80*100)/200 | % |
| 10 | '=(E17*B66)/B35 | mg/tab | '=(B81*100)/200 | % |

Promedio "= =PROMEDIO(B72:B81)
 DE "= =DESVEST(B72:B81)
 DER "= =(C84/C83)*100

Promedio "= =PROMEDIO(E72:E81)
 DE "= =DESVEST(E72:E81)
 DER "= =(F84/F83)*100

Nombre de la hoja: Contenido

Nombre del producto:
Lote:

=!Uniformidad de dosis!D4
=!Uniformidad de dosis!D5

Analista:
Fecha de análisis:

=!Uniformidad de dosis!H4
=!Uniformidad de dosis!H5

Contenido de Hierro

Método Farmacopeico Numero:

N.A.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2006

Concentración sulfato cérico
Número de análisis:

0.098
165522

N

Peso de 20 tabletas
Peso promedio por tableta

8551
=F16/20

mg

mg

Peso de muestra equivalente a 100 mg de Hierro

209.5

mg

17.5

mL

Ajuste por potencia, gasto de sulfato cérico 0,1 N

=(C16*D25)/0,1 mL

Determinación de mg de Fe por muestra, la correspondencia es que por cada mL de sulfato cerico 0.1N se titulan 5,5847 mg

=5,5847*D25

mg / muestra

mg de hierro por tableta, y determinación de uniformidad de contenido

=(F18*B36)/B25

mg/tab

=(B42*100)/200 %

Nombre de la hoja: Desintegración

Nombre del producto: ='Uniformidad de dosis'!D4
Lote: ='Uniformidad de dosis'!D5

Analista: ='Uniformidad de dosis'!H4
Fecha de análisis: ='Uniformidad de dosis'!H5

Desintegración

Método Farmacopeico Numero: MGA0261

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2006

| Muestra | Tiempo |
|---------|---------|
| 1 | 2.6 min |
| 2 | 2.8 min |
| 3 | 2.7 min |
| 4 | 2.5 min |
| 5 | 2.3 min |
| 6 | 2.2 min |

Promedio '= min

Nombre de la hoja: certificado

**FACULTAD
DE
QUIMICA**

Facultad de Química

Producto: ='Uniformidad de dosis'!D4
Lote: ='Uniformidad de dosis'!D5

| | | |
|--------------------------|---------------------------|--------|
| Uniformidad de contenido | =Uniformidad de dosis!F83 | % |
| Contenido | =Contenido!B42 | mg/tab |
| Desintegración | =Desintegración!D23 | min |

Aprobado

Rechazado

Elaboró: K. Mendoza

Revisó: S. Alpizar

Impresión de relación de celdas protegidas:

Nombre de la hoja: Introducción

**FACULTAD
DE
QUIMICA**

Facultad de Química

Título: Análisis de Sulfato Ferroso tabletas

Autor: Q.F.B. Karina Mendoza Guijosa

Puesto: Químico de Validación de software

Versión: 2.0

Año: 2006

Objetivo: La presente hoja de calculo contiene los cálculos necesarios para el reporte de los resultados analíticos correspondientes al uniformidad de dosis, y valoración y desintegración. En la ultima hoja se anexa el formato para emitir el certificado analítico de calidad.

Elaboración: 20 JULIO 2004






Control de cambios: II-111-2006

Fecha de emisión: 17 NOV 2006

Toda la hoja esta protegida

Nombre de la hoja: Instrucciones de uso

1. Ingresar en las celdas de color gris los datos correspondientes a número de lote nombre del analista y la fecha en la que se realizó el análisis.
2. Ingresar en las celdas de color amarillo la concentración del sulfato cérico, con este valor se determina la cantidad real titulada durante la valoración.
3. Peso de 20 tabletas de sulfato ferroso. En la celda color azul es necesario ingresar el peso obtenido a partir de 20 tabletas este peso se divide entre 20 y permite la obtención del peso promedio de las tabletas.
4. En la celda de color rojo se ingresa el peso de muestra para valoración equivalente a 100 mg de hierro. Permite determinar la cantidad de hierro valorada. Por cada ml de sulfato cérico 0,1N se valoran 5.5847 mg de hierro.
5. Ingresar en la celda de color verde se ingresa el volumen de sulfato cerico empleado hasta vire en la muestra.
6. En la hoja de cálculo llamada certificado se emitirán los resultados obtenidos a partir de este análisis indicando adicionalmente si el dictamen de dicho análisis es "aprobado" o "rechazado".
7. Imprimir las hojas de nombre certificados.

| | |
|---|---|
|  | Datos de producto y analista |
|  | Concentración del sulfato cérico empleado para la titulación. |
|  | Peso de las 20 tabletas empleadas para el análisis. |
|  | Peso de las muestras para análisis. |
|  | Volúmen de valoración. |

Toda la hoja esta protegida

Nombre de la hoja: Uniformidad de dosis

Nombre del producto:
Lote:

PROTEGIDA
DESPROTEGIDA

Analista:
Fecha de análisis:

DESPROTEGIDA
DESPROTEGIDA

Uniformidad de dosis

Método Farmacopeico Numero: MGA-0299

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 2006

Concentración
sulfato cérico
Número de análisis:

DESPROTEGIDA N
DESPROTEGIDA

Peso de 20
tabletas
Peso promedio
por tableta

DESPROTEGIDA mg
PROTEGIDA mg

Peso de muestra equivalente a 100mg de hierro, volumen gastado durante la titulación

| | Peso de muestra | Volumen gastado |
|----|-----------------|-----------------|
| 1 | DESPROTEGIDA mg | DESPROTEGIDA mL |
| 2 | DESPROTEGIDA mg | DESPROTEGIDA mL |
| 3 | DESPROTEGIDA mg | DESPROTEGIDA mL |
| 4 | DESPROTEGIDA mg | DESPROTEGIDA mL |
| 5 | DESPROTEGIDA mg | DESPROTEGIDA mL |
| 6 | DESPROTEGIDA mg | DESPROTEGIDA mL |
| 7 | DESPROTEGIDA mg | DESPROTEGIDA mL |
| 8 | DESPROTEGIDA mg | DESPROTEGIDA mL |
| 9 | DESPROTEGIDA mg | DESPROTEGIDA mL |
| 10 | DESPROTEGIDA mg | DESPROTEGIDA mL |

Ajuste por potencia, gasto de sulfato cerico 0.1N.

| | | |
|----|-----------|----|
| 1 | PROTEGIDA | mL |
| 2 | PROTEGIDA | mL |
| 3 | PROTEGIDA | mL |
| 4 | PROTEGIDA | mL |
| 5 | PROTEGIDA | mL |
| 6 | PROTEGIDA | mL |
| 7 | PROTEGIDA | mL |
| 8 | PROTEGIDA | mL |
| 9 | PROTEGIDA | mL |
| 10 | PROTEGIDA | mL |

Determinación de mg de Fe por muestra, la correspondencia es que por cada mL de sulfato cerico 0.1N se titulan 5,5847 mg

| | | |
|----|-----------|--------------|
| 1 | PROTEGIDA | mg / muestra |
| 2 | PROTEGIDA | mg / muestra |
| 3 | PROTEGIDA | mg / muestra |
| 4 | PROTEGIDA | mg / muestra |
| 5 | PROTEGIDA | mg / muestra |
| 6 | PROTEGIDA | mg / muestra |
| 7 | PROTEGIDA | mg / muestra |
| 8 | PROTEGIDA | mg / muestra |
| 9 | PROTEGIDA | mg / muestra |
| 10 | PROTEGIDA | mg / muestra |

mg de hierro por tableta, y determinación de uniformidad de contenido

| | | | | |
|----|-----------|--------|-----------------------|---|
| 1 | PROTEGIDA | mg/tab | $= (B72 * 100) / 200$ | % |
| 2 | PROTEGIDA | mg/tab | $= (B73 * 100) / 200$ | % |
| 3 | PROTEGIDA | mg/tab | $= (B74 * 100) / 200$ | % |
| 4 | PROTEGIDA | mg/tab | $= (B75 * 100) / 200$ | % |
| 5 | PROTEGIDA | mg/tab | $= (B76 * 100) / 200$ | % |
| 6 | PROTEGIDA | mg/tab | $= (B77 * 100) / 200$ | % |
| 7 | PROTEGIDA | mg/tab | $= (B78 * 100) / 200$ | % |
| 8 | PROTEGIDA | mg/tab | $= (B79 * 100) / 200$ | % |
| 9 | PROTEGIDA | mg/tab | $= (B80 * 100) / 200$ | % |
| 10 | PROTEGIDA | mg/tab | $= (B81 * 100) / 200$ | % |

Promedio '= PROTEGIDA
DE '= PROTEGIDA
DER '= PROTEGIDA

Promedio '= PROTEGIDA
DE '= PROTEGIDA
DER '= PROTEGIDA

Nombre de la hoja: Contenido

Nombre del producto:
Lote:

PROTEGIDA
DESPROTEGIDA

Analista:
Fecha de análisis:

DESPROTEGIDA
DESPROTEGIDA

Contenido de Fierro

Método Farmacopeico Numero: N.A.

Farmacopea de los Estados unidos Mexicanos 2006

Concentración sulfato cérico: **DESPROTEGIDA** N
Número de análisis: **DESPROTEGIDA**

Peso de 20 tabletas: **DESPROTEGIDA** mg
Peso promedio por tableta: **PROTEGIDA** mg

Peso de muestra equivalente a 100 mg de Fierro

DESPROTEGIDA mg **DESPROTEGIDA** mL

Ajuste por potencia, gasto de sulfato cérico 0,1 N

PROTEGIDA mL

Determinación de mg de Fe por muestra, la correspondencia es que por cada mL de sulfato cerico 0.1N se titulan 5,5847 mg

PROTEGIDA mg / muestra

mg de fierro por tableta, y determinación de uniformidad de contenido

PROTEGIDA mg/tab **PROTEGIDA** %

Nombre de la hoja: Desintegración

Nombre del producto:
Lote:

PROTEGIDA
DESPROTEGIDA

Analista:
Fecha de análisis:

DESPROTEGIDA
DESORTEGIDA

Desintegración

Método Farmacopeico Numero:

MGA0261

Farmacopea de los Estados unidos Mexicanos 2006

| Muestra | Tiempo |
|---------|-----------------|
| 1 | DESPROTGIDA min |
| 2 | DESPROTGIDA min |
| 3 | DESPROTGIDA min |
| 4 | DESPROTGIDA min |
| 5 | DESPROTGIDA min |
| 6 | DESPROTGIDA min |

Promedio = PROTEGIDA min

Nombre de la hoja: certificado

**FACULTAD
DE
QUIMICA**

Facultad de Química

Producto: PROTEGIDA
Lote: DESPROTEGIDA

| | | |
|--------------------------|-----------|--------|
| Uniformidad de contenido | PROTEGIDA | % |
| Contenido | PROTEGIDA | mg/tab |
| Desintegración | PROTEGIDA | min |

Aprobado

Rechazado

Elaboró: K. Mendoza _____

Revisó: S. Alpizar _____

Hojas de calculo Un solo usuario

Al igual que las hojas de cálculo multiusuario las hojas de cálculo de un solo usuario cuentan con diversas características que son mencionadas a continuación:

- Se desarrollan en las herramientas básicas con las que cuenta cualquier computadora (Office, OpenOffice, Lotus).
- Su desarrollo no implica una inversión para la empresa
- Pueden ser desarrolladas específicamente para cumplir una necesidad individual de los usuarios o de la empresa.
- Cuenta con sistemas de protección ya incluidos en la configuración de Office.

Aquellas hojas de calculo que son empleadas en el análisis de datos fundamentales para la toma de decisiones, se encuentran sujetas a la regulación y normatividad vigentes y deberán ser tratadas de la misma manera que un software.

Esta regulación abarca los siguientes puntos:

- Por tratarse de una hoja que solo es empleada por un usuario, podrá ser identificada de la manera que mejor convenga al usuario.
- Únicamente el usuario que la diseño podrá emplearla ya que es el único que conoce su operación y la manera de ingresar los datos en la misma.
- Se deberá mantener un registro o control de cambios con el fin de dar seguimiento a las actualizaciones del documento.
- La hoja deberá ser dada de alta en el inventario como de un solo usuario y será revalidada en base a los lineamientos internos de la empresa.
- Se deberá llevar a cabo un mantenimiento y verificación del estado validado de la hoja esta actividad, este deberá ser llevado acabo por una persona diferente a aquella que realizó el diseño y administró la seguridad.

En el presente trabajo se abordará la validación de hojas de cálculo ideales que cumplan con todos los aspectos a evaluar por la regulación vigente.


Capítulo IV.II

Formato de protocolo de validación de hojas de cálculo

Un solo usuario

Hoja de aprobaciones:

La hoja de aprobaciones va al inicio del documento y deberá contener todos o algunos de los siguientes elementos según el formato usado en cada empresa, la hoja de aprobaciones respalda que los responsables de área aprueban y conocen el contenido de este documento:

| | | | | |
|-------------------|----------|-----------|---|---|
| Protocolo: | 111.11.1 | Revisión: | A |  |
| Fecha de emisión: | | | | |
| Autor: | | | | |
| Revisión | | | | |

Título: Protocolo de Validación de hojas de cálculo multiusuario

| Revisó: | Firma / fecha |
|--|---------------|
| Nombre Apellido Apellido / Jefe(a) directo(a) | |
| Nombre Apellido Apellido / Jefe(a) de Validación | |
| Nombre Apellido Apellido / Jefe(a) de Producción | |
| Nombre Apellido Apellido / Jefe(a) de Aseguramiento de Calidad | |
| Nombre Apellido Apellido / Jefe(a) de Ingeniería y Mantenimiento | |

| Aprobó: | Firma / fecha |
|---|---------------|
| Nombre Apellido Apellido / Gerente(a) de sistemas de calidad | |
| Nombre Apellido Apellido / Gerente(a) de producción | |
| Nombre Apellido Apellido / Gerente(a) de ingeniería y mantenimiento | |
| Nombre Apellido Apellido / Dirección Operativa | |
| Nombre Apellido Apellido / Responsable sanitario | / 11 NOV 2006 |

A continuación se propone el formato de un protocolo de validación de hoja de cálculo de un solo usuario. El orden y contenido puede variar según necesidades.

I. Antecedentes

Las hojas de cálculo se emplean en la emisión de certificados de calibración en el control estadístico de procesos que permite evaluar el comportamiento de los equipos de fabricación e instrumentos en los mismos.

Adicionalmente se emplean en el procesamiento de datos analíticos para la liberación de granel y producto terminado en las áreas de Control de Calidad.

Las hojas de cálculo de un solo usuario son generadas resguardadas y utilizadas por una sola persona, estas hojas de cálculo no contienen ningún tipo de información referente a como emplearla, puesto que ningún usuario que no conozca los mecanismos de operación tiene acceso a su uso.

El usuario de esta hoja se encuentra obligado a darla de alta en el inventario de hojas de calculo y no puede emplearla si la hoja no ha sido validada.

Cualquier modificación o actualización de esta hoja de cálculo deberá ser documentada mediante un control de cambios.

II. Alcance

Las hojas de cálculo de un solo usuario dadas de alta en el inventario vigente y cuyas modificaciones u actualizaciones hayan sido manejadas mediante un control de cambios, contando con las siguientes características:

- Las hojas son diseñadas, resguardadas y empleadas por un único usuario
- La hoja de calculo se encuentra ubicada en una partición o disco duro al cual solo un usuario tiene acceso mediante un ID y password de Windows.
- El usuario es el único responsable por las modificaciones y actualizaciones del documento maestro.

Las hojas de cálculo que serán validadas corresponden a aquellas empleadas en el laboratorio de control de calidad para las siguientes actividades:

- Procesamiento de datos provenientes de análisis químicos para liberación de producto:
 - Cuantificación de residuos (Validación de limpieza, liberación de áreas)
 - Determinación de uniformidad de contenido

- Procesamiento de datos de conteos microbiológicos en:
 - Materia prima
 - Granel
 - Producto terminado
 - Áreas limpias y estériles

- Emisión de certificados de calidad de producto.

Para cada hoja de cálculo se evaluará que se desempeñen consistentemente los siguientes elementos:

- Ejecución de formulas en la hoja de calculo.

- Mantenimiento de la hoja bajo un control de cambios.

III. Justificación de las pruebas a desarrollar

| Determinación | Requerimiento | | Justificación |
|---------------------------|---------------|----------------------------|---|
| | CFR 21 | Especificaciones de diseño | |
| Información general | | | Debido a que ningún otro usuario empleará la hoja de cálculo no es necesario que se registre la información referente al nombre del usuario que la diseño o fecha en la cual se realizó la ultima actualización. |
| Instrucciones de uso | | | Debido a que ningún otro usuario empleará la hoja de cálculo no es necesario indicar la manera en que esta opera y la forma de ingresar los datos. |
| Verificación de formulas | √ | √ | Registrar los cálculos lógicos a partir de los cuales se obtienen los resultados en la hoja de cálculo esta prueba permite establecer y plasmar las relaciones que existen entre las diferentes formulas y como es que los usuarios obtienen los datos. |
| Funcionamiento de la hoja | √ | √ | Pruebas que retan la operación de la hoja de cálculo, da consistencia a los resultados obtenidos a partir de la hoja de cálculo. |
| Pruebas de reto | √ | √ | Permite verificar que la hoja de calculo es capaz de detectar valores erráticos, adicionalmente permite establecer cuales son los mensajes de error obtenidos a partir de la hoja de calculo. |

IV. Pruebas a desarrollar:

1. Verificación de diseño de la hoja de calculo

1.1 Con el fin de identificar el formato de aloja de cálculo, anexar una impresión de la hoja de cálculo tal cual se encuentra antes de realizar la desprotección de la misma.

1.2 En el formato de la tabla A registrar la información referente a la ubicación e información general de la hoja de calculo.

Criterio de aceptación:

- Se cuenta con una impresión de la hoja de calculo, dicha impresión incluye la totalidad de las formulas y hojas que conforman el libro de trabajo. La tabla del formato A contiene toda la información solicitada, en caso de no ser posible obtener la información solicitada en el formato se pondrá cualquiera de las siguientes leyendas, según sea el caso:

N. A. no aplica en caso de que la información solicitada no se encuentre en la hoja de cálculo.

N. D. No disponible en caso de no ser posible obtener esta información.

En cualquiera de ambos casos se deberá incluir una justificación.

2. Verificación de formulas integradas a la hoja de calculo:

2.1 En caso de que el usuario que diseño la hoja de cálculo haya incluido en el diseño candados, se deberá realizar la desprotección de todas las celdas de la misma.

2.2 Se registrará la información formulas contenidas en cada una de las celdas activas en las hojas de cálculo que componen el libro de trabajo en el anexo B.

2.3 Definir la relación que existe entre las formulas y uso de cada una en la hoja de calculo.

2.4 Indicar para cada caso si la celda se encuentra oculta o no.

2.5 Regresar la hoja a su estado inicial.

Criterios de aceptación:

- Las celdas y bases de datos fueron desprotegidas. Todas las formulas de la hoja de calculo, relación entre ellas y uso se encuentran registrados en el anexo B.

3. Pruebas de funcionamiento de la hoja de calculo

3.1 Definir datos cuyos valores se encuentren dentro de los definidos como reales.

3.2 A partir de estos datos y realizar los cálculos a mano registrando los resultados de dichas operaciones en el anexo C.

3.3 Ingresar los valores en la hoja de cálculo y verificar que los resultados obtenidos por la hoja de cálculo correspondan a los valores calculados.

3.4 Realizar este procedimiento por triplicado definiendo para cada vez un formato de valores diferente.

Criterios de aceptación:

- En base a los límites permitidos para ingresar en la hoja de calculo se definieron tres formatos diferentes cuyos resultados fueron calculados a mano en base al registro de las formulas obtenido en el punto 3.3.
- Para cada grupo se calculo a mano el valor a obtener como resultado de las operaciones realizadas por la hoja de cálculo.
- Los valores obtenidos a partir del cálculo a mano y la hoja de cálculo no presentan una diferencia mayor a la que se obtiene por el redondeo de valores.
- Toda la información se encuentra registrada adecuadamente en el anexo C.

4. Pruebas de estrés y verificación de alarmas.

4.1 Definir un formato de valores erráticos o incoherentes es posible que contenga valores alfanuméricos o negativos (en caso de que la hoja no requiera que este tipo de valores sean ingresados).

4.2 Ingresar dichos valores en la hoja de cálculo y verificar que la hoja emita mensajes de error en cada caso.

4.3 En caso de tratarse de hojas de cálculo en las que sea necesario ingresar más de un valor se retará cada una de las celdas registrando el valor obtenido en cada caso.

4.4 El reto se realiza por triplicado.

Criterios de aceptación:

- Se cuenta con tres formatos diferentes de reto.
- La hoja de cálculo indica al usuario cuando los valores ingresados u obtenidos del cálculo ejecutado son ilógicos.
- Se registran las alarmas y mensajes de error obtenidos por la hoja en el anexo D.

Anexo A

| Requerimiento | Resultado | Cumple con el criterio de aceptación | |
|--------------------------------|-----------|--------------------------------------|----|
| | | Sí | No |
| Nombre del documento | | | |
| Autor | | | |
| Puesto | | | |
| Departamento | | | |
| Versión | | | |
| Año | | | |
| Fecha de emisión | | | |
| Objetivo de la hoja de cálculo | | | |

Anexo A.1

Anexar copia de la hoja de cálculo original.

Observaciones:

Realizó: _____

(Nombre / Firma)

Fecha: _____

Verificó: _____

(Nombre / Firma)

Fecha: _____

Anexo B

En la siguiente tabla registrar los nombres de los diferentes libros que conforman a la hoja de cálculo

| Requerimiento | Actual | | Cumple con el criterio de aceptación | |
|---|--------|--|--------------------------------------|----|
| | Nombre | | Sí | No |
| Datos de los las hojas que conforman el libro de trabajo. | 1 | | | |
| | 2 | | | |
| | 3 | | | |
| | 4 | | | |
| | 5 | | | |
| | 6 | | | |
| | 7 | | | |

Se anexa impresión de la hoja de cálculo en los siguientes formatos:

- B.1 Relación de celdas protegidas y desprotegidas
- B.2 Formulas incluidas en la hoja de cálculo
- B.3 Relación entre las celdas del libro de trabajo

| Criterio de aceptación | Cumple | |
|--|--------|----|
| | Si | No |
| Se realizó la desprotección de las celdas. | | |
| Se documentaron las celdas que se encontraban protegidas. | | |
| Se documento la relación que existe entre cada formula registrada. | | |
| Los candados o protecciones en la hoja de cálculo fueron restaurados a su estado original. | | |

Observaciones:

Realizó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Verificó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Anexo C

Realizar las actividades indicadas en el check-list y registrar la información que se solicita:

| Requerimiento | Realizado | |
|---|-----------|----|
| | Sí | No |
| Los formatos de prueba con valores considerados como reales para la hoja de calculo se encuentran registrados en el anexo C.1 | | |
| En base a las formulas integradas en la hoja de cálculo y los formatos de prueba se realizaron los cálculos a mano para obtener los resultados esperados. | | |
| Se ingresaron los valores del formato de prueba en la hoja de cálculo. | | |
| Las pruebas se realizaron por triplicado. | | |

Observaciones:

Realizó: _____ Fecha: _____
(Nombre / Firma)

Verificó: _____ Fecha: _____
(Nombre / Firma)

Anexo C.1

1. Anexar formato de prueba con valores registrados como reales
2. Anexar cálculos realizados con estos datos y las formulas incluidas en la hoja de calculo
3. Registrar resultados obtenidos al ingresar los tres formatos en la hoja de cálculo.

Observaciones:

Realizó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Verificó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Anexo D

Realizar las actividades indicadas en el check-list y registrar la información que se solicita:

| Requerimiento | Realizado | |
|--|-----------|----|
| | Sí | No |
| Los formatos de prueba con valores considerados como erráticos para la hoja de calculo se encuentran registrados en el anexo D.1 | | |
| Se ingresaron los valores del formato de prueba en la hoja de cálculo. | | |
| Las pruebas se realizaron por triplicado. | | |
| Los mensajes de error se registran en el anexo D.1 | | |

Observaciones:

Anexo D.1

1. Se anexa formato de valores a ingresar en la hoja de cálculo.
2. Se registran mensajes de error obtenidos a partir de los valores ingresados en la hoja de cálculo.

Observaciones:

Realizó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

Verificó: _____ Fecha: _____

(Nombre / Firma)

A continuación se anexan las impresiones de la hoja de cálculo para la cual fue diseñado este formato de protocolo, lo que permite ejemplificar la manera en la que deberán ser anexadas al reporte final de validación.

Impresión de formato original de hoja de cálculo, Un solo usuario.

| | | | | | |
|------------------------------|------------------------|-----------|---------------------------|--------|----|
| | Nombre del producto | Anemiosan | | | |
| | Lote | 11111A | | | |
| | Fecha | 11-Nov-06 | | | |
| Concentración sulfato cérico | 0.098 | N | Peso de 20 tabletas | 8551 | mg |
| Número de análisis: | 165522 | | Peso promedio por tableta | 427.55 | mg |
| | Peso de muestra | | Volumen gastado | | |
| | 209.5 | mg | 17.5 | mL | |
| | 208.6 | mg | 17.2 | mL | |
| | 207.6 | mg | 16.9 | mL | |
| | 211.1 | mg | 17.9 | mL | |
| | 212.0 | mg | 18.1 | mL | |
| | 209.9 | mg | 17.6 | mL | |
| | 213.0 | mg | 18.9 | mL | |
| | 211.0 | mg | 17.9 | mL | |
| | 211.0 | mg | 18.0 | mL | |
| | 205.9 | mg | 15.9 | mL | |

Ajuste de potencia sulfato cerico 0.1N.

| | | |
|--|--------|--------------|
| | 17.150 | mL |
| | 16.856 | mL |
| | 16.562 | mL |
| | 17.542 | mL |
| | 17.738 | mL |
| | 17.248 | mL |
| | 18.522 | mL |
| | 17.542 | mL |
| | 17.640 | mL |
| | 15.582 | mL |
| | 95.78 | mg / muestra |
| | 94.14 | mg / muestra |
| | 92.49 | mg / muestra |
| | 97.97 | mg / muestra |
| | 99.06 | mg / muestra |
| | 96.32 | mg / muestra |
| | 103.44 | mg / muestra |
| | 97.97 | mg / muestra |
| | 98.51 | mg / muestra |
| | 87.02 | mg / muestra |

| | | | |
|--------|--------|--------|---|
| 195.46 | mg/tab | 97.73 | % |
| 192.94 | mg/tab | 96.47 | % |
| 190.49 | mg/tab | 95.25 | % |
| 198.42 | mg/tab | 99.21 | % |
| 199.78 | mg/tab | 99.89 | % |
| 196.22 | mg/tab | 98.11 | % |
| 207.63 | mg/tab | 103.82 | % |
| 198.53 | mg/tab | 99.26 | % |
| 199.59 | mg/tab | 99.80 | % |
| 180.70 | mg/tab | 90.35 | % |

Promedio = 195.98
DE = 7.06
DER = 3.60

Promedio = 97.99
DE = 3.53
DER = 3.60

CONTENIDO

Peso de muestra equivalente a 100 mg de Hierro

209.5 mg 17.5 mL

Ajuste por potencia, gasto de sulfato cérico 0,1 N

17.150 mL

Determinación de mg de Fe por muestra, la correspondencia es que por cada 1 mL de sulfato cerico 0.1N se titulan 5,5847 mg

97.73 mg / muestra

199.45 mg/tab 99.73 %

DESINTEGRECIÓN

| Muestra | Tiempo | |
|---------|--------|-----|
| 1 | 2.6 | min |
| 2 | 2.8 | min |
| 3 | 2.7 | min |
| 4 | 2.5 | min |
| 5 | 2.3 | min |
| 6 | 2.2 | min |

Promedio = 2.58 min

Impresión de formulas en la hoja de cálculo, un solo usuario

Nombre del producto Anemiosan
Lote 11111A
Fecha 11-Nov-06

| | | | | | |
|------------------------------|--------|---|---------------------------|--------|----|
| Concentración sulfato cérico | 0.098 | N | Peso de 20 tabletas | 8551 | mg |
| Número de análisis: | 165522 | | Peso promedio por tableta | =E8/20 | mg |

| | | | |
|-------|----|------|----|
| 209.5 | mg | 17.5 | mL |
| 208.6 | mg | 17.2 | mL |
| 207.6 | mg | 16.9 | mL |
| 211.1 | mg | 17.9 | mL |
| 212.0 | mg | 18.1 | mL |
| 209.9 | mg | 17.6 | mL |
| 213.0 | mg | 18.9 | mL |
| 211.0 | mg | 17.9 | mL |
| 211.0 | mg | 18.0 | mL |
| 205.9 | mg | 15.9 | mL |

Ajuste de potencia sulfato cerico 0.1N.

=(B8*D14)/0,1 mL
 =(B8*D15)/0,1 mL
 =(B8*D16)/0,1 mL
 =(B8*D17)/0,1 mL
 =(B8*D18)/0,1 mL
 =(B8*D19)/0,1 mL
 =(B8*D20)/0,1 mL
 =(B8*D21)/0,1 mL
 =(B8*D22)/0,1 mL
 =(B8*D23)/0,1 mL

=5,5847*C28 mg / muestra
 =5,5847*C29 mg / muestra
 =5,5847*C30 mg / muestra
 =5,5847*C31 mg / muestra
 =5,5847*C32 mg / muestra
 =5,5847*C33 mg / muestra
 =5,5847*C34 mg / muestra
 =5,5847*C35 mg / muestra
 =5,5847*C36 mg / muestra
 =5,5847*C37 mg / muestra

| | | | |
|----------------|--------|----------------|---|
| =(E10*B40)/B14 | mg/tab | =(B52*100)/200 | % |
| =(E10*B41)/B15 | mg/tab | =(B53*100)/200 | % |
| =(E10*B42)/B16 | mg/tab | =(B54*100)/200 | % |
| =(E10*B43)/B17 | mg/tab | =(B55*100)/200 | % |
| =(E10*B44)/B18 | mg/tab | =(B56*100)/200 | % |
| =(E10*B45)/B19 | mg/tab | =(B57*100)/200 | % |
| =(E10*B46)/B20 | mg/tab | =(B58*100)/200 | % |
| =(E10*B47)/B21 | mg/tab | =(B59*100)/200 | % |
| =(E10*B48)/B22 | mg/tab | =(B60*100)/200 | % |
| =(E10*B49)/B23 | mg/tab | =(B61*100)/200 | % |

Promedio '= =PROMEDIO(B52:B61)
DE '= =DESVEST(B52:B61)
DER '= =(C64/C63)*100

Promedio '= =PROMEDIO(E52:E61)
DE '= =DESVEST(E52:E61)
DER '= =(F64/F63)*100

CONTENIDO

Peso de muestra equivalente a 100 mg de Hierro

209.5 mg 17.5 mL

Ajuste por potencia, gasto de sulfato cérico 0,1 N

=(B8*D71)/0,1 mL

Determinación de mg de Fe por muestra, la correspondencia es que por cada mL de sulfato cerico 0.1N se titulan 5,5847 mg

=5,5847*D71 mg / muestra

| | | | |
|----------------|--------|----------------|---|
| =(E10*B82)/B71 | mg/tab | =(B85*100)/200 | % |
|----------------|--------|----------------|---|

DESINTEGRECIÓN

| Muestra | Tiempo | |
|---------|--------|-----|
| 1 | 2.6 | min |
| 2 | 2.8 | min |
| 3 | 2.7 | min |
| 4 | 2.5 | min |
| 5 | 2.3 | min |
| 6 | 2.2 | min |

Promedio '= PROMEDIO(B90:B94) min

Capítulo V

Conclusiones

Conclusiones.

El objetivo general de la tesis fue establecer los requisitos necesarios para la validación de hojas de cálculo.

Otro objetivo de esta tesis fue desarrollar una revisión de la información referente a la validación de software.

Se consultó la NOM-059-SSA1-2006, el CFR 21 parte 11 y el GAMP 4, en base a los cuales se evaluaron los puntos en común. Estos puntos sirvieron para el desarrollo de una guía que plantea los puntos que pueden ser incluidos en la validación. Comentando a detalle los prerrequisitos que se deben cubrir para iniciar la validación del software, los cuales sirven de base para elaborar el protocolo de calificación y/o validación.

Adicionalmente se revisaron los requisitos para la validación de hojas de cálculo multiusuario y hojas de cálculo uniusuario.

Se presentó una propuesta de formato para realizar el protocolo de validación de hoja de cálculo multiusuario, en esta se describen de una manera sencilla las pruebas a realizar, tanto para verificar la operatividad de la hoja de cálculo, como de la funcionalidad de la misma. En este protocolo se destaca la importancia de las instrucciones en la hoja de cálculo lo que permite que los nuevos usuarios carguen los datos en las mismas, disminuyendo así los errores humanos inherentes al análisis de datos.

Adicionalmente se incluyó una propuesta de protocolo de validación de una hoja de cálculo de un sólo usuario en la que se destacó la importancia en la verificación de la funcionalidad de las formulas.

Para la propuesta de ambos protocolos de validación se delimitaron los prerrequisitos previos a cumplir, destacando la importancia de los mismos sobre la validación de la hoja.

Se debe tomar en cuenta que durante la ejecución de la validación de cada hoja, debe retarse los aspectos críticos dependiendo del diseño de cada una para detectar si su construcción es robusta o no, estos aspectos se evalúan con el formato de valores propuestos para reto de la hoja y sus respectivas variaciones adicionalmente se propone un periodo de verificación que será propuesto por la empresa que permitirá verificar a lo largo del tiempo la integridad de la formula y sus posibles puntos débiles.

Cumpliendo con la definición de validación, lo que se busca es coleccionar evidencia de que el sistema o software se comporta consistentemente; para estos fines se planteó la importancia de coleccionar toda la información que soporta el diseño y construcción del sistema, con lo que se fundamentan y desarrollan las pruebas de reto al sistema.

Es importante documentar y sacar el mayor provecho de los resultados de validación, analizar los valores obtenidos punto por punto. Con el fin de poder implementar mejoras a la operación o seguridad de la hoja de cálculo.

Este esquema es de uso general para los diferentes tipos de sistemas con los que puede contar una compañía, tomando en consideración que la documentación puede ser tan exhaustiva como tan exigentes sean los requerimientos de cada organización. El esquema general planteado en esta tesis, si bien no es absoluto, es lo suficientemente conciso y flexible para emplearse para cualquier proceso de validación de sistemas computacionales. Aun más, puede servir como guía para los procesos de calificación y validación convencionales en una planta farmacéutica.

A partir de la redacción de esta tesis y de la revisión de toda la información he logrado ampliar la perspectiva que tenía con respecto a los conceptos, requerimientos y metodologías actuales sobre validación así como aplicarlos a mi desempeño laboral, específicamente en la validación de sistemas cuya importancia se ve resaltada en la normatividad vigente.

Capítulo V.I

Glosario y Definiciones

- **VALIDACIÓN:** método mediante el cual se obtiene información documentada de que un proceso, equipo o análisis se está comportando consistentemente, es decir que cumple con las especificaciones de calidad establecidas como inocuidad, efectividad y reproducibilidad.⑥ ⑧
- **GxP** Buenas Prácticas. ⑧
- **PROTOCOLO DE VALIDACIÓN:** documento que incluye todas las pruebas y parámetros a evaluar en un equipo, área, o proceso así como los límites de aceptación para cada uno de ellos. Establece los pasos y estrategias a seguir durante una Validación. ⑧
- **PROGRAMA DE VALIDACIÓN:** tabulación que incluye todos los procesos, equipos y áreas que son sujetas a algún proceso de validación o calificación incluye las fechas para las cuales se debe de realizar cada actividad y se está actualizando constantemente según las necesidades del usuario.⑥
- **VALIDACIÓN PROSPECTIVA:** es la validación que se lleva a cabo en productos, equipos y sistemas nuevos antes de la distribución comercial del producto, se requiere de al menos la evaluación exitosa de 3 lotes consecutivos. ⑥
- **VALIDACIÓN CONCURRENTE:** es el establecimiento de evidencia documentada de que un proceso específico cumple con su propósito basado en la información de los procesos en marcha, en el cual se ha inducido alguna variación.⑥
- **BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN:** Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso. ⑥
- **CALIFICACIÓN:** Evaluación de las características de los elementos del proceso. ⑥
- **FACTORY ACCEPTANCE TEST (FAT):** evaluación previa a la llegada del equipo a la empresa, se lleva a cabo en las instalaciones del proveedor con un protocolo elaborado por el proveedor y el cliente. Su objetivo fundamental es comprobar y documentar que el comportamiento del equipo es el esperado y planeado por su diseño. Se realizan pruebas de operación y desempeño del equipo, bajo las condiciones propuestas por el proveedor. ⑧
- **SITE ACCEPTANCE TEST (SAT):** evaluación previa a la calificación de instalación del equipo, se lleva a cabo cuando el equipo ya ha sido instalado en el lugar en el cual se va a encontrar operando regularmente, con esta prueba se comprueba que el equipo opera consistentemente y conforme a

diseño en el lugar de trabajo. Al igual que en las pruebas FAT se comprueba la operación y desempeño del equipo. ⑧

- **COMMISSIONING:** se define como una bien planeada, ordenada y dirigida ingeniería, enfocada a acercar la mayor cantidad de instalaciones, sistemas y requerimientos al usuario final, antes de comenzar a operar el equipo. Esto resulta en un ambiente seguro y funcional de acuerdo al diseño del equipo, las expectativas y especificaciones del usuario. La documentación generada se emplea para soportar el proceso de Validación. ⑧
- **USER REQUIREMENTS SPECIFICATIONS (URS):** Especificaciones de requerimientos de usuario, es un documento que redacta un comité formado por personal de la empresa e incluye todo lo que necesita la misma en un equipo por adquirir, este documento puede ser enriquecido por el proveedor y en base a este se realiza la cotización del equipo. ⑧
- **ANÁLISIS DE RIESGOS:** Método para evaluar y caracterizar los parámetros críticos de la funcionalidad de un equipo o proceso. ⑧ ⑥
- **SOFTWARE** Todo aquel programa o conjunto de programas que realizan una función específica propia del área o proceso solicitante, que cumplen con una tarea específica para el área o proceso que la utiliza. ⑥ ⑧ ⑩
- **PROGRAMA** conjunto de instrucciones lógicas para lograr un fin en específico y lógico. ⑧ ⑩
- **SISTEMA ABIERTO** Estos sistemas se clasifican cerrados por que se encuentran totalmente bajo el control del usuario, estos sistemas garantizan la autenticidad e integridad del registro electrónico de la manera más apropiada ya sea mediante procedimientos, lineamientos o controles. ⑨
- **SISTEMA CERRADO** Se define a un sistema abierto a aquellos que no se encuentran totalmente dentro de control. Cuando se están empleando sistemas abiertos los usuarios deben de contar con documentación capaz de garantizar que la creación, transmisión y almacenamiento de los registros electrónicos sean auténticos y no sea posible altearlos de alguna manera, adicionalmente deberá de poder garantizar que todos los puntos tratados para los sistemas abiertos se cumplan. ⑨

Bibliografía

- 1 Ira R. Barry y Robert A. Nash.
Pharmaceutical Process Validation.
Second Edition, revised and Expanded.
Marcel Dekker Inc.
New Cork
- 2 Farmacopea de los estados Unidos Mexicanos, octava edición
Pág. 1719, 1718
- 3 Hung Che
A Practical Approach to spread sheet Validations in the CGXP
Environment
Nothview Biosciencias
June 2002
- 4 Dennis Cantellops, Evelyn Bonnin anne Reid
Spreadsheet Design and Validation for the Multi-User Application for
the Chemistry Laboratory Part I
- 5 Dennis Cantellops, San Juan District
Spreadsheet Design, Verification and Validation, Use and storage of
single-User Workbook Files in the US FDA Laboratories. Part II
- 6 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de
Fabricación para establecimientos de la industria Químico
Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (sustituye
a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).
- 7 General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry
and FDA staff January 2002
- 8 GAMP 4.0 Guide for Validation of Automated systems, December
2001
- 9 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures
Validation,
Federal register, 20 March 1997.
- 10 Wikipedia enciclopedia en línea
<http://es.wikipedia.org>
- 11 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 Buenas prácticas de
fabricación para establecimientos de la industria Químico
Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. (Emitida
31 de julio de 1998).