



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

**PROTOCOLO DE VALIDACION DE UNA HOJA DE CALCULO EN
EXCEL**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

EDGAR ISRAEL ESTRADA LÓPEZ



MÉXICO, D.F.

2012



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: GONZALEZ MONZON NORMA TRINIDAD

VOCAL: RODRIGUEZ JUAN MANUEL

SECRETARIO: ALEGRIA MAZON MARIA EUGENIA

1er. SUPLENTE: HERNANDEZ GARCIA ERNESTINA

2° SUPLENTE: FAUSTINO VEGA ABRAHAM

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

ALCON LABORATORIOS S.A DE C.V

ASESOR DEL TEMA: ALEGRIA MAZON MARIA EUGENIA

SUSTENTANTE: EDGAR ISRAEL ESTRADA LÓPEZ

AGRADECIMIENTOS

A mi asesora MARIA EUGENIA ALEGRIA MAZON por haber confiado en mi persona, por la paciencia y por la dirección de este trabajo, por los consejos, el apoyo y el ánimo que me brindó.

Al honorable jurado gracias por su disposición, colaboración, apoyo, contribuciones y tiempo dedicado para mejorar esta tesis.

A mi MADRE ANTOLINA por que su ilusión siempre ha sido convertirme en una persona de provecho y gracias a su apoyo y consejos eh llegado a este momento tan importante en mi vida, a realizar la mas grande de mis metas; se que siempre estará junto a mi cuidando cada uno de mis pasos. Gracias madre por tu bondad, comprensión y por ser el soporte de mi vida, mi carrera, y por creer en mi.

A mi PADRE GUILLERMO por su apoyo y comprensión siempre estuvo atento para saber cómo iba mi proceso y me ayudó a salir adelante, por esos pequeños momentos que han sido valiosos y siempre tendré presente.

A mi HERMANA KARINA por su tenacidad, superación, inteligencia, valentía y por estar a mi lado en cada momento especial.

Y, por supuesto, el agradecimiento más profundo y sentido para toda mi familia. Sin su apoyo, colaboración e inspiración habría sido imposible.

A mi novia VIVIANA por todo el amor y cariño que me brindo. Gracias por ser mi persona especial.

A todos mis AMIGOS Elia, Ana, Brenda, Xanic, Viri, Liz, Adri, Revelo, Paco, Gerson, Richard, Víctor, Adrián, Marcelo, Alex, Ulises y todos aquellos mas que me faltaron gracias por su apoyo en cada momento difícil, por escucharme en múltiples ocasiones y por cada una de las vivencias acontecidas

INDICE

INDICE	1
RESUMEN.....	3
OBJETIVO	5
INTRODUCCION.....	6
CAPITULO I MARCO TEORICO.....	8
ANTECEDENTES.....	8
<i>Historia de la Validación de Sistemas Computarizados.....</i>	<i>8</i>
SISTEMA DE CÓMPUTO.....	10
<i>Clasificación de los sistemas computarizados del laboratorio</i>	<i>12</i>
MARCO LEGAL.....	14
PROPÓSITOS DE LA VALIDACIÓN	15
VALIDACIÓN.....	16
¿QUÉ SE DEBE VALIDAR?.....	17
<i>Validación de Métodos Analíticos.....</i>	<i>18</i>
<i>Validación de sistemas críticos.....</i>	<i>18</i>
<i>Validación de la Limpieza.....</i>	<i>18</i>
<i>Validación de proceso.....</i>	<i>19</i>
<i>Validación de sistemas computarizados.....</i>	<i>20</i>
TIPOS DE PROCESO DE VALIDACIÓN.....	23
<i>Validación prospectiva.....</i>	<i>23</i>
<i>Validación retrospectiva.....</i>	<i>23</i>
<i>Validación concurrente.....</i>	<i>24</i>
<i>Revalidación.....</i>	<i>24</i>
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.....	26
<i>Carátula.....</i>	<i>27</i>
<i>Índice.....</i>	<i>28</i>
<i>Plan Maestro de Validación.....</i>	<i>28</i>
<i>Requerimientos.....</i>	<i>29</i>
<i>Diseño.....</i>	<i>29</i>

<i>Pruebas</i>	34
<i>Entrenamiento y Documentación para uso de la hoja de cálculo</i>	35
<i>Control de Cambios y Control de Versiones</i>	35
<i>Revalidación</i>	37
<i>Revisión Periódica y Mantenimiento del estado Validado</i>	37
<i>Excepciones del Protocolo</i>	38
<i>Resumen</i>	38
<i>Discusión de Resultados</i>	38
<i>Conclusiones</i>	39
<i>Bibliografía</i>	39
<i>Anexos</i>	39
BENEFICIOS DEL PROCESO DE VALIDACIÓN	39
PERSPECTIVA GLOBAL DE LA VALIDACIÓN	41
HOJA DE CÁLCULO EN EXCEL	42
EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS CRÍTICOS EN LA CALIDAD DEL PRODUCTO Y LAS VARIABLES DE DESEMPEÑO DEL PROCESO	42
PARÁMETROS CRÍTICOS DEL PROCESO	43
VARIABLES DE PROCESO NO CRÍTICAS	44
CAPITULO II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	45
CAPITULO III HIPOTESIS	46
CAPITULO IV DISEÑO EXPERIMENTAL	47
CAPITULO V RESULTADOS	81
CAPITULO VI DISCUSION DE RESULTADOS	82
CAPITULO VII CONCLUSIONES	83
CAPITULO VIII BIBLIOGRAFIA	84
CAPITULO IX APENDICE	85

RESUMEN

El protocolo de validación es el plan escrito donde se especifica la manera de conducir la validación, incluyendo parámetros de prueba, características de equipo y puntos de decisión acerca de lo que se entiende por resultados de prueba aceptables.

En los protocolo de validación cada fase es planeada, implementada y documentada para asegurar que un proceso, equipo o sistema realiza la función para la cual fue proyectada con precisión, exactitud y consistentemente sobre el rango completo de sus requerimientos.

En el presente trabajo se muestra el protocolo general de validación de una hoja de cálculo en Excel generada en un laboratorio Farmacéutico por el área de Aseguramiento de Calidad, en el que se establecen, los pasos necesarios para validar, los lineamientos generales y criterios de aceptación para la elaboración del protocolo de validación en una hoja de cálculo, en cumplimiento con las políticas de calidad del laboratorio vigentes, así como la forma de realizar el reporte y documentación requerida.

El objetivo es proporcionar pruebas rigurosas para demostrar la efectividad y reproducibilidad del sistema. En donde se establecen las especificaciones y las pruebas aceptables del laboratorio. Deben de retarse las partes del proceso que puedan afectar el resultado esperado. Las condiciones de reto deben de simular las condiciones en el peor caso que puedan presentarse, además deben de repetirse el número de veces suficiente para asegurar que son significativas y representativas.

La validación surge como una necesidad para responder las exigencias regulatorias y como un medio para lograr reducir costos por lo que se ha podido

implementar en una gran cantidad de empresas del ramo farmacéutico beneficiando así al consumidor con productos de mayor calidad.

Dentro del estudio del protocolo de validación de una hoja de cálculo de Excel las pruebas que se sugieren de manera general son:

1. Verificar que se cuente con las hojas de Excel antes de iniciar, que el sistema se encuentre funcionando correctamente y que éste permanecerá sin cambios durante los estudios de validación.
2. Establecer la utilización de las hojas de cálculo de Excel, que en este caso son utilizadas para hacer cálculos matemáticos sencillos y como base de datos para llevar a cabo registros.
3. Verificar que los cálculos realizados en las hojas de cálculo de Excel, contra los cálculos realizados en forma manual sean los esperados.
4. Verificar que todos los resultados obtenidos se encuentren dentro del criterio de aceptación.
5. Verificar que los cálculos realizados en las hojas de Excel, son reproducibles cuando se ejecutan con tres diferentes usuarios (computadoras).

OBJETIVO

- Establecer y describir los lineamientos para la elaboración de un protocolo de validación de una hoja de cálculo en Excel, en cumplimiento con las políticas de calidad de laboratorios vigentes.
- Validar una hoja de cálculo de Excel para que sus operaciones matemáticas y resultados sean precisos, efectivos, reproducibles y confiables, de tal manera que faciliten el trabajo y disminuyan el tiempo invertido. Y se cumplan las exigencias regulatorias de la industria farmacéutica vigentes.
- Obtener y llevar a cabo un protocolo de validación.

INTRODUCCION

En el ámbito Internacional hay una incorporación cada vez mas estricta en la regulación, por lo tanto se vuelve necesario que los laboratorios cuenten con sistemas de calidad que soporten los procesos, equipos y métodos analíticos que sean capaces de reducir errores en sus distintas etapas.

En la Industria Farmacéutica los sistemas de validación ayudan a garantizar tanto la calidad de los productos que se fabrican como el bienestar de quienes los consumen. Por lo cual es necesario asegurar que todos aquellos procesos o sistemas que puedan afectar la calidad permanezcan sin cambios después de ser validados.

Debido a la necesidad de utilizar las computadoras se produjo la necesidad de validar los sistemas computarizados, para garantizar que los resultados obtenidos son confiables para una determinación.

Un sistema computarizado consiste de un hardware, software y componentes de red, junto con las funciones de control y documentación asociadas. El término es utilizado para una gran cantidad de sistemas incluyendo instrumentos, equipo automatizado de fabricación, sistemas de control, sistemas automatizados de laboratorio, sistemas de bases de datos de fabricación, laboratorios y diferentes áreas que comprenden un laboratorio Farmacéutico.

Generalmente los equipos se califican, mientras que los métodos y procesos analíticos se validan, pero ambas partes en conjunto forman un proceso de validación.

Calificación es la *evaluación* de las características de los elementos del proceso.

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.

Una hoja de cálculo es una estructura tabular de renglones y columnas que permiten realizar operaciones matemáticas, procesar números y ayudan a realizar cálculos desde los más simples hasta los más complejos que implican manipular muchos números y realizar muchas operaciones numéricas.

La importancia de validar una hoja de cálculo reside en que estas pueden afectar directa o indirectamente los atributos de calidad de los productos o procesos, ya que permite procesar números y ayudan a realizar cálculos desde los más simples hasta los más complejos y son usadas como bases de datos que permiten llevar un registro, así como una toma de decisión como por ejemplo: la aprobación de un lote de producto para su venta.

Los sistemas computarizados pueden ser validados de manera **prospectiva**, cuando se trata de un sistema nuevo que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control, y está basado en un protocolo. O bien pueden ser validados de manera **retrospectiva** cuando el sistema ya ha sido implementado y se tiene evidencia documentada que establece que el proceso o sistema hace aquello para lo cual fue diseñado.

Son muchas las ventajas que ofrece validar un sistema, entre las que se tiene, la reducción de tiempos muertos por problemas sencillos, cambios posteriores a la implementación del sistema, reconocimiento de errores en la programación o codificación.

El propósito de la validación es probar que el sistema de cómputo trabaje y funcione correctamente de forma tal que todo el tiempo que se invierte es recompensado con la reducción de errores y costos menores.

CAPITULO I MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

Historia de la Validación de Sistemas Computarizados

«...Cuando las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) se introdujeron como primeras regulaciones, no se usaban ampliamente las computadoras en laboratorios y no se prestó atención especial al uso del hardware y del software. Estas se trataron como cualquier otro instrumento de laboratorio y se utilizaron bajo regulaciones como las BPL. Con el tiempo, un número creciente de equipos de laboratorio utilizados para valoraciones, fueron acoplándose a sistemas de cómputo en estudios de laboratorio, por ejemplo para el control y evaluación de los datos en instrumentos analíticos como: Cromatógrafos, Espectrofotómetros, TOC, HPLC, etc.

Con el aumento del uso de computadoras y las BPM así como de las BPL, las corporaciones comenzaron a mostrar mayor interés en validar los sistemas de cómputo, de tal manera que diseñaron sistemas de desarrollo de operación, documentación y control para asegurar que se cumpliera con estas buenas prácticas.

La validación fue introducida en la industria farmacéutica en 1970 establecida inicialmente para la producción de formas farmacéuticas estériles; sin embargo en las últimas décadas se ha extendido a diferentes aspectos de la producción farmacéutica y biotecnológica que incluye los sistemas de producción de agua, control ambiental, formulaciones y producción de todas las formas farmacéuticas, métodos analíticos de control y más recientemente la validación de sistemas computarizados.

Durante los 80's los conceptos y principios de Validación de Sistemas de Cómputo se derivaron de las actividades de algunos grupos: La FDA (Administración de Fármacos y Alimentos), La CSVC (Comité de Validación de Sistemas de Cómputo) y La PMA (Asociación Farmacéutica de Manufactura).

En Octubre de 1982 la FDA publico su primera guía de políticas en sistemas de computo "Procesos Farmacéuticos Computarizados; chequeo de entradas y salidas" seguido por una segunda guía publicada en diciembre de 1982: "Procesos farmacéuticos computarizados; Identificación de Personas en lotes de Producción y registros de Control".

En 1983 fue publicado en el "Libro Azul" por la FDA "Guía para Inspección de Sistemas Computarizados Usados en la Fabricación de Medicamentos". Aunque no especifica en detalle como validar y documentar sistemas de cómputo, el libro atrajo un interés considerable de la industria.

En 1986 se publicó un documento por la PMA titulado "Conceptos de Validación de Sistemas Computarizados Utilizados en la Fabricación de Productos Farmacéuticos", otro concepto que la CVSC introdujo y considero importante fue el método del Ciclo de Vida para el Desarrollo de Sistemas, el cual el comité lo tradujo en el "Método de Validación del Ciclo de Vida" (SDLC por siglas en ingles) que permite mediante un simple diagrama conceptuar el proceso completo de la Validación.

En abril de 1987 se incluye en las "Guías sobre Procesos Computarizados de Fármacos" un código para la aplicación de programas en el control de proceso y en Julio del mismo año la FDA publico un reporte técnico titulado "Actividades del Desarrollo de Software" desde entonces la PMA ha seguido trabajando sobre la validación de sistemas computarizados dando mayor énfasis al software...» (2).

Durante los últimos años la FDA se ha ocupado de los temas correspondientes de validación de sistemas de cómputo, así como algunas organizaciones de otros países, las cuales son útiles como guías ya que el principal organismo es la FDA.

La validación de sistemas de cómputo ha permitido que los procesos farmacéuticos asociados a sistemas de cómputo se lleven a cabo cada vez con mayor calidad, y se ha logrado que con la ayuda de sistemas y programas validados cada vez más métodos se realicen en menos tiempo.

SISTEMA DE CÓMPUTO

«...Un Sistema de cómputo consiste de; **hardware** (equipo de cómputo y periféricos relacionados), **software** (grupo de programas lógicos) y componentes de red junto con las funciones controladas y documentación asociada.

Los sistemas computarizados también son conocidos como sistemas automatizados (incluyendo dispositivos de entrada y salida, cuando aplica). El termino es usado para una gran cantidad de sistemas incluyendo, instrumentos, equipo automatizado de fabricación, sistemas de control, sistemas automatizados de laboratorio y sistemas de bases de datos de diferentes áreas.

Hardware

Es el equipo físico que conforma la computadora. El termino también es empleado para describir las diversas piezas del equipo en el sistema de computo, incluyendo la unidad central de procesamiento (CPU), el monitor, el teclado, la impresora, el mouse, etc.

Software

Conjunto de programas y rutinas que controlan la operación de la computadora o de un sistema computarizado. En general se clasifican en cuatro tipos:

- i. *Software de sistema operativo*: es el conjunto integrado por programas que funcionan como interfase entre el hardware y los programas de aplicación, está diseñado para facilitar la operación de la computadora y los programas asociados; por ejemplo, utilerías, exploradores, copiadores.
- ii. *Software ejecutable*: (Programa supervisor) es un programa que controla la ejecución de otros programas de computo y regula el flujo de trabajo en un sistema de procesamiento de datos.
- iii. *Software configurable*: Es el software que representa instrucciones para configurar o compilar el software de aplicación, consistente en programas de llenado de blancos que permite al usuario configurar al sistema utilizando instrucciones definidas.
- iv. *Software de aplicación específica*: El software de aplicación es un programa adaptado o diseñado para los requerimientos específicos del usuario con el propósito de manipular datos, archivar datos o controlar un proceso.

Los cuatro tipos de software deben de validarse tanto estructural como funcionalmente, generalmente el fabricante del software lleva a cabo la validación estructural y la validación funcional el usuario...» (2)

En este caso tenemos un Software de aplicación específica ya que se manipulan, archivan datos para controlar un proceso.

Por otro lado la **NOM-059-SSA1-2006** en el numeral 3.84 define a un sistema computarizado como:

«...A cualquier equipo, proceso u operación que tenga acoplada una o más computadoras y un software asociado, o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones...» (5)

«...Para facilitar el trabajo e identificar que tipo de sistema de computo se esta utilizando es posible utilizar como referencia la *“GAMP Good Practice Guide: Validation of Laboratory Computerized Systems”* que clasifica los sistemas de laboratorio en 7 categorías (A a la G) basado en la capacidad del sistema de generar, guardar, reprocesar, o analizar los datos y el uso al que está destinado.

Clasificación de los sistemas computarizados del laboratorio

Categoría A

Son sistemas digitales que no producen datos crudos, resultados de pruebas o registros del proceso. Estos sistemas pueden requerir ser calibrados pero no necesitan una computadora como interfase.

Categoría B

Son sistemas digitales que producen datos crudos, resultados de pruebas o registros del proceso, pero los resultados no son almacenados. Estos sistemas requieren ser calibrados, no usan una computadora como interfase y el software no puede ser modificado por el usuario.

Categoría C

Son sistemas que producen datos crudos, resultados de prueba o registros del proceso, pero los resultados no son almacenados. Estos son capaces de almacenar la configuración o los parámetros del proceso, pero no usan una computadora como interfase.

Categoría D

Son sistemas que producen datos crudos, resultados de prueba o registros del proceso y estos son almacenados. Debido a que estos sistemas pueden almacenar y rehusar la configuración o los parámetros del proceso, los datos pueden ser manipulados desde fuera del sistema.

Categoría E

Son sistemas que producen datos crudos, resultados de prueba o registros del proceso y estos son almacenados. Los parámetros del proceso y de configuración pueden ser establecidos por el usuario, almacenados y rehusados. Estos sistemas son capaces de procesar los datos después de que son adquiridos.

Categoría F

Son sistemas que producen datos crudos, resultados de prueba o registros del proceso y estos son almacenados. Los parámetros del proceso y de configuración pueden ser establecidos por el usuario, almacenados y rehusados. Estos sistemas son capaces de procesar los datos después de que son adquiridos. Tienen elementos programables, pero no cambia la configuración.

Categoría G

Estos sistemas son creados para satisfacer las necesidades de un laboratorio en particular y pueden ser construidos por personal de la misma institución o bien solicitados a un proveedor...» (4)

En este caso la validación de una hoja de cálculo pertenece a la categoría F

MARCO LEGAL

La principal razón para validar los sistemas computarizados es asegurar que el sistema, formado por el programa de cómputo y el equipo realice las funciones proyectadas para lo cual fue diseñado, además que cumpla con las políticas de la compañía y/o requerimientos regulatorios vigentes.

Como regulación se entiende al conjunto de normas o reglas emitidas por organismos gubernamentales o por organizaciones independientes que tienen como finalidad controlar una actividad.

Las regulaciones consideradas para la validación de los sistemas computarizados en esta tesis son: La Norma Oficial Mexicana 059-SSA1-2006 y el CFR 21 parte 11 de la FDA.

La Norma Oficial Mexicana 059-SSA1-2006 establece los requisitos mínimos necesarios para la validación de sistemas computarizados, con el objeto de proporcionar calidad al consumidor. Y establece que:

«...Es de observancia obligatoria, para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos comercializados en el país, así como los almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración, dar cumplimiento de esta Norma, lo cual debe demostrarse y documentarse...» (5)

Dentro de un entorno regulado, la validación de sistemas computarizados es considerada una buena práctica para determinar la confiabilidad de un sistema, evaluando sus capacidades y su funcionamiento y manteniendo el cumplimiento de los requerimientos regulatorios. La propuesta de validación y los esfuerzos posteriores, deben tener en cuenta el potencial impacto del sistema sobre la calidad y seguridad del producto y la integridad de los registros (Análisis de Riesgo).

PROPÓSITOS DE LA VALIDACIÓN

Un sistema debe ser validado por que son regulaciones obligatorias en México y políticas internas de algunos laboratorios, además que generalmente ayuda a la comercialización del producto y benefician al usuario. Así mismo el programa de validación ayuda a encontrar problemas en las fases iniciales del ciclo de vida del sistema y es en ese momento cuando pueden solucionarse los problemas fácilmente y a menor costo.

El propósito de la validación es probar que un sistema de cómputo trabaje, y funcione correctamente para lograr la calidad de los productos farmacéuticos elaborados y todo el tiempo invertido es recompensado con reducción de errores y menores costos.

Cuando un sistema es validado se asume que el sistema se comportara adecuadamente dentro de las condiciones de prueba.

Algunas veces los sistemas de computo fallan en los momentos menos oportunos y en la mayoría de los casos tiene un origen simple, este tipo de problemas se evitan cuando el sistema ha sido validado, ya que el sistema se conoce bien, y por

lo tanto se conoce el comportamiento del mismo bajo situaciones simples o complejas.

VALIDACIÓN

«...Validación deriva del latín “*valere*” que significa “tener el poder”, referido principalmente a la predicción de los efectos en las variables de un fenómeno determinado, partir de un proceso de experimentación y caracterización científica...» (6)

En la actualidad existen diversas definiciones de validación, sin embargo las más completas y consistentes son la de la NOM-059-SSA1-2006 y la de la FDA, que la definen como:

NOM-059-SSA1-2006

«...“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.”... » (5)

FDA

“el establecimiento de evidencia **documentada** que proporciona un **alto grado de seguridad**, que un **proceso específico** produce **consistentemente** sus **especificaciones** predeterminadas y sus atributos de calidad”. (2)

En donde:

a) Documentada

La validación requiere de una minuciosa documentación de todas las acciones que se lleven a cabo desde el inicio hasta el final del estudio.

b) Alto grado de Seguridad o confianza

Se asume que incluso un programa grande en un sistema complejo computarizado se encuentra realmente libre de errores

c) Proceso específico

Toda la validación de una hoja de cálculo es un proceso. Por ejemplo, el desarrollo y actividades de prueba de la hoja de cálculo son validados para asegurar el buen funcionamiento de la hoja de cálculo. Algunas subpartes de validación, tales como calificaciones (instalación, operación desempeño) son específicos para cada sistema.

d) Consistente

La validación no es un evento de una sola ocasión. El desempeño del sistema de cómputo tiene que ser controlado durante el tiempo de vida del producto.

e) Especificaciones

Las actividades de validación comienzan con la definición de especificaciones. El desempeño de sistema de cómputo tiene que ser verificado contra esas especificaciones. El criterio de aceptación está definido por esta prueba.

¿QUÉ SE DEBE VALIDAR?

«...La norma oficial mexicana NOM-059-2003 recomienda llevar a cabo la validación de:

Validación de Métodos Analíticos

Los métodos analíticos que no sean farmacopeicos deben ser validados de acuerdo a un protocolo aprobado y que sean utilizados para:

- Evaluación de fármacos y aditivos.
- Evaluación de producto a granel, en proceso y terminado.
- Validaciones.
- Estudios de estabilidad.

En el caso de métodos farmacopeicos para producto procesado o producto terminado deberán realizarse pruebas que demuestren la aplicabilidad del método a su producto e instalaciones.

Cualquier cambio en un método analítico validado debe ser sometido al proceso de control de cambios.

Validación de sistemas críticos

En donde deben validarse:

- Agua.
- Aire (comprimido y ambiental).
- Vapor limpio.

Validación de la Limpieza

Debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de un procedimiento o método de limpieza.

Deben utilizarse métodos analíticos validados cuyo límite de detección y cuantificación sea lo suficientemente sensible para detectar y cuantificar el nivel aceptable establecido del residuo o contaminante.

Los procesos de limpieza de los equipos que están en contacto con el producto requieren ser validados. Así como los procesos de limpieza de las áreas en donde el producto esté expuesto.

El método de limpieza debe incluir los intervalos entre el uso y la limpieza así como limpieza y rehúso.

Deben realizarse tres corridas consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado.

Validación de proceso

La Validación del proceso debe completarse antes de la distribución y venta del producto. Los estudios de validación de procesos determinan las pruebas de control de producto y cuáles de éstas forman parte de la especificación del producto terminado.

En circunstancias excepcionales, puede ser necesario realizar la validación concurrente. La justificación para este enfoque debe quedar documentada. Los lotes fabricados bajo este enfoque, podrán ser liberados individualmente si cumplen sus especificaciones.

Se requiere un mínimo de 3 corridas o lotes consecutivos con resultados satisfactorios para considerar validado el proceso.

Los parámetros críticos deben ser controlados y monitoreados durante los estudios de validación.

Validación de sistemas computarizados

Deben validarse los “sistemas y aplicaciones computacionales” relacionados con:

- Transferencias de insumos y producto.
- Disposición de insumos y producto.
- Control de procesos y análisis.
- Control de sistemas críticos.

Cuando un sistema o aplicación computarizada genere **registros electrónicos** y/o emplee **firmas electrónicas**, (no aplica a los registros en papel que son o han sido transmitidos por medios electrónicos, siempre y cuando no sirvan para tomar decisiones o se usen para realizar actividades reguladas basadas en estos documentos), deben ser considerados en la validación.

Registros electrónicos

Son considerados registros electrónicos, los documentos y registros que son creados, modificados, mantenidos, archivados, recuperados y/o transmitidos a través de sistemas electrónicos.

Cuando se utilicen sistemas electrónicos para la creación, modificación, mantenimiento, archivo, recuperación y/o transmisión de registros electrónicos deberán establecerse procedimientos y controles diseñados para asegurar la

autenticidad, integridad y cuando aplique confidencialidad de los registros electrónicos y para asegurar que las firmas electrónicas no puedan ser declaradas como no genuinas. Los procedimientos y controles deben incluir lo siguiente:

- a) La validación de los sistemas para asegurar la exactitud, confiabilidad, funcionalidad, consistencia y la habilidad para distinguir entre registros inválidos o alterados.
- b) La habilidad de los sistemas o aplicaciones computacionales para generar copias de los registros exactas y completas, legibles tanto en su versión manual como electrónica, que permitan su inspección, revisión y copia.
- c) La protección de los registros, que permita su recuperación en forma rápida y exacta durante todo el periodo de conservación de éstos.
- d) El permitir el acceso al sistema únicamente a personas autorizadas.
- e) El uso de procesos de auditoría de rastreo seguros, generados por computadora, para registrar en forma independiente el acceso al sistema de los empleados, así como las acciones que creen, modifiquen o borren registros electrónicos.
- f) Cotejos operacionales del sistema para obligar que los pasos y eventos ocurran en la secuencia establecida.
- g) Los cotejos para asegurar que solamente personas autorizadas puedan utilizar el sistema, firmar electrónicamente un registro, acceder la operación del dispositivo de entrada y salida del sistema computarizado, modificar un registro o realizar la operación manual.
- h) La determinación de que las personas que desarrollan, mantienen o utilizan sistemas de firmas/registros electrónicos tienen la capacidad, adiestramiento y experiencia para llevar a cabo sus tareas asignadas.

Firmas electrónicas

Las firmas electrónicas son una compilación de datos en la computadora ejecutados por algunos símbolos, adoptados o autorizados por un individuo que

son equivalentes a su firma manuscrita. Para el caso de firmas electrónicas se debe considerar:

- Deben contener la información asociada con la firma que claramente indiquen el nombre en letra de molde de la persona que firma, la fecha y hora de cuando fue ejecutada la firma y el propósito asociado con la misma.
- Estas deben ser únicas para cada persona y cuando se dé el caso de un cambio, ésta no debe repetirse o reasignarse a otra persona.
- Cuando el uso de firmas electrónicas sea adoptado, se debe establecer la fecha a partir de la cual las firmas electrónicas son vigentes y equivalentes a las firmas en manuscrito, para lo cual es necesaria una certificación en una forma u hoja de papel y firmada con una firma en manuscrito.

Las personas que utilizan firmas electrónicas basadas en el uso de códigos de identificación en combinación con contraseñas, emplearán controles para asegurar su seguridad e integridad que incluyan:

- El mantenimiento de cada combinación de código de identificación y contraseña de manera tal que ninguna otra persona tenga la misma combinación.
- El aseguramiento de que la emisión de los códigos de identificación y contraseñas sea revisada, renovada o revisada periódicamente.
- Contar con procedimientos aprobados para el caso de contingencias tales como fichas, tarjetas y otros dispositivos perdidos, hurtados o desaparecidos que lleven o generen información de códigos de identificación o contraseñas para emitir reemplazos temporales o permanentes utilizando controles adecuados y rigurosos.
- Mecanismos de protección de las transacciones para evitar el uso no autorizado de contraseñas y/o códigos de identificación, y para detectar e informar de manera inmediata y urgente a la Unidad del sistema de seguridad y, cuando sea apropiado, a la gerencia del establecimiento de cualquier intento de su uso no autorizado.

- Pruebas iniciales y periódicas a los dispositivos tales como fichas o tarjetas que llevan o generan información de códigos de identificación o contraseñas para asegurar que funcionan apropiadamente y que no han sido alteradas.

Las firmas electrónicas y las firmas en manuscrito ejecutadas en registros electrónicos, serán vinculadas de tal manera que se asegure que éstas no puedan ser eliminadas, copiadas o de otro modo transferidas para falsificar un registro electrónico por medios ordinarios...» (5)

TIPOS DE PROCESO DE VALIDACIÓN

«...Dependiendo de la etapa de desarrollo de un producto la validación puede ser: **prospectiva, concurrente, retrospectiva y revalidación.**

Validación prospectiva

Es una validación conducida durante la etapa de desarrollo por medio de un análisis de riesgo del proceso de producción, al evaluar cada una de las etapas que componen el proceso de producción y basado, en la mayoría de los casos, en la experiencia adquirida durante las etapas previas del desarrollo. En esta etapa se identifica las operaciones críticas, las causas potenciales y la probabilidad de concurrencia. A partir de estos datos, se establece una metodología de validación, el protocolo de validación así como las responsabilidades y programa de actividades.

Validación retrospectiva

La validación retrospectiva involucra el análisis de la experiencia adquirida en los lotes de producción. Este análisis de datos históricos incluye la revisión de

documentos operativos (PNO, directivas, registros de proceso, calificación de equipos y sistemas críticos). A partir de este análisis se establecen los parámetros e intervalos de operación en cada una de las operaciones unitarias que componen el proceso de producción.

Validación concurrente

Este tipo de validación es ejecutada durante el proceso de producción, es un método efectivo en la etapa de desarrollo y es el resultado de un profundo conocimiento del proceso de producción. En este tipo de validación se evalúan tres lotes de producción monitoreados, de forma exhaustiva, en todos los parámetros de operación. La evaluación de los parámetros de operación, así como las mediciones de los atributos de calidad son los principales indicadores del proceso de validación. La validación concurrente incluye el análisis de estabilidad del producto para tener un apropiado análisis y una evaluación del ciclo de vida del producto.

Revalidación

La revalidación permite asegurar que los cambios intencionales o no intencionales en el proceso o en el ambiente del proceso no representan un efecto adverso en las especificaciones de calidad del producto. La revalidación está dividida en dos categorías: (A) Revalidación después del cambio en el proceso de producción que impacta la calidad del producto, y (B) Revalidación periódica...» (5)

Normalmente se llevan a cabo **validaciones prospectivas**, debiéndose realizar tres pruebas completas antes de considerar como conforme la validación.

Las **validaciones concurrente y retrospectiva** están basadas en la información generada durante la implantación actual del proceso, o la revisión y análisis de información histórica de forma que los resultados prueben que el proceso ha hecho lo que se espera, asumiendo que los parámetros de control han sido respetados.

Un área en la que es útil utilizar validaciones concurrentes y retrospectivas es en procesos ya establecidos en los que no se dispone de la validación inicial.

La validación concurrente se puede aplicar en lotes en los que se utiliza nuevo equipo, lotes que se hacen esporádicamente (una vez al año por ejemplo), lotes reprocesados.

Cuando la validación se lleve a cabo en instalaciones diferentes o por proveedores de algún producto se debe documentar e indicar.

La validación es parte de un programa de calidad que va de lo teórico a lo real.

Los sistemas computarizados pueden ser validados de manera **prospectiva**, cuando se trata de un sistema nuevo que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control, y está basado en un protocolo. O bien pueden ser validados de manera **retrospectiva** cuando el sistema ya ha sido implementado y se tiene evidencia documentada que establece que el proceso o sistema hace aquello para lo cual fue diseñado.

La Norma 059-SSA-2006 determina que el “**Protocolo de Validación**” es la parte de documentación de la Validación, en el que se establece un escrito donde se describe como se llevará a cabo la validación.

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

«...El protocolo de validación es el plan escrito donde se especifica la manera de conducir la validación, incluyendo parámetros de prueba, pasos críticos, características del equipo y puntos de decisión acerca de lo que se entiende por resultados de prueba aceptables...» (4)

En los protocolo de validación cada fase es planeada, implementada y documentada para asegurar que un proceso, equipo o sistema realiza la función para la cual fue proyectada con precisión exactitud y consistentemente sobre el rango completo de sus requerimientos.

Antes de su ejecución, el protocolo debe ser revisado por el responsable del proceso o sistema y aprobado finalmente por el responsable de la Unidad de Calidad. Además debe prepararse un reporte que haga referencia cruzada al protocolo de validación, que reúna los resultados obtenidos, comentando acerca de cualquier desviación o no conformidad observada y mencionando las conclusiones necesarias, incluyendo los cambios necesarios recomendados para corregir las deficiencias. Los reportes de validación deben ser al menos aprobados por el responsable del proceso o sistema y por el responsable de la Unidad de Calidad.

Cualquier cambio en los protocolos debe documentarse con la justificación apropiada. Los cambios deben ser revisados por el responsable del proceso o sistema y aprobados por el responsable de la Unidad de Calidad.

Los protocolos de Validación están formados por dos partes: “La Aprobación del Protocolo” (el cual consiste en como se llevara a cabo la validación), y “La Aprobación de los resultados” (que consiste en verificar que se cumpla con lo esperado). El formato de los protocolos de validación es característico y propio de

cada laboratorio o compañía y tiene que ser respetado de acuerdo al reglamento interno de cada laboratorio. (1)

Los protocolos de validación pueden contener, pero no se limita a los siguientes puntos:

- Carátula.
- Índice.
- Plan Maestro de Validación.
- Requerimientos.
- Diseño y Calificación.
- Pruebas.
- Documentación para uso de la hoja de cálculo.
- Control de Cambios y Versiones.
- Revalidación.
- Revisión Periódica y Mantenimiento del estado Validado
- Excepciones al protocolo
- Resumen.
- Discusión de resultados.
- Conclusiones.
- Bibliografía.
- Anexos.

Carátula

La carátula debe contener los datos más importantes del protocolo de la validación como son:

- Nombre de la empresa.
- Protocolo de validación de una hoja de calculo de Excel.
- Titulo del Protocolo y número de protocolo.

- Fecha de vigencia,
- Nombre de las personas que originaron el protocolo.
- Nombre de las personas que aprobaron el protocolo.
- Nombre de las personas que aprobaron los resultados del protocolo.

Índice

El índice debe indicar como esta conformado el protocolo de validación, indicando en donde se encuentra localizado cada tema, subtema, etc., con su número de página correspondiente.

Plan Maestro de Validación

«...Todas las actividades de validación deben estar integradas en un PMV (Plan Maestro de Validación) lo cual le permite a la empresa conocer y establecer la situación actual de cada fase del proceso...» (3)

«...La NOM-059-2006 define al **Plan Maestro de Validación**, como al 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...» (5)

El PMV debe contener por lo menos:

- Nombre del archivo de la hoja de cálculo incluyendo el número de versión.
- Ubicación y lugar de almacenamiento de la hoja de calculo
- Sistema Operativo y Software utilizado (Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos a validar).

- Formato a usarse para protocolos y reportes (el cual depende de cada compañía o laboratorio).
- Propósito de la hoja de cálculo.
- Objetivo.
- Alcance.
- Responsabilidades.
- Documentos de referencia existentes. (PNO aplicables).
- Tipo de validación que se llevara a cabo y fecha de vigencia.
- Planeación y programación del tiempo de duración de la validación. (1)

Requerimientos

Los requerimientos tienen que ser elegidos de modo que permitan que las pruebas puedan ser desarrolladas y ejecutadas para verificar que la hoja de cálculo cumple con sus funciones para lo cual fue creada. Los requerimientos deben ser formulados de tal manera que puedan ser revisados durante la validación. (1)

Los requerimientos deben incluir:

- Descripción del sistema.
- Enfoque de validación.
- Definiciones.

Diseño

En este apartado se describen detalladamente las siguientes características: (1)


- Flujo de la información.
- Funcionalidad.

- Datos de entrada.
- Descripción de las formulas utilizadas.
- Rangos utilizados o límites.
- Datos de salida.
- Estrategias de prueba.

También se especifica la información que es requerida en cada una de las páginas de los anexos. Por ejemplo: la cual deberá estar contenida en cada página, sin importar el orden.

- Numero de protocolo (dependiendo del formato de la compañía).
- Numero de anexo.
- Pagina _____ de _____
- Realizado por _____ Fecha _____
- Verificado por _____ Fecha _____

Por otro lado si es necesaria la impresión de pantalla de algún de los requerimientos o pruebas es indispensable que sean identificados con un símbolo e impresos y anexados al protocolo de validación. Por ejemplo en donde se encuentre el siguiente símbolo se hará una impresión de pantalla.

SIMBOLO	DESCRIPCIÓN
	Imprimir la pantalla que sale en el reporte y adjuntarla en un anexo como parte de documentación.

Nota: La hoja de cálculo debe estar compuesta por tres pestañas o Worksheet en donde la primera pestaña o Worksheet se tengan las instrucciones de uso de la hoja. En la segunda se encontrara la validación de los cálculos y en la tercera el historial de la revisión o control de cambios.

La sección de diseño también comprende las etapas de la calificación y de seguridad.

Calificación es la evaluación de las características de los elementos del proceso, en donde se califica contra especificaciones y/o normas nacionales o internacionales. La calificación sirve para proveer información básica acerca del diseño, instalación, operación, funcionamiento y mantenimiento de cualquier sistema. «...La calificación se divide en:

a) Calificación de Diseño (CD), que es la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.

Se caracteriza por ser la primera etapa del proceso de calificación en donde las nuevas instalaciones, sistemas o equipo deben ser calificados. Posteriormente de la CD sigue la Calificación de Instalación.

b) Calificación de la instalación (CI), que es la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.

La calificación de la instalación (CI) debe realizarse en instalaciones, sistemas y equipos nuevos o modificados. La CI debe incluir, pero no se limita, a lo siguiente:

- Construcción o modificación de áreas.
- Instalación del equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados contra los planos y especificaciones vigentes de ingeniería.
- Recopilación y cotejo de las instrucciones de operación, trabajo y de los requerimientos de mantenimiento del proveedor.
- Requerimientos de calibración.

- Confirmar que los materiales de construcción cumplen con las especificaciones de diseño.

Después de la Calificación de la Instalación sigue la calificación operacional (CO).

c) Calificación operacional (CO), que es la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas. La CO debe incluir, pero no se limita, a lo siguiente:

- Pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que se cumple con las especificaciones de diseño.
- Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”.

La terminación de una calificación operacional satisfactoria debe permitir una “liberación” formal de las instalaciones, sistemas y equipo.

La calificación de la ejecución o desempeño (CE) debe seguir a la terminación satisfactoria de la calificación de la instalación y la calificación operacional. Cuando se justifique podrá realizarse simultáneamente con la CO para disminuir el tiempo del proceso de validación.

d) Calificación de la Ejecución o Desempeño (CE), es la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

La CE debe incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo, sistema e instalación se desempeñan de acuerdo a los parámetros y

especificaciones de los procesos y productos específicos. La CE debe incluir, pero no se limita, a lo siguiente:

- Pruebas, materiales usados en la producción y acondicionado, sustitutos calificados o productos simulados, que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso, las instalaciones, sistemas o equipos.
- Pruebas que incluyan una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”... »

(5)

Para la calificación de las instalaciones, equipos y servicios en uso debe existir evidencia documentada de que se cumplen los parámetros y límites de operación de las variables críticas del equipo operativo. Adicionalmente, deben documentarse los procedimientos de calibración, limpieza, mantenimiento preventivo, de operación y los procedimientos y registros de capacitación del personal.

e) Seguridad. Toda la información generada en la hoja de cálculo validada tiene que ser almacenada y guardada contra cambios inadvertidos y personal no autorizado, el procedimiento de seguridad deberá incluir información acerca de la seguridad física y lógica, y tiene que estar documentado en el protocolo de validación.

Las siguientes características deben de considerarse e incluirse en la sección de seguridad:

- Uso de contraseñas para proteger celdas, hojas de calculo, contra escritura y personas no autorizadas.
- Procedimiento de asignación de contraseñas.
- Acceso a la hoja de cálculo para personas autorizadas.
- Acceso a la hoja de cálculo para solo lectura.

- Respaldo de la hoja de cálculo.

La estrategia de seguridad seleccionada tiene que asegurarse que en las celdas que contienen fórmulas no se pueden sobrescribir. Por lo tanto, las hojas de cálculo validadas deben ser almacenadas en una unidad de protección a la que sólo el personal autorizado tiene acceso restringido.

Pruebas

Las pruebas de las hojas de cálculo deben incluir todos los requisitos y requerimientos dentro del informe. Las pruebas deben de ser desarrolladas usando datos conocidos y representativos, para que los resultados obtenidos correspondan con los esperados. (1)

Las pruebas deben incluir conjuntos de datos que no exceden el rango previsto de las operaciones normales y datos de verificación que se encuentren cerca de los criterios de límites aceptación. Los datos que no tienen sentido (texto en un campo numérico) no se les permite ser utilizados en el cálculo, sin embargo se deben de considerar como una prueba.

La prueba fácil para validar un cálculo en la hoja de cálculo de Excel es realizar el cálculo de forma manual de todas las pruebas realizadas, documentarlo y compararlo con el cálculo realizado en Excel. Todas las pruebas realizadas, resultados esperados, criterios de aceptación de las pruebas, y los procedimientos de cálculos alternativos (por ejemplo cálculos manuales) tendrán que ser documentados. Las personas que realizan las pruebas tienen que ser entrenados apropiadamente y deberán ser mencionadas en la documentación.

Excel ofrece herramientas para sustentar la validación y la documentación (por ejemplo, vista formulas, rastrear precedentes que permite ver las referencias cruzadas de las celdas, etc.).

Todos los resultados tienen que ser revisados y aprobados, toda la documentación de las pruebas realizadas en la hoja de cálculo tiene que imprimirse junto con los resultados obtenidos. La sección de pruebas debe contener pero no se limita a:

1. ¿En donde? y ¿Quién realizara las pruebas?
2. Notificación de Congelación de Cambios.
3. Prueba de Calificación de Instalación y Criterio de Aceptación.
4. Prueba de Calificación de Operación y Criterio de Aceptación.
5. Prueba de Calificación de Desempeño y Criterio de Aceptación.
6. Prueba de Seguridad y Criterio de Aceptación

Entrenamiento y Documentación para uso de la hoja de cálculo.

En algunos casos se requerirá generar un documento de entrenamiento que será documentado en la primer pestaña de la hoja de cálculo el cuál debe explicar el uso de la hoja de cálculo, el propósito, las responsabilidades, los resultados, la capacitación y los registros de la capacitación. Además también se tienen que considerar: (1)

- Función de la hoja de Cálculo.
- Uso de las formulas.
- Localización de las plantillas de seguridad.
- Ruta para guardar la información.

Control de Cambios y Control de Versiones.

Cuando se necesite realizar algún cambio y/o modificaciones en el protocolo de validación y/o en la hoja de cálculo validada se tiene que documentar en tercera

pestaña o Worksheet de la hoja de cálculo y en el protocolo de validación mediante un formato con las siguientes características:

- Nombre del archivo.
- Versión.
- Fecha de cuando se realiza el cambio.
- Tipo de cambio.
- Descripción de los cambios.
- Justificación.
- Persona quien realizó el cambio.
- Persona quien aprueba el cambio.

Existen dos tipos de cambios que pueden llevarse a cabo: “cambios menores” (los cuales no afectan el proceso de validación) y “cambios significativos” (son aquellos que afectan el proceso de validación y por lo tanto requieren llevar a cabo una revalidación).

Ejemplos de cambios menores:

- Cambios en el texto descriptivo y no afectan el objetivo de la validación.
- Corrección de errores tipográficos.
- Cambio de formato de texto
- Cambios de componentes periféricos (monitor, teclado, mouse, etc.)

Ejemplos de cambios significativos:

- Cambios en el método de Cálculo.
- Cambios en la fórmula para desarrollar el cálculo.
- Aumentar o quitar una ó más fórmulas.
- Cambios en la versión de Excel utilizada.
- Cambios en el sistema Operativo.

Todos los cambios significativos requerirán revalidación de la hoja de cálculo.

Cada vez que se realice un cambio menor o significativo en el protocolo de validación y/o en la hoja de cálculo validada se tiene que actualizar la versión del archivo con el número consecutivo siguiente.

Revalidación

La revalidación se llevara a cabo después de haber efectuado un cambio significativo a los sistemas, equipos, procesos y/o que se presenten desviaciones a los parámetros de control. La revalidación se efectuara para garantizar que se sigan cumpliendo los parámetros del desempeño de la validación original.

Revisión Periódica y Mantenimiento del estado Validado.

Las pruebas de las funciones de la hoja de cálculo tienen que ser revisadas periódicamente. Para mantener el estado validado, se hace la evaluación del cumplimiento de los siguientes sistemas y programas:

- Sistema de control de cambios.
- Sistema de calibración.
- Programa de mantenimiento.
- Sistema de calificación de personal.
- Sistema de auditorías técnicas.
- Sistema de desviaciones o no conformidades.
- Sistema de evaluación de proveedores.
- Sistema de reporte anual de producto.

Cuando haya cambios que impacten a la calidad del producto, debe llevarse a cabo una nueva calificación o validación. Además se debe definir la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los reportes correspondientes. (1)

Excepciones del Protocolo.

Todos los resultados deben ser claros y reproducibles. Cualquier prueba que se realice y que no de los resultados esperados es una desviación de la prueba. La desviación debe ser documentada en un reporte de desviaciones de las pruebas y el número de desviación debe ser guardado en el espacio asignado para ello en donde ocurrió la desviación.

Resumen.

Se lleva a cabo de forma concreta y formal lo que se realizó durante la CI, CO, CD y Seguridad, así como el tipo de prueba que se realizó durante cada etapa y se cumplió con lo esperado.

Discusión de Resultados.

Se analizan y comparan los resultados obtenidos durante las pruebas con los resultados esperados. Además se hace mención si algún resultado se encuentra fuera del criterio de aceptación y que se debe de hacer en ese caso.

Conclusiones.

Se determina si la hoja de calculo es apropiada para realizar las operaciones y funciones para lo cual fue diseñada y las acciones correctivas que se tiene que hacer en caso de que haya algún error o una condición no prevista.

Bibliografía.

Se cita el material bibliográfico, hemerográfico o electrónico utilizado, se describe detalladamente, el nombre del libro o revista, nombre del autor, edición, año, volumen y numero (para las revistas), paginas consultadas, fecha de consulta y dirección (para material electrónico) según la metodología internacional.

Anexos.

En los anexos se incluye todo el material agregado que se utiliza como guía o descripción del protocolo de Validación, estos pueden ser tablas, dibujos, registros, formatos, diagramas de flujo, glosario o definiciones, símbolos, abreviaturas, etc.

BENEFICIOS DEL PROCESO DE VALIDACIÓN

En concreto, la validación es el vínculo formal del proceso con el producto, en el cual la calidad es el objetivo concurrente de la organización y cada una de las operaciones unitarias es controlada para incrementar las probabilidades de que el

producto final cumpla con los requerimientos de calidad y especificaciones preestablecidas.

«...El proceso de validación tiene dos objetivos primordialmente: demostrar la seguridad, eficacia y calidad de un producto, e identificar los orígenes de la variabilidad del proceso para establecer controles de proceso que maximicen la reproducibilidad y consistencia del proceso. El éxito de la implementación de estos objetivos demuestra la reducción adecuada de los riesgos potenciales en el proceso y el aseguramiento de la consistencia y reproducibilidad de los mismos...» (6)

Por otra parte el proceso de validación se refleja desde el punto de vista económico, por ejemplo, en la reducción de tiempos y controles de proceso, disminución de rechazos y no conformidades de proceso.

El proceso de validación es una de las primeras informaciones presentadas a las agencias regulatorias, esta información es revisada, analizada, dictaminada y finalmente utilizada para las inspecciones futuras con el objetivo de centralizar y ampliar la revisión del proceso. En la actualidad, existen guías de validación publicadas por diversas agencias regulatorias entre las que destacan la FDA, EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) e ICH (Conferencia Internacional de Armonización), las cuales publican guías para la industria farmacéutica con la finalidad de brindar un panorama general de las condiciones y requerimientos mínimos para un proceso de validación.

Algunas de las fallas asociadas al proceso de validación son numerosas e incluyen las fallas en la estrategia del proceso, planificación inadecuada o insuficiente, problemas con la regulación, una inadecuada definición del producto, fallas en las buenas prácticas de fabricación, una pobre definición, inadecuados métodos analíticos, confusión en las responsabilidades de los participantes, cambios excesivos al proceso después de la etapa de validación, insuficiente nivel

de caracterización del proceso antes de la validación, deficiente diseño del protocolo de validación, evaluación e interpretación de los resultados y deficientes criterios de aceptación. Un problema muy común en los procesos de validación es la subestimación que se realiza de los tiempos de calificación y otras actividades de validación, lo que genera un retraso en el proceso global de validación.

Un proceso deficiente de validación tiene repercusiones importantes sobre la seguridad y eficacia del medicamento en el paciente, la operatividad de la empresa, implicaciones financieras, (costos de producción reputación corporativa, costos legales) y regulatorias. Es por lo anterior que resulta de vital importancia el diseño y ejecución adecuados del proceso de validación.

PERSPECTIVA GLOBAL DE LA VALIDACIÓN

El programa de pruebas de validaciones es una estrategia multidisciplinaria en el cual cada fase de validación es planeada, implementada y documentada para asegurar que un proceso, equipo o sistema realiza la función para lo cual fue proyectada con precisión, exactitud y consistentemente sobre el rango completo de sus requerimientos.

Las razones para conducir la validación incluye la recepción de nuevas o renovadas instalaciones, equipos o sistemas, cambios mayores al equipo o sistemas existentes, uso del equipo viejo o sistemas no validados previamente y recalificación del equipo existente, sistemas, etc., y el ingreso de nuevos productos o transferidos.

Se determinará en qué casos resultará necesario realizar validaciones prospectivas, concurrentes ó retrospectivas:

HOJA DE CÁLCULO EN EXCEL

Excel es un programa para computadora desarrollado por Microsoft para elaborar hojas de cálculo, utilizadas para realizar fórmulas matemáticas y cálculos aritméticos, o simplemente usada como bases de datos para ser visualizados y/o realizar pruebas de criterio de aceptación.

La Hoja de Cálculo nos permite trabajar y operar con datos alfanuméricos distribuidos en filas (que se referencian mediante un número) y columnas (que se referencian a través de una letra), de manera que pueden ejecutarse diversas operaciones aritméticas de todo tipo de complejidad, y nos permite además hacer gráficos.

Estas operaciones se realizan generalmente a través de cálculos entre las celdas (que son la intersección de una fila y una columna), las que pueden ser referenciadas en forma relativa o absoluta. En forma relativa, se utiliza la letra de la columna y el número de la fila ($=B2*C2$), y en forma absoluta, se agrega el signo \$ a cada uno (por ejemplo $=B$2*C2$, lo que permite fijar la fila y la columna en caso de que se copie o traslade la celda a otra posición).

Otras de las funcionalidades para la que actualmente se utiliza es para la preparación de informes, reportes, cuadros estadísticos, planillas, etc.

EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS CRÍTICOS EN LA CALIDAD DEL PRODUCTO Y LAS VARIABLES DE DESEMPEÑO DEL PROCESO

«...El inicio del proceso de validación comienza con la identificación de los parámetros críticos del proceso, límites de operación, características de desempeño de los equipos de proceso y especificaciones de calidad del producto. Es necesario distinguir entre los atributos de calidad del producto y los parámetros

de desempeño del proceso que permitan evaluar y demostrar la consistencia y la reproducibilidad del proceso. Por otra parte, los estudios de validación requieren la evaluación de los efectos de la variación del proceso sobre las especificaciones de calidad del producto.

PARÁMETROS CRÍTICOS DEL PROCESO

La base de todos los estudios de validación es la demostración del control de los parámetros críticos de los procesos, para una operación reproducible. Es común que en un proceso existan cientos de variables, sin embargo, es indispensable definir las variables críticas y los intervalos de operación, los cuales son determinados en la etapa de desarrollo y optimización o empleando registros históricos de proceso. Las variables críticas del proceso son identificadas utilizando combinaciones de herramientas de análisis, en algunos de los casos se emplea el uso de matrices de decisión, pero en otros se emplean análisis formales de riesgo. Una **variable crítica** se define como un parámetro que opera en un intervalo y su variación afecta directamente los atributos de calidad del producto. Es por ello que las operaciones unitarias críticas son difíciles de controlar debido a que cuentan con una o más variables críticas.

Los puntos de control críticos (CCPs) son puntos del proceso que deben ser controlados para asegurar la calidad del producto, específicamente, en la disminución de los niveles de riesgo que permiten operar el proceso en un intervalo confiable. Para disminuir estos riesgos es necesario diseñar apropiadamente los CCP y colocarlos en las etapas estratégicas del proceso, por lo que pueden emplearse más de un CCP para controlar una variable crítica del proceso.

Los parámetros críticos de proceso son estudiados para determinar los efectos sobre los valores límites en estos mismos. Los intervalos de control de parámetros

se definen como los límites o niveles de control, representados con valores altos y bajos que se evalúan durante el estudio de validación. Generalmente, no es necesario evaluar el intervalo completo por que los estudios de caracterización permiten determinar el intervalo de operación y los valores críticos que pueden afectar las características de calidad del producto. Una de las estrategias es seleccionar las condiciones del peor caso que abarquen los límites inferiores y superiores de todos los parámetros críticos de esta forma, el proceso será evaluado en condiciones críticas superiores a las ideales de operación, disminuyendo la probabilidad de fallas en el proceso.

Debido, principalmente, a que el peor caso es una evaluación global de todos los efectos y las variables a los cuales el proceso puede estar sometido se requieren de pocas corridas de evaluación. El análisis de valores extremos de los intervalos de operación permite identificar interacciones entre las variables que otros métodos no pueden detectar. El establecimiento de los intervalos de operación y los límites de control permiten obtener un proceso reproducible, consistente y robusto y por tanto, cubrir de forma satisfactoria las especificaciones de calidad del producto.

VARIABLES DE PROCESO NO CRÍTICAS

Los parámetros de operación no críticos son variables de proceso que forman parte del desempeño, pero no tienen un efecto sobre la calidad del producto. Si el proceso del desempeño es consistente cuando las variables no críticas del proceso se encuentran controladas y existe un mínimo de desviaciones, se establece que no existe un efecto sobre la calidad del producto. Los intervalos de operación de las variables no críticas son muy amplios y los parámetros de operación y control son simples de controlar; por otra parte, los parámetros de operación no críticos no requieren de estudios solo son controlados y monitoreados a lo largo del proceso de validación para reducir la variabilidad y errores operativos...» (5)

CAPITULO II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Revisar y asegurarse que cada cálculo u operación (si estos son varios y se repiten varias veces) son correctos resulta complicado y tedioso sobre todo si se tiene mucho trabajo y poco tiempo para revisar uno por uno. Y es difícil no tener que revisar el resultado ya que este puede influir en la calidad del producto o del proceso.

Por otro lado debido a las exigencias de los clientes, estándares de calidad y regulaciones de la Industria Farmacéutica en México e Internacionales, hacen que la validación de las hojas de cálculo sea una necesidad.

La Norma Oficial Mexicana 059-SSA1-2006 dictamina que es de carácter obligatorio cumplir con los requisitos mínimos necesarios del numeral 14.6 "Validación de Sistemas Computacionales". El cual tiene como finalidad mejorar los procesos y métodos, para asegurar un adecuado control y así mejorar la calidad de los productos.

Es por ello que la hoja de cálculo se tiene que validar para asegurarse que los cálculos realizados sean consistentes, adecuados y pueden ser utilizados tantas veces sea necesario.

CAPITULO III HIPOTESIS

Debido al desarrollo de nuevas tecnologías y a las exigencias regulatorias de la industria farmacéutica se ha visto inundada por sistemas computarizados que son aplicables a todas sus áreas, siendo claves estos en la productividad, efectividad, seguridad y calidad. Por lo que la utilización de equipo computarizado ha creado una nueva necesidad de validar no solo el proceso, sino el sistema de cómputo unido a él. Cuando se emplean computadoras para procesar datos relacionados con la fabricación o calidad de un producto, es importante validar los sistemas de cómputo involucrados.

Demostrar a través de evidencia documentada que la validación de una hoja de cálculo en Excel cumplirá con los requisitos establecidos para su correcta operación dentro de especificaciones, obteniendo resultados consistentes, confiables y reproducibles.

CAPITULO IV DISEÑO EXPERIMENTAL

CARATULA

Nombre de la Empresa

PROTOCOLO DE VALIDACION DE UNA HOJA DE CALCULO EN EXCEL

Titulo y número del Protocolo:

Fecha de Vigencia:

Originado por:

FECHA:	NOMBRE:	FIRMA:	PUESTO
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Aprobación del Protocolo:

FECHA:	NOMBRE:	FIRMA:	PUESTO
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Aprobación de Resultados:

FECHA:	NOMBRE:	FIRMA:	PUESTO
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

INDICE

I. Plan Maestro de validación

- 1.1 Nombre del archivo de la hoja de cálculo incluyendo número de versión.
- 1.2 Ubicación y lugar de almacenamiento de la hoja de cálculo.
- 1.3 Sistema Operativo y Software utilizado (Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos a validar).
- 1.4 Propósito de la hoja de cálculo.
- 1.5 Objetivo.
- 1.6 Alcance.
- 1.7 Responsabilidades y Estructura Organizacional.
- 1.8 Documentos de Referencia existentes. (PNO aplicables).
- 1.9 Tipo de validación que se llevara a cabo y fecha de vigencia.
- 1.10 Planeación y programación del tiempo de duración de la validación.

II. Requerimientos

- 2.1 Descripción del Sistema
- 2.2 Enfoque de Validación
- 2.3 Definiciones

III. Diseño,

- 3.1 Calificación de Diseño.
- 3.2 Calificación de Instalación.
- 3.3 Calificación de Operación.
- 3.4 Calificación de Desempeño.
- 3.5 Seguridad.

IV. Pruebas.

- 4.1 ¿Quién realizara las pruebas?
- 4.2 Notificación de Congelación de Cambios.
- 4.3 Prueba de Calificación de Instalación y Criterio de Aceptación.

4.4 Prueba de Calificación de Operación y Criterio de Aceptación.

4.5 Prueba de Calificación de Desempeño y Criterio de Aceptación.

4.6 Prueba de Seguridad y Criterio de Aceptación.

V. Entrenamiento y Documentación para el uso de la hoja de cálculo.

VI. Control de Cambios y Control de Versiones

VII. Revalidación

VIII Revisión Periódica y Mantenimiento del estado Validado.

IX. Excepciones del Protocolo.

X. Resumen.

XI. Discusión de Resultados.

XII. Conclusiones.

XIII. Bibliografía.

XIV. Anexos.

I. PLAN MAESTRO DE VALIDACION

1.1 Nombre del archivo de la hoja de cálculo incluyendo número de versión: Por ejemplo: "Cálculo de uniformidad de Contenido" Versión: .0.0 (cuando la hoja de calculo es nueva).

1.2 Ubicación y lugar de almacenamiento de la hoja de cálculo:

Las hojas de Cálculo tienen que ser almacenadas en un lugar seguro para evitar cambios no autorizados durante y después de la validación. Por ejemplo: La hoja de cálculo se encuentra almacenada en el departamento/grupo/área, en la siguiente ruta: C:\Hojas de Calculo Validadas \Nombre de la Hoja de Calculo".

Nota: Se recomienda hacer una impresión de pantalla con la información proporcionada y documentarlo en un anexo.

1.3 Sistema Operativo y Software utilizado (Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos a validar). Por ejemplo:

El sistema operativo utilizado es: Windows XP Profesional Versión 2002.

El software de aplicación utilizado es: Excel 2007 SP2 MSO.

La validación se llevo a cabo en: Intel Pentium III.

Nota: Se recomienda hacer una impresión de pantalla con la información proporcionada y documentarlo en el anexo 1.

1.4 Propósito de la hoja de cálculo.

El propósito de la hoja de cálculo es eliminar la necesidad de hacer cálculos manuales, cuando se realicen análisis y/o pruebas con lo cual se reduce el tiempo de revisión y documentación de los resultados al implementar un mecanismo de cálculo rápido y eficiente.

1.5 Objetivo.

Nos habla de cual es la finalidad de realizar la hoja de cálculo, Se delinear y describen la manera de llevar a cabo el protocolo de validación con el fin que los procedimientos sean realizados y cumplan con lo establecido y lo esperado.

1.6 Alcance

Establece el alcance de los cálculos realizados con la hoja de cálculo tomando en consideración el propósito para el cual fue diseñado. Describe cada uno de los cálculos que se podrán obtener (o que se piensan obtener) con el uso de la hoja.

1.7 Responsabilidades y Estructura Organizacional

Se identifican los departamentos y a sus miembros, a los que impacta el protocolo de validación por realizar y se asignan responsabilidades de acuerdo a su cargo. Es responsabilidad del departamento de Validación revisar y aprobar el protocolo de validación.

1.8 Documentos de Referencia existentes. (PNO aplicables).

Se realiza una lista de los documentos que son aplicables al Protocolo de Validación, indicando el nombre del documento, fecha de vigencia y revisión. Como por ejemplo el procedimiento de Buenas Prácticas de Documentación para establecer como se van a documentar las pruebas a realizar.

1.9 Tipo de validación que se llevara a cabo y fecha de vigencia.

En esta sección se especifica que tipo de validación se llevara a cabo para validar la hoja de cálculo la cual puede ser: prospectiva o concurrente. También se debe de poner la fecha a partir de cuando será utilizada la hoja de cálculo después de su exitosa validación, o la fecha desde cuando se utilizó la hoja de cálculo, si la validación que se realizo fue retrospectivamente.

Nota: Se recomienda hacer una línea del tiempo de proceso de validación y documentarlo en el anexo 2.

1.10 Planeación y programación del tiempo de duración de la validación.

Se establece una línea de tiempo la cual deberá indicar de la forma más detallada posible, las pruebas a ser realizadas, la persona o grupo responsable para su revisión y aprobación y la fecha estimada de finalización.

Nota: Se recomienda hacer una línea del tiempo de proceso de validación y documentarlo en el anexo 2.

II. REQUERIMIENTOS

2.1 Descripción del Sistema

En esta sección se describe y especifica lo que se requiere para llevar a cabo la validación de la hoja de Cálculo de Excel. Por ejemplo: se necesita que el programa de Excel se encuentre instalado y funcione correctamente, además si el equipo se encuentra adaptado a otro componente debe de especificarse, etc.

2.2 Enfoque de Validación

Se menciona de manera general el plan o las estrategias a seguir para obtener los resultados esperados. Por ejemplo: los cálculos de “uniformidad de contenido, % de Principio activo, etc.”, en donde se utilizan fórmulas matemáticas simples para realizar los cálculos. Además se verifica que los datos obtenidos en las hojas de Excel son adecuados para su uso, también se verifica que los aspectos de la instalación, sean conforme al objetivo para el cual fueron proyectados.

2.3 Definiciones

Se definen y describen el significado de cada una de las siglas y/o palabras empleadas a lo largo del documento. Por ejemplo:

- a. **PNO:** Procedimiento normalizado de operación.
- b. **CI:** Calificación de la Instalación.

- c. **CO:** Calificación de Operación.
- d. **CD:** Calificación de Desempeño.

III. DISEÑO

En el diseño de la hoja de cálculo se especifican cuantas hojas de trabajo serán utilizadas, de las cuales se sugieren utilizar como mínimo las siguientes: Instrucciones y entrenamiento, Validación de Cálculos y Control de cambios y Versiones, tal y como se muestra en la imagen 1.

La mayor parte de la documentación de diseño contiene información de la hoja de cálculo con las siguientes características:

a) FUNCIONALIDAD

La hoja de cálculo realiza las siguientes operaciones: "Se pone el nombre las operaciones a realizar" y se describe cada una de las operaciones que se podrán realizar (o que se piensa obtener) con el uso de esta hoja.

b) DATOS DE ENTRADA (azul cielo)

Los siguientes datos de entrada son requeridos para la hoja de cálculo, Por ejemplo: Nombre del Producto, Año, Cálculo y Análisis Estadístico de: Periodo de Estabilidad, Limite Inferior, Limite Superior, Lotes, Resultados Obtenidos. Ver imagen 1

c) DESCRIPCIÓN DE LAS FORMULAS UTILIZADAS.

Descripción de las fórmulas configuradas en la hoja para realizar las operaciones necesarias (SUMA, DIVISION, PROMEDIO, DESVIACION ESTANDAR, etc.). Una vez que se ha establecido la formula esta puede copiarse tantas veces sea necesario siempre y cuando arroje el valor esperado.

d) RANGOS UTILIZADOS

Descripción de los rangos de las especificaciones y/o resultados a ser probados, (en caso de no tener rangos, proporcionar una nota explicativa para establecer una posible especificación). En este caso los rangos dependen del tipo de prueba que se realizó. Ver imagen 1

e) RESTRICCIONES DE RANGOS (LIMITES)

Descripción de los valores a ser probados como “pruebas limite”. Estos dependen del tipo de prueba que se realice.

f) DATOS DE SALIDA (turquesa claro)

Descripción de los datos que se esperan obtener (resultados numéricos, unidades de medida, resultados de texto, “mensajes de error” que se pretende que aparezcan en caso de error en la formula o bien de un resultado fuera de especificación, cifras en fracción decimal, todos los valores se deben redondear o solo el valor final se redondea, signos, etc.). La Media, Promedio, Desviación Estándar y una grafica Ver imagen 1.

3.1 Calificación de Diseño

En la calificación de Diseño se especifica el formato que se va utilizar por ejemplo:

- El tipo y el tamaño de letra de las celdas.
- Número y tipo de caracteres permitidos en las celdas.
- Si el encabezado de las celdas están marcadas con un color característico por ejemplo azul cielo esto puede indicar que serán usadas para datos y/o entrada de información.
- Si el encabezado de las celdas están marcadas con un color característico por ejemplo turquesa claro esto puede indicar que serán usadas para el cálculo y/o salida de información y por lo tanto estarán protegidas.

Por otro lado también nos dice si el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado, y si se cumple con este.

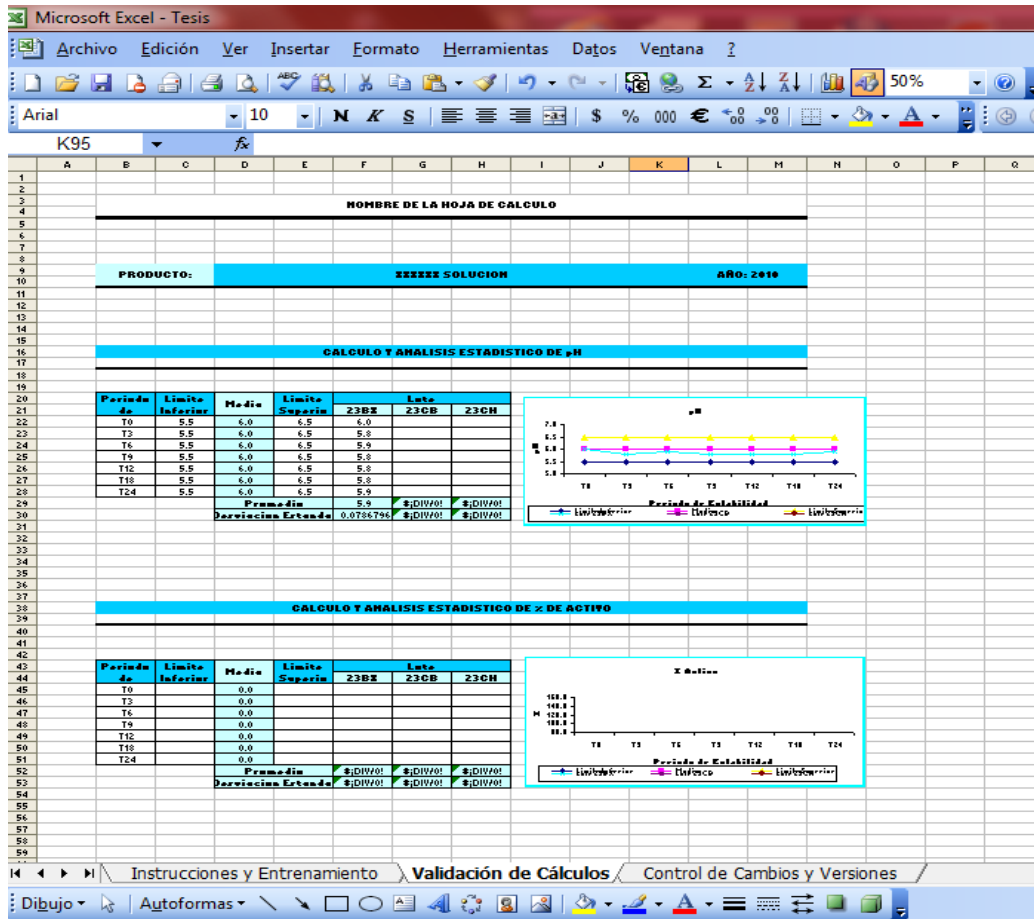


Imagen 1. Muestra el diseño de la hoja de cálculo, los datos de entrada, datos de salida rangos límites, graficas etc.

3.2 Calificación de Instalación

Cuando es un equipo nuevo se documentan las pruebas de verificación y comprobaciones durante el periodo de instalación, montaje y puesta en marcha, así como una revisión física de dicha instalación.

Y cuando el equipo no es nuevo se verifica y documenta que se tengan instalado el software, hardware y de mas equipo de a cuerdo a las especificaciones de diseño y del fabricante, además se hace una revisión física de la instalación.

NOTA: Se recomienda hacer una impresión de pantalla y documentarlo en un anexo del protocolo

3.3 Calificación de Operación.

En esta sección se demuestra que la hoja de calculo en donde se va llevar a cabo la validación funciona correctamente de acuerdo a las especificaciones de diseño que se requieren, para ello se realizan pruebas con las operaciones que se van a utilizar en la validación de la hoja de calculo (Por ejemplo: si se le solicita una suma, el sistema tiene que realizar la operación solicitada y no otra operación).

NOTA: Se recomienda hacer una impresión de pantalla de cada operación que se realice y documentarlo en el anexo 3 del protocolo.

3.4 Calificación de Desempeño.

Es la evidencia documentada que demuestra que la hoja de cálculo realiza las operaciones cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos. Generalmente se realizan pruebas que cumplen con las especificaciones de diseño y que ya se conoce su resultado (SUMA, RESTA, CONDICIONAL, etc.).

NOTA: Se recomienda hacer una impresión de pantalla de cada operación que se realice y documentarlo en el anexo 3 del protocolo

3.5 Seguridad

Se elige una estrategia de seguridad para que la información almacenada este protegida contra cambios inadvertidos y personal no autorizado, se sugiere pero no se limita llevar a cabo los siguientes aspectos:

- Uso de contraseñas para proteger celdas, hojas de calculo, contra escritura y personas no autorizadas.
- Procedimiento de asignación de contraseñas.
- Acceso a la hoja de cálculo para personas autorizadas.
- Acceso a la hoja de cálculo para solo lectura.
- Respaldo de la hoja de cálculo.

IV. PRUEBAS

4.1 ¿En donde? y ¿Quién realizará las pruebas?

Se especifica quien o quienes realizarán las pruebas del protocolo de validación, en donde se realizaran las pruebas especificando las características del software y hardware utilizado para llevar a cabo las pruebas.

Se sugiere hacer una tabla como se muestra a continuación y hacer una impresión de pantalla con los demás datos y anexarlos en el anexo 4.

Depto/Puesto	Nombre	Firma	Fecha	Usuario ID






4.2 Notificación de Congelación de Cambios.

Es un informe por escrito que se realiza al departamento de validación en donde se informa que elementos serán “congelados” es decir una vez comenzada la validación no se permitirán cambios de ningún tipo en aquellos componentes a ser validados hasta que todas las pruebas de validación sean completadas. Ver el formato que se encuentra en el anexo 5.

4.3 Calificación de Instalación

Su propósito es verificar y documentar que la hoja de cálculo realice y permita llevar a cabo las operaciones solicitadas.

Por ejemplo las siguientes pruebas se sugieren llevarse a cabo pero no se limitan.

Nombre de la prueba: Calificación de Instalación									
Prueba #	Procedimiento y/o Prueba	Datos de entrada	Resultados esperados	Datos de Salida	Resultados obtenidos	Limites	Cumple	Desviación #	Anexo # 6
1	Ingresar a la hoja de Cálculo de Excel.	Escribir Contraseña correcta	Excel me permite ingresar a la hoja de Cálculo	Excel abre la hoja de Cálculo		NA			
2	Ingresar los datos de entrada	Resultados de pH, % Activo, etc.	Excel me permite ingresar los datos.	Excel arroja los resultados de salida		NA			
3	Verificar que se obtengan los datos de salida	NA	Excel obtiene los resultados de salida	NA		NA			
4	Verificar que realice el cálculo de la operación.	NA	Excel realice la operación solicitada	NA		NA			
5	Visualizar las fórmulas utilizadas.	NA	Excel me permite ver las formulas.	Excel muestra las formulas		NA			
Realizado por / Fecha: _____					Verificado por / Fecha: _____				

Criterio de Aceptación para la Calificación de Instalación.

Todos los resultados obtenidos deberán corresponder con los resultados esperados. Todas las excepciones deben ser documentadas en el reporte de Validación. Las desviaciones y las acciones correctivas deben ser realizadas y documentadas en el Anexo 11.

Para visualizar las formulas utilizadas se utiliza la siguiente ruta:

Herramientas; Auditoria de Formulas; Modo de Auditoria de Formulas. Ver anexo 6 prueba 5.

4.4 Calificación de Operación.

El propósito de la calificación de la operación será verificar y comparar los cálculos realizados en Excel contra los cálculos realizados en forma manual.

Esta prueba se lleva a cabo desarrollando una comparación estadística de los resultados generados en Excel vs los resultados Manualmente, en donde como mínimo se realizan tres comparaciones diferentes por cada calculo que se realizo en la hoja de Excel. Además se especifica la manera de realizar el Cálculo en Excel y el cálculo Manualmente.

Por ejemplo: Se escogen al azar algunos resultados de Excel y estos se realizan de manera manual y se comparan. Generalmente se realizan 3 comparaciones por cada cálculo en Excel. Se pueden emplear tantas hojas como sea necesario. La comparación de resultados puede llevarse a cabo de la siguiente manera:

En esta primera tabla se especifica la manera de llevar a cabo los cálculos.

Prueba	Cálculo en Excel	Cálculo Manual
Promedio	=PROMEDIO(C2: C5)	$\bar{x} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{N}$
Desviación Estándar	=DESVEST(C2: C5)	$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{x})^2 f_i}{N}}$

En esta otra tabla se comparan los resultados obtenidos y se determina si cumplen con el criterio de aceptación. Por ejemplo:

Nombre de la prueba y Ubicación: Promedio en F29								
Prueba #	Resultado de Excel	Resultado Manual	Marca y modelo de Calculadora	Desviación Estándar	Limites	Cumple	Desviación #	Anexo #
1	5.9	5.9	Marca: Casio Modelo: fx-991MS	0		Si	NA	
Nombre de la prueba y Ubicación: Desviación Estándar en F30								
2	0.07867	0.07867	Marca: Casio Modelo: fx-991MS	0		Si	NA	
Realizado por / Fecha: _____					Verificado por / Fecha: _____			

Criterio de Aceptación para la Calificación de la Operación.

Todos los resultados obtenidos deberán corresponder con los resultados esperados y estar dentro del criterio de aceptación. Todas las excepciones deben ser documentadas en el reporte de Validación. Las desviaciones y las acciones correctivas deben ser realizadas y documentadas en el Anexo 11.

4.5 Calificación de Desempeño.

El propósito de la calificación de desempeño será verificar que los cálculos realizados en las hojas de Excel, son reproducibles cuando se ejecutan en usuarios diferentes (computadoras).

Se utilizarán los mismos datos de los cálculos seleccionados que fueron utilizados en la prueba de Calificación de Operación. Los resultados de la hoja de Excel deberán ser idénticos en todas las estaciones de trabajo probadas.

La comparación de resultados puede llevarse a cabo en la siguiente tabla:

Nombre de la prueba: Promedio								
Prueba #	Resultado Usuario 1	Resultado Usuario 2	Resultado Usuario 3	Media y Desviación Estándar	Marca y modelo de Calculadora	Cumple	Desviación #	Anexo #
1	5.9	5.9	5.9	Media: 5.9 D.E.:0	Marca: Casio Modelo: fx-991MS	Si	NA	
Realizado por / Fecha: _____				Verificado por / Fecha: _____				






Criterio de Aceptación para la calificación del desempeño.

Todos los resultados obtenidos deberán corresponder con los resultados esperados. Todas las excepciones deben ser documentadas en el Anexo correspondiente y formar parte del reporte de Validación. Las desviaciones y las acciones correctivas deben ser realizadas y documentadas en el Anexo 11.

4.6. SEGURIDAD

El propósito es proteger la hoja de Excel y las celdas que contienen formulas (datos de salida) contra cambios inadvertidos y de personal no autorizado.

Las siguientes pruebas se sugieren llevarse a cabo pero no se limitan.

Nombre de la prueba: Seguridad de la hoja de calculo						
Prueba #	Procedimiento y/o Pruebas	Resultado Esperado	Resultado Obtenido	Cumple	Desviación #	Anexo # 7
1	Proteger celdas y datos de salida	Excel no permite hacer modificaciones en las celdas protegidas				
2	Acceso a la hoja de cálculo para personas autorizadas.	Excel solo permite acceder con la contraseña				
3	Acceso a la hoja de cálculo para personas no autorizadas.	Excel solo el permite el acceso para solo lectura				
4	Intentar modificar una celda y/o hoja protegida.	Excel manda un mensaje				
5	Guardar y proteger la hoja de calculo	Excel permite guardar la hoja con contraseña				
Realizado por / Fecha: _____			Verificado por / Fecha: _____			

La siguiente ruta se utiliza para proteger celdas y/o datos de salida.

1. Se seleccionan todas las celdas que se quieren proteger y/o contienen las formulas; se da clic derecho con el Mouse y se selecciona formato de celda; proteger; se selecciona proteger y aceptar.
2. Herramientas; Proteger; Proteger Hoja; del cuadro emergente se seleccionan las características que se desean y se escribe una contraseña; Se confirma la contraseña; aceptar.

La siguiente ruta se utiliza para la protección de las hojas de cálculo:

Archivo; Guardar Como (se elige el lugar en donde se va guardar y el nombre del archivo); Herramientas (del lado superior derecho, dentro del mismo cuadro emergente); Opciones Generales (se eligen las características de seguridad y la contraseña para guardar el archivo)

La localización de la copia de respaldo de las hojas de cálculo de Excel, se encuentra _____ en:

Solo el personal autorizado del departamento de: “.....” es capaz de hacer modificaciones y actualizar la hoja de Cálculo de “Nombre de la hoja de Cálculo”. Todo el demás personal de otros departamentos tiene acceso de solo lectura.

V. ENTRENAMIENTO Y DOCUMENTACIÓN PARA USO DE LA HOJA DE CÁLCULO.

El entrenamiento de uso de la hoja de Cálculo debe estar indicado en la primera pestaña o Worksheet y en protocolo de validación, además debe indicar función de la hoja de cálculo, propósito de la hoja de cálculo, responsabilidades, uso de las fórmulas, localización de plantillas de seguridad, y tener los registros y resultados de capacitación. Por ejemplo como se muestra en el anexo 8.

VI. CONTROL DE CAMBIOS Y CAMBIOS DE VERSIONES.

Se describe el cambio a realizar mediante un formato que se encuentra en un anexo correspondiente. Este cambio es documentado en el protocolo de validación y en la hoja de cálculo validada en la tercera pestaña. Ver formato en el anexo 9.

VII. REVALIDACIÓN

La revalidación se llevará a cabo solo cuando se realice un cambio significativo. Y se llenara un formato cuando esta situación se presente, el cual que se encuentra localizado en el anexo 10.

VIII. REVISION PERIODICA

En esta sección se determina el periodo de revisión sobre la seguridad y la funcionalidad de la hoja de cálculo el cual se estima que por lo menos cada 36 meses, tiene que ser revisado. Para ello se realiza cada una de las pruebas realizadas, únicamente una vez ya no por triplicado.

IX. EXCEPCION AL PROTOCOLO

Llenar el formato del anexo 11 cuando exista una desviación.

X. RESUMEN

Se realiza un resumen de manera muy concreta de los resultados obtenidos en las pruebas realizadas.

XI. DISCUSION DE RESULTADOS

Se lleva a cabo una comparación de los resultados esperados con los resultados obtenidos en donde se espera que ambos resultados sean equivalentes y si no se buscan las razones por las que son diferentes y se explican.

XII. CONCLUSION

Se determina si la hoja de calculo cumple con los objetivos propuestos, operaciones y funciones para lo cual fue diseñada. También se mencionan las acciones correctivas que se tienen que hacer en caso de que existan.

XIII. BIBLIOGRAFIA

Se ponen todas las referencias que se utilizaron para llevar a cabo y facilitar la validación.

XIV. ANEXOS

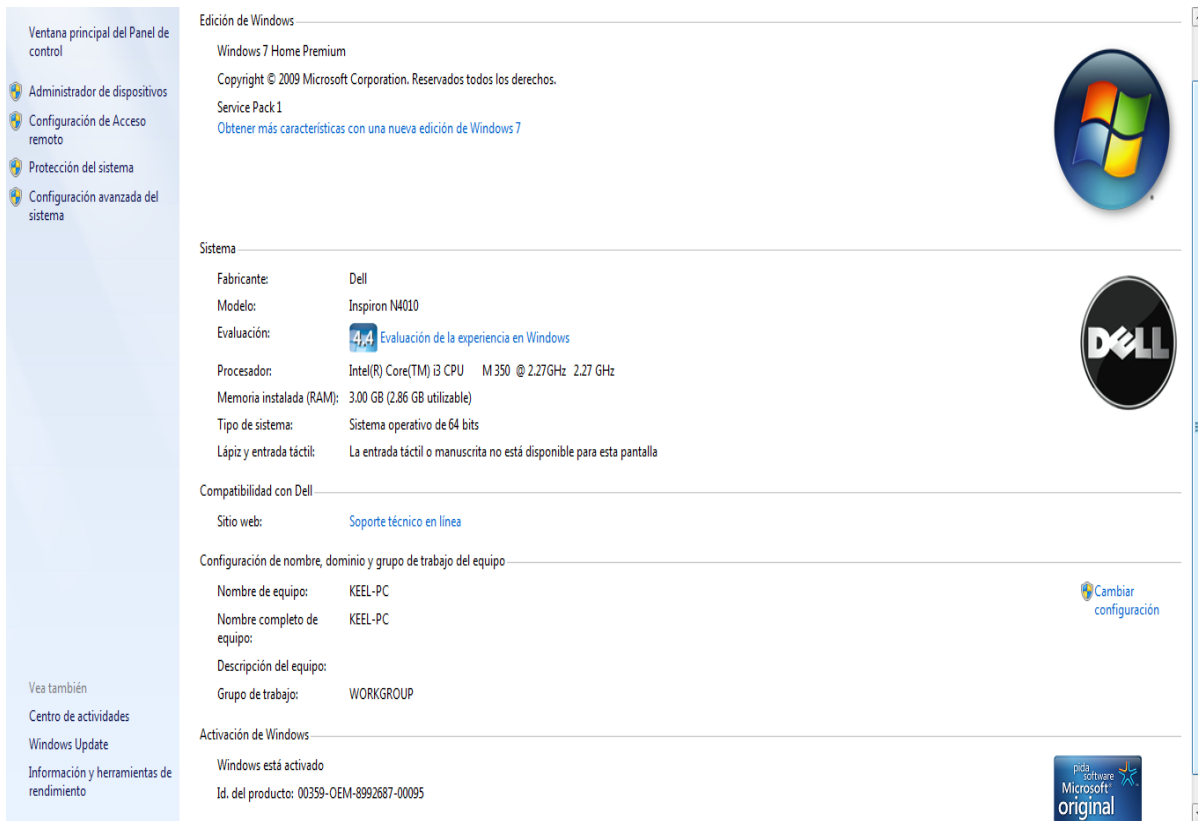
Se agrega todo el material que se fue mencionando durante la validación así como los formatos mencionados y demás material que se necesario para complementar el protocolo de validación.

ANEXO No. 1

Página _____ de _____

Titulo y numero de protocolo:

SISTEMA OPERATIVO Y SOFTWARE UTILIZADO



The screenshot shows the Windows 7 System Information window. On the left is a navigation pane with links to 'Administrador de dispositivos', 'Configuración de Acceso remoto', 'Protección del sistema', and 'Configuración avanzada del sistema'. The main content area is divided into several sections: 'Edición de Windows' (Windows 7 Home Premium), 'Sistema' (Dell Inspiron N4010, Intel Core i3 CPU, 3.00 GB RAM), 'Compatibilidad con Dell' (Support link), 'Configuración de nombre, dominio y grupo de trabajo del equipo' (Name: KEEL-PC, Group: WORKGROUP), and 'Activación de Windows' (Activated, Product ID: 00359-OEM-8992687-00095). Logos for Windows 7, Dell, and Microsoft Original Software are visible on the right side of the window.

Ventana principal del Panel de control

- Administrador de dispositivos
- Configuración de Acceso remoto
- Protección del sistema
- Configuración avanzada del sistema

Edición de Windows

Windows 7 Home Premium

Copyright © 2009 Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.

Service Pack 1

[Obtener más características con una nueva edición de Windows 7](#)

Sistema

Fabricante: Dell

Modelo: Inspiron N4010

Evaluación: [Evaluación de la experiencia en Windows](#)

Procesador: Intel(R) Core(TM) i3 CPU M 350 @ 2.27GHz 2.27 GHz

Memoria instalada (RAM): 3.00 GB (2.86 GB utilizable)

Tipo de sistema: Sistema operativo de 64 bits

Lápiz y entrada táctil: La entrada táctil o manuscrita no está disponible para esta pantalla

Compatibilidad con Dell

Sitio web: [Soporte técnico en línea](#)

Configuración de nombre, dominio y grupo de trabajo del equipo

Nombre de equipo: KEEL-PC

Nombre completo de equipo: KEEL-PC

Descripción del equipo:

Grupo de trabajo: WORKGROUP

Activación de Windows

Windows está activado

Id. del producto: 00359-OEM-8992687-00095

[Cambiar configuración](#)

Microsoft original

Realizado por/fecha: _____ Verificado por/fecha: _____

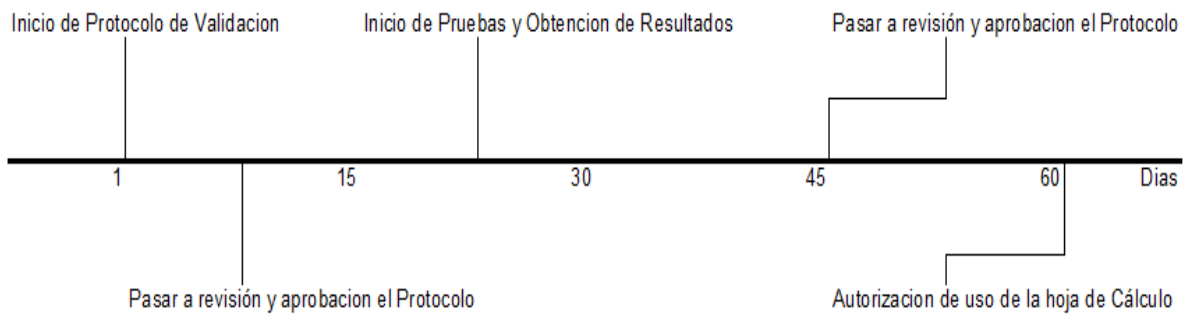
ANEXO No. 2

Página _____ de _____

Título y número de protocolo:

PLANEACIÓN Y PROGRAMACIÓN DEL TIEMPO DE DURACIÓN DE LA VALIDACIÓN

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN



Realizado por/fecha: _____ Verificado por/fecha: _____

ANEXO No. 3

Página _____ de _____

Titulo y numero de protocolo:

OPERACIONES QUE SERÁN UTILIZADAS DURANTE LA VALIDACIÓN Y LOS RESULTADOS COINCIDEN CON LO ESPERADO.

The screenshot shows a Microsoft Excel spreadsheet with the following data and calculations:

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1											
2											
3											
4											
5											
6			DATOS	9	8	9	8	9			
7				10	10	8	8	8			
8											
9			Cálculos de Prueba y Funcionamiento de Excel			Resultados Esperados (realizados con calculadora)					
10											
11											
12			Suma	87		Suma	87				
13			Promedio	8.7		Promedio	8.7				
14			Desv.Std	0.823272602		Desv.Std	0.823272602				
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											

Realizado por/fecha: _____ Verificado por/fecha: _____

ANEXO No. 4

Página _____ de _____

Título y número de protocolo:

**ESPECIFICACIONES Y CARACTERÍSTICAS DEL SOFTWARE Y HARDWARE
UTILIZADO DE QUIENES LLEVARÁN A CABO LAS PRUEBAS**

Realizado por/fecha: _____ Verificado por/fecha: _____

ANEXO No. 5

Página _____ de _____

Título y número de protocolo:

NOTIFICACIÓN DE CONGELACION DE CAMBIOS.

Fecha y número de proyecto Congelamiento de Cambios: _____	
Elementos a ser congelados	
Elemento y Descripción	Referencia y Localización.

- Los elementos listados arriba son considerados como “congelados” a partir de la fecha efectiva indicada.
- No se permiten cambios a los elementos hasta que todas las pruebas de validación sean completadas.
- Esta “Notificación de Congelación de Cambios a las Instalaciones, Sistemas de Control y/o parámetros de proceso” (más cualquier documento anexo) debe ser anexado al Informe Técnico Final asociado con el Proyecto de Validación indicado arriba.

Realizado por/fecha: _____ Verificado por/fecha: _____

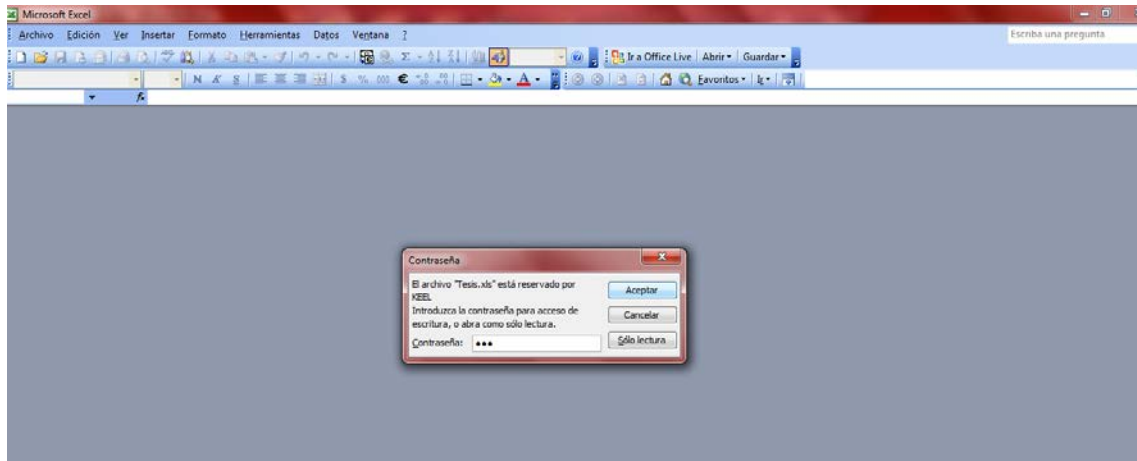
ANEXO No. 6

Página _____ de _____

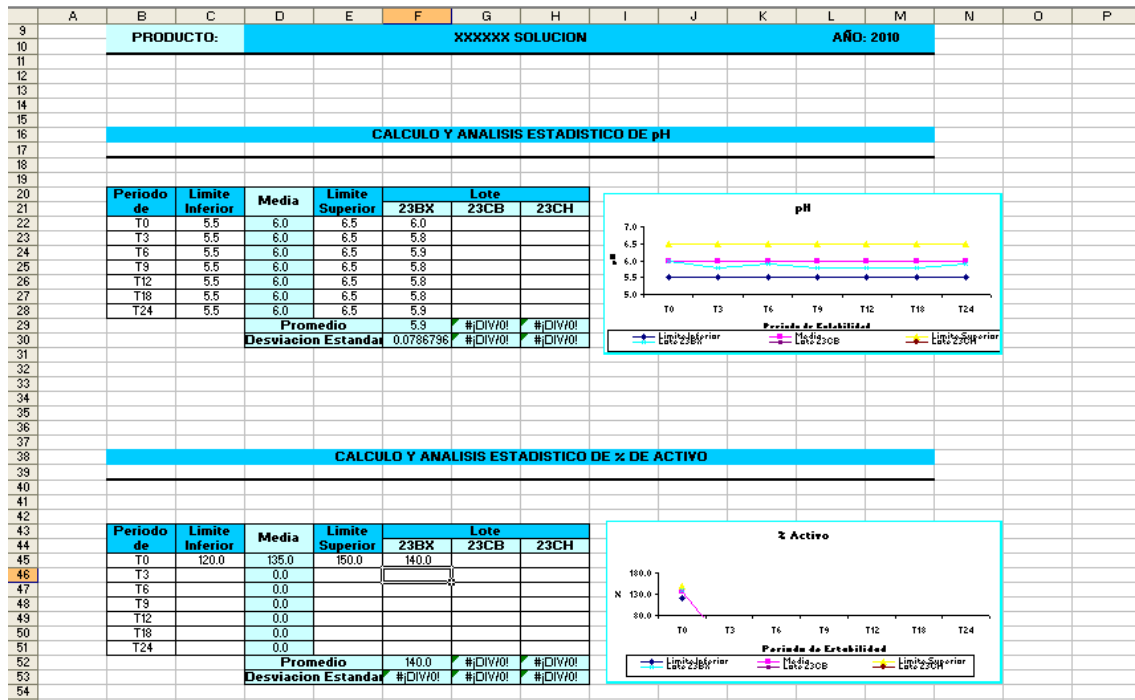
Título y número de protocolo:

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

Prueba: 1 ingreso a la hoja de cálculo con la contraseña correcta

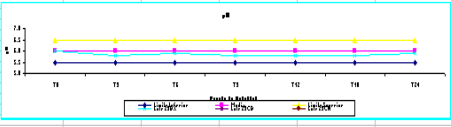


Prueba: 2,3 y 4 Excel permite ingresar los datos de entrada, obtiene los datos de salida y realiza la operación solicitada



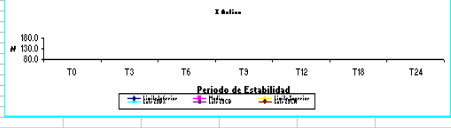
Prueba 5 Localización de formulas utilizadas

Periodo de Estabilidad	Límite Inferior	Media	Límite Superior	Lote		
				23B2	23CB	23CH
T0	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5			
T1	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T2	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T3	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T4	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T5	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T6	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T7	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T8	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T9	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T10	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T11	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T12	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T13	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
T14	0,5	(0,02+0,02)/2	0,5	0,4		
Promedio				PROMEDIO(23B2)	PROMEDIO(23CB)	PROMEDIO(23CH)
Desviación Estándar				DESESTI(23B2)	DESESTI(23CB)	DESESTI(23CH)



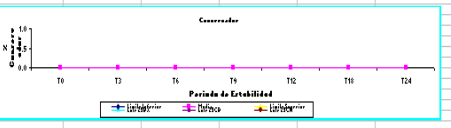
CALCULO Y ANALISIS ESTADISTICO DE Z DE ACTIVO

Periodo de Estabilidad	Límite Inferior	Media	Límite Superior	Lote		
				23B2	23CB	23CH
T0		(0,04+0,02)/2				
T1		(0,04+0,02)/2				
T2		(0,04+0,02)/2				
T3		(0,04+0,02)/2				
T4		(0,04+0,02)/2				
T5		(0,04+0,02)/2				
T6		(0,04+0,02)/2				
T7		(0,04+0,02)/2				
T8		(0,04+0,02)/2				
T9		(0,04+0,02)/2				
T10		(0,04+0,02)/2				
T11		(0,04+0,02)/2				
T12		(0,04+0,02)/2				
T13		(0,04+0,02)/2				
T14		(0,04+0,02)/2				
Promedio				PROMEDIO(23B2)	PROMEDIO(23CB)	PROMEDIO(23CH)
Desviación Estándar				DESESTI(23B2)	DESESTI(23CB)	DESESTI(23CH)



CALCULO Y ANALISIS ESTADISTICO DEL CONSERVADOR

Periodo de Estabilidad	Límite Inferior	Media	Límite Superior	Lote		
				23B2	23CB	23CH
T0		(0,04+0,02)/2				
T1		(0,04+0,02)/2				
T2		(0,04+0,02)/2				
T3		(0,04+0,02)/2				
T4		(0,04+0,02)/2				
T5		(0,04+0,02)/2				
T6		(0,04+0,02)/2				
T7		(0,04+0,02)/2				
T8		(0,04+0,02)/2				
T9		(0,04+0,02)/2				
T10		(0,04+0,02)/2				
T11		(0,04+0,02)/2				
T12		(0,04+0,02)/2				
T13		(0,04+0,02)/2				
T14		(0,04+0,02)/2				
Promedio				PROMEDIO(23B2)	PROMEDIO(23CB)	PROMEDIO(23CH)
Desviación Estándar				DESESTI(23B2)	DESESTI(23CB)	DESESTI(23CH)



Realizado por/fecha: _____ Verificado por/fecha: _____

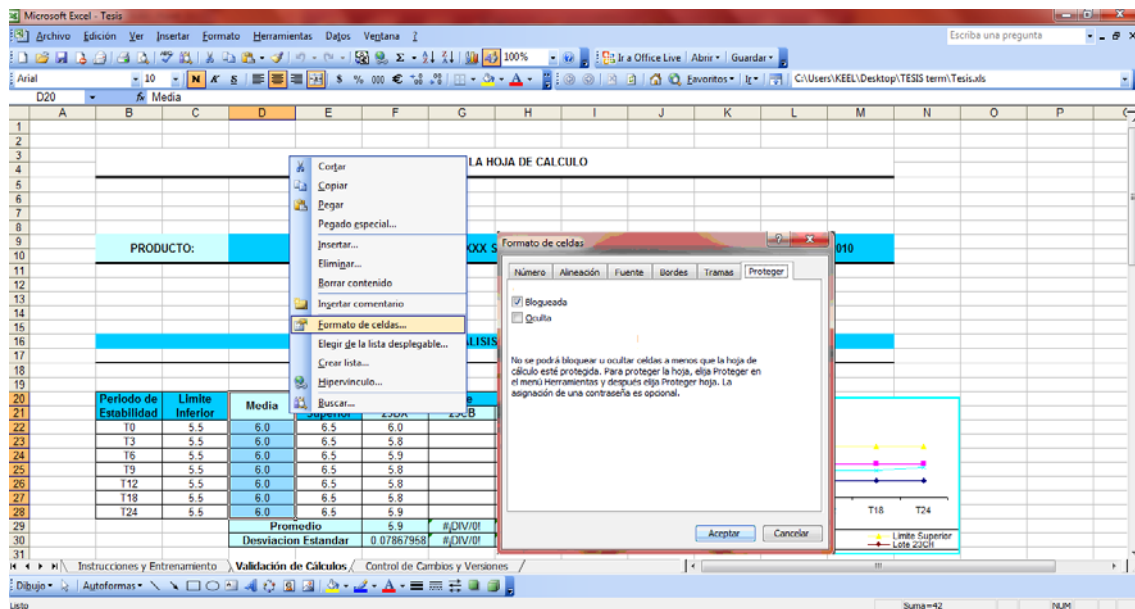
ANEXO No. 7

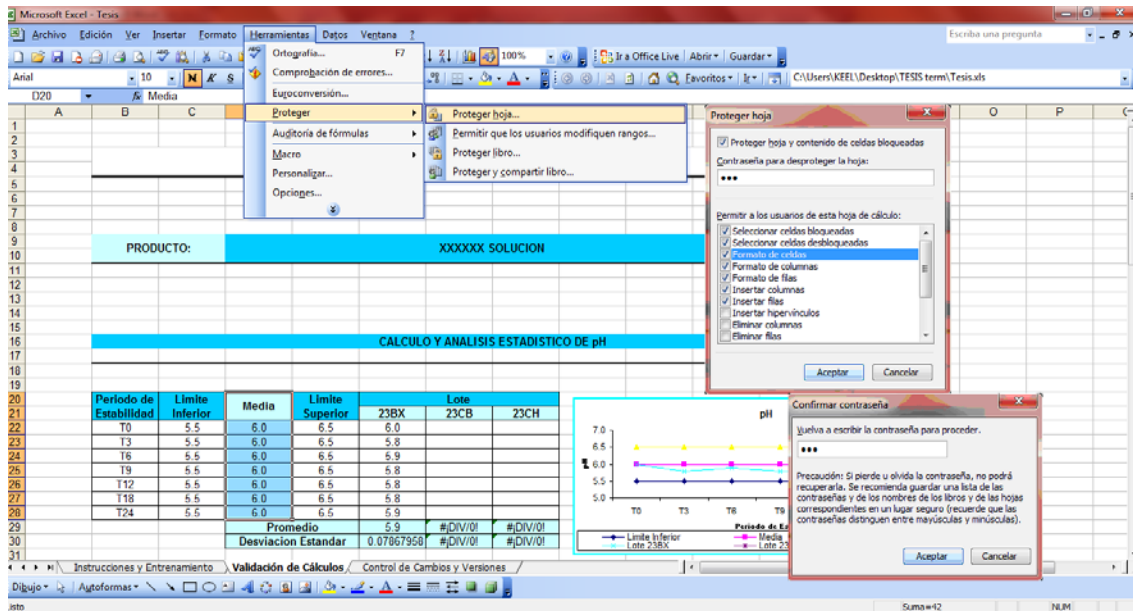
Página _____ de _____

Titulo y numero de protocolo:

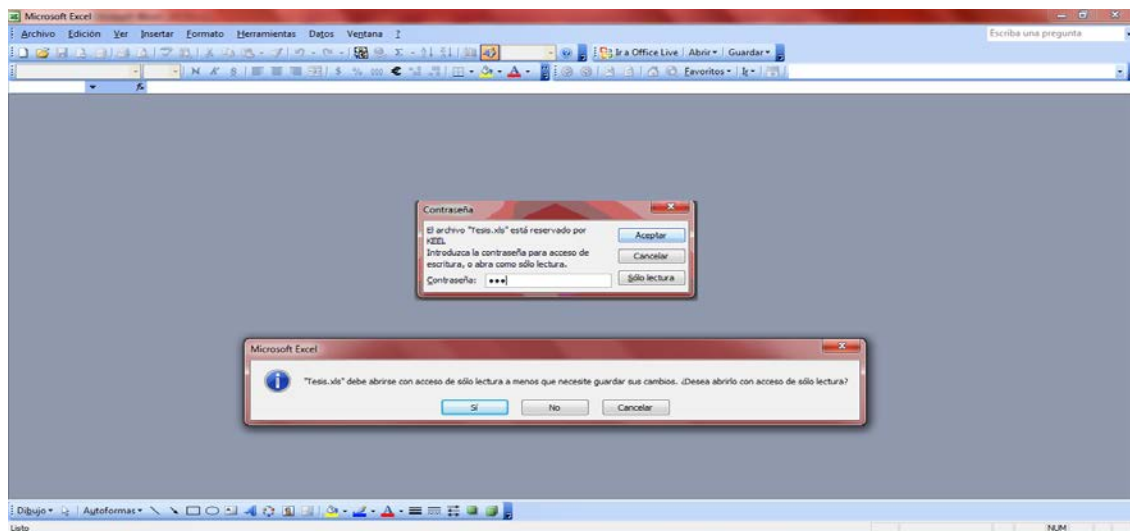
SEGURIDAD DE LA HOJA DE CÁLCULO

Prueba 1: Proteger celdas y datos de salida

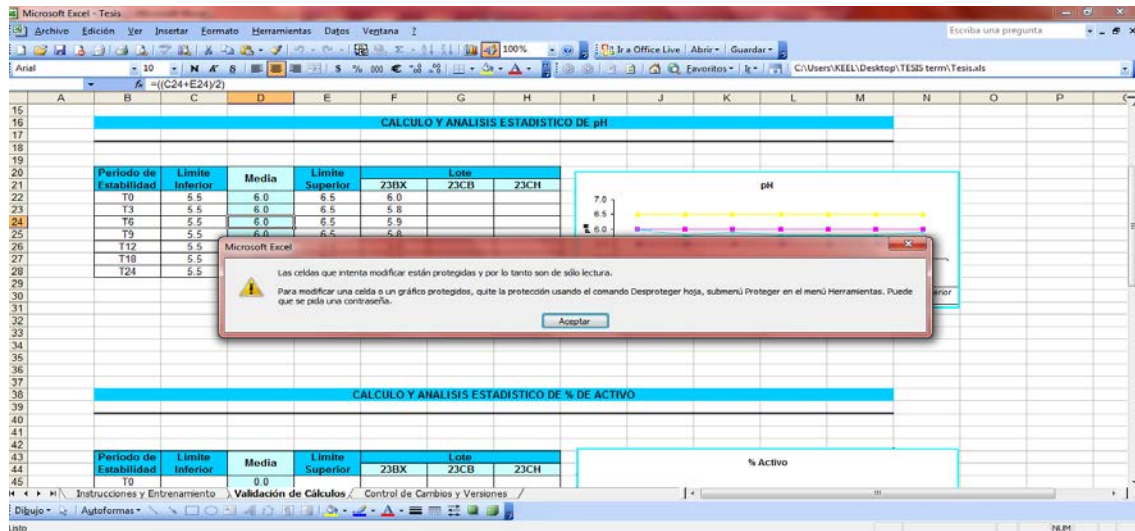




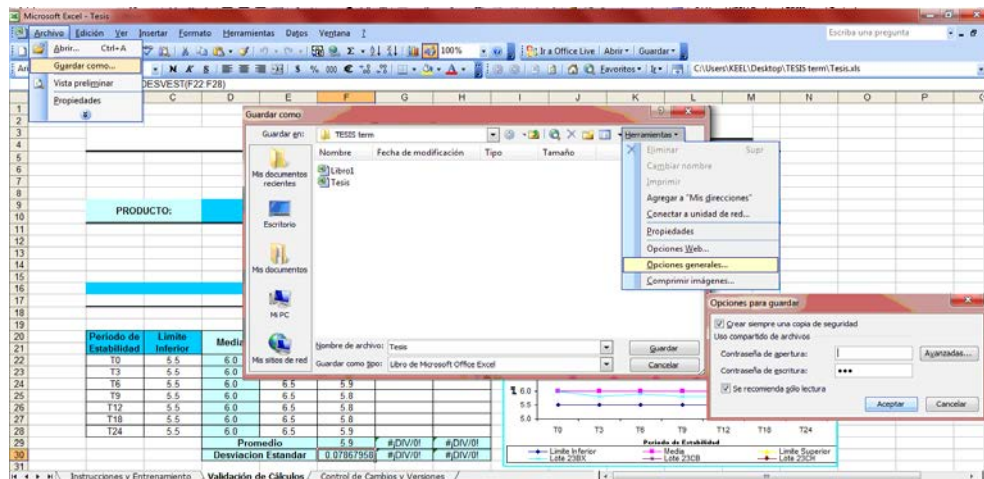
Prueba 2 y 3: Acceso a al hoja de calculo para personas autorizadas y no autorizadas



Prueba 4 Intentar modificar una celda y/o hoja protegida



Prueba 5: Guardar y proteger la hoja de calculo



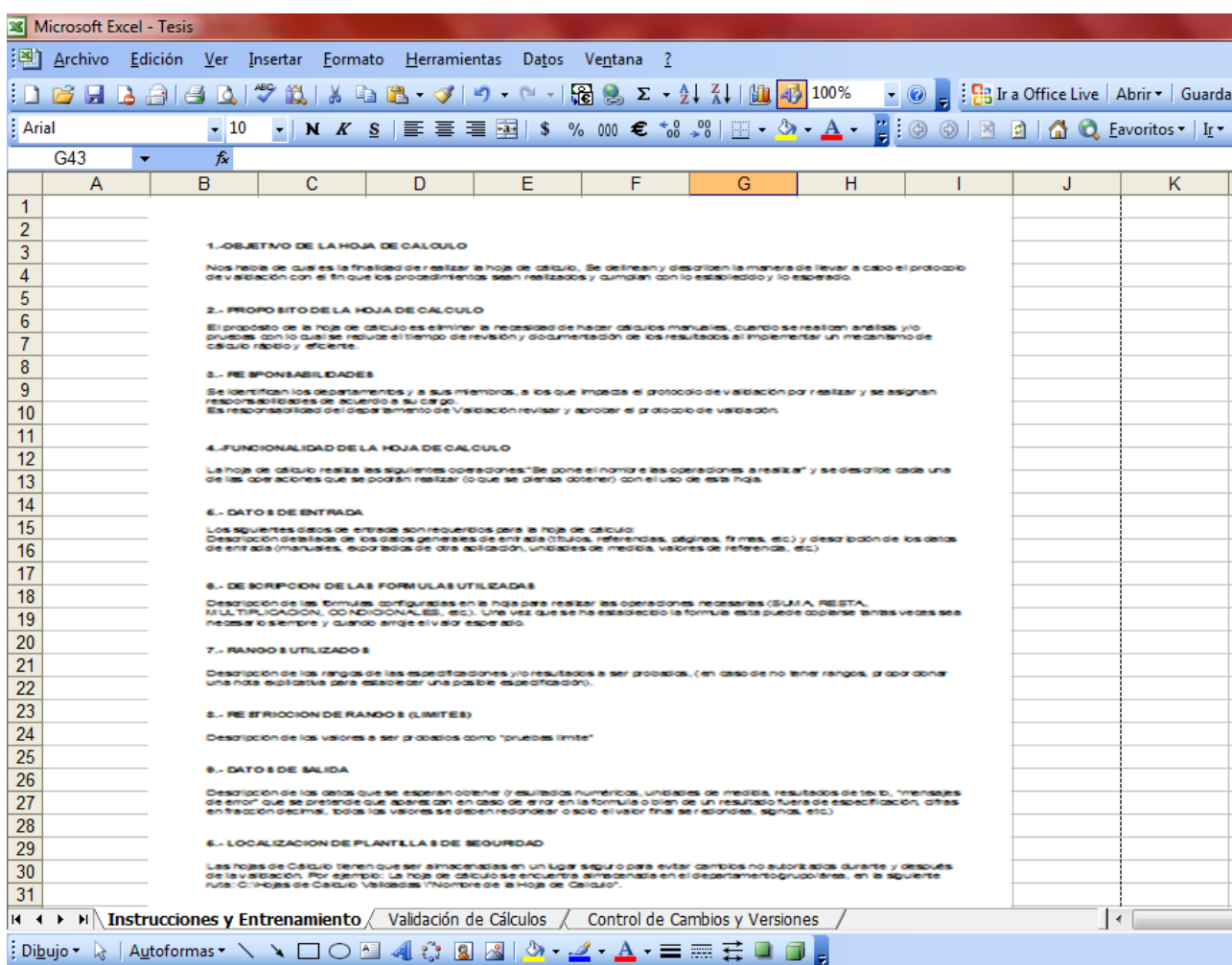
Realizado por/fecha: _____ Verificado por/fecha: _____

ANEXO No. 8

Página _____ de _____

Título y número de protocolo:

ENTRENAMIENTO Y DOCUMENTACIÓN PARA USO DE LA HOJA DE CÁLCULO.



Realizado por/fecha: _____ Verificado por/fecha: _____

ANEXO No. 9

Página _____ de _____

Título y número de protocolo:

CONTROL DE CAMBIOS Y CAMBIOS DE VERSIONES.

Nombre del archivo	Versión Ant. y Nueva.	Fecha de Cambio	Tipo de Cambio	Descripción del cambios	Justificación	Realizado por	Aprobado por

Realizado por/fecha: _____ Verificado por/fecha: _____

ANEXO No. 10

Página _____ de _____

Título y número de protocolo:

REVALIDACION

Descripción del cambio (procedimiento)	Fecha de cuando el cambio fue finalizado	Prueba a realizar después del cambio	Nombre quien desarrollo la prueba	Cumple	Desviación #	Anexo #

Realizado por/fecha: _____ Verificado por/fecha: _____

ANEXO No. 11

Página _____ de _____

Título y número de protocolo:

DESVIACIONES Y/ EXCEPCIONES

Nombre y Ubicación de la prueba donde se encontró la desviación:	
Desviación y/o Deficiencia	Acción Correctiva

Realizado por/fecha: _____ Verificado por/fecha: _____

CAPITULO V RESULTADOS

Los resultados obtenidos coinciden con lo esperado y por lo tanto las operaciones, los resultados son confiables y reproducibles.

La validación de la hoja de cálculo de Excel facilita el trabajo y desempeño del personal que utilice la hoja de cálculo validada y disminuye su tiempo dedicado empleándolo en otro trabajo.

CAPITULO VI DISCUSION DE RESULTADOS

No existe ninguna diferencia alguna en los resultados llevados a cabo ni comprándolos de forma manual ni en diferentes estaciones de trabajo, dado que los resultados obtenidos durante las pruebas muestran que son exactamente iguales.

Por lo tanto se puede decir que todos los resultados obtenidos son equivalentes.

CAPITULO VII CONCLUSIONES

Día a día las exigencias del cliente, las competencias a nivel empresarial y legislaciones impulsan a que la industria farmacéutica cumplan con los requisitos y especificaciones de calidad establecidos.

La validación de sistemas computarizados garantiza la confiabilidad en los resultados e identidad de persona así como agiliza los resultados y toma decisiones en los procesos ya que se eliminan errores y garantizan la reproducibilidad de sus cálculos y operaciones garantizando su reproducibilidad.

Hoy en día no existe una guía que nos proporcione o nos indique como llevar a cabo la validación de sistemas computarizados, solo se deben de cumplir con los requisitos mínimos necesarios que indica la NOM-059-SSA-2006. Es por ello que cada empresa es responsable de cumplir y cubrir lo estipulado por la NOM-059.

Después de analizar y discutir los resultados obtenidos en las diferentes pruebas efectuadas se espera observar que se satisfagan los criterios especificados en el protocolo de validación para las hojas de cálculo desarrolladas en Excel

Una vez terminada la Validación se puede determinar que las hojas de cálculo desarrolladas en Excel son adecuadas, exactas y precisas para el objetivo que fueron planeadas y se pueden extrapolar siempre y cuando se sigan operando en condiciones validadas y bajo las condiciones de operación establecidas.

La recalificación y/o revalidación de las hojas de cálculo, se requerirán sólo después de haber efectuado cambios en el formato impreso, cambio de la ubicación de las celdas de cálculo.

La revalidación se efectuará para garantizar que se sigan cumpliendo los parámetros del desempeño de la validación original.

CAPITULO VIII BIBLIOGRAFIA

1. Heiko Brunner Ph. D, P. 2004. **Validation of Excel Spreadsheet**. En: Chan, Chung Chow. Analytical method validation and instrument performance verification Publicación: Hoboken, New Jersey: J. Wiley. Páginas: 255-275.
2. Juan Carlos Reyes Morales, P. 2005. **Validación de un software (VMA versión 1.0 para Windows) para cálculos estadísticos y reporte de validación de métodos analíticos**. Tesis para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. México D.F. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. Paginas: 2-4, 8-11
3. Ludwing Huber, Ph. D, P. 2004. **Equipment Qualification and Computer System Validation**. En: Chan, Chung Chow. Analytical method validation and instrument performance verification Publicación: Hoboken, New Jersey: J. Wiley. Páginas: 255-275.
4. Luzdei Salazar Franco, P. 2008. **Validación de un Sistema de Espectrofotometria FT-IR Computarizado para la Identificación de Materias Primas en un Laboratorio Farmacéutico**. Tesis para obtener el título de Química Farmacéutica Bióloga. México D.F. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. Paginas: 26, 27, 33.
5. **Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006**, "Buenas Practicas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos.

CAPITULO IX APENDICE