



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTACIONALES

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

PERSEO ANDROS SIGÜENZA CONTRERAS

DIRECTOR DE TESIS

M. EN F. MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS



CIUDAD DE MÉXICO

AÑO 2016



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: **M. en F. María del Socorro Alpizar Ramos**

Vocal: **Profesora Elsa Flores Marroquín**

Secretario: **Profesora Norma Angélica Villanueva Martínez**

1er. Suplente: **Profesor Carlos Jasso Martínez**

2° suplente: **Profesor José Mojica Reyes**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

Asesor del tema:

M. EN F. MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SUSTENTANTE:

PERSEO ANDROS SIGÜENZA CONTRERAS

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	3
INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO	4
1. REGULACIÓN SANITARIA.....	6
1.1 Regulación Sanitaria en México.....	6
1.2 Historia de la Validación de los Sistemas Computacionales	10
1.2.1 Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)	13
1.2.2 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos.....	16
2. SISTEMAS COMPUTACIONALES.....	18
2.1 ¿Qué es un Sistema Computacional?	19
2.2 Dónde se emplean los Sistemas Computacionales en la Industria Farmacéutica.....	23
3. VALIDACION DE SISTEMAS COMPUTACIONALES.....	26
3.1 Normas que regulan la utilización de Sistemas Computacionales	27
3.2 ¿Qué es una Validación de Sistemas Computacionales?.....	31
3.3 ¿Por qué Validamos a los Sistemas Computacionales?	31
3.4 Puntos clave del proyecto.	33
3.5 ¿Qué sistemas se deben validar?	34
3.6 Introducción al proceso de Validación de Sistemas Computacionales.	35
3.6.1 Ciclo de Vida del Sistema (CVS).....	35
3.6.2 Modelo de Validación de Sistemas Computacionales	38
3.7 Ciclo de actividades para la Validación de Sistemas Computacionales	42
3.7.1 Políticas de Validación.....	43
3.7.2 Pautas de Validación.	43
3.7.3 Evaluaciones de cumplimiento	44
3.7.4 Calificación de proveedores	44
3.7.5 Actividades de apoyo al Sistema Computacional.	48
3.8 Organización del programa de Validación del Sistema Computacional	48
3.8.1 Modelo de organización.	49
4. PROCESO DE VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTACIONALES.	57
4.1 Etapa 1: Conceptualización	60
4.2 Etapa 2: Desarrollo	61
4.3 Etapa 3, 4 y 5: Primeros años de vida operacional, madurez y envejecimiento del sistema computacional.	66

4.4 Etapa 6: Retiro.....	67
4.5 Archivo de documentos del Sistema Computacional para la Validación.....	67
4.6 Proyecto y Plan de Validación.....	68
4.6.1 Plan de Validación	68
4.6.2 Firma obligatoria para la aprobación.....	72
4.7 Programación de actividades	73
4.8 Calificaciones.....	74
4.8.1 Calificación de Instalación de Hardware	75
4.8.2 Calificación de Instalación de Software.....	82
4.8.3 Calificación de Operación del Sistema.....	87
4.8.4 Calificación de Desempeño del Sistema.....	93
4.8.5 Verificación de la Instalación del Sistema Operativo y Software comercial.	97
4.8.6 Verificación de equipos estándar, microcontroladores y equipos automatizados....	99
4.9 Clasificación de paquetes de Software Estándar	104
4.9.1 Evaluación de paquetes de Software Estándar conforme a la ISO/IEC 12119.....	106
4.9.2 Calificación de Software configurable	111
4.9.3 Calificación de Software desarrollado a la medida	116
5. DOCUMENTACIÓN DE CVS.....	120
6. RECOMENDACIONES	125
6.1 Como mantener el estado de la validación del sistema computacional	125
6.1.1Seguridad.....	127
6.2 Gestión operativa	128
6.2.1 Capacitación	128
6.2.2 Mantenimiento de Hardware	128
6.2.3 Mantenimiento de Software.....	129
6.2.4 Informes de problemas	130
6.2.5 Archivo	130
6.2.6 Plan de contingencia de la empresa	130
6.2.7 Revisión periódica	131
CONCLUSIONES.....	132
GLOSARIO.....	135
ABREVIATURAS.....	139
REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍAS	141

INTRODUCCIÓN

La validación es una actividad importante dentro de la industria farmacéutica, es un estudio sistemático, que debe demostrar con evidencia científica y documentada que las instalaciones, equipos, sistemas y procesos cumplen con su objetivo¹. Es una actividad que determina si lo que se está validando cumple sus funciones adecuada y consistentemente, como se especifica en las políticas de calidad de la empresa a la cual pertenecen y cumple con las normas vigentes que regulan la industria farmacéutica. Un proceso validado es un proceso asegurado, o que se ha demostrado que proporciona un alto grado de confiabilidad, en el caso de la elaboración de productos farmacéuticos, que se producirán lotes uniformes que cumplen con las especificaciones de calidad requeridas por las políticas de calidad y que cumplen con las normas que regulan la actividad de la industria farmacéutica. La validación por sí misma no mejora los procesos, pero confirma que los procesos se desarrollan correctamente y que están bajo control.

La validación es beneficiosa para el fabricante ya que:

- Profundiza la comprensión de los procesos; previene y puede disminuir el riesgo de problemas y así asegurar el buen funcionamiento del proceso y todo lo relacionado a este.
- Disminuye el riesgo de defecto y aumento en los costos de producción.
- Disminuye el riesgo de incumplimiento de las normas gubernamentales.
- Facilita el mantenimiento de los equipos y sistemas
- Un proceso validado reduce los controles de proceso y pruebas en el producto final.

¹ 3. NOM-059-SSA1-2015 Buenas Practicas de Fabricación de Medicamentos.

Es indispensable validar los procesos cuando:

- Proceso nuevo
- Nuevo equipo
- Proceso y equipos que han sido modificados para adaptarse a los cambios necesarios en los procesos.
- Modificación de materias primas críticas.

Durante los últimos años la industria farmacéutica ha trabajado para que los procesos sean más eficientes, de modo operacional y con un menor costo. Por ello se ha optado por recurrir a una herramienta que facilite y mejore los procesos. Los sistemas computacionales han llegado a la industria farmacéutica para contribuir en la mejora, eficiencia, ahorro de tiempo y contribuir a proteger el medio ambiente. La implementación de los sistemas computacionales en procesos críticos dentro de la industria está regulada por las BPF. La validación de estos sistemas es imprescindible para asegurar el cumplimiento de los requisitos de usuario y las exigencias de los organismos reguladores.

Un sistema computacional que impacta directamente en los procesos y en los productos se considerada un proceso critico en la NOM-059-SSA1-2015, por lo tanto, es indispensable la validación de estos sistemas.

El principio sobre el cual debe sustentarse la validación es que el reemplazo de una operación manual por un sistema computarizado no debe ser en detrimento de la calidad del producto, control del proceso o garantía de calidad, es decir, no debe significar un aumento del riesgo sino reducirlo y así garantizar la calidad.

OBJETIVOS

Dar a conocer el impacto de los sistemas computacionales en la industria farmacéutica.

Describir los aspectos a considerar para la elaboración e implementación de una propuesta de validación para sistemas computacionales.

INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO²

La Industria Farmacéutica no sólo se constituye como fuente de bienes esenciales para el cuidado de la salud, sino lo hace también como área estratégica para la generación de conocimiento, pues está vinculada esencialmente con la innovación, con el hallazgo de nuevas entidades químicas y biotecnológicas, y con la implementación de nuevas tecnologías que generan avances en la ciencia médica. La industria farmacéutica se enfoca en la búsqueda de la salud; a través de la investigación, la innovación y el desarrollo tecnológico. Los medicamentos son la tecnología médica más empleada para la prevención, el tratamiento y la rehabilitación de la salud, lo que convierte a la industria farmacéutica en la principal fuente de innovación en salud.

México es el segundo mercado más grande de América Latina en la industria farmacéutica, solo por detrás de Brasil, y es un importante productor de medicamentos de alta tecnología, incluyendo antibióticos, antiinflamatorios y tratamientos contra el cáncer, entre otros. Es importante destacar que 14 de las 15 principales empresas a nivel internacional se encuentran ubicadas en el país, por lo que México se ha posicionado como uno de los principales centros manufactureros del sector a nivel mundial. La industria farmacéutica representa en promedio 1.2% del PIB nacional y 7.2% del PIB manufacturero.

México se ha convertido en un destino atractivo para invertir en la industria farmacéutica debido al mejoramiento del marco regulatorio y al aumento en las certificaciones de calidad. Actualmente, se ha incluido en la regulación las necesidades de realizar pruebas científicas que demuestren la efectividad y sustenten la evidencia descrita de los fármacos. De acuerdo a Business Monitor, la presencia de la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) en México ha servido para incrementar la transparencia y aumentar los estándares de

² 8. Programa de Desarrollo de la Industria Farmacéutica 2012-2018; CANIFARMA, <http://www.canifarma.org.mx/>

9. http://mim.promexico.gob.mx/work/sites/mim/resources/LocalContent/368/2/130820_DS_Farmaceutica_ESP.pdf

los medicamentos en el país. También se ha convertido en un destino atractivo para invertir en la industria farmacéutica debido a su amplio mercado y al mejoramiento del marco legal que protege la propiedad intelectual y abre nuevos nichos de negocios como los medicamentos genéricos y biofármacos. México es uno de los países más competitivos en América Latina en cuanto a la calidad de sus productos.

1. REGULACIÓN SANITARIA

1.1 Regulación Sanitaria en México³

Considerando la importancia de asegurar que los medicamentos utilizados para proteger la salud de la población cuenten con la eficacia, seguridad y calidad requeridas, las autoridades correspondientes han desarrollado marcos legales que establecen su control.

En nuestro país, la política nacional de protección contra riesgos sanitarios es ejercida por la Secretaría de Salud (SSA), a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Esta dependencia surgió en 2001 con la publicación del Decreto de creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, (Diario Oficial de la Federación, julio 5, 2001) como un órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa. Posteriormente, se fortaleció su carácter rector con la reforma del 2003 a la Ley General de Salud (Diario Oficial de la Federación, junio 30, 2003) donde se ratificó su carácter de órgano desconcentrado, con autonomía administrativa, técnica y operativa, así como con presupuesto constituido por las asignaciones del Presupuesto de Egresos de la Federación, los recursos financieros que le sean asignados, ingresos obtenidos por concepto de donativos, rescate de seguros, y otros de carácter excepcionales, y que al frente habrá un comisionado que será nombrado por el presidente de la república a propuesta del secretario de Salud.

³ 7. <http://codigof.mx/regulacion-sanitaria-eje-fundamental-de-la-industria-farmaceutica/>

COFEPRIS tiene un ámbito de competencia muy amplio, pues es la responsable de la regulación, control y fomento sanitario de diferentes áreas estratégicas relacionadas con la salud, como se puede observar en las atribuciones que le confiere la Ley General de Salud, de las que se señalan en forma enunciativa y no se agotan en ellas:

- a) Evaluar los riesgos para la salud en las materias de su competencia.
- b) Proponer al Secretario de Salud la política nacional de protección contra riesgos sanitarios y su instrumentación, entre otros, en materia de medicamentos e insumos para la salud; alimentos y bebidas; productos cosméticos; productos de aseo; tabaco, plaguicidas, nutrientes vegetales, sustancias tóxicas o peligrosas para la salud; productos biotecnológicos, suplementos alimenticios, materias primas y aditivos que intervengan en la elaboración de los productos anteriores.
- c) Elaborar y expedir las normas oficiales mexicanas relativas a los productos, actividades, servicios y establecimientos materia de su competencia.
- d) Evaluar, expedir o revocar las autorizaciones que en las materias de su competencia se requieran, así como aquellos actos de autoridad que, para la regulación, el control y el fomento sanitario se establezcan o deriven de esta Ley, sus reglamentos, las normas oficiales mexicanas y los demás ordenamientos aplicables.
- e) Expedir certificados oficiales de condición sanitaria de procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas con las materias de su competencia.
- f) Ejercer el control y vigilancia sanitarios de diversos productos y actividades, entre los que se encuentran los mencionados en el inciso b, de las actividades relacionadas con los primeros, de su importación y exportación, así como de los

establecimientos destinados al proceso de dichos productos y los establecimientos de salud.

g) Ejercer el control y vigilancia sanitaria de la publicidad de las actividades, productos y servicios a los que se refiere esta Ley y sus reglamentos.

h) Imponer sanciones y aplicar medidas de seguridad en el ámbito de su competencia.

i) Participar en coordinación con las unidades administrativas competentes de la Secretaría de Salud, en la instrumentación de las acciones de prevención y control de enfermedades, así como de vigilancia epidemiológica, especialmente cuando éstas se relacionen con los riesgos sanitarios derivados de los productos, actividades o establecimientos, materia de su competencia.

j) Las demás facultades que otras disposiciones legales le confieren a la Secretaría de Salud en las materias que, conforme a lo dispuesto en este artículo, sean competencia de la Comisión.

En los últimos 10 años el marco legal sanitario mexicano, relacionado con el control de medicamentos y dispositivos médicos, ha tenido modificaciones fundamentales; sin embargo, algunas disposiciones aún están en proceso. Éstas precisarán y actualizarán a las ya existentes, de acuerdo al avance técnico y científico en la materia y en el contexto de las tendencias internacionales.

De las modificaciones realizadas en los últimos 10 años destacan las siguientes:

a) El reordenamiento del mercado de medicamentos promovido por la reforma a la LGS de 2005, en la cual se establece en su artículo 376 la renovación de registros sanitarios de medicamentos e insumos para la salud en periodos de cinco años, como un mecanismo para mantener la garantía de las condiciones de seguridad y eficacia que requieren los consumidores mexicanos.

b) Con objeto de hacer consistente la regulación sanitaria con la política de apertura comercial de México, el 5 de agosto de 2008 se reforma el artículo 168 del Reglamento de Insumos para la Salud, que establece que para ser titular de registro sanitario de medicamentos no se necesita contar con licencia sanitaria de fábrica en México, abriendo la posibilidad de que los fabricantes establecidos en el extranjero también puedan obtener el título.

c) La incorporación de una regulación específica en la LGS de los medicamentos biotecnológicos, con la adición del artículo 222 Bis a este ordenamiento, publicada el 11 de junio de 2009 en el DOF y sus correspondientes adecuaciones tanto en el Reglamento de Insumos para la Salud, publicadas el 19 de octubre de 2011, como en la NOM 257, publicada el 11 de diciembre de 2014.

Actualmente se cuenta con una agenda sanitaria internacional dinámica con el objetivo de consolidar el reconocimiento mundial de COFEPRIS.

Organismos mundiales y agencias regulatorias internacionales han dado el reconocimiento a COFEPRIS, lo cual incentiva que el sistema regulador sanitario mexicano, incluidos los agentes involucrados en él, cuenten con estándares de nivel mundial, que permite fomentar la competitividad industrial de este sector, en beneficio de nuestro país y de los pacientes. El 2 julio del 2012 COFEPRIS fue reconocida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como Autoridad Reguladora Nacional de Referencia de medicamentos y productos biológicos

En mayo de 2015, la COFEPRIS recibió el reconocimiento de la Organización Mundial de la Salud como Agencia Funcional para el área de vacunas para el periodo 2014-2017, con lo cual nuestro país puede contribuir significativamente al abastecimiento de vacunas en México y en el resto del mundo. También se ha avanzado en la búsqueda de equivalencias con el exterior para que los registros sanitarios aprobados por COFEPRIS sean reconocidos de manera directa en otros

países. Actualmente, para el tema de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) se trabaja en la incorporación al Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PICS), al cual pertenecen Estados Unidos, Canadá y los países de la Unión Europea.

1.2 Historia de la Validación de los Sistemas Computacionales⁴

Los sistemas computacionales comenzaron a introducirse para su uso a gran escala en la industria farmacéutica en la década de 1970. En aquel momento comenzaron a ser utilizados principalmente para proporcionar control de procesos en tiempo real y para seguimiento a procesos de producción. Más adelante, durante esa década, los sistemas computacionales fueron utilizados para gestionar información y como bases de datos. Un ejemplo común es su uso como sistemas electrónicos de registro de lotes. Los sistemas computacionales de la época utilizaron un hardware asociado a una computadora personal (PC), controladores lógicos programables (PLC) y computadoras centrales. Con el paso del tiempo, la industria farmacéutica comenzó a hacer uso del software comercial más reciente disponible. A pesar del creciente uso de paquetes de software estándar, este no cumplía ni satisfacía los requisitos que la industria farmacéutica demandaba.

Al optar por los sistemas computacionales como una herramienta para mejorar y automatizar los procesos, surge la necesidad de validarlos, esto comenzó a surgir formalmente en 1979 cuando en Estados Unidos se introduce la legislación que regula las BPF, una de ellas regula concretamente a equipos y sistemas computacionales. La primera publicación acerca de este tema por la FDA, para regular la validación de los sistemas computacionales fue publicada en 1985. Sin

⁴ 4. Computer Systems Validation, Quality Assurance, Risk Management, and Regulatory Compliance for Pharmaceutical and Healthcare Companies, Guy Wingate, 2004, Capítulo 2.

embargo, desde 1982 la FDA declaró públicamente que le incomodaba que los sistemas computacionales no estuvieran validados.

La Tabla 1 proporciona información cronológica de las primeras normas que comenzaron a publicarse para regular las actividades de la industria farmacéutica, dirigidas a las buenas prácticas de Fabricación (BPF), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), Buenas Prácticas Clínicas (BPC), entre otras.

TABLA 1 Cronología de normas publicadas que regulan las GMP	
Año	Nombre de la norma publicada.
1980	La FDA publica la primera Guía de Políticas para el Cumplimiento (GPC) de sistemas de cómputo. Registro computarizados de prescripciones para las farmacias.
1982	FDA emite GPC documentos sobre el registro de personal.
	FDA emite CPG Registro de entrada y salida.
1983	FDA publica el libro azul: Guía de inspección de sistemas computarizados de la industria farmacéutica.
1984	FDA cambia CPG por cGMP Aplicaciones de Hardware y Software.
1985	FDA Norma CPG Responsabilidad del proveedor.
1987	FDA emite CPG en documento origen y actualizaciones de los GPC anteriores, relacionadas con los procesos automatizados de fabricación de medicamentos.
	FDA publica informe técnico sobre las actividades de desarrollo de Software para la industria farmacéutica.
1988	El MHW japonés publica inspección de sistemas y equipo para las GLP.
1989	Reino Unido DoH Unidad de seguimiento de GLP publica el documentos principios de GLP para los sistemas computacionales.
1990	El TGA de Australia publica el código de GMP para productos terapéuticos, que incluye los requisitos para los sistemas computacionales.
1991	EU publica GCP para ensayos de medicamentos, que incluye las expectativas de los sistemas computacionales.
1992	MHW japonés emite requisitos para el Control de equipo para la fabricación de medicamentos.
1993	EU publica las GMP para medicamentos, que incluyen expectativas de los sistema computacionales.

TABLA 1 Cronología de normas publicadas que regulan las GMP

1995	U.S. EPA lanza la versión final de buenas prácticas automatizadas de laboratorio.
	FDA publica el Glosario de términos de sistemas computacionales
	OECD publica su propia versión actualizada de la aplicación de principios de GLP a los sistemas computarizados.
1997	FDA publica 21 CFR parte 11 para los registros electrónicos y firmas electrónicas.
	FDA publica un documento con los requisitos para la validación del software utilizado para la fabricación de dispositivos médicos
	MHW japonés emite los requisitos para el almacenamiento de registros electrónicos.
	MCA publica guía de criterios de aceptación para el año 2000
	MCA publica requisitos sobre las firmas electrónicas
1998	FDA publica los requisitos del Software utilizado para la fabricación de dispositivos médicos.
	FDA publica los requisitos de los sistemas computacionales para la elaboración de alimentos.
1999	FDA publica política de aplicación de las GPC para la 21 CFR parte 11
	FDA publica el documento "Sistemas computarizados utilizados en ensayos clínicos"
	FDA emite el CPG para año 2000 "Cumplimiento para equipos de cómputo"
2000	ICH publica GMP donde hay un apartado sobre sistemas computacionales para la elaboración de API
2001	EU adopta las guías PIC/S de validación y calificación
	FDA comienza a publicar un documento de apoyo para acompañar la 21 CFR parte 11
2002	FDA publica los principios generales de validación de Software utilizada para la elaboración de dispositivos médicos
2003	FDA revoca el anterior documento de CFR 21 parte 11 Dirección y orientación de alcance y aplicabilidad de tema
	U.S. EPA emite temas de información electrónica Cross-Media y la Regla de mantenimiento de registros (CROMERRR)

TABLA 1 Cronología de normas publicadas que regulan las GMP

PIC/S emite Buenas Prácticas para los sistemas computarizados en entornos regulados "GxP "
--

1.2.1 Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)

En 1983, la FDA emite lo que se conoció como el libro azul (por el color de la cubierta). Esta publicación oriento a los auditores acerca de los criterios de aceptación después de haber realizado las pruebas de validación de los sistemas computacionales. El libro azul introdujo formalmente el concepto de ciclo de vida, además del enfoque que debe cumplir la documentación que se recopila durante la validación. El objetivo fue determinar la calidad del software desde las etapas más tempranas del ciclo de vida (Calidad) en lugar de intentar vanamente probar la calidad del mismo al final (Control de Calidad).

Puesto que la FDA había adoptado una posición más proactiva con respecto a la validación de los sistemas computacionales, la Asociación Farmacéutica de Fabricantes (PMA por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos respondió mediante la formación de un Comité de validación de sistemas computacionales. Esto fue visto con desagrado debido a que se consideraba que representaba y coordinaba el punto de vista y los intereses de la industria farmacéutica. El resultado de estas acciones fue una reunión conjunta entre los representantes de la FDA y de PMA en 1984, ahí se discutió extensivamente la validación de los sistemas computacionales. Como resultado de esta reunión, un año después se emitió un documento donde se describe la postura de la industria acerca de la validación de los sistemas computacionales. La publicación redacta un concepto alternativo de lo que es el ciclo de vida, además incluye un método para validar sistemas, equipos nuevos y equipos existentes. Esto fue nombrado como validación prospectiva y retrospectiva, respectivamente. La legislación que regula las GxP desarrollo los requisitos regulatorios que deben cumplirse no sólo en

nuevas instalaciones de producción, sino también en las instalaciones construidas parcialmente o totalmente antes de que se promulgó la ley.

A lo largo de la década de 1980 se centró el debate sobre validación de los sistemas computacionales.

Durante este período la FDA también aclaró su posición sobre los siguientes temas de las GxP:

- Control de Entrada/salida.
- De registros de lote.
- Aplicación de las GxP para hardware y software.
- Responsabilidades de los proveedores.
- Inspección detallada del Software.
- Investigación de los sistemas computacionales por parte de la FDA.
- Desempeño del software durante su uso.

La agencia reguladora europea emite una norma de BPF que utilizan los Estados miembros. El anexo 11 es la guía de BPF europea, en uno de sus apartados abarca los sistemas computacionales, es un documento elaborado a partir de las regulaciones europeas junto con la Conferencia Farmacéutica Europea.

La guía de inspección de las Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos requiere que se cubran los requisitos para:

- Personal.
- Validación como parte del ciclo de vida del sistema computacional.
- Desempeño operativo del sistema computacional.
- Descripción del sistema.
- Aseguramiento de la calidad del software.
- Registro de acceso y controles de procesamiento de datos.
- Pruebas.
- Sistema de seguridad.
- Verificación de datos.

- Auditoría para ingreso de datos y modificaciones.
- Integridad de los datos.
- Copias de seguridad.
- Procedimientos Normalizados de Operación del Sistema Computacional.
- Procedimientos de recuperación de datos.
- Procedimientos para evitar o minimizar los errores en el seguimiento de procesos.
- Responsabilidades del proveedor.
- Medidas seguridad y acceso controlado del sistema.

La Unión Europea y su regulación de las BPF, el Anexo 11 “Sistemas computacionales” se complementó más tarde con el Anexo 15 “Validación y calificación”.

Este nuevo anexo describe los requisitos para la validación de los sistemas computacionales, estos son:

- Diseño del Plan Maestro de Validación.
- Calificación de instalación.
- Calificación operacional.
- Calificación de desempeño.
- Informes de validación.

En un mundo donde la tecnología cada vez irrumpe más en la vida cotidiana, la industria farmacéutica no es la excepción, al aparecer nuevo software, equipos de cómputo y equipos de producción automatizados, las agencias reguladoras deberán estar atentas a los cambios para ofrecer normas actualizadas y recomendaciones acerca de cómo validar esos nuevos sistemas computacionales y así cumplir con las exigencias que la industria de la fabricación de medicamentos requiere. Entonces también es responsabilidad del fabricante demostrar que cumple con las normas, mantenerse actualizados y demostrar que sus sistemas,

procesos, equipos y personal cumplen con la normativa regulatoria y que ofrecen a sus clientes productos de calidad libres de cualquier peligro.

Mientras tanto, la industria del software se pone en marcha para hacer sus programas más seguros y acordes a los requerimientos de la administración, y es en este momento que la industria químico farmacéutica se sitúa al frente de estos desarrollos. Los estudios y nuevas leyes se han desarrollado durante varios años, en donde Europa, Japón y Australia se sitúan al nivel de la administración americana. Todos estos estudios dan sus frutos en varios documentos, interrelacionados entre sí, desde el 1995 hasta la actualidad, en donde se exponen los principios básicos para poder realizar una validación de sistemas computacionales que cumpla con la regulación sanitaria vigente.

1.2.2 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos⁵.

La salud es un derecho estipulado en el artículo 4° de la constitución de los Estados Unidos Mexicanos, por lo tanto, es una obligación del estado proveerla para garantizar el bienestar y desarrollo de la población.

El Ejecutivo Federal a través de la Secretaria de Salud que le delega la responsabilidad a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y con ayuda de la herramienta legal que es la NOM-059-SSA1-2015, establecer los requisitos que se deben cumplir en territorio mexicano durante el proceso de fabricación de los medicamentos que garantice la calidad de los mismos.

El objetivo de la NOM-059-SSA1-2015 es establecer los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano

⁵ 3. NOM-059-SSA1-2015 Buenas Practicas de Fabricación de Medicamentos.

comercializados en el país y/o con fines de investigación. Campo de aplicación de esta Norma es de observancia obligatoria para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación, así como los laboratorios de control de calidad, almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.

Uno de los requerimientos establecidos es la validación de Sistemas Computacionales. Los puntos referentes a la validación de estos sistemas son:

3.116 Sistema computarizado/computacional, 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.

9.13 Validación de sistemas computacionales.

9.13.1 Los sistemas computacionales que impactan en la calidad del producto e integridad de datos, deben estar validados.

9.13.2 Deben contar con un inventario de todos los sistemas computacionales.

9.13.3 Los sistemas computacionales deben considerar componentes de software, instrumentos, equipos e infraestructura de tecnología de la información, entre otros.

9.13.3.1 Deben contar con un sistema de protección, integridad y respaldo de la información, los cuales deben determinarse basados en la documentación de evaluación de riesgos del sistema computacional. El acceso y legibilidad de los datos debe asegurarse durante todo el tiempo de retención.

9.13.4 El proceso de validación debe abarcar todas las fases relevantes del ciclo de vida de acuerdo a la categoría y arquitectura del sistema, para asegurar la exactitud, integridad y consistencia en el desempeño previsto de los Sistemas Computacionales.

9.4 PMV.

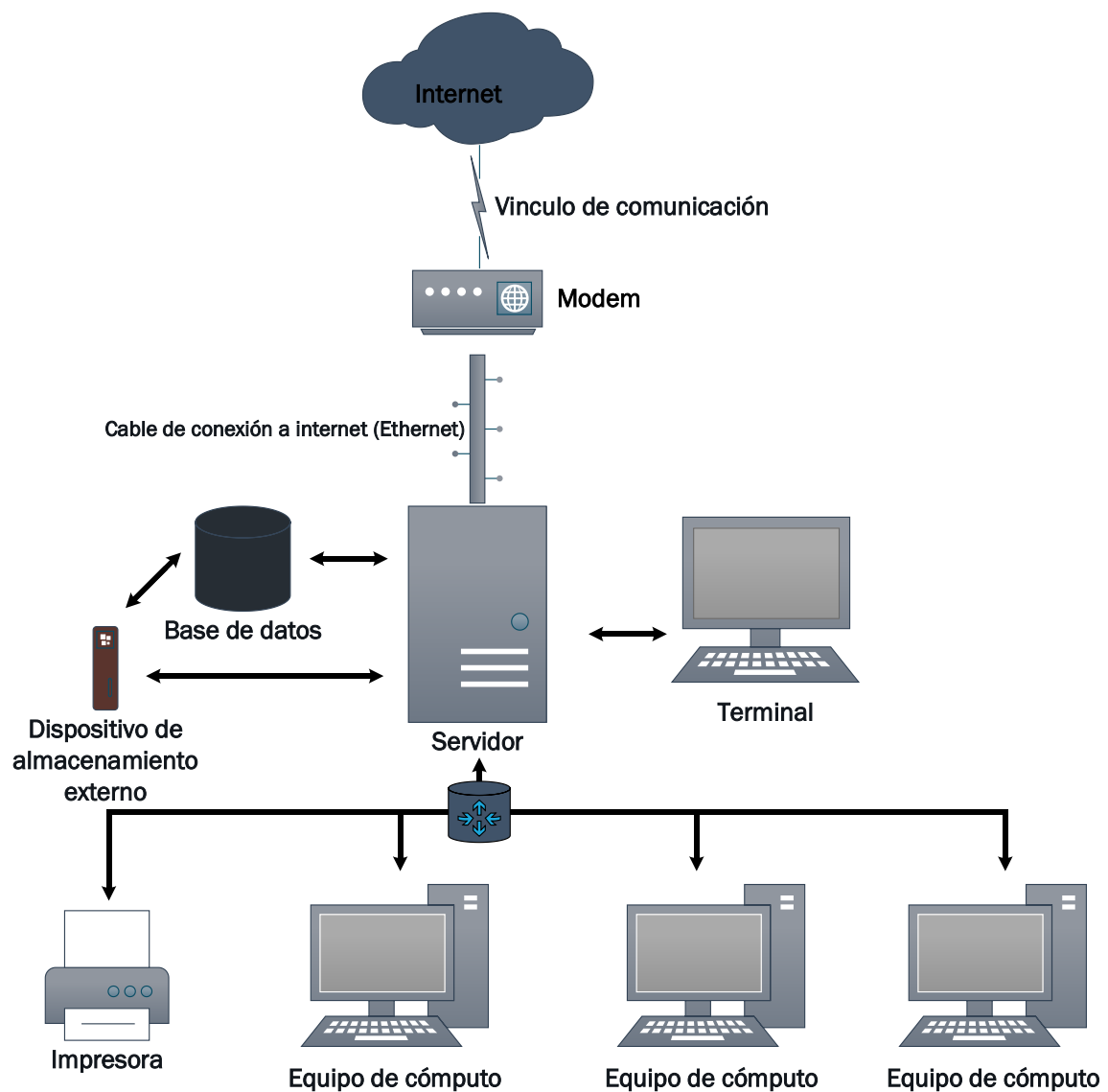
9.4.1 Debe existir un plan escrito para el desarrollo de las actividades de calificación y validación, el cual debe ser autorizado por el mayor nivel jerárquico de la organización y por el Responsable Sanitario, en el que debe quedar establecido el alcance, las responsabilidades y las prioridades de la calificación y validación.

9.4.2 El PMV debe contener:

9.4.2.11 Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.

16.6.5.3 Los sistemas computacionales deberán validarse con forme al punto 9.13 de esta Norma.

2. SISTEMAS COMPUTACIONALES



SISTEMA COMPUTACIONAL

Figura 1 Esquema de un Sistema Computacional

2.1 ¿Qué es un Sistema Computacional?

Un sistema computacional según la NOM-059-SSA1-2015 es:

“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”.

La guía GAMP 5 define a los sistemas computacionales como:

“Un sistema que contiene una o más computadoras y software asociado, componentes de red, funciones controlas por ellos y documentación asociada.”

Un sistema computacional está conformado por: un software, hardware, dispositivos periféricos, personal y documentación (PNOs y manuales). Los sistemas computacionales se componen de dispositivos electrónicos programables, es decir, computadoras (Software y Hardware) conectadas entre sí a través de enlaces de comunicación, algunas de estas computadoras pueden estar asociadas a equipos mecánicos que forman parte de una línea de producción que controla el sistema computacional. El sistema computacional también está asociado con bases de datos, personal y PNO. En la figura 2 se muestra un esquema de un sistema computacional, este esquema fue realizado por la Asociación de Fabricantes Farmacéuticos de Estados Unidos (PMA por sus siglas en inglés).

Definamos los términos utilizados en la figura 2.

Sistema de cómputo es un grupo de componentes de hardware y software diseñados, asociados y contruidos para realizar una función específica o un grupo de funciones que requiere el usuario (empresa).

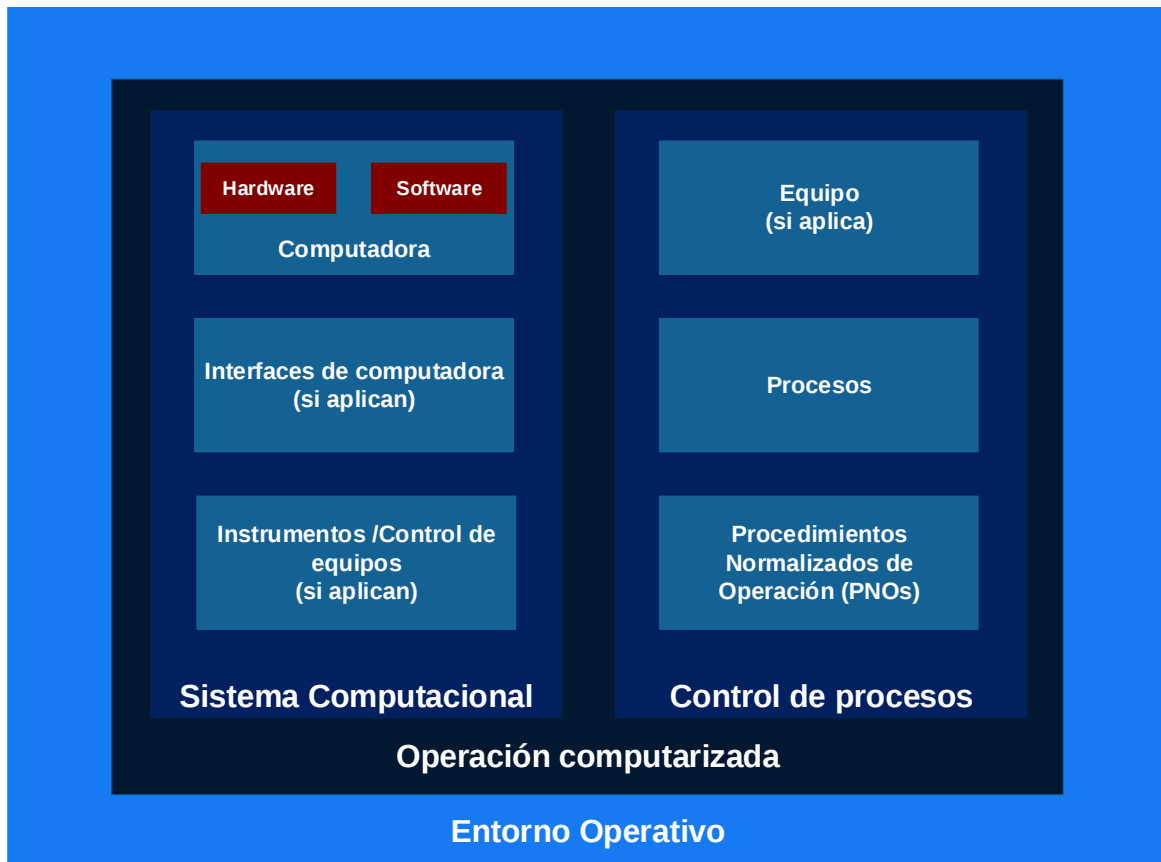


Figura 2 Sistema computacional⁶.

Procedimientos Normalizados de Operación son documentos autorizados por el personal de más alto rango dentro de una empresa farmacéutica, que describen los pasos a seguir para realizar un proceso de forma correcta de acuerdo a las BPF, se detallan las actividades a ejecutar para realizar un trabajo específico. Estas actividades pueden ser para realizar un trabajo complejo o sencillo. Algunos ejemplos de las operaciones típicas que se realizan son: Controles de procedimiento en la operación de una computadora y/o equipo, acceso al sistema computacional, mantenimiento de computadoras y equipos, y programas de capacitación de personal.

Control de proceso es una secuencia de operaciones que son controladas o dirigidas por un sistema computacional. Se describe la relación entre equipos y el

⁶ 5. Pharmaceutical Process Validation, Robert A. Nash and Alfred H. Wachter, 2003, Capítulo 16.

software que lo controla. Dicha descripción incluye dispositivos físicos donde la tecnología está integrada a controles y equipos de monitoreo (por ejemplo, equipos de fabricación, equipos de laboratorio e instalaciones). El cumplimiento de los requerimientos regulatorios dependerá de demostrar que las actividades cumplen con las políticas de calidad de la empresa y de las normas regulatorias. El control de proceso debe garantizar que los equipos, procesos y PNOs trabajan de forma adecuada cumpliendo con los requisitos de usuario.

Los sistemas computacionales abarcan procesos u operaciones integradas con un sistema de cómputo. (El sistema está conformado por sistemas de cómputo, equipos asociados, bases de datos, personal y PNOs aplicables a las actividades que realiza el sistema computacional).

Entorno operativo incluye todos los factores externos que afectan el sistema. Define y dirige el flujo de trabajo, integra los procedimientos, el personal y el equipo (sistema de cómputo y equipos asociados) necesarios para llevar a cabo una tarea específica. Puede ser definido como sistema computacional, pero su alcance es más amplio, porque también toma en cuenta factores externos al sistema, para definir las actividades a realizar de manera que se cumplan con las políticas de calidad y se cumplan con las normas regulatorias vigentes.

Los sistemas computacionales dentro de la industria farmacéutica se utilizan como:

- Sistemas de Control de Proceso.
- Sistemas de Control de Sistemas Críticos (Agua y aire).
- Sistemas de Equipos Analíticos (Software).
- Sistemas de Gestión de Información (Bases de datos).
- Sistemas de Gestión de Recursos (ERP Enterprise Resource Planning).
- Hojas de Cálculo.
- Equipos de Producción (Software).

- Equipos de Análisis.

La FDA (Food and Drug Administration), se basa en su norma 21 CFR parte 11, registros electrónicos; Las firmas electrónicas, para regular y exigir a la industria farmacéutica que:

“Los sistemas computacionales deberán ser validados. La validación del sistema computacional debe asegurar exactitud, confiabilidad, rendimiento consistente y la capacidad para discernir entre los registros inválidos o alterados”.

En el contexto regulatorio, los sistemas computacionales están integrados en el entorno operativo (Figura 2). El entorno operativo puede incluir la operación o proceso controlado o monitoreado por el sistema computacional, además de los PNOs, la documentación relacionada con el proceso y las personas que operan el sistema computacional. Los sistemas computacionales utilizados en la industria farmacéutica pueden realizar funciones que regulan operaciones que controlan la calidad de un producto farmacéutico durante su desarrollo, pruebas, fabricación y procesos de manipulación; gestión de información; administrar los datos almacenados para comprobar la seguridad de estos; eficacia, calidad y formulación del producto; y proporcionar datos para envíos de producto terminado.

2.2 Dónde se emplean los Sistemas Computacionales en la Industria Farmacéutica

Los sistemas computacionales son utilizados en la industria farmacéutica principalmente para el control de procesos de fabricación en tiempo real, sistemas de automatización de captura de datos, en equipos analíticos, como bases de datos para la recopilación de datos y resultados que se obtienen en los laboratorios, como sistemas de monitoreo ambiental, bases de datos de captura de información y resultados del proceso de fabricación, monitoreo e inventario de

materias primas y materiales de envasado, sistemas de monitoreo y control de almacenaje y distribución de productos farmacéuticos, sistemas de gestión y almacenamiento de documentos. Para los términos de validación se debe identificar al sistema computacional como un todo, es decir, que es un ambiente operacional que se compone de sub-sistemas y equipos. Los componentes del sistema computarizado se ilustran en la figura 2, se muestran los componentes que conforman el sistema y las operaciones que controla. Junto con el equipo de producción y fabricación, la aprobación de procedimientos normalizados de operación (PNOs) son elementos de una operación automatizada.

El entorno dentro del cual debe funcionar el sistema computacional deber ser representado dentro de un flujo de trabajo, se debe contar con procedimientos, definir responsabilidades y competencias del personal que hace uso del alguno de los componentes del sistema, se debe contar con un control jerárquico de uso y acceso al sistema. Para mantener una operación optima se deben abarcar los siguientes controles y procedimientos:

- Registro de acceso al sistema
- Programa de mantenimiento del sistema
- Programa de calibración de instrumentos y equipos
- Condiciones ambientales de trabajo
- Herramientas y servicios de apoyo
- Gestión de la seguridad de equipos y sistemas
- Control de cambios
- Gestión de la configuración del sistema
- Control del inventario de equipos
- Control de documentación
- Auditoría interna
- Programa de capacitación
- Planes de contingencia/recuperación de datos
- Archivo de los documentos de validación

Para mantener el control del sistema computacional desde su concepción, ejecución y uso operativo en un entorno de BPF, se requiere que el sistema computacional se encuentre validado, de manera que se establezcan actividades de auditoría que recopilen evidencia documentada de que el sistema computacional realiza lo que se espera que haga y para el cual fue diseñado. Esta actividad debe llevarse a cabo en conjunto con el personal de producción de la planta, con el fin de evaluar el desempeño del proceso y del sistema computacional en condiciones normales de operación, proporcionando un alto grado de certeza y de confiabilidad de que los datos obtenidos permitirán realizar una validación que cumpla con las normas que regulan la actividad farmacéutica, esto deberá producir un producto farmacéutico (medicamento) que cumpla consistentemente con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

3. VALIDACION DE SISTEMAS COMPUTACIONALES

A lo largo de los años las autoridades reguladoras han identificado tres principales preocupaciones con respecto a la utilización de los sistemas computacionales.

- ¿El sistema funciona de manera precisa y confiable?
- ¿Es el sistema de cuenta con un mecanismo de seguridad que evita un cambio no autorizado o inadvertido?
- ¿El sistema proporciona información detallada de todas las actividades que realiza?

Con estas consideraciones y para alcanzar y mantener los sistemas computacionales validados, los fabricantes de productos farmacéuticos deben incluir lo siguiente como parte de su política de cumplimiento de normas:

El plan maestro de validación de sistemas computacionales debe identificar todos los componentes que forman parte del sistema y que afectan directamente con los procesos y con la calidad del producto. Las actividades a realizar durante la validación de los sistemas computacionales deben asegurar que todos los sistemas cumplen con los estándares requeridos en el entorno de BPF.

Se debe contar con un programa predefinido y aprobado por las personas que les competen las actividades a realizar durante la validación, así como los documentos que se utilizarán y la información a recopilar durante la validación de los sistemas computacionales. A lo largo de cada fase de la validación se debe mantener la integridad de los datos y parámetros críticos relacionados con la calidad.

Los equipos asociados a los sistemas computacionales deben operar bajo parámetros que aseguren la calidad del proceso, deben de contar con un plan de

mantenimiento del estado validado e incorporar un programa de control y revalidación en caso de algún cambio.

3.1 Normas que regulan la utilización de Sistemas Computacionales

La OMS a través de las de BPF requiere que los sistemas críticos sean validados, entendiendo como validación:

“Al acto de comprobar con documentación que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce realmente a los resultados esperados”.

Se espera que el fabricante farmacéutico adopte las buenas prácticas para apoyar el desarrollo de tecnología y la evolución de procesos.

En México no existe una norma (NOM) que regule específicamente la validación de los sistemas computacionales, por lo cual se toma como referencia la norma U.S. Food and Drug Administration. “Title 21, parts 11 & 211” Code of Federal Regulations, Washington: Government Printing Office, 2012. Ésta norma es la aceptada como referencia y guía en la NOM-059-SSA1-2015 (punto 17 y 17.12 NOM-059) para la realización de la validación de los sistemas computacionales. Además de que uno de los destinos más importantes de las exportaciones de productos farmacéuticos por parte las empresas farmacéuticas mexicanas y extranjeras que elaboran productos en nuestro país son los EE.UU. es indispensable el cumplimiento de CFR 21 parte 11. Si la empresa farmacéutica en cuestión cumple con esta norma estadounidense la agencia reguladora de nuestro país que es la Comisión Federal para la Prevención contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) acepta como válido el sistema computacional. En México solo se menciona la validación de los sistemas computacionales como uno de los requisitos para cumplir con las normas NOM-059-SSA1-2015 por parte de las empresas farmacéuticas.

Al tomar como referencia y sustentarse en la CFR 21 parte 11 para la validación de sistemas computacionales en México, se muestra a continuación las normas que regulan los sistemas computacionales utilizados en la industria farmacéutica en los Estados Unidos para un entorno de BPF (GMP) (Tabla 2).

Tabla 2 Ejemplos de regulaciones de Estados Unidos aplicables a los sistemas computacionales ⁷		
Personal		
21 CFR 211. 25	Calificación de personal	Calificaciones, capacitación y experiencia para realizar funciones asignadas
21 CFR 211. 34	Consultores	Calificación, capacitación y experiencia para brindar servicio. Registro de calificaciones y trabajos realizados.
Hardware		
21 CFR 211. 63	Diseño, ubicación y tamaño de equipos	Diseño del sistema, la capacidad y el entorno operativo
21 CFR 211. 67	Equipo de limpieza y mantenimiento	Programa de mantenimiento preventivo a intervalos apropiados, procedimientos formales asignando responsabilidades, calendario y tareas
21 CFR 211. 68 (a)	Equipo automático, mecánico y electrónico	Confiabilidad del sistema, programa de calibración rutinaria, inspección y control a los procedimientos de mantenimiento; documentación de resultados.
Software		
21 CFR 211. 68 (a), (b).	Equipo automático, mecánico y electrónico	Exactitud, repetibilidad y diagnóstico Documentación del software utilizado. Gestión de la configuración del software. Acceso seguro a equipos. Calibración y exactitud de equipos, señalización de

⁷ Pharmaceutical Process Validation, Robert A. Nash and Alfred H. Wachter, 2003, Capítulo 16

Tabla 2 Ejemplos de regulaciones de Estados Unidos aplicables a los sistemas computacionales⁷

		entrada/salida del equipo. Almacenamiento de datos. Software para copias de seguridad, almacenamiento y recuperación de datos.
21 CFR 211. 100	Procedimientos escritos: desviaciones	Documentación de aprobación y procedimientos (software). Notificación de desviaciones.
21 CFR 211. 101 (d)	Carga de componentes	Verificación de componentes nuevos a equipos automatizados.
21 CFR 211. 180 (a), (c), (d), (e)	Requisitos generales para registros e informes.	Registro de datos de la disponibilidad, la retención, el medio de almacenamiento y comentarios sobre el sistema de almacenamiento.
21 CFR 211. 182	Registro de limpieza y uso de equipo	Registros de mantenimiento
21 CFR 211. 186 (a), (b).	Master producción y registros de control	Documentación del software de aplicación
21 CFR 211. 188 (a), (b).	Registros de producción y control de lotes	Precisión de reproducción de datos Verificación documentada de pasos de proceso Identificación de operador
21 CFR 211. 192	Revisión del registro de producción	Revisión del registro de datos por control de calidad
21 CFR 11	Registros electrónicos; firmas electrónicas	Registro/firma electrónica tipo, uso, control y pistas de auditoría
FD & C Act, sección 704 (a)	Inspección	Acceso a programas de computadora

La FDA también publica guías relacionadas con el cumplimiento de las políticas de calidad para los productos farmacéuticos, proporciona consideraciones y orientación acerca de cómo validar procesos que elaboran productos relacionados al campo de la salud (por ejemplo, dispositivos médicos).

Para la CE *Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos*, anexo 11 identifica los requisitos que debe cumplir un sistema computacional para su utilización en procesos de la industria farmacéutica, estos son:

- Evaluación de riesgo.
- Inventario de los equipos que forman parte del sistema computacional que deben ser calificados.
- Personal que utiliza equipo relacionado al sistema computacional debe estar capacitado.
- La validación como parte del ciclo de vida del sistema.
- Características del sistema.
- Especificaciones del sistema.
- Aseguramiento de la calidad del software.
- Pruebas y criterios de aceptación.
- Autorización para el ingreso de datos.
- Controles de para la validación de datos.
- Diagnóstico de comunicación entre componentes del sistema.
- Seguridad para acceder al sistema.
- Control de para la autorización de liberación de lote
- Procedimientos aprobados y escritos.
- Control de cambios
- Registro electrónico de datos y posibilidad de impresión de estos.
- Almacenamiento de datos seguro.
- Planes de contingencia/recuperación de datos.
- Plan de mantenimiento y registros de actividades.

3.2 ¿Qué es una Validación de Sistemas Computacionales?

La validación de sistemas computacionales es una confirmación que provee de evidencia objetiva que las especificaciones de sistema computacional se ajustan a las necesidades y usos del usuario, que cumplirá con todos los requisitos y que lo hará consistentemente. Esta actividad comprende:

- Planificación, verificación, pruebas, trazabilidad, administración de la configuración y verificación de la ingeniería del software, que juntos ayudan a apoyar una conclusión final: software está validado.
- La evidencia objetiva se obtendrá tras la finalización de una serie de actividades planificadas, muchas de los cuales deben ser completadas en un orden predefinido. Estas actividades forman parte del ciclo de vida del sistema (CVS). Las actividades que se realizan en cada fase del CVS proporcionan la evidencia objetiva que se requiere para demostrar que el sistema se ajusta a las necesidades y usos previstos por el usuario, y que todos los requisitos se cumplirán sistemática y consistentemente.

3.3 ¿Por qué Validamos a los Sistemas Computacionales?

- Para asegurar que se cumplan las Buenas Prácticas de Fabricación.
- Cumplir con las políticas de calidad de la empresa.
- Para satisfacer los requisitos de las agencias reguladoras (COFEPRIS, FDA, Etc.).

Otras razones importantes para validar los sistemas computacionales son demostrar que se cumplen completamente con los requerimientos de usuario, demostrar que el sistema está construido de acuerdo a las necesidades del usuario (empresa), para detectar y minimizar los costos de mantenimiento.

Durante el desarrollo y diseño del sistema computacional, los errores encontrados en esta etapa serán menos costosos que corregirlos durante la puesta en marcha y uso del sistema computacional. Si no se realiza un proyecto de forma adecuada, el mantenimiento se dedicará casi en su totalidad en corregir errores, descuidando otros aspectos importantes para el óptimo funcionamiento del sistema computacional.

Es notable el efecto que tienen las actividades de prueba y verificación sobre los recursos financieros. Un ahorro potencial del 50% en mantenimiento de software puede tener un impacto considerable en el ciclo de vida del sistema computacional.

El realizar una buena planeación de proyecto, y ejecución del mismo proporcionará datos confiables con el fin de construir un sistema que cumpla con los requisitos de usuario y que realice lo que se espera de él.

Algunos de los puntos que demostrarán que se cumple con el proyecto y con las necesidades de la empresa son:

- Demostrar que el hardware y software son los adecuados para realizar las tareas asignadas.
- Contar con documentación que permita un control adecuado del sistema computacional, es decir, procedimientos normalizados de operación, programas de control y un programa de mantenimiento continuo.
- Comprobar que el sistema realiza sus funciones de manera consistente, confiable y que cumple con las políticas internas de calidad.

3.4 Puntos clave del proyecto.

Las actividades clave que deben ser ejecutadas con éxito durante el proyecto de implementación del sistema computacional son:

- La adecuada selección de una metodología para el desarrollo, implementación, puesta en marcha, uso y mantenimiento del sistema, que mejor se adapte a las condiciones de operación y naturaleza del sistema computacional.
- Procedimientos que permitan entender al personal sobre el uso y funcionamiento adecuado del sistema.
 - Selección de hardware adecuado para el equipo basado en capacidad y funcionalidad
 - Pruebas de identificación y de los límites operacionales para establecer procedimientos de producción
 - Identificación de las funciones operativas asociadas con los usuarios, procesos de producción, regulación de procesos, requisitos de seguridad.
 - Pruebas de operación en las peores condiciones de producción, para identificar errores y deficiencias en el sistema computacional.
- Los datos resultantes de las pruebas deberán ser consistentes, verificar su nivel de exactitud y su reproducibilidad.
- Documentación referente a los requisitos de usuario.
 - Especificación de diseño por escrito, donde se describen las características del software que se utilizará en el sistema computacional.
 - Un plan validación escrito y aprobado, en este documento se describan las pruebas de calificación para el diseño, de instalación, de operación y de desempeño del sistema computacional.

- Reporte de resultados de pruebas realizadas durante la validación y una evaluación de cómo estos resultados demuestran que se cumple con las especificaciones de diseño predeterminado (por ejemplo, análisis de trazabilidad de los requisitos de diseño).
- Disponibilidad de procedimiento (PNOs) de control para mantener el entorno operativo del sistema computacional.
- Cualquier modificación de un componente del sistema y su entorno debe ser evaluado para determinar el impacto en el sistema. De ser necesario se realizará la calificación o validación parcial o total del sistema.

3.5 ¿Qué sistemas se deben validar?

Sistemas computacionales que controlan operaciones deberán validarse, cualquier sistema computacional que tenga impacto en un producto farmacéutico.

Ejemplos típicos de estos sistemas son:

- Sistemas que controlan la calidad del producto durante su desarrollo, fabricación, pruebas y manejo de procesos
- Sistemas que crean, modifican, mantienen, archivan, recuperan o envían datos utilizados para demostrar la seguridad, eficacia y calidad de productos y formulaciones.
- Sistemas que proporcionan información para la toma de decisiones que afectan la fabricación de productos.
- Sistemas que crean, modifican, mantienen, archivan, recuperan o envían registros que deben estar disponibles para inspección por un organismo regulador.

La profundidad y el alcance de la validación depende de la categoría del software y de la complejidad e impacto crítico en los procesos de la empresa en cuestión.

3.6 Introducción al proceso de Validación de Sistemas Computacionales.

3.6.1 Ciclo de Vida del Sistema (CVS)

El *Ciclo de Vida del Sistema (CVS)* es el “período de tiempo que comienza cuando el sistema es concebido y termina cuando el sistema ya no está disponible para uso.”

El modelo de desarrollo asociado con el CVS contiene las tareas de ingeniería de software y actividades asociadas de trabajo necesarias para apoyar el proyecto de validación del sistema computacional. Divide el proceso de desarrollo del sistema en etapas, durante el cual se desarrolla y elabora la documentación de apoyo del proyecto. Este enfoque conduce a sistemas bien documentados que son más fáciles de supervisar y mantener, estas actividades permiten que la empresa puede tener confianza de que las funciones del sistema se cumplirán con un mínimo de imprevistos.

El modelo de desarrollo contiene tareas de inspección y pruebas específicas que son apropiados para el uso que se pretende dar al sistema computacional. El nombre de cada etapa depende del modelo de desarrollo utilizado. La Figura 3 representa un CVS adaptado a estrategias de adquisición de diferentes sistemas y modelos de desarrollo de software. Se centra en las prácticas clave de ingeniería de software. No especifica ni descarta el uso de cualquier método de desarrollo de software en particular. La empresa determina cuál de las actividades descritas por la norma se llevará a cabo, y el desarrollador es responsable de seleccionar métodos que apoyen el logro de los requisitos del contrato.

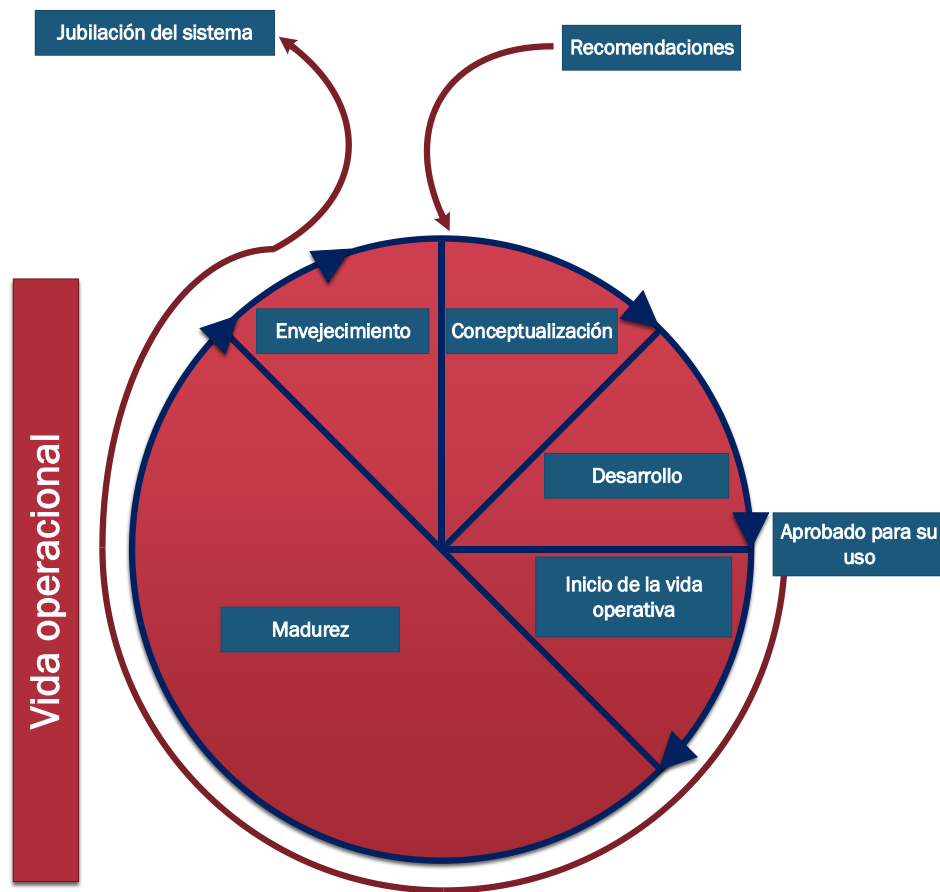


Figura 3. Ciclo de vida del sistema centrándose en prácticas clave de ingeniería de sistemas computacionales⁸.

Las actividades deben adaptarse a las características únicas de cada proyecto, que incluyen las siguientes etapas:

- Conceptualización.
- Desarrollo.
- Primeros años de vida operacional.
- Madurez.
- Envejecimiento.
- Retiro.

⁸ R.R.Herr and M.L.Wyrick, A Globally Harmonized Glossary of Terms for Communicating Computer Validation Key Practices, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, March/April 1999.

El CVS seleccionado debe especificar las etapas globales y los eventos asociados, determinar los requisitos mínimos independientemente del método de desarrollo elegido. Estas actividades y los resultados también forman parte de la metodología de desarrollo.

La metodología de desarrollo establece las fases, eventos y actividades asociadas. El enfoque de desarrollo de sistemas computacionales, debe ser coherente con el CVS seleccionado; las metodologías de desarrollo más comunes son el modelo de cascada, el modelo de desarrollo incremental, el modelo evolutivo, el enfoque orientado a objetivos y el modelo de espiral.

Uno de las actividades más importantes de la validación es demostrar que la metodología de desarrollo es coherente con el CVS y es ejecutada cuidadosamente. La metodología asociada al desarrollo del CVS durante su vida útil es aplicable a sistemas computacionales que controlan operaciones, se deben elaborar los procedimientos de control operacional. El equipo del proyecto tiene la autoridad para seleccionar una metodología de vida operacional y de desarrollo que mejor se adapte al tipo de sistema computacional que se desea construir, en el desarrollo y vida operativa las metodologías difieren de las originalmente incluidas en los procedimientos de control relacionados. En este caso, la metodología de desarrollo seleccionada o de vida operativa deben ser clara y explicada detalladamente en el plan de validación o en un documento equivalente. Para realizar el desarrollo y mantenimiento de equipos, el personal encargado de estas actividades debe recibir capacitación adecuada en el uso de la metodología seleccionada y en los procedimientos elaborados para ejecutar las actividades.

Para evaluar el cumplimiento de la metodología seleccionada, se debe llevar a cabo verificaciones y/o auditorías durante el CVS.

3.6.2 Modelo de Validación de Sistemas Computacionales⁹

En el pasado, el enfoque para la calificación o validación, y la administración de configuración asociada con los sistemas computacionales que se utilizaban en la industria farmacéutica se basó en prácticas claves. Los fundamentos de estas prácticas están contenidos en las siguientes publicaciones:

- Guía sobre los principios generales de validación de proceso, mayo de 1978, FDA.
- Directrices de política de cumplimiento, septiembre de 1982, FDA.
- Guía para inspección de sistemas computarizados para la fabricación de medicamentos, febrero de 1983, FDA.
- PMA serie actual (comenzó en mayo de 1986).
- Aplicación de las BPF de dispositivos médicos, sistemas computarizados para procesos de fabricación, noviembre de 1990, FDA.
- Buenas Prácticas de Fabricación Automatizada (GAMP por sus siglas en inglés) febrero de 1994, FDA.
- Validación de equipo relacionado con sistemas, octubre de 1994 de PDA
- Principios Generales de Validación de Software; Dirección final para la industria y personal de la FDA, de junio de 2001.
- PDA's Armonización Mundial, Glosario de términos informáticos y de comunicación y prácticas clave para la validación, PDA Journal de ciencia farmacéutica y tecnología, Vol. 53, núm. 2, marzo/abril 1999.
- Buenas prácticas de regulación de sistemas informáticos en entornos GxP regulado, PICS, proyecto Rev. 3.01

La restricción de la metodología de prácticas claves es que “necesitan ser monitoreados y evaluadas periódicamente para asegurar que sean adecuadas y para mantenerlas actualizadas con la industria y las normas reguladoras”. En toda

⁹ 10. 21 CFR Part 11: Complete Guide to International Computer Validation Compliance for the Pharmaceutical Industry, Orlando López, Sue Horwood Publishing, primera edición, 2004, paginas 24-27

la industria, las prácticas claves no siempre se aplicaron al mismo tiempo, causando la diversidad de criterios en la ejecución de esta metodología.

CFR 21 parte 11 proporciona la orientación regulatoria actual aplicable a sistemas computacionales que controlan procesos de operación. Ahora que las expectativas regulatorias están claramente establecidas, la aplicación de CFR 21 parte 11 dependerá de la disponibilidad de procedimientos adecuados que cumplan con la norma. En la ausencia de tecnologías de soporte para CFR 21 parte 11, los controles requeridos son de naturaleza procesal.

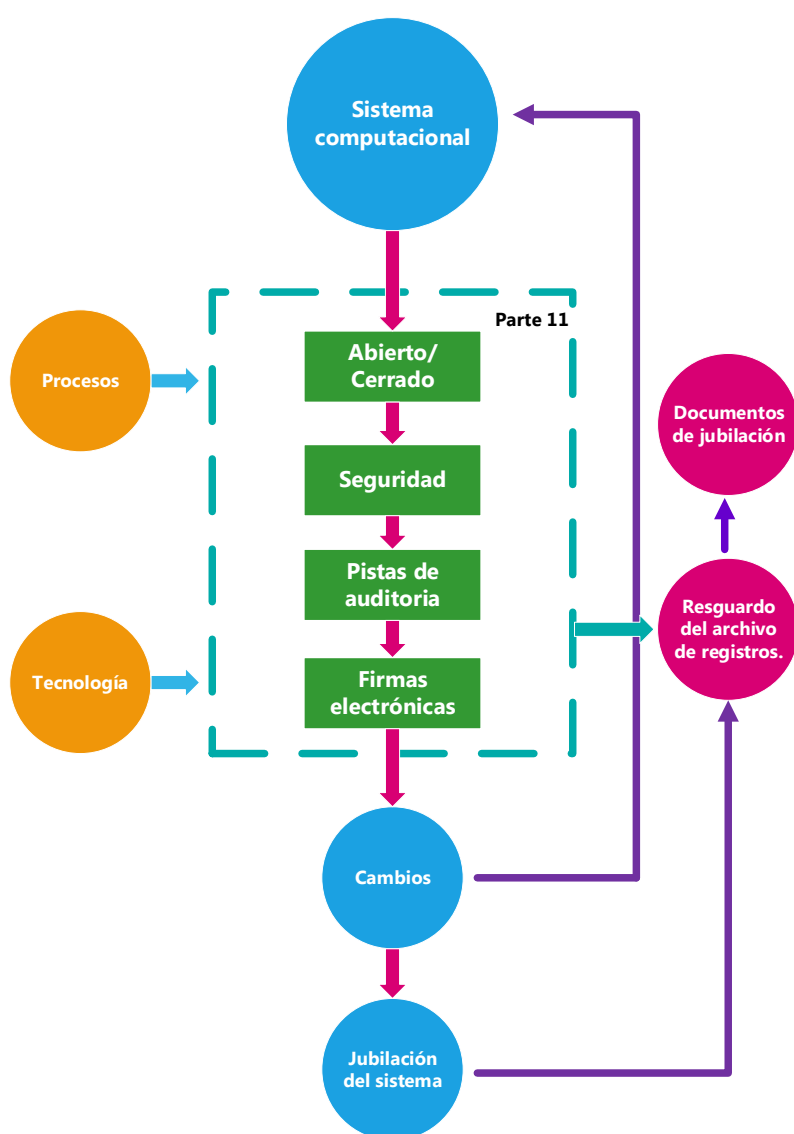


Figura 4. modelo 21 CFR parte 11.

La Figura 4 muestra un modelo basado en 21 CFR que ayuda a determinar los requisitos o consideración durante el desarrollo y calificación de los sistemas computacionales basados en tres 3 características principales:

- Sí el sistema computacional es cerrado o abierto.
- Sí el sistema computacional utiliza registros electrónicos.
- Sí el sistema computacional utiliza las firmas electrónicas.

En general, los elementos que deben verificarse y/o calificarse durante la implementación del plan de validación son:

- El tipo de sistema (abierto o cerrado).
- Funciones de seguridad.
- Pistas de auditoría.
- Las operaciones controladas por los sistemas computacionales (controles operacionales).
- Aplicación de la tecnología para apoyar los procesos (CFR 21 parte 11).

Este modelo se puede aplicar fácilmente a la nueva generación de sistemas computacionales mediante la incorporación de los requisitos contenidos en la Parte 11 al comienzo del proceso de desarrollo. Para la generación actual de los sistemas, la evaluación tendrá que realizarse para verificar el nivel de conformidad con la regulación.

Estos dos últimos elementos no son idénticos en todos los sistemas. Las firmas electrónicas se prueban cuando se implementa la tecnología (firmware). Un elemento fuera del alcance de este modelo es el almacenamiento de registros electrónicos, pero el modelo debe ser utilizado para verificar y validar sistemas computacionales que utilizan registros electrónicos.

Para sistemas computacionales que utilizan firmas electrónicas, las actuales prácticas de validación requiere inspecciones o pruebas para muchos de los controles técnicos siguientes:

1. Sistemas computacional abierto o cerrado.

2. Seguridad

- a. Sistema de seguridad.
- b. Seguridad de la firma electrónica.
- c. Mantenimiento de nombre y contraseña de identificación.
 - Identificación del nombre de usuario y contraseña de seguridad (asignación de contraseñas).
- d. Control de documentos
- e. Controles de acceso, de operación y su ubicación.
- f. Protección de registros

3. Controles operacionales

4. Auditoría

- a. Mecanismo de auditoría
- b. Metadatos de los archivos
- c. Visualización y presentación de informes

5. Firmas electrónicas

- a. Firma electrónica sin identificación biométrica.
- b. Firma electrónica con identificación biométrica.
- c. Visualización de la firma.
- d. Propósito de la firma.
- e. Enlace de la firma.

6. Certificación de FDA

El programa de transición consiste en educar a la industria, evaluar los sistemas computacionales actuales y la aplicación de las normas de uso de las tecnologías actuales.

3.7 Ciclo de actividades para la Validación de Sistemas Computacionales¹⁰

La puesta en marcha o actualización de un sistema computacional es una actividad que requiere planeación y se ejecuta de acuerdo con las prácticas de implementación de proyectos de la empresa en cuestión. Es responsabilidad del jefe del proyecto tomar en cuenta los requisitos tecnológicos, estándares, procedimientos de control, requisitos regulatorios, directrices relacionadas y estándares de la industria.

Durante la puesta en marcha o actualización, la introducción de un ciclo de administración para la validación de sistemas proporcionará un enfoque de arriba hacia abajo para integrar las estrategias de validación de sistemas computacionales para apoyar el proyecto.

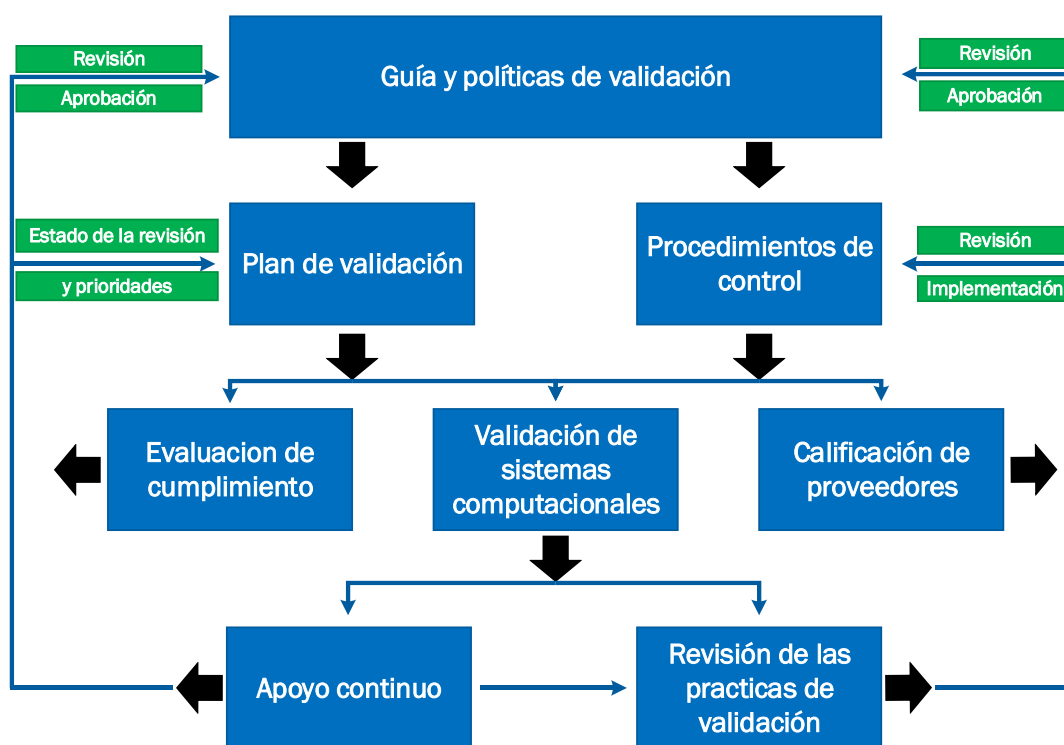


Figura 5. Ciclo de gestión de validación informática.

¹⁰ 10. 21 CFR Part 11: Complete Guide to International Computer Validation Compliance for the Pharmaceutical Industry, Orlando López, Sue Horwood Publishing, primera edición, 2004, paginas 28-31

La Figura 5 indica un ciclo de administración para la validación de sistemas computacionales. Como con cualquier proceso, se requiere un mecanismo de mejora y un plan para la validación de sistemas. Se identificará el mecanismo de mejora con base en la experiencia adquirida en el uso del CVS, prácticas de validación y el análisis de datos del software.

3.7.1 Políticas de Validación¹¹

Las políticas definen los principios generales y la filosofía que se requieren dentro de una empresa. Cada empresa deberá redactar y aprobar las políticas de validación que comunican las expectativas y responsabilidades que la alta dirección desea que sean ejecutadas durante el proyecto de validación. Todos los procedimientos de validación de sistemas computacionales, directrices y estrategias deben ser coherentes con la política de validación.

En el contexto de CFR 21 parte 11, se espera que la información que se obtiene durante el período de vida operacional y desarrollo del sistema computacional sea de calidad.

3.7.2 Pautas de Validación.

Las pautas de validación deben ser establecidas en todos los planes, protocolos y procedimientos elaborados, aprobados y establecidos por la empresa. Son documentos internos que proporcionan orientación detallada sobre la realización de las actividades necesarias para ejecutar con éxito la validación de los sistemas computacionales.

¹¹ PDA Committee on Validation of Computer-Related Systems, Technical Report No. 18 Validation of Computer-Related Systems, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol. 49, No. S1, 1995

Por lo general, una guía regulatoria (por ejemplo, CFR 21 parte 11) ofrece una orientación sobre los requisitos y representa el marco regulatorio actual referente al tema. Un enfoque alternativo puede ser utilizado, siempre y cuando satisfaga los requerimientos normativos regulatorios y controles de procedimiento aplicables.

3.7.3 Evaluaciones de cumplimiento

Las evaluaciones de los sistemas computacionales se realizan periódicamente, basadas en la reglamentación aplicable en CFR 21 parte 11. Estas evaluaciones se deben realizar para identificar cualquier deficiencia funcional y/o errores procesales, que se pueden presentar en un sistema computacional implementado. El análisis determinará si la operación, los controles de mantenimiento o seguridad específicos para el sistema proporcionan un entorno controlado, asegurando la integridad de los registros electrónicos y firmas como se indica en la normativa regulatoria.

3.7.4 Calificación de proveedores¹²

La calificación de proveedores de tecnología y desarrolladores de sistemas de cómputo es una actividad continua. El objetivo de esta actividad es evaluar el entorno laboral y al proceso de desarrollo de sistemas computacionales, para demostrar que este apegado a los estándares establecidos por las normas que regulan la calidad, comprobar la existencia de procedimientos para solucionar deficiencias notables que se descubren durante un proceso laboral, y trabajar junto con el proveedor para mejorar la calidad de sus productos, servicios y documentos.

¹² 10. 21 CFR Part 11: Complete Guide to International Computer Validation Compliance for the Pharmaceutical Industry, Orlando López, Sue Horwood Publishing, primera edición, 2004, paginas 120-122

El propósito de realizar una calificación a los proveedores de hardware y software es evaluar el impacto que tienen en el entorno operativo, en el producto farmacéutico y en los procesos.

La evaluación de proveedores debe ser objetiva, debe documentarse, ya que esta información proporciona información útil para la validación del sistema computacional.

La evaluación se realiza a través de la auditoría de:

- Los procedimientos que utilizan para el desarrollo, pruebas, mantenimiento y uso de tecnología informática.
- Recopilar evidencia documental que demuestre la calidad de los productos tecnológicos, paquetes de software y del servicio de soporte técnico del proveedor.
- Archivo de datos históricos sobre las experiencias de trabajo con sistemas computacionales farmacéuticos.

Durante la calificación de proveedores de equipos de tecnología de cómputo y desarrolladores de software, se debe llevar a cabo una visita de inspección al lugar en donde labora el proveedor, a partir de un plan definido se debe verificar y recopilar información sobre las prácticas y procedimientos de operación que llevan a cabo de manera rutinaria por el proveedor y su personal, entrevistas al personal que trabaja para el proveedor para verificar que están al tanto de los procedimientos que se ejecutan durante su labor. La información obtenida es comparada con los criterios de aceptación definidos.

Los elementos que se deben auditar son:

a) Gerencia

- Contar con un comité que organice y defina las actividades durante un proyecto.

- Contar con un área de aseguramiento de calidad.
- Definir claramente funciones y responsabilidades.

b) Documentación

- Contar con evidencia documental que demuestre que se consideran los requisitos de usuario para desarrollar los requerimientos operacionales del sistema computacional.
- Contar con un documento que describa las actividades de selección de hardware o software que cumpla con las especificaciones de diseño del sistema computacional.
- Contar con procedimientos y planes de verificación de Hardware y Software.
- Contar con planes de prueba, procedimientos de operación, procedimientos de entrada y sustracción de datos e informes de pruebas. Toda esta documentación deberá estar disponible para verificación y auditoria.
- Contar con documentación que demuestre las actividades de verificación de funcionalidad del Hardware y Software.
- Verificar que existe documentación que demuestre el cumplimiento del proveedor con las normas regulatorias.
- Contar con planes de prueba y reportes de resultados.
- Manuales de usuario y de soporte técnico están disponibles.

c) Normas y procedimientos

- Contar con información documentada y con procedimientos que demuestren que se lleva a cabo el proceso de desarrollo de software o hardware, fundamentado en normas regulatorias vigentes.

d) Administración de la configuración

- Procedimientos para el manejo y administración de la configuración del sistema computacional. Se aplican a: Especificaciones Técnicas, Documentación de diseño y prueba, planes de pruebas y procedimientos,

Inventario e identificación de hardware, Documentación relacionada con el desarrollo de software que cumpla con los requisitos de usuario y de diseño, (p. ej., manuales, planes e informes).

- Procedimientos definidos de seguridad, almacenamientos y recuperación de datos.

e) Control de cambios

- Contar con documentación que demuestre los procedimientos para un eventual error que provoque realizar un control de cambios, desde la etapa de desarrollo del sistema, la etapa de diseño de instalaciones y la puesta en marcha del sistema. Esto incluye mecanismos para solicitar, presentar, evaluar el impacto, aprobar, implementar, realización de pruebas y emisión de reportes y documentación de control de cambios. El análisis de trazabilidad puede utilizarse para identificar rápidamente las áreas afectadas por el cambio.
- Las procedimientos y políticas claramente definidos para el apoyo y gestión de productos actuales y obsoletos.

f) Calificación del personal

- Contar con evidencia documentada que demuestre la existencia de un programa de capacitación de personal para las actividades de diseño, ejecución y mantenimiento de sistemas computacionales.

Después de la visita e inspección del proveedor, la información obtenida se analiza contra los criterios de aceptación y políticas de calidad del usuario (empresa) y requisitos regulatorios para la validación de sistemas computacionales.

Se deberá presentar un informe del proceso de auditoría, proporcionar información sobre el estado actual de la calificación del proveedor, sugerencias de ser necesarias para el cumplimiento y basado en los resultados de la auditoría,

proporcionar una conclusión sobre capacidad del proveedor para cumplir con el proyecto de desarrollo, construcción, puesta en marcha y mantenimiento del sistema.

3.7.5 Actividades de apoyo al Sistema Computacional.

Después de que el sistema ha sido aprobado para la operación, se asumen las actividades de mantenimiento del sistema. Éstas deben ejecutarse conforme a los procedimientos (actualizarse de ser necesario) establecidos para este fin durante toda la vida operativa del sistema computacional.

3.8 Organización del programa de Validación del Sistema Computacional¹³

Todas las áreas de la empresa deben apoyar la validación de los sistemas computacionales. Es responsabilidad de la dirección general proporcionar recursos adecuados para apoyar las actividades de validación y al área de validación de sistemas computacionales.

A menudo las responsabilidades son similares para todos los grupos relacionados con el uso del sistema computacional, por ejemplo, tecnología de la información, ingeniería, analistas de laboratorios (Aseguramientos de la calidad/Investigación & Desarrollo), Investigación clínica, procesos de fabricación, los desarrolladores y proveedores de tecnología de cómputo. Con el fin de gestionar la supervisión y ejecución de las actividades de validación de sistemas computacionales, se debe establecer una estructura organizativa.

¹³ 10. 21 CFR Part 11: Complete Guide to International Computer Validation Compliance for the Pharmaceutical Industry, Orlando López, Sue Horwood Publishing, primera edición, 2004, paginas 32-37

3.8.1 Modelo de organización.

El modelo propuesto (Figura 6) es un ejemplo de cómo se pueden organizar el comité para la validación de sistemas computacionales, además de asignar las actividades y responsabilidades. Cada organización debe preparar un documento para identificar las funciones y responsabilidades apropiadas para el comité de validación.

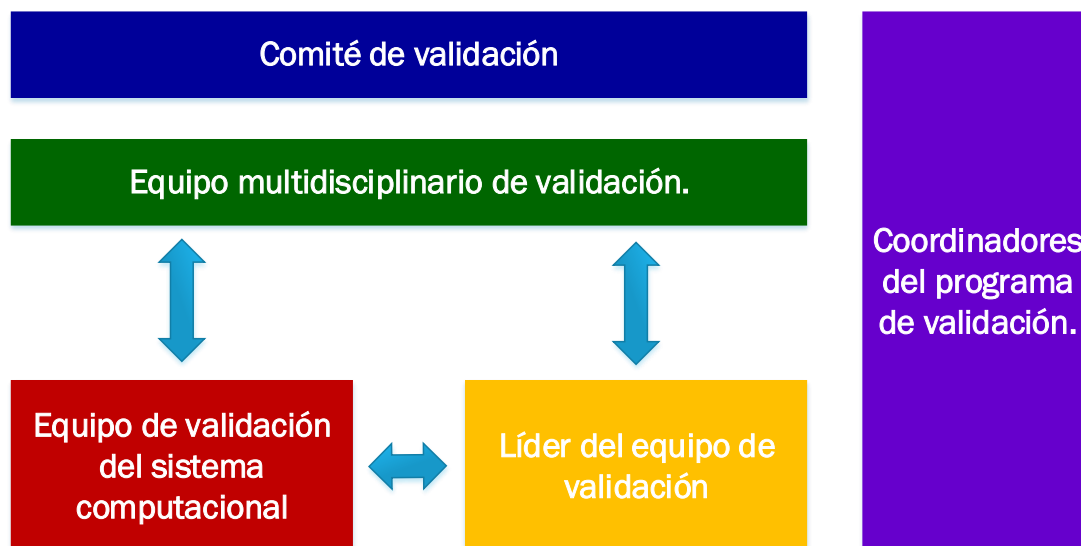


Figura 6. Modelo de organización.

3.8.1.1 Comité de Validación de Sistemas Computacionales.

El Comité de Validación de sistemas computacionales (CV) se compone de los jefes de las áreas de:

- Gerencia General y el Área Administrativa.
- Validación
- Aseguramientos de la calidad.
- Producción.
- Soporte técnico y mantenimiento

El Comité de Validación es responsable de:

- Revisar y aprobar las políticas para la validación de sistemas computacionales.
- Revisar y aprobar los planes de validación de sistemas computacionales.
- Proporcionar información y orientación sobre el programa de validación.
- Resolver cuestiones de organización y problemas del programa de validación de sistemas computacionales.
- Apoyar las actividades de validación del sistema a través del suministro de recursos para capacitación del personal y para realizar las labores de ejecución o de apoyo.

3.8.1.2 Equipo multidisciplinario de validación.

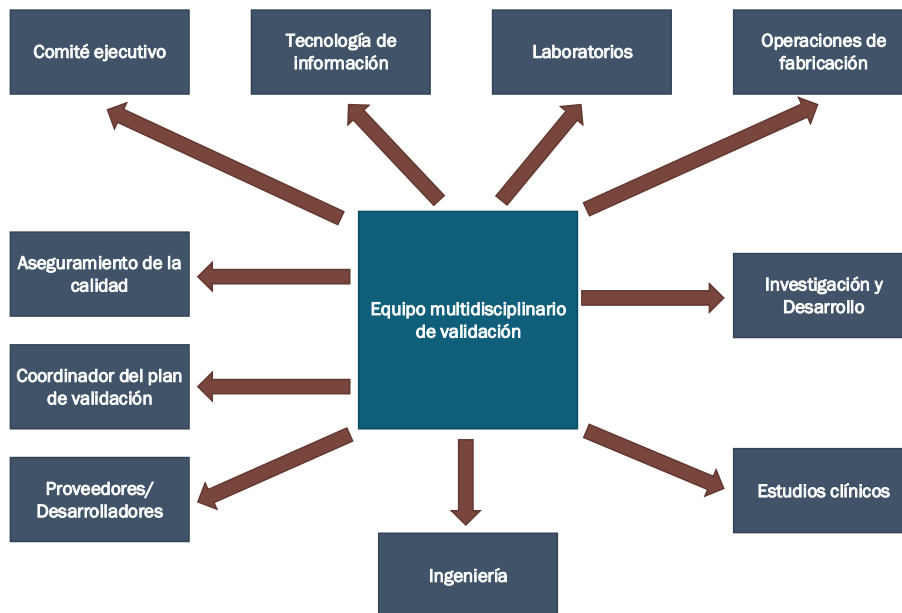


Figura 7. Conformación del equipo multidisciplinario de validación.

El equipo multidisciplinario de validación de sistemas computacionales está conformado por todas las áreas relacionadas con el sistema (Figura 7), que representan las necesidades generales de la empresa. Este equipo está formado por representantes de las áreas de producción, validación, soporte técnico y mantenimiento, aseguramiento de la calidad, investigación clínica y puede

ampliarse según sea necesario. Para realizar las actividades apropiadas, el equipo puede ser complementado con representantes de departamentos que realizan actividades relacionadas con el uso del sistema computacional. Ejemplos de estos departamentos son: compras, aseguramiento de la calidad, producción, investigación y desarrollo, ingeniería y representantes de cada área interesada en las actividades de validación.

El equipo multidisciplinario es responsable de:

- Revisar y aprobar los procedimientos (PNOs) para los controles de proceso del sistema computacional.
- Organizar la implementación de las políticas de validación, actividades de validación y planes de validación para los sistemas computacionales.
- Elaborar y mantener los objetivos a alcanzar por el equipo de validación.
- Revisar los planes de validación y protocolos según sea necesario.
- Ayudar al coordinador del proyecto de validación en la elaboración del plan maestro de validación del sistema computacional.
- Elaborar e implementar las políticas de calidad para las actividades de validación del sistema computacional.
- Supervisar el cumplimiento de las políticas de calidad durante la auditoría del sistema computacional.
- Proporcionar soporte técnico para la empresa o para el Comité de Validación.

La importancia de mantener un control de calidad de las actividades de validación es para cumplir completamente con las regulaciones. Para mantener la calidad se crea una unidad de control que tiene la responsabilidad y autoridad para:

- Revisar y aprobar la política de validación, las pautas de validación y los procedimientos y planes de validación.
- Supervisar las actividades de validación de sistemas computacionales, revisar la documentación y las firmas para verificar la correcta ejecución del

plan de validación, protocolos y los informes de resultados de las pruebas hechas a los sistemas computacionales que controlan procesos operacionales.

- Evaluar la conformidad de los sistemas computacionales con las políticas, las pautas, procedimientos y regulaciones determinantes en el rubro de los sistemas computacionales.
- Demostrar el cumplimiento de los sistemas computacionales con las normas regulatorias de las agencias gubernamentales.
- Apoyar a los inspectores de las agencias reguladoras para las verificaciones del sistema computacional.
- Documentar los resultados de las auditorías.
- Supervisar la solución de errores encontrados durante alguna auditoría.
- Organizar las evaluaciones para proveedores.

3.8.1.3 Equipo para la validación de sistemas computacionales

Los equipos de validación se centran principalmente en la ejecución del plan de validación de sistemas computacionales.

El equipo de validación es responsable de la entrega de un sistema computacional validado. Esto incluye:

- Realizar el trabajo de validación para sistemas computacionales desde la elaboración del plan, pasando por la ejecución y terminando con el informe de validación junto con la documentación requerida.
- Garantizar que el sistema se mantenga en estado validado durante su vida útil y mientras se ejecuta la calificación y la validación.

Los miembros del equipo de validación incluyen:

- Personal del área de validación elegido por el líder del equipo de validación.
- Personal del proveedor de equipos de cómputo o proveedores del servicio de desarrollo de sistemas de cómputo.
- Propietario del sistema (administrador).

El equipo incluye al personal del área de validación que planifican y ejecutan las actividades, al propietario del sistema (administrador), los usuarios del sistema, al jefe del equipo de validación y especialistas en diversos campos relacionados con el conocimiento del sistema computacional.

El equipo de validación es responsable de:

- Desarrollar, aprobar y ejecutar el plan de validación.
- Desarrollar y aprobar los protocolos y requisitos para la elaboración de informes.
- Elaborar el informe de validación

Uno de los más importantes miembros del equipo de CSV es el coordinador del proyecto de validación. Es el responsable de planificar, coordinar e informar sobre las actividades de validación, el coordinador de validación puede actuar como enlace entre el equipo de validación y las áreas implicadas. El Coordinador del proyecto validación actuará como consultor y debe estar familiarizado con el contenido de los planes de validación y procedimientos y debe haber participado en actividades de formación para el área de validación de sistemas computarizados.

Al embarcarse en la implementación de un proyecto de validación de sistemas computacionales, se recomienda que el jefe del proyecto designe una persona para actuar como coordinador del proyecto de validación. La participación del Coordinador en un proyecto de validación variará dependiendo del tamaño del proyecto. Para un pequeño proyecto, el papel de coordinador de validación puede

requerir solamente una asignación a tiempo parcial. Para un gran proyecto, el papel de coordinador de validación puede requerir de tiempo completo.

3.8.1.4 Grupo de gestión del sistema computacional

El grupo de gestión consiste en el:

- Propietario del sistema.
- Usuarios del sistema.

El grupo de gestión es responsable de:

- Elaborar, aprobar e implementar los procedimientos de control apropiados para el sistema.
- Gestionar el sistema a lo largo del ciclo de vida.
- Preparar de la información necesaria para el proyecto y para el plan maestro de validación.
- Aprobar los informes de validación de sistemas computacionales.
- Archivar la documentación del sistema computacional y de la validación.
- Garantizar que el estado de validación se mantiene durante toda la vida operativa del sistema computacional.
- Apoyar las actividades durante la verificación regulatoria.

3.8.1.5 Coordinadores del programa de validación.

La principal tarea de este grupo es proporcionar información y aprobar la documentación para la validación, una ventaja de este enfoque es que se crea un

programa y un equipo de validación que involucra a todas las áreas que utilizan o que se relacionan con el sistema computacional. Para que cualquier actividad de validación sea eficaz, debe ser independiente, es decir, la calificación se realizará por una tercera persona (alguien que no es ni un programador ni un usuario del sistema). Aunque los desarrolladores y los usuarios del sistema pueden generar la mayoría de la documentación del sistema, una tercera persona debe revisar los reportes de validación del sistema computacional y dar garantía objetiva al comité de que la validación se realizó correctamente. Esta función de revisión por una tercera persona puede ser realizada por el equipo de validación, con suficiente objetividad y experiencia en pruebas y métodos de validación de sistemas.

El equipo dedicado a la validación necesita experiencia y conocimiento en:

- Cómputo e infraestructuras informáticas.
- Controles y seguridad de sistemas computacionales.
- Normas regulatorias de la industria.
- Solución de problemas del sistema computacional.
- Funciones y responsabilidades de los desarrolladores de sistemas.

Los coordinadores del programa de validación pueden ser personal que forma parte del área de aseguramiento de la calidad, servicios técnicos o soporte de cómputo. La ventaja de los coordinadores del proyecto de validación, es personal totalmente dedicado a las actividades de validación. La interacción con el área de producción y de aseguramiento de la calidad es importante durante las actividades de validación.

El valor de contar con un equipo para el proceso de validación incluye:

- Reducir la curva de aprendizaje para todos los implicados en el proyecto de validación del sistema computacional.

- Facilitar la revisión de la documentación de los sistemas de fabricación validados y la revisión de los protocolos para el desarrollo del plan de validación.
- Reducir los errores garantizando la calidad y consistencia de la metodología de validación
- Reducir los errores de trabajo mediante la utilización de la experiencia de validación en sistemas computacionales similares.

Para resumir, los coordinadores de programa de validación son responsables de:

- Dirigir las actividades de validación, que consiste en las políticas, pautas y procedimientos de validación.
- Controlar el desarrollo, ejecución y capacitación del proyecto de validación.
- Coordinar el desarrollo de las actividades y procedimientos del plan y la revisión de los protocolos y planes de validación.
- Revisar la documentación recopilada, de los protocolos y del informe de validación de sistemas computacionales y asegurar la uniformidad y la calidad de todos los documentos
- Realizar el inventario de los sistemas computacionales e identificar que se debe calificar.
- Proporcionar apoyo, asesoría, herramientas (protocolos de informe) y conocimientos en todo lo relacionado con la validación.
- Apoyar al área aseguramiento de la calidad durante las auditorías que realizan las agencias reguladoras.
- Capacitar al personal en temas de validación basado en procedimientos de control.

4. PROCESO DE VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTACIONALES¹⁴.

En el contexto de regulación, la validación de sistemas computacionales es un elemento de la CVS. El alcance incluye todas las actividades que controla el sistema, toda la documentación referente (PNOs) y las actividades necesarias para el desempeño consistente, confiable y de calidad del sistema computacional.

Todos los sistemas computacionales nuevos deben ser validados prospectivamente antes de entrar en producción. Para los sistemas computacionales existentes, la validación concurrente puede considerarse cuando existe una limitante sobre la documentación que describe apropiadamente al sistema, y donde se puede establecer un nivel aceptable de confianza para revisar y documentar el historial de operación del sistema computacional.

Para los sistemas computacionales existentes, no se recomienda la validación retrospectiva. Es muy difícil evaluar retrospectivamente un sistema computacional, es generalmente más costoso y consume más tiempo que una validación prospectiva. La validación retrospectiva debe utilizarse sólo como una medida correctiva en respuesta a deficiencias observadas en cuanto a esfuerzos de validación previa.

¹⁴ 10. 21 CFR Part 11: Complete Guide to International Computer Validation Compliance for the Pharmaceutical Industry, Orlando López, Sue Horwood Publishing, primera edición, 2004, paginas 38-44

Cualquier desviación durante la ejecución de alguna actividad de validación del sistema computacional deberá documentarse siguiendo el procedimiento adecuado para el reporte de este tipo de eventos.

A continuación, se describe el proceso de desarrollo y mantenimiento de sistemas computacionales en un contexto de FDA.

1. El alcance y la profundidad de la validación y los pasos del proceso de validación a seguir varía dependiendo de la categoría de software y de la complejidad y del impacto crítico del sistema en los procesos.
2. Los pasos requeridos se determinan mediante la evaluación de la complejidad y del impacto crítico del sistema, puede realizarse durante las primeras etapas de conceptualización del proyecto y reevaluarse durante la ejecución del plan de validación.

Cada fase de la CVS debe ser controlada para aumentar la probabilidad de que el sistema computacional cumple con las características de calidad, regulación, seguridad y requisitos de la especificación de diseño que requiere el usuario. Si bien se aplica un enfoque CVS, ninguna actividad adicional se requerirá para validar el sistema. Para cada etapa del CVS, el plan de validación de sistemas computacionales requiere que todos los procesos de desarrollo y actividades sean documentadas. Todas las actividades de verificación deben realizarse con un orden definido, ya que durante cada etapa se debe recopilar la información necesaria para apoyar la siguiente fase de las actividades de validación.

Los elementos que pueden ser incluidos como parte del proceso de validación de sistemas computacionales varía dependiendo de la categoría del software. Es la práctica en la industria regulada por la FDA divide en 5 categorías el tipo de software que se utiliza en la industria farmacéutica.

- Sistemas operativos (por ejemplo, Windows).

- Equipos estándar (por ejemplo, lectores de código de barras, algunos instrumentos de laboratorio)
- Paquetes de software estándar (por ejemplo, hojas de cálculo, bases de datos).
- Paquetes de software configurable, (por ejemplo, LIMS, SCADA, sistemas automatizados de fabricación)
- Sistemas a la medida (por ejemplo, sistemas automatizados de control de procesos)

La Figura 8 ilustra un típico CVS. Utilizando como ejemplo un sistema computacional diseñado a la medida y de un gran impacto crítico y una alta complejidad, el modelo convencional “V” (Figura 8) sirve como marco y esta metodología de cascada permite el adecuado desarrollo de un proyecto de validación de sistemas computacionales.

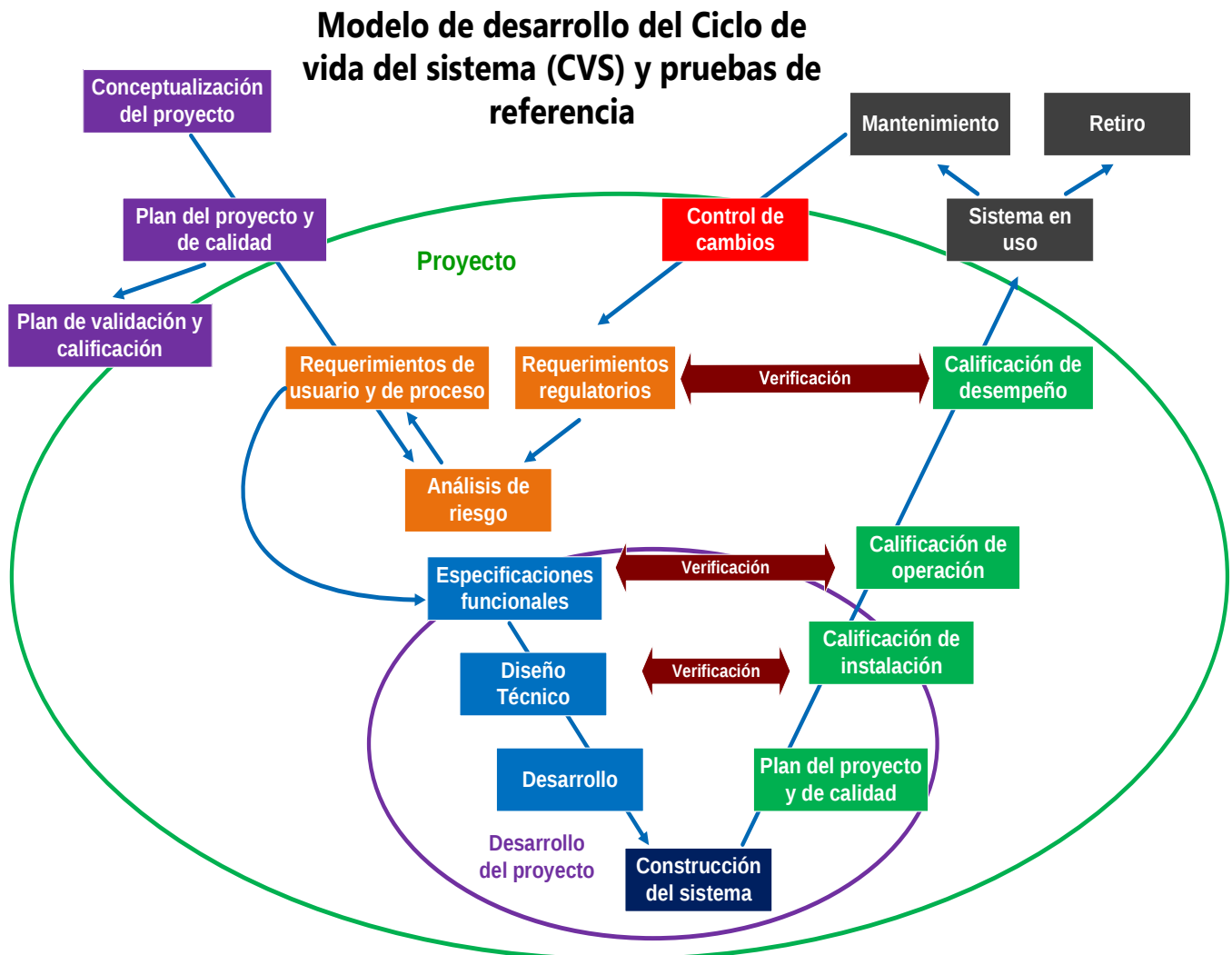


Figura 8. Modelo de CVS convencional en cascada¹⁵.

4.1 Etapa 1: Conceptualización

Durante este período serán definidas las funciones que realizará el sistema computacional por los usuarios, propietario del sistema, los desarrolladores, además se definirán las políticas de calidad para la operación y el nivel de automatización de los procesos.

CFR 21 parte 11 considera una etapa clave esta fase, que incluye las siguientes actividades.

¹⁵ K.Baker and T.Simmons, Software Management Basics (ISBN 0–954979607), Sue Horwood Publishing Ltd., Storrington, U.K.

- **Inicio del proyecto para automatizar procesos.**
 - Informe de la propuesta del proyecto.
 - Estudio de desarrollo de las operaciones.
 - Evaluación preliminar de la tecnología disponible.
 - Definir el alcance del sistema y establecer los objetivos estratégicos.
 - Desarrollar una descripción del proceso/operación, definir las restricciones asociadas al uso del sistema computacional, definir interfaces, justificar el uso y enumerar las soluciones que ofrece el uso del sistema computacionales propuesto, definir los procedimientos (PNOs) para el control operacional y definir la secuencia operacional, incluyendo la metodología para lograrlo, así de cómo afectan e interactúan con la operación de procesos (CFR 21 parte 11).
 - Aprobar el estudio de factibilidad operativa.
 - Realizar un análisis preliminar de riesgos y complejidad de eventos críticos.
- **Toma de decisión con respecto a la viabilidad de negocios y al cumplimiento de las normas reguladoras para continuar o desechar el proyecto.**

4.2 Etapa 2: Desarrollo

El objetivo de esta etapa es la de definir el sistema computacional, las especificaciones, el diseño, construcción, instalación, evaluación del desempeño y el mantenimiento del sistema. Esta etapa permite definir los procesos que deber ser automatizados y/o actualizados. Debe tenerse en cuenta CFR 21 parte 11 durante todas estas actividades.

El proceso de desarrollo implica los siguientes pasos:

- **Recopilación de información sobre los requisitos.**

Entrevistas, encuestas, estudios, propuestas, sugerencias y métodos de análisis pueden utilizarse para reunir la información sobre los requisitos que requiere cumplir el sistema computacional.

- Se reúnen los requisitos que deben ser cubiertos por los sistemas computacionales (controles operacionales). Se deben definir los controles funcionales, no funcionales (por ejemplo, estándares de codificación) requisitos de usuarios, cumplimiento regulatorio de la empresa (p. ej., control técnico CFR 21 parte 11), procedimientos de seguridad y otros requisitos aplicables.
- Recopilar, evaluar y caracterizar la información, organizarla e incorporarla como parte de la documentación del proyecto del sistema computacional.
- Realizar un análisis de riesgo del sistema (hardware, software y procesos). Nuevos requisitos pueden encontrarse como resultado del análisis de riesgo. Cualquier nuevo requisito debe estar documentada como parte de las especificaciones del sistema.
- Se deben definir los requisitos y las funciones del sistema para el manejo de datos, los requisitos de la base de datos del sistema y los requerimientos de almacenamiento (incluyendo el tipo de dispositivos de almacenamiento).
- Comparación de los requisitos de usuario contra las especificaciones de diseño establecidos durante el período de conceptualización del sistema computacional. Cualquier desacuerdo debe resolverse y documentarse todas las modificaciones.
- Desarrollar un plan de validación.
- Realizar un análisis de riesgo y elaborar un control de cambios. Aprobar las pruebas y la documentación elaborada para realizar estas actividades.

▪ **Especificaciones de sistema.**

La especificación del sistema describe en detalle las funciones que debe realizar el sistema, pero no cómo (en términos de la tecnología) se debe hacer. Se basa en la especificación de requisitos del usuario y en las soluciones que sugiera el proveedor.

- Aprobación de las especificaciones y requisitos del sistema.
- Si el software no se desarrollará en la empresa, se debe realizar una auditoría al proveedor del software.
- Si los elementos del hardware son especiales (hechos a la medida), se debe realizar una auditoría al proveedor de hardware.
- Se reúnen todos datos y parámetros de funcionamiento para determinar los límites del sistema.
- Elaborar diagramas de flujo de los procesos automatizados. Determinar el nivel de importancia de todos los procesos que controla el sistema computacional.
- Revisión de las especificaciones del sistema. El objetivo de esta revisión es verificar que todas las especificaciones son correctas, consistentes, completas, comprobables, modificables y trazables en la documentación recopilada durante la fase de concepto.
- Especificar los controles técnicos (CFR 21 parte 11).
- Elaborar y aprobar especificaciones del sistema.
- Revisar el análisis de riesgos y la evaluación de eventos críticos basados en las especificaciones del sistema.
- Revisar el plan de validación basado la documentación de los requisitos del sistema.
- Aprobar el plan de validación.
- Comienzo de las actividades y pruebas del plan de validación, incluyendo pruebas individuales, pruebas de integración, criterios de aceptación y calificación del sistema.

▪ **Diseño técnico**

Requisitos del sistema que se aplican para el diseño de software. Durante la fase de diseño técnico, se implementa cada requisito descrito en la especificación del sistema. También, componentes del subsistema e interfaces, estructuras de datos, restricciones de diseño y algoritmos se desarrollan como parte del proceso de diseño del sistema. El diseño de entradas y salidas figura en los requisitos para el diseño del sistema computacional.

- Diseño elaborado según los procedimientos del CVS
 - ✓ Arquitectura del software y del hardware.
 - ✓ Datos estructurales.
 - ✓ Flujo de información. Esta fase de diseño dar inicio con el desarrollo de las pruebas de integración y controles operacionales.
 - ✓ Interfaces.
- Elaborar y recopilar la documentación de diseño del sistema computacional.
- Revisiones de diseño. Verificar si fueron resueltos los riesgos previamente identificados como parte de la solución presentada en el diseño.
- Finalización de la planificación de prueba.
- Diseño de los controles técnicos CFR 21 parte 11
- Aprueba los documentos sobre las especificaciones técnicas de diseño del sistema.
- Realizar actividades de auditoría del proceso asociado con el desarrollo del diseño técnico del sistema.
- Revisar el análisis de riesgo
- Comenzar el desarrollo de los procedimientos de control conforme a los requisitos de CFR 21 parte 11.
- **Estructura de programa**
 - Proporcionar la documentación de diseño técnico a los programadores.
 - Transformar el diseño a un programa de cómputo.
 - Revisar la integridad del código utilizando análisis de estadísticos, auditorías, exámenes, inspecciones y ensayos.

- Elaborar programas basados en el diseño y desarrollo técnico (por ejemplo, codificación), para el cumplimiento de normas y controles técnicos de construcción de sistemas (CFR 21 parte 11).
- Realizar pruebas de unidad de software. La forma ejecutable del código se prueba para descubrir errores en la programación, la función o el programa.
- Identificar módulos del programa y realizar pruebas de integración al software.
- Prueba los controles técnicos (CFR 21 parte 11).
- **Preparación de los protocolos de calificación**
 - Una calificación de instalación (CI) se ejecuta cuando:
 - ✓ Se instala nuevo software y/o hardware
 - ✓ Se modificado o se traslada el software y/o hardware existente.
 - ✓ Para software y/o hardware que nunca ha sido calificado.
 - Para una calificación de operación (CO) se requiere:
 - ✓ Los datos de operación y de funcionamiento (por ejemplo, controles operacionales) se califican para nuevo software y/o hardware.
 - ✓ Procesos que han sido modificados.
 - ✓ Nuevos parámetros de operación que se establecen para el software y hardware existente. Para software y/o hardware existente que nunca ha sido calificado en algunos entornos operacionales, una CO es necesaria para comprobar el funcionamiento del software en ambiente operacional de prueba.
 - Para una calificación de desempeño (CD) es necesario:
 - ✓ La CD siempre está obligada a probar el software en circunstancias de producción.
 - ✓ Evaluación de nuevo software y/o hardware y los cambios que pueden afectar directamente la administración de registros electrónicos.

- ✓ Componentes de hardware y/o software que nunca han sido calificados en algunos entornos de operación, la CD es necesaria. Se debe realizar la CD en un entorno de pruebas para evaluar el software en una situación de un proceso previo a la producción.
- Llevar a cabo una FAT
- Realizar un SAT
- Realizar una CI
- Realizar un CO
 - ✓ Bajo ciertas condiciones, una prueba FAT puede sustituir una CI y/o CO.
- Realizar una CD
- Elaborar los informes de calificación o un reporte de validación.
 - ✓ Los resultados de la prueba y los datos son evaluados.
- Realizar una CD de un proceso y/o producto. Nota: por lo general, esta actividad se realiza en los sistemas computacionales que controlan procesos fabricación. El objetivo es demostrar que el proceso produce consistentemente un resultado o producto que cumpla con especificaciones predeterminadas de calidad.
- Preparar y aprobar un informe de calificación de procesos del sistema computacional.
- Actualización de toda la documentación que hace referencia al software del sistema.
- El informe aprobado y la documentación de validación asociada que ya ha sido utilizada se envían para su resguardo en un área especial para esa finalidad, de acuerdo al procedimiento de retención y almacenamiento de documentos de la empresa.

4.3 Etapa 3, 4 y 5: Primeros años de vida operacional, madurez y envejecimiento del sistema computacional.

- Operación y mantenimiento del hardware y software
- Programa de verificación /Control permanente.

4.4 Etapa 6: Retiro

Eliminación o sustitución de sistemas computacionales.

4.5 Archivo de documentos del Sistema Computacional para la Validación.

Uno de los elementos necesarios clave para apoyar el CVS es la disponibilidad y el mantenimiento de los archivos y la documentación de desarrollo de sistema. El equipo encargado del proyecto debe documentar el desarrollo de cada parte del sistema, componente y elemento de configuración del software o utilizar una herramienta de gestión de la configuración adecuada.

Se debe crear un archivo de la documentación de desarrollo de sistema por separado para cada unidad relacionada con el todo el sistema, para el resguardo de los documentos del sistema computacional se deben ejecutar los procedimientos para establecer y mantener archivos de desarrollo del sistema durante el ciclo de vida útil y hasta que sea jubilado el sistema. Los archivos del desarrollo del sistema deben estar disponibles para consulta por personal capacitado y para las agencias reguladoras (COFEPRIS, FDA, ETC.) que pidan revisarlo. La documentación puede ser almacenada, mantenida y controlada por medios automatizados. Para reducir la duplicación, cada archivo de desarrollo del sistema debe evitar contener información en otros documentos o de otros archivos de desarrollo del sistema.

La documentación de desarrollo del sistema debe incluir (directamente o por referencia) la siguiente información:

- Consideraciones y limitaciones de diseño.
- Documentación del diseño y datos.
- Calendario de actividades de mantenimiento.
- Requisitos de prueba y responsabilidades
- Procedimientos para la elaboración de informes de las pruebas de verificación y sus respectivos resultados.

4.6 Proyecto y Plan de Validación¹⁶

El plan de validación es un documento estratégico, que indica lo que debe realizarse, los objetivos y el alcance, el programa de actividades de validación y las tareas a realizar. El plan también debe indicar quién es responsable de realizar cada actividad de validación. El plan debe ser revisado y aprobado por las áreas implicadas en el uso del sistema computacional.

4.6.1 Plan de Validación

El plan de validación es el documento de la empresa que engloba los objetivos, el alcance y la estrategia para lograr la demostración de que su sistema computacional (y software) se desempeña consistentemente, es confiable y cubre con las necesidades que se requieren de él. El plan de validación identifica qué sistemas están sujetos a validación, que define la naturaleza y el alcance de la inspección y pruebas para cada sistema y esboza el marco a seguir para lograr la validación.

¹⁶ 10. 21 CFR Part 11: Complete Guide to International Computer Validation Compliance for the Pharmaceutical Industry, Orlando López, Sue Horwood Publishing, primera edición, 2004, paginas 46-51

En general, el proyecto y el plan de validación describen la organización, actividades y tareas involucradas en la demostración de la calidad de un sistema computacional, incluyendo:

- Diseño y estructura del comité del proyecto de validación.
- Las áreas (departamentos) y el personal responsable de las actividades de validación.
- La disponibilidad de recursos.
- Análisis del riesgo.
- Calendario de actividades.
- CVS y desarrollo de la metodología de seguimiento.
- Inventario del equipo asociado al sistema computacional.
- Criterios de aceptación
- Programa (fechas) de ejecución de las actividades del plan de validación.
- Elaboración de la documentación de apoyo, protocolos de calificación, reportes de calificación y reporte global de la validación del sistema computacional.
- Reporte final de aprobación del sistema computacional.

El plan también debe apoyarse de los procedimientos normalizados de operación y de mantenimiento. El plan de validación asegura que se lleven a cabo de forma correcta las actividades para dirigir y controlar las múltiples tareas durante el desarrollo o mantenimiento del sistema, muchos de estas actividades se realizan en paralelo con la ejecución del plan de validación, esto planificación asegura la adecuada comunicación entre el personal que realiza esas actividades y garantiza la obtención de evidencia documental veraz. Durante la ejecución del proyecto de validación, las actividades de verificación comprobarán la confiabilidad del “trabajo” del sistema computacional, según lo establecido por el plan de validación, por lo que cuando llegan las fechas de terminación/entregar, se tendrá un alto grado de certeza de que el sistema está validado.

Cuando varias áreas (departamentos) están implicadas en un proyecto de validación, el dueño del sistema tomará la responsabilidad de toda la documentación de la validación. Otros departamentos proporcionarán personal y documentación de soporte, con la finalidad de monitorear el desempeño, dar mantenimiento y realizar las actividades de validación.

El plan de validación es un documento requerido por las regulaciones de la industria farmacéutica, se consideran una Buena Práctica (GxP). El plan de validación es un documento imprescindible para demostrar con evidencia veraz la calidad de un sistema o un proceso y son cruciales para el éxito de los proyectos.

Por lo general, los gerentes de área, su personal, usuarios finales y los responsables del soporte técnico del sistema, son los encargados de aprobar los planes de validación. El área de aseguramiento de la calidad también debe firmar el documento. El proyecto y plan de validación definen los requisitos y las especificaciones de la documentación del sistema y también los requisitos técnicos y reglamentarios aplicables a los sistemas computacionales.

La validación debe iniciar desde las primeras etapas del CVS. Los requerimientos del proyecto y la planificación de actividades son elementos a considerar durante la creación del plan de validación. Las actividades de verificación del sistema inicialmente evalúan la capacidad del proyecto y del plan para demostrar que el sistema está validado y proporcionan la información necesaria para definir las pruebas y el alcance para garantizar la seguridad, consistencia, calidad y confiabilidad del sistema. La verificación de proyecto de validación permitirá identificar cualquier desviación crítica que pueda afectar la calidad del sistema, así como otros elementos que afectan la aprobación del informe de validación.

La versión utilizada del plan de validación debe estar aprobada y disponible cuando se ha seleccionado un proveedor de tecnología de cómputo o desarrollador de sistemas computacionales, y debe ser actualizada cada vez que

se realiza un cambio o modernización del sistema computacional. Un ejemplo de este tipo de eventos sería un cambio en el alcance del proyecto por las modificaciones hechas al sistema computacional.

Los documentos que apoyan la actualización de los planes de validación son:

- Requisitos del sistema
- Análisis de riesgos
- Resultados de la verificación del proyecto
- Actualización de las especificaciones técnicas de sistema

El formato del plan de validación es flexible y puede incorporar fácilmente cualquier actualización. El contenido del plan de validación puede incluir, pero no se limitan, los siguientes puntos:

- Sección de control de documentos
 - Nombre del sistema.
 - Autor (es) del plan de validación.
 - Fecha de creación, almacenamiento e impresión del plan de validación.
 - Número de versión.
 - Número de identificación de documento.
 - Antecedentes del documento.
 - ✓ Persona que revisó el documento y la fecha de revisión.
 - ✓ Documentos de referencia.
 - ✓ Índice de contenido.
 - Responsabilidades.
 - Alcance.
 - Objetivo.
 - Descripción del sistema.
 - Criterios de aceptación de la validación.
 - Actividades de verificación y resultados

- Actividades de calificación y documentación.
 - ✓ Calendario de actividades.
 - ✓ Calificación de Diseño (CD).
 - ✓ Calificación de Instalación (CI).
 - ✓ Calificación de Operación (CO).
 - ✓ Calificación de desempeño (CD).
- Funciones y responsabilidades.
 - ✓ Dueño del Sistema (administrador).
 - ✓ Control y administración del proyecto.
 - ✓ Aseguramiento de la calidad
 - ✓ Equipo de validación.
 - ✓ Proveedor de tecnología de cómputo o desarrollador de sistemas (software).
- Control de documentos.
- Programación de las actividades.
 - ✓ Recopilación de documentos.
 - ✓ Actividades para la recopilación de documentos.

4.6.2 Firma obligatoria para la aprobación.

El plan de validación debe ser revisados y aprobados por el autor (área de validación), por la dirección general, por los responsables del sistema (Dueño/administrador), por el área de operación y fabricación, por el área de mantenimientos y por el área de aseguramiento de la calidad. La empresa y el dueño del sistema darán el visto bueno para la ejecución del plan y el área de validación será la responsable de la ejecución del plan. La revisión y aprobación del plan de validación por parte del área de Aseguramiento de la Calidad es fundamental, ya que esta área puede orientar sobre las normas y requerimientos regulatorios aplicables que deben ser cubiertos.

4.7 Programación de actividades

El plan de validación debe incluir la programación de actividades. Conforme se obtiene más información del proyecto, se pueden incorporar elementos adicionales para la validación y proceso de programación de proyectos. La siguiente lista incluye las etapas que requieren ser monitoreadas como parte de la programación del proyecto:

- Inicio del proyecto.
- Plan de validación: preparación, revisión y aprobación.
- Formación del equipo de validación de sistemas computacionales.
- Selección del modelo de CVS, identificación de etapas clave.
- Revisión de las políticas de desarrollo, directrices, normas y procedimientos de control.
- Puntos de control de calidad para las revisiones (etapas clave).
- Documentación del proyecto con: fechas, comentarios, aprobaciones, etc.
- Calificar a los proveedores de tecnología y desarrolladores de sistemas computacionales.
- Desarrollar y aprobar los procedimientos de control operacional (PNOs).
- Elaborar los planes específicos y protocolos para CI, CO y CD.
- Desarrollar un análisis de trazabilidad para verificar que los requerimientos de usuario se encuentran en toda la documentación referente al proyecto de sistema computacional.
- Aprobar los protocolos e informes específicos para la validación.
- Supervisión de la ejecución de protocolos específicos de validación y calificación.
- Elaborar, revisar y aprobar los resultados
- Elaborar, revisar y aprobar el informe final de validación

Los planes de validación y programas asociados son documentos vivos que deben ser revisados periódicamente. Las actividades de verificación que se realizan en cada fase, pueden ser un momento perfecto para revisar el plan del proyecto y cronograma de la validación.

4.8 Calificaciones¹⁷

La calificación es el proceso para demostrar si un sistema computacional y los controles de proceso/operación asociados, procedimientos de control y la documentación asociada al sistema son capaces de cumplir con requerimientos específicos. Se revisan los componentes físicos de los sistemas, elementos específicos, subunidades y los parámetros de trabajo, toda esta información deberá ser documentada. Una calificación también sirve para verificar y documentar que el diseño es apto con las necesidades de la empresa, también supervisa la implementación, integración e instalación de los componentes del sistema computacional. La ejecución de la calificación es el mecanismo por el cual se crea la evidencia documentada que comprueba que el sistema computacional realiza sus funciones de acuerdo con la especificación predeterminada de manera confiable y consistente.

Las pruebas de calificación se aplican a todos los componentes de un sistema computacional y proceso/operación asociada, procedimientos de control y documentación. Cualquiera de estos componentes puede ser comprado o desarrollado, por la empresa o por un programador de sistemas y un proveedor de tecnología de cómputo.

¹⁷ 10. 21 CFR Part 11: Complete Guide to International Computer Validation Compliance for the Pharmaceutical Industry, Orlando López, Sue Horwood Publishing, primera edición, 2004, paginas 62-89

El alcance de la calificación del equipo de cómputo depende de una serie de factores, incluyendo la importancia y la complejidad del sistema, si la calificación debe ser prospectiva o retrospectiva y si se incorporan elementos innovadores. Cualquier actividad de capacitación debe realizarse antes de que la tecnología está a su disposición para el uso del entorno operativo o, en el caso de sistemas, disponibles para el proceso de fabricación / validación de productos. La calificación debe ser efectuada en condiciones de actividades normales de producción para asegurar que los datos, sistemas y componentes no estén alterados a conveniencia y que estos sean útiles para demostrar la consistencia con la cual trabaja el sistema computacional. Las prácticas generales para la calificación de los sistemas computacionales (software de sistema, aplicaciones de software y hardware) que controlan operaciones se evalúan las siguientes áreas:

- Calificación de instalación de hardware.
- Calificación de instalación de software.
- Calificación operación del sistema.
- Calificación de desempeño del sistema.
- Calificación de los sistemas operativos y otros de software de sistema.
- Calificación de equipos, microcontroladores y dispositivos electrónicos.
- Calificación de software comercial estándar
- Calificación de software configurable o personalizable.
- Calificación de sistemas contruidos a la medida

4.8.1 Calificación de Instalación de Hardware

Objetivo

Calificación de instalación de hardware de tecnología de cómputo proporciona evidencia documentada de un alto grado de confiabilidad que el hardware ha sido instalado según las especificaciones de diseño técnico apropiado y aprobado, y

siguiendo las instrucciones del manual de instalación proporcionado por el proveedor de hardware. El personal apropiado debe realizar la calificación de la instalación del hardware de los sistemas computacionales.

El término 'hardware computarizado' (en lo sucesivo, hardware) se refiere a elementos físicos, como dispositivos de entrada, dispositivos de salida, componentes de red, conversores de señal y equipos (por ejemplo, reguladores, microprocesadores, equipo automatizado, computadoras).

Actividades

Las siguientes actividades son aplicables a todos los componentes de hardware que se consideran parte de la tecnología de cómputo que forma parte del sistema computacional:

- Instalación de componentes de hardware que forman parte de un sistema computacional están calificados según los procedimientos de control de hardware.
- Los requisitos para verificar y registrar los resultados de la instalación de hardware deben estar contenidos en los procedimientos de control de hardware.
- Las pruebas de instalación del hardware pueden llevarse a cabo con la colaboración del personal de soporte técnico o de los usuarios del sistema.

El equipo separado de las computadoras, pero considerado parte del sistema, debe determinarse si se requiere calibración y calificación por separado o como parte del sistema computacional se realizará la calificación de instalación. Esta situación puede presentarse en ciertas situaciones con equipo asociado al sistema en laboratorio o planta.

Si se requiere de calibración para los equipos auxiliares o herramientas utilizadas para la instalación, entonces los métodos de medición, trazabilidad de la calibración deberán cumplir con las normas de internacionales, nacionales para ser aprobadas y cumplir con los criterios de aceptación de cada equipo.

Si se dispone de un plan de validación, la calificación de la instalación de hardware debe abordarse en este plan. Si no hay ningún plan de validación, el plan de instalación de hardware puede abordarse en un documento independiente o como parte del Protocolo de calificación de instalación. El plan de calificación de instalación de hardware identifica las actividades a realizar y los responsables involucrados.

Toda la documentación relacionada con las actividades de instalación de hardware deberá ser proporcionada por el proveedor de hardware y software ante de iniciar la instalación.

Antes de la ejecutar la calificación de instalación del hardware, se deben crear listas de inventario, tablas y documentos para recopilar los datos de los resultados de las pruebas. Éstos son aprobados como parte de la calificación de instalación y completados durante la ejecución de las actividades. El protocolo de CI cubre todas las actividades de instalación y puede incluir las siguientes actividades:

- Lista de materiales.
- Entorno operacional.
- Especificaciones de diseño y criterios de aceptación.
- Verificación de los diagramas de instalación.
- Verificación de la instalación.
- Fecha y hora de ejecución.
- Personal que realiza la calificación y/o verificación.
- Firmas de personal de instalación.
- Firmas de aceptación de personal adecuado.

La inspección de todo el hardware debe ser descrita y documentada, incluyendo el personal y la fecha en que se realizan las actividades. Se debe crear una lista completa del hardware a ser calificado, incluyendo la descripción, fabricante o proveedor, número de modelo del fabricante y número de serie. Los diagramas de configuración de hardware deben conservarse como parte de la documentación de calificación. Esto es especialmente importante en ciertas situaciones en el laboratorio y la planta donde el hardware del equipo es esencial para el funcionamiento del equipo.

Se debe elaborar una lista de las conexiones eléctricas, de entradas y salidas críticas incluyendo (según corresponda):

- Las conexiones del cableado input/output.
- Dispositivos de transmisión de radio frecuencia
- Especificaciones para el tipo de cableado y protección.
- Instalaciones eléctricas a tierra.
- Niveles de señal crítica
- Verificación de diagramas de construcción.

Las especificaciones eléctricas deben ser documentadas y verificadas, incluyendo:

- Tensión.
- Amperaje.
- Requisitos de la instalación eléctrica.
- Requisitos de alimentación y apoyo

Para estaciones de trabajo donde se encuentra equipo de cómputo deben ser construidas usando las especificaciones técnicas de diseño y deben ser verificadas. El resultado de la verificación debe documentarse mediante formatos de reporte de datos del protocolo de CI aprobado.

Las especificaciones y requerimientos ambientales deben documentarse y garantizar que siempre mantendrán dentro de los valores especificados por el fabricante.

Requisitos ambientales críticos que deben monitorearse y regularse en las áreas son:

- Temperatura (por ejemplo, aire, fluidos de aire, instalaciones de agua.)
- Humedad.
- Documentación adjunta de la instalación eléctrica.
- Flujo de aire.
- Control de partículas.
- Presión.
- Requisitos de limpieza.
- Interferencia por radio frecuencias.
- Interferencia electromagnética

Las acciones para disminuir la interferencia son resultado de la verificación de las condiciones ambientales y de entorno que afectan el rendimiento del sistema computacional y del hardware.

Los arreglos para mantener la seguridad física del hardware deben ser verificados. El hardware que puede ser crítico para el sistema computacional debe colocarse en un lugar físicamente seguro para prevenir cualquier uso no autorizado.

Se debe verificar que la instalación del hardware cumple con las normas de seguridad aplicables y especificaciones en las áreas de:

- Seguridad contra incendios
- Reglamentos de seguridad para lugares de trabajo
- Riesgos de electrocución
- Requisitos instalación y adaptación.

Verificar que el equipo ha sido etiquetado e identificado de acuerdo a los procedimientos y políticas aplicables.

Verificar las listas de piezas de repuesto (si aplica). Verificar las especificaciones de hardware de mantenimiento preventivo y rutina. Ejecutar cualquier prueba de diagnóstico para asegurar una instalación adecuada.

La calificación de la instalación incluirá los siguientes aspectos tecnológicos y de documentación:

- Infraestructura.
- Dispositivos de almacenamiento.
- Pantallas.
- Impresoras.
- Discos duros.
- Unidades de entrada Input/Output.
- Transductores de señal.
- Sensores y equipos de control.
- Dispositivos de campo.
- Servicios eléctricos (por ejemplo, fuentes de energía, UPS, puesta a tierra, apantallamiento).
- Planos de construcción.
- Documentación del sistema y del CVS proporcionada por el proveedor.
- Documentación del usuario/dueño del sistema (por ejemplo, requisitos de usuario, plan de validación, auditoría y selección de proveedores)

Una vez finalizado el protocolo de calificación de instalación de hardware, los resultados de las pruebas, datos y documentación debe ser analizados. El reporte escrito debe presentarse de forma clara y de manera que puede entenderse fácilmente. La estructura del informe puede ser similar la estructura del protocolo asociado. El informe también debe abordar cualquier no conformidad encontrada durante la calificación de la instalación de hardware y las acciones para su solución. El informe de calificación de instalación de hardware resume los

resultados de la verificación y pruebas a los componentes de hardware que forman parte del sistema. El informe de calificación de instalación de Hardware puede ser un documento independiente o puede incorporarse en el resumen del informe de la calificación general del sistema. El informe de calificación de instalación hardware aprobado deben ser resguardado por la empresa conforma al procedimiento de retención de documentos.

Las redes son generalmente una distribución de extensiones de procesamiento. Pueden consistir en las conexiones entre sistemas computacionales completos que están geográficamente distantes, o puede consistir en sistemas computacional en una red LAN en las mismas instalaciones. En la *Guía de inspección de sistemas computarizados para la fabricación de medicamentos*, la FDA plantea las siguientes cuestiones sobre las redes:

- ¿Qué se envía?, ¿cuáles registros de producción?, ¿se envían a otras partes de la red?
- ¿Qué tipo de documentos (por ejemplo, instrucciones, programas de software) se reciben?
- ¿Cuáles son las identidades y ubicaciones de los establecimientos que interactúan con la empresa?
- ¿Cuál es la capacidad y el tipo de supervisión y control de las actividades ejercidas por los establecimientos en red remotas?
- ¿Qué medidas de seguridad se utilizan para prevenir el ingreso no autorizado a la red?, ¿cuáles son las posibilidades de alteración injustificada del proceso?, ¿Cuáles son los procedimientos para la destrucción de registros y controles de proceso

Para efectos de aplicación de red, la primera decisión es si la red se considera un circuito abierto o un sistema cerrado. El tema de sistema abierto/cerrado conducirá los controles tecnológicos y de procedimientos que deben ser considerados durante la implementación del sistema, y que deben ser abordados como parte del sistema de análisis de riesgo.

4.8.2 Calificación de Instalación de Software

Objetivo

La calificación de la instalación de las aplicaciones y el software del sistema proporciona una evidencia documentada para demostrar, con un alto grado de seguridad, que el software ha sido instalado adecuadamente respetando las especificaciones de diseño técnico y al manual de instalación del proveedor.

Actividades

Las siguientes actividades son aplicables a todos los componentes de software que es considerado como parte de todo el sistema computacional:

La instalación del software que forma parte de un sistema computacional, deberá estar calificado y operarse según los procedimientos de control. Los requisitos para verificar y registrar los resultados de la instalación del software del sistema computacional deberán estar contenidos en los procedimientos de control.

El desarrollo de las pruebas de instalación de software puede ser desarrollados con la colaboración del personal de soporte del sistema, el desarrollador del software o un usuario del sistema. Si se dispone de un plan de validación, la calificación de la instalación de software debe abordarse en este plan. Si no hay ningún plan de validación, el plan de instalación de software puede redactarse en un documento independiente o como parte del Protocolo de calificación de instalación. El plan de calificación de instalación de software identifica las actividades a realizar y los responsables para ejecutarlas.

Tabla 3. Documentos para la calificación de instalación del Software y criterios de aceptación.

Tabla 3. Documentos para la calificación de instalación del Software y criterios de aceptación.

Documento	Criterios de aceptación
Informe de análisis de riesgo.	Documento verificado y aprobado.
Requisitos del sistema.	Documentación de la instalación verificada y aprobada.
Especificación del sistema.	Documentación de la instalación verificada y aprobada.
Especificaciones técnicas de diseño.	Documentación de la instalación verificada y aprobada.
Análisis de la trazabilidad.	Verificación y aprobación de la documentación instalación, requisitos del sistema y una sección/cláusulas detalladas para las especificaciones del sistema, especificación técnica de diseño, pruebas de desarrollo y documentación de pruebas y de aceptación.
Evaluaciones de desarrollo y reportes de auditoría.	Verificación que la documentación de CVS si se ajusta a los requerimientos del usuario y procedimientos de calidad del proveedor.
Plan de pruebas.	Verificar que evalúa todos los aspectos y requerimientos de construcción del sistema
Plan de capacitación.	verificar y aprobar el procedimientos para la ejecución del plan
Resultados de la prueba al entorno y utilidades relacionados con el sistema.	Se instaló el sistema de acuerdo a como estaba diseñado.
Sistema de control de acceso físico y seguridad.	Se instaló como estaba diseñado.
Guías y manuales de usuario.	Verificados y aprobados.
Guía técnica.	Verificados y aprobados.
Instrucciones de instalación y mantenimiento	Verificados y aprobados, cumplen con los requisitos de diseño y construcción.

Tabla 3. Documentos para la calificación de instalación del Software y criterios de aceptación.

Hardware completo instalación	Diseñado e instalado exitosamente, puesta en marcha y cierre del sistema
Instalación del software del sistema	Diseñado e instalado exitosamente, puesta en marcha y cierre del sistema
Documentación del código fuente del programa (si corresponde)	Documentación del código fuente donde se describe el proceso de construcción del software personalizado y las actividades de inicio y cierre del software.
Configuración del sistema	Instalado como diseñado.
Instalación e inventario y del software.	Instalado como diseñado.
Datos iniciales del sistema (conversión de datos, si es aplicable)	Instalado como diseñado.
Sistema de gestión y procedimientos de control	Verificados y aprobados conforme al sistema.
Registro de mantenimiento.	Cumple con el procedimiento para mantenimiento.
Contratos y reportes del servicio de mantenimiento.	Copia del contrato. Reportes verificados y aprobados.

Tabla 3 muestra los documentos para ser recopilados y verificados durante la instalación del software del sistema. Los resultados de esta actividad deben ser registrados en el protocolo de CI o en un documento similar. La lista también incluye los criterios de aceptación, pero esto no deben considerarse necesariamente para realizar la descripción completa.

La calificación de la instalación de software se puede ejecutar en paralelo o después de la calificación de la instalación de hardware.

Para la “comprobación de virus” en el software debe realizarse antes de la calificación de la instalación del software.

Antes de la ejecución de la CI del software, se deben crear listas, tablas y procedimientos y formatos para recopilar los datos y resultados de las pruebas. Estos son aprobados como parte del protocolo CI y completados durante la calificación.

El protocolo de CI del software cubre todas las actividades de instalación y puede incluir, pero no debe limitarse a lo siguiente:

- Personal que realiza las actividades.
- Actividades de instalación de hardware y software de computadora.
- Registro de datos de configuración de software y hardware.
- Verificación de requisitos de instalación, incluyendo la estructura de la base de datos, archivos, tablas y términos técnicos, según sea el caso.
- Abastecimiento apropiado de servicios para demostrar la correcta instalación o la conexión del sistema.

Verificación del entorno operativo y del abastecimiento de energía eléctrica.

Elaborar una lista completa del software para ser calificado como:

- Nombre y versión del software.
- Breve descripción del software (por ejemplo, sistema operativo, paquete de aplicaciones, administración de documentos, software personalizado, etc.)
- Nombres de proveedores
- Números de licencia u otra información de identificación (si corresponde)

Antes de instalar el software, se debe elaborar un procedimiento de restauración (regreso del sistema a la configuración original) y un plan para documentar esas actividades. Si falla la instalación prevista, se implementa el procedimiento de restauración, los resultados deben ser documentados. El procedimiento de restauración incluye información sobre la realización de un archivo de respaldo del sistema, o hacer uso de un archivo de respaldo existente del sistema, que ha sido verificado antes de la instalación de software. Tras la instalación exitosa del software, puede obtenerse un documento de los listados de equipo y su localización para fines de verificación y documentación. Este documento se puede adjuntar como parte del protocolo CI software.

Si es posible, una copia impresa de la “auditoría” o “registro del sistema” de la instalación, la documentación debe ser recopilada en el momento de instalación del software y retenido como evidencia del proceso. En algunos casos, el proveedor puede proporcionar un software de diagnóstico interno que comprueba la conexión exitosa de las tecnologías de cómputo. Un listado de resultados del diagnóstico de prueba o informes debe conservarse como evidencia. Si no es posible obtener esta evidencia, los resultados esperados de una instalación deberán indicarse en el protocolo de CI y documentar los resultados observados reales.

Todas las actividades de calificación de instalación y datos resultantes deben ser verificados por una segunda persona (independiente). La evidencia de las actividades de verificación puede ser confirmada con un formulario de recopilación de datos firmado por la persona que lo realizó. Las actividades de verificación deben incluir la fecha en que se realizó la actividad, la firma del supervisor indica que la prueba fue completada como se esperaba, que se cumplieron los criterios de aceptación y que se recopiló la documentación que requerían las pruebas.

Si se encuentran no conformidades o desviaciones en el proyecto de construcción del sistema o durante las pruebas de CI del software, éstas deben ser

documentadas, analizadas, resueltas, las acciones deberán ser revisadas y aprobadas. El proceso de solución debe indicar qué medidas adicionales deben tomarse para proporcionar un producto que cumpla con las políticas de calidad y con la normativa reguladora (por ejemplo, retomar el programa de desarrollo para el análisis de error y corrección y volver a ejecutar la prueba después de la corrección, la no conformidad fue debido a una imprecisión en la prueba, revisión y actualización de la prueba, etc.). Después de que se haya realizado la solución exitosa de la no conformidad, la prueba original, la información de la no conformidad y la contra-prueba deben todos ser retenidos, aprobados y revisados por el personal apropiado.

Una vez finalizadas las actividades del protocolo de calificación de instalación de software, los resultados de las pruebas, datos y documentación son evaluados. El análisis y los reportes debe presentarse por escrito, de forma clara y de manera que pueda entenderse fácilmente. La estructura del informe puede ser similar a la estructura del protocolo asociado. El informe también debe abordar cualquier no conformidad encontrada durante la calificación de la instalación de software y la solución. El informe de calificación de instalación de software resume los resultados de la verificación y comprobación de todas las tecnologías que forman parte del sistema. El informe de calificación de instalación de Software puede ser un documento independiente o puede incorporarse en el resumen del informe de CI del sistema. El resguardo de la documentación los informes de calificación de instalación del software deben realizarse de acuerdo a un procedimiento elaborado y aprobado por la empresa y en cumplimiento con las buenas prácticas de documentación.

4.8.3 Calificación de Operación del Sistema

Objetivo

La calificación de operación del sistema tiene como finalidad proporcionar evidencia documentada de un alto grado de confianza que asegure que los componentes de hardware y software realizan lo requerido según la especificación de usuario y de diseño del sistema. Esto incluye la verificación de funcionamiento que cada unidad o subsistema del sistema como estaba previsto y en los rangos preestablecidos. El personal apropiado debe realizar la calificación de operación del sistema.

Actividades

Las siguientes actividades son aplicables a todos los componentes del sistema y se consideran parte de las tecnologías que realizan operaciones reguladas:

- Los componentes del sistema que forman parte del sistema computacional deben estar calificados según los protocolos de calificación.
- Los procedimientos de control deben contar con los requisitos que deben cumplir las pruebas y el registro de los resultados realizado a las operaciones que controla el sistema computacional.
- La elaboración de las pruebas de operación del sistema puede ser desarrollados con la colaboración del personal de soporte de sistemas, el desarrollador del software o un usuario del sistema.

Si se dispone de un plan de validación, la calificación de sistema operativo debe abordarse en este plan. Si no hay ningún plan de validación, el plan de calificación de operación del sistema puede elaborarse en un documento independiente o como parte del Protocolo de calificación de operación del sistema. El plan calificación de operación del sistema debe identificar las actividades a realizar y a los responsables involucrados.

Antes de la ejecución de la calificación de operación, se debe realizar una calificación de instalación para todas las tecnologías de cómputo que forman parte del sistema computacional. El personal de soporte de sistemas, el desarrollador

del software o un usuario del sistema puede ejecutar junto con el personal de validación las pruebas de calificación de operación del sistema.

Componentes que requieren calibración deben ser identificados y calibrados por personal calificado o demostrar con documentación que se ha realizado antes o como parte de la calificación de instalación del sistema. Antes de la ejecución de la CO del sistema se deben elaborar listas, tablas y formatos para recopilar los datos y resultados de las pruebas. Estos son aprobados como parte del Protocolo de CO y completados durante la calificación.

El protocolo de CO cubre todas las actividades operacionales del sistema y puede incluir, pero no debe limitarse a lo siguiente:

- Personal que realiza las actividades.
- Prueba a los parámetros configurables de software y hardware.
- El uso de las herramientas de transferencia de datos. Esta actividad debe contar con un procedimiento por escrito que cumpla con el sistema de gestión de calidad. Debe verificarse el proceso de transferencia, verificar que la integridad se ha mantenido durante la transferencia, carga y consulta de los datos.
- Verificación de las herramientas del software.
- Ejecutar la verificación y calificación de instalación del equipo de cómputo del sistema.
- Pruebas de auditoría.
- Firma electrónica.
- Alarmas, equipos de seguridad y equipos de circuito de vigilancia.
- Confirmación de almacenamiento de datos.
- Procedimiento para el manejo de datos y generación de informes.
- Fallas y recuperación de energía.
- Recuperación del sistema después de un desastre.
- Verificación de la adecuada comunicación entre el ordenadores y equipos periféricos.

- Procedimientos de recuperación y reinicio de funciones.
- Disponibilidad del sistema para los usuarios con acceso autorizado.
- Integración con otro sistema computacional.

Teniendo en cuenta lo anterior, con el propósito de gestionar el proyecto de calificación de operación se puede dividir en 2 dos tipos principales: la CO₁ o FAT y CO₂ o SAT.

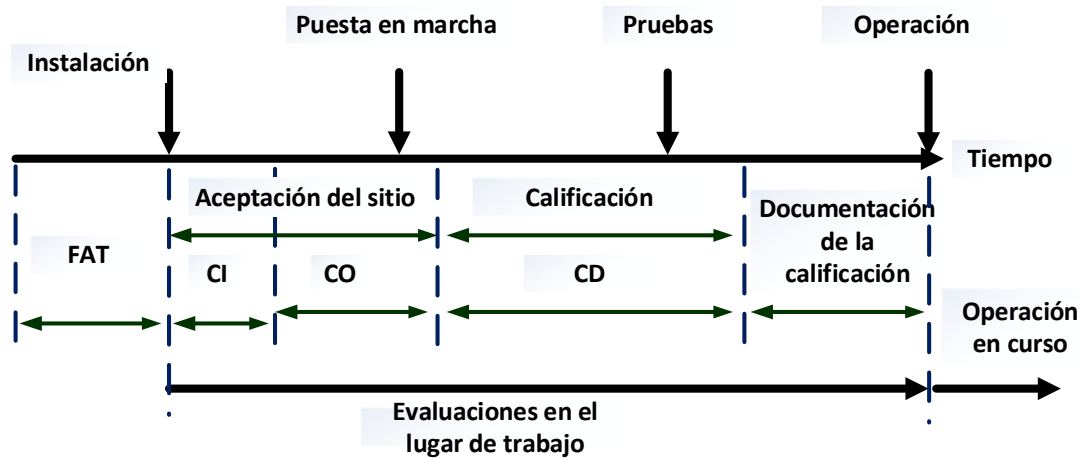


Figura 9. Línea de tiempo de la calificación.

En sistemas muy grandes y complejos contruidos por desarrolladores de sistemas, es una práctica común llevar a cabo un CO₁ o FAT. La FAT se realiza en el entorno de desarrollo por el proveedor/desarrollador con el fin de verificar el correcto funcionamiento del software antes de la entrega al lugar donde será utilizado por el usuario. Si los resultados FAT cumplen con la especificación del sistema, el sistema se libera para enviarse e instalarse en el sitio donde el usuario lo desee.

Todas las desviaciones críticas encontradas durante la ejecución de las pruebas FAT deben corregirse antes de envío e instalación del sistema.

Las pruebas de regresión deben ser ejecutadas con el fin de verificar que todas las desviaciones críticas fueron corregidas. En todos los sistemas grandes y complejos contruidos por los desarrolladores de sistemas, realizar las actividades FAT es una práctica común como parte de las actividades de desarrollo de sistemas. SAT es el conjunto de actividades que comprenden la instalación del

sistema, puesta en marcha, pruebas operacionales y capacitación del usuario, realizadas por el proveedor/desarrollador del software en el ambiente operacional del sistema computacional. Las pruebas operativas realizadas como parte de SAT también son conocidas como el CO₂. Si SAT se realiza según protocolos aprobados, los resultados de la prueba deben estar documentados, y resultados de la prueba serán analizados y aprobados por el usuario, el área de validación y el área de aseguramiento de calidad, al realizar las actividades anteriores tal vez no sea necesario repetir la calificación de instalación y operación. Esto proporciona ahorro de costos y puede agilizar el proceso de validación.

Conceptos de FAT y SAT

Concepto de CO (1) y CO (2)

CO₁ se refiere a las pruebas realizadas en el entorno operativo, que pueden ser realizadas durante el desarrollo del programa por parte del proveedor del servicio de desarrollo, o dentro de las instalaciones de la empresa antes de la instalación. El proveedor/desarrollador realiza estas pruebas junto con el personal de la empresa, incluyendo al área de aseguramiento de la calidad. La CO₁ se refiere a menudo como FAT.

CO₂ se refiere a las pruebas realizadas en el entorno operativo, generalmente en el lugar donde se utilizará el sistema computacional antes de su puesta en marcha. El proveedor/desarrollador realiza estas pruebas junto con el personal de la empresa, incluyendo al área de aseguramiento de la calidad. La CO₂ se refiere a menudo como un SAT.

Estos conceptos se aplican a todas las tecnologías de un sistema computacional.

Aplicación del OQ (1) y (2) concepto

La CO₂ da testimonio de que las pruebas se llevan a cabo bajo condiciones operativas. La CI proporcionará evidencia de que la instalación es apropiada para uso operativo del sistema computacional.

Durante la ejecución de CO₁, se debe garantizar que el entorno operativo trabaja de acuerdo a las especificaciones de diseño del sistema computacional. Esto es porque los entornos de pruebas son hipotéticos o poco cercanos a un entorno de fabricación, las pruebas pueden ser inadecuadas como evidencia de funcionamiento. Una prueba que no

Conceptos de FAT y SAT

evalúa una situación real no proporciona información certera del funcionamiento óptimo del sistema. Al ejecutar las CO₁ y CO₂ demostrará la aptitud del sistema para realizar las labores que le fueron encomendadas cuando fue diseñado y construido de acuerdo a los requisitos de usuario y requerimientos de diseño.

Todas las actividades de calificación de operación del sistema y los datos resultantes deben ser verificados por una segunda persona (independiente). La evidencia de que las actividades de calificación se han realizado se confirman con los reportes y formatos de recopilación de datos y resultados. Toda la documentación recopilada durante la calificación debe incluir la fecha en que fue realizada la calificación, firma del supervisor indica que la prueba finalizó como se esperaba, que se cumplieron los criterios de aceptación, y que se recopiló toda la documentación o pruebas adecuadas para demostrar que el sistema es consistente y confiable.

Si se encuentran no conformidades o desviaciones durante las pruebas del plan o protocolo CO, estos deben ser documentados, analizados, solucionados, revisados y aprobados. El proceso de solución debe indicar qué medidas adicionales que deben realizarse para garantizar que el sistema cumple con los requisitos de diseño y de usuario (por ejemplo, retomar el programa de desarrollo para el análisis de error y corrección, volver a ejecutar la calificación después de la corrección, la no conformidad fue debido a una inexactitud en una prueba, actualizar la prueba; y así sucesivamente). Después de la solución exitosa de la no conformidad, la prueba original realizada, la información de la no conformidad obtenida, y la información sobre la nueva prueba debe ser conservada, aprobada y revisada por la persona más capaz del área de validación.

Una vez finalizadas las actividades del protocolo de calificación de instalación de software, los resultados de las pruebas, datos y documentación son evaluados. El análisis y los reportes debe presentarse por escrito, de forma clara y de manera que puede entenderse fácilmente. La estructura del informe puede ser similar a la estructura del protocolo asociado. El informe también debe abordar cualquier no

conformidad encontrada durante la calificación de la instalación de software y la solución. El informe de calificación de instalación de software resume los resultados de la verificación y comprobación de todas las tecnologías que forman parte del sistema.

El informe de calificación de operación del sistema puede ser un documento independiente o puede incorporar en el informe y resumen de la calificación general del sistema.

El resguardo de la documentación sobre los informes de calificación de operación del software debe realizarse de acuerdo a un procedimiento elaborado y aprobado por la empresa y en cumplimiento con las buenas prácticas de documentación. Al completar con éxito la calificación de operación, el sistema computacional está disponible para la Calificación de Desempeño. (CD).

4.8.4 Calificación de Desempeño del Sistema

Objetivo

La calificación de desempeño del sistema computacional se realiza para proporcionar evidencia documentada de un alto grado de confiabilidad que el sistema y el entorno operativo realizar lo establecido por las especificaciones de diseño y requisitos de usuario. El personal apropiado debe realizar la calificación de desempeño del sistema.

Actividades

Las siguientes actividades son aplicables para el sistema computacional (que incluyen los procesos de control, procedimientos operativos y documentación) que regula operaciones y procesos:

- El sistema computacional está calificado según los procedimientos de control.

- Los requisitos para las pruebas y los resultados de la calificación del sistema computacional deben estar desarrollados y considerados en los procedimientos de control.
- Las pruebas de calificación del sistema pueden ser desarrollados con la colaboración del personal de soporte de sistemas, el del software o un usuario del sistema.

Si se dispone de un plan de validación, la calificación de desempeño del sistema operativo debe abordarse en este plan. Si no hay ningún plan de validación, el plan de calificación de operación del sistema puede elaborarse en un documento independiente o como parte del protocolo de calificación de desempeño del sistema. El plan de calificación de desempeño identifica las actividades a realizar y los responsables involucrados. El personal de soporte de sistemas, el del software o un usuario del sistema pueden colaborar para elaborar las pruebas de calificación de desempeño de sistema.

Antes de la ejecución de la calificación de desempeño del sistema, se deben elaborar listas, tablas y formatos para recopilar los datos y resultados de la prueba. Estos son aprobados como parte del protocolo de CD y completados durante la calificación.

Los objetivos específicos de la calificación de desempeño del sistema incluyen:

- Determinar la exactitud del sistema durante la recepción, registro, almacenamiento y procesamiento de datos.
- Determinar la exactitud del sistema para llegar a una decisión apropiada basada en los datos registrados y en la matriz de decisión establecida en el software.

Para un sistema de control de proceso, la calificación de desempeño del sistema puede implicar la simulación de una corrida de un proceso controlado de fabricación y el equipo asociado, utilizando solamente excipientes para el proceso. Esta simulación no es lo mismo que la calificación de desempeño del proceso de

fabricación de productos, aunque pueden ser utilizados para apoyar esta actividad. La calificación de desempeño de sistemas demuestra y comprueba la idoneidad del sistema computacional. La calificación de desempeño del proceso de fabricación de productos demuestra y verifica la idoneidad del sistema para elaborar un producto farmacéutico de calidad. Para instalaciones de negocios corporativos de la computadora, puede ser difícil calificación operacional de sistemas separados y calificación de desempeño de sistemas. Controles de procedimiento pueden utilizarse para abordar este tema.

Todas las actividades de calificación de desempeño y datos resultantes deben ser verificados por una segunda persona (independiente). La evidencia de las actividades de verificación puede ser confirmada con un formulario de recopilación de datos firmado por la persona que lo realizó. Las actividades de verificación deben incluir la fecha en que se realizó la calificación, la firma del supervisor indica que la prueba fue completada como se esperaba, que se cumplieron los criterios de aceptación y que se recopiló la documentación que requerían las pruebas.

Si se encuentran no conformidades o desviaciones en el plan o protocolo de calificación de desempeño del sistema o durante las pruebas de CD del software, éstas deben ser documentadas, analizadas, resueltas, las acciones deberán ser revisadas y aprobadas. El proceso de solución debe indicar qué medidas adicionales deben tomarse para proporcionar un producto que cumpla con las políticas de calidad y con la normativa reguladora (por ejemplo, retomar el programa de desarrollo para el análisis de error y corrección, volver a ejecutar la prueba después de la corrección, la no conformidad fue debido a una imprecisión en la prueba, revisión y actualización de la prueba, etc.). Después de se haya realizado la solución exitosa de la no conformidad, la prueba original, la información de la no conformidad y la contra-prueba deben todos ser retenidos, aprobados y revisados por el personal apropiado.

Una vez finalizado el protocolo de calificación del rendimiento de sistema, los resultados de las pruebas, datos y documentación son evaluados formalmente. La evaluación escrita debe presentarse claramente y de manera que puede entenderse fácilmente. La estructura del informe puede paralelo la estructura del protocolo asociado. El informe también debe abordar cualquier no conformidad encontrada durante la calificación de sistema operativo y su resolución. El informe de calificación de desempeño de sistema resume los resultados de la verificación y comprobación de todas las tecnologías que forman parte del sistema integrado.

Una vez finalizadas las actividades del protocolo de calificación de desempeño del software, los resultados de las pruebas, datos y documentación son evaluados. El análisis y los reportes debe presentarse por escrito, de forma clara y de manera que puede entenderse fácilmente. La estructura del informe puede ser similar a la estructura del protocolo asociado. El informe también debe abordar cualquier no conformidad encontrada durante la calificación de la instalación de software y la solución. El informe de calificación de instalación de software resume los resultados de la verificación y comprobación de todas las tecnologías que forman parte del sistema.

El informe de calificación de instalación de Software puede ser un documento independiente o puede incorporarse en el resumen del informe de CD del sistema. El resguardo de la documentación los informes de calificación de desempeño del software deben realizarse de acuerdo a un procedimiento elaborado y aprobado por la empresa y en cumplimiento con las buenas prácticas de documentación. Al término de la calificación de desempeño, el sistema computacional está disponible para calificación de desempeño del proceso de fabricación de productos y los sistemas computacionales de gestión administrativa están disponibles para ser operados.

4.8.5 Verificación de la Instalación del Sistema Operativo y Software comercial.

Las prácticas contenidas en esta sección se aplican a todos los sistemas operativos y componentes de software de sistema que se consideran parte de un sistema computacional. El Software del sistema (por ejemplo, sistemas operativos) se definen como: Programa que soporta el funcionamiento de software de aplicación (por ejemplo, paquetes de texto) y diseñado para facilitar la operación y mantenimiento de un sistema de computadora y sus programas asociados (IEEE).

Objetivos

Para todos los sistemas computacionales que regulan operaciones deben estar validados. Para apoyar la validación de sistemas computacionales, sistemas operativos y componentes de software del sistema, demostrar que se han instalado según las instrucciones del fabricante. La calificación de la instalación incluye documentación recabada durante las actividades de verificación.

Actividades

La instalación del software del sistema y los componentes asociados se verifican según prácticas de calificación de instalación de software normal. (Consultar *Calificación de instalación de Software*)

Los sistemas operativos no necesitan pruebas funcionales realizadas por el usuario. Debido a la estrecha relación que existe entre el hardware y el software del sistema, la verificación de la instalación de sistema operativo puede realizarse durante las actividades de calificación de instalación de hardware.

Las nuevas versiones de software comercial que utiliza el sistema (por ejemplo, sistemas operativos, software de aplicación y utilidades) deben ser evaluadas

antes de usarse y debe considerarse los efectos causados por una nueva, modificada o eliminada aplicación de software que afecte las funciones del sistema y del software que se ejecutan en junto con él. Esta evaluación de impacto podría conducir a la aplicación del plan de restauración del sistema a solicitud de los usuarios, especialmente cuando se ha producido una importante actualización del sistema operativo. Los resultados de la ejecución del plan de restauración del sistema deberán ser documentados y aprobados por el personal adecuado.

Las siguientes actividades que se describen son aplicables al software del sistema y componentes de software:

- Realizar un estudio de riesgo del sistema (hardware, software y proceso) y una evaluación de eventos críticos y complejidad. Generalmente se realiza este estudio y una evaluación para cuantificar el impacto de las nuevas versiones de software en la configuración actual.
- Elaborar procedimientos de control de cambio y aprobaciones, incluyendo la obtención de la aprobación del área de aseguramiento de la calidad.
- Preparar el protocolo de calificación de instalación, que incluye las actividades relacionadas con el protocolo de restauración del sistema y de las aplicaciones afectadas por la actualización del software del sistema.
- Ejecutar el protocolo CI.
- Si procede, realizar pruebas de regresión de los programas del sistema (CO y CD).
- Preparar un informe de la calificación.
- Actualizar la documentación con respecto a las actualizaciones de software del sistema, componentes del software y sus versiones asociadas.
- El informe aprobado y la documentación de validación asociada deberá resguardarse de acuerdo a los procedimientos de almacenamiento de documentación de la empresa.

CFR 21 parte 11: áreas de interés

El administrador del sistema requiere de la capacidad adecuada de acceder a todos los elementos del sistema operativo. Áreas clave de preocupación son la protección de los registros, la integridad de los archivos, el software del sistema y los parámetros configurables del sistema computacional.

Además de la seguridad del sistema, las áreas que considera CFR 21 parte 11 de un sistema operativo son los siguientes:

- ¿Se protegen los registros de modificación intencional, accidental o eliminación?
- ¿Existe una función de rastreo para la auditoría electrónica que se genera automáticamente para todos los ingresos de datos, registros y firmas por parte de los usuarios del sistema?
- ¿Las pistas de auditoría están totalmente fuera del control y acceso del administrador del sistema (excepto para el acceso para consulta del archivo de auditoría)?
- ¿Es posible desactivar la función de rastreo para auditoría sin ser detectado?
- ¿La fecha y hora del sistema están protegidos contra cambios no autorizados?
- ¿La información de metadatos de archivos está protegida contra modificaciones accidentales, intencionales o de eliminación?
- ¿Existe documentación controlada y registros electrónicos que demuestren las actividades de acceso al sistema, uso del sistema y mantenimiento?

4.8.6 Verificación de equipos estándar, microcontroladores y equipos automatizados.

Las actividades contenidas en esta sección se aplican a todos los equipos estándar, microcontroladores equipos automatizados (por ejemplo, balanzas de pesaje, escáneres de código de barras, controladores) que se consideran parte del sistema computacional. Este equipo utiliza firmware programable.

Objetivo

Todos los sistemas computacionales que regulan operaciones deberán estar validados. Para apoyar la validación de los equipos de cómputo, equipos estándar, microcontroladores y equipos automatizados se han evaluado funcionalmente.

Actividades

La instalación de equipos estándar, microcontroladores, equipos automatizados y componentes asociados se verifica según prácticas de calificación de instalación de software normal.

Puesto que el dueño del sistema no tiene control sobre los componentes comprados del sistema que debe adquirir, se debe especificar los requisitos y necesidades que deben cumplir esos productos para formar parte y no impactar en el rendimiento óptimo del sistema.

Los equipos estándar, microcontroladores y equipos automatizados pueden ser configurables. La configuración debe registrarse usando un protocolo de CI, incluyendo la versión del hardware, la versión del firmware (si corresponde) y de software.

La instalación de nuevas versiones de firmware o software debe realizarse a través de un procedimiento de control de cambios riguroso.

Copias de seguridad de firmware o software son elementos críticos para la continuidad operacional del sistema.

El impacto de las nuevas versiones de firmware y software sobre la validez de la calificación y de la documentación existente debe ser revisados y actualizados apropiadamente. En su caso, después de instalación de la nueva versión, deben realizarse pruebas de regresión del sistema. Los resultados de la prueba de regresión deben ser documentadas y aprobadas por el personal más competente para realizar esta actividad.

Si un sistema manual está siendo reemplazado por nueva tecnología automatizada, los dos sistemas deben funcionar en paralelo por un tiempo como parte de la calificación de desempeño.

La calificación de operación para equipos estándar, microcontroladores y equipos automatizados consiste en una prueba de “caja negra”. La calificación de operación para equipos estándar, microcontroladores y equipos automatizados consiste en una prueba de la “caja negra”. Este tipo de prueba se basa en la exigencia del usuario del sistema computacional y desafía a influencias externas que pueden afectar al programa. Considera al software como una caja negra, el interés de la prueba es comprobar que el programa registra entradas y salidas. La prueba de “caja negra”, debe registrar no sólo las entradas esperadas (acceso autorizado), sino también entradas inesperadas (acceso no autorizado).

Si los datos se almacenan en dispositivos electrónicos (registros electrónicos), entonces se aplicará lo siguiente:

- Los registros almacenados en medios físicos o electrónicos deberán resguardarse contra daño accidental o deliberado. Deben revisarse los registros almacenados para comprobar su accesibilidad, durabilidad e integridad. Si se proponen cambios en los equipos de cómputo o en sus programas, los procedimientos para el control y almacenamiento de registros electrónicos mencionados deben aplicarse frecuentemente para mantener el medio de almacenamiento en buenas condiciones y permitir el acceso a la información almacenada cuando se requiera.

- Registros deberán estar protegidos de cualquier daño electrónico, para esto se hace una copia de seguridad como una práctica frecuente. Las copias de seguridad deben contener la misma información que en el dispositivo de almacenamiento original y guardarse el tiempo que sea necesario, ajustarse a las normas y a los requisitos de la empresa. La empresa deberá contar con un procedimiento para realizar esta tarea y las copias de seguridad se resguardarán en un lugar aislado y seguro.

Deberá haber protocolos para ejecutar en caso de eventos inesperados que puedan averiar o dañar el sistema y que impidan el acceso a la documentación electrónica. Deberán establecerse tiempos necesarios para resolver los problemas, estos tiempos se establecen dependiendo de la importancia de los documentos a los que se desea tener acceso. Los PNO de control a seguir si el sistema falla o se daña deben ser elaborados, definir su alcance y verificarlos. Cualquier evento de falla y las correspondientes acciones correctivas deberán ser registradas. Los procedimientos para controlar situaciones donde se produzca una falla deben implementarse y el personal deberá ser capaz de registrar y analizar errores e identificar la acción correctiva a realizar.

Las siguientes actividades del plan de calificación son aplicables a los equipos estándar, microcontroladores e equipos automatizados:

- Definir el alcance de la validación del sistema y describir y definir las actividades que realiza el sistema computacional.
- Realizar una evaluación preliminar de la tecnología utilizada (Equipos estándar, microcontroladores y equipo automatizado).
- Proporcionar una descripción del proceso incluyendo diagramas de flujo del proceso y una lista de los equipos que forman parte del proceso.
- Elaborar la documentación necesaria para realizar un control de cambio y su correcta aprobación por parte del área de aseguramiento de la calidad.
- Preparar una especificación y requisitos del sistema computacional.
- Elaborar y aprobar un plan de validación.

- Realizar un análisis de riesgo del sistema (hardware, software y proceso) y un estudio de los eventos críticos, toda esta información deberá ser documentada los resultados obtenidos. Cualquier nueva exigencia que derive del análisis de riesgo deben añadirse a la especificaciones y requisitos del sistema computacional.
- Aprobar las especificaciones y requisitos del sistema.
- Seleccionar el proveedor que cumpla con todos los requisitos del usuario.
- Comprobar el análisis de riesgo y elaborar procedimientos para ejecutar en caso de alguna eventualidad.
- Si se requieren cambios en el hardware o software, elegir el hardware y software que cumplan con los requerimientos de diseño del sistema. Además, se deberá evaluar su desempeño para comprobar que cumplen con los requisitos que exige el sistema computacional.
- Preparar protocolos de validación/calificación
- Ejecutar la CI
- Ejecutar la CO y/o CD (generalmente estas pueden realizar juntas)
- Elaborar y aprobar el informe de la calificación.

Como parte del sistema computacional de fabricación, los equipos estándar, microcontroladores y los equipos automatizados, se califican se durante un proceso de fabricación de un producto. *Nota:* Esta actividad se realiza generalmente en sistemas de fabricación solamente. Preparar un informe del proceso de fabricación del producto. Actualizar la documentación relativa y que hace referencia al software y su versión más actualizada.

Los informes elaborados, analizados y aprobados, además de la documentación asociada a la validación, una vez utilizados, deberán ser presentadas para su resguardo por parte de la empresa al área competente para esta actividad y cumpliendo con el procedimiento apropiado para el almacenamiento de documentación en papel.

Área de interés CFR 21 parte 11.

El equipo estándar, microcontroladores y equipo automatizado generalmente se conecta a un dispositivo para almacenar sus datos. Es raro que cuenten con la funcionalidad de soporte de firmas electrónicas. La mayoría de estos sistemas son sistemas híbridos y si este es el caso, la parte 11 requiere que sean evaluadas:

- Auditoria y revisión de metadatos de los registros y firmas electrónicas.
- Sistema de seguridad del equipo y de la unidad de almacenamiento
- Nombre de usuario y contraseña para acceder.
- Mantenimiento y seguridad de los equipos, microcontroladores y equipo automatizado.
- Criterios de asignación de contraseña.
- Procedimientos para el control de operación.
- Auditoria al administrador del sistema.
- Ubicación de controles.
- Procedimientos para el control de la documentación.
- Retención y protección de registros.
- Detección y análisis de problemas en los sistemas abierto/cerrado

En sistemas híbridos, otra área a evaluarse son los procesos de control sobre el vínculo entre informes escritos a mano y firmado en papel y los registros electrónicos asociados con el informe en su forma física. Este enlace entre ambos registros debe relacionarse con un único atributo.

4.9 Clasificación de paquetes de Software Estándar

Paquete de software estándar son productos que ya han sido desarrollados para ser usados inmediatamente después de su instalación, no pueden ser modificados

y solo se pueden realizar pequeños cambios que no afectan su funcionalidad. Las actividades contenidas en esta parte se aplican a paquetes de software estándar (por ejemplo, hojas de cálculo, procesadores de texto, programas de base de datos, sistemas CAD, paquetes de creación de imágenes y gráficos, etc.) que se consideran parte de un sistema computacional. Por definición, esto incluye aplicaciones de software no personalizable que se ha comprado y que no ha sido modificado.

Al clasificar una aplicación de software como un paquete de software estándar, debe considerarse la cantidad funciones que realiza la aplicación para evaluar sus funciones y su impacto en el sistema computacional. La clasificación seleccionada determinará el enfoque y alcance de la validación a realizar. Por ejemplo, el SAS es un sistema de gestión de datos con módulos para el desarrollo de aplicaciones, hojas de cálculo, gráficos, entrada de datos, análisis de datos, control de proyectos, gestión de procesos y consulta base de datos. Si los programas son demasiado complejos como SAS, entonces este software puede considerarse un paquete de Software Configurable en lugar de un paquete de Software estándar.

Otro elemento de preocupación con respecto a los paquetes de Software estándar es que el paquete por sí mismo puede no ser compatible con la regulación de CFR 21 parte 11. Un ejemplo de esto es un paquete que no tiene una función de auditoría compatibles con CFR 21 parte 11. En este caso, el paquete de Software estándar deba combinarse con aplicaciones de terceros o complementos, con el fin de hacerla compatible con CFR 21 parte 11. Una referencia para la prueba de paquetes de software estándar es ISO/IEC 12119, *Tecnología de la información, paquetes de Software, requisitos de calidad y pruebas*.

Es aplicable a paquetes de software estándar y proporciona los siguientes:

- Requerimientos para paquetes software (requerimientos de calidad)

- Instrucciones sobre cómo probar paquetes software contra estos requerimientos (instrucciones para probar y en particular para prueba por terceros).
- El sistema de calidad del proveedor está fuera del alcance de esta norma.

Se trata solamente de los paquetes software ofrecidos y como tal. No trata sobre el proceso de producción (que incluyen actividades y productos intermedios, por ejemplo, especificaciones).

4.9.1 Evaluación de paquetes de Software Estándar conforme a la ISO/IEC 12119

Objetivo

Todos los sistemas computacionales que regulan operaciones deben estar validados. La validación de sistemas computacionales y las aplicaciones de software estándar que se han instalado y que forman parte de sistema deberán ser evaluados en su funcionalidad.

Actividades

Los paquetes de software estándar son llamados configurables (comercial estándar). La calificación de paquetes de software estándar se realiza durante la instalación del software y como se realizarían las prácticas de calificación de operación.

Puesto que la empresa no tiene control sobre los requisitos del paquete de software estándar, se deben comparar las características del software con los

requerimientos de usuario y comprobar que el software cumple con las necesidades del usuario y del sistema computacional para ser instalado.

No hay ninguna característica en especial para validar el paquete de software estándar. La validación se concentra en las características del programa que apoyan funciones del sistema computacional.

El software estándar se utiliza como herramienta de apoyo para cubrir necesidades del sistema computacional. Paquetes de software estándar son configurables, y esta configuración se registra en la documentación del sistema, donde se documenta toda la información pertinente como la versión de software utilizada, y se puede evaluar en la CI.

Los procedimientos para el control de cambios deben ser rigurosamente aplicados, ya que cambiar estas aplicaciones suele ser muy fácil, y la seguridad es muy débil, por lo que el impacto y riesgos en el sistema dependerá de las funciones que realiza el software estándar.

El impacto de las nuevas versiones sobre la validez de la documentación de calificación debe ser evaluada y documentada. En su caso, después de haber instalado una nueva versión, las pruebas contenidas en el plan de calificación de operación deben ejecutarse nuevamente.

Si se reemplaza un sistema manual por uno automatizado, los dos sistemas deben funcionar en paralelo por un tiempo, como parte de la calificación de operación.

Las actividades de capacitación deben concentrarse en el uso del software y debe incluir:

- Funciones y requisitos de uso.
- Las herramientas con las que cuenta el software estándar para realizar tareas.

- Algoritmos, fórmulas y parámetros que utiliza para realizar cálculos (si es el caso).
- Integridad de datos, seguridad, exactitud y confiabilidad
- Procedimientos normalizados de operación para el software estándar.

La capacitación de los usuarios debe enfatizar la importancia del control de cambios y la necesidad de mantener la integridad de estos sistemas.

Los datos deberán almacenarse en medios físicos y/o electrónicos contra daño accidental o intencional. Deben revisarse los registros almacenados para comprobar su accesibilidad, durabilidad e integridad. Si se proponen cambios en los equipos de cómputo o en sus programas, los procedimientos para el control y almacenamiento de registros electrónicos mencionados deben aplicarse frecuentemente para mantener el medio de almacenamiento en buenas condiciones y permitir el acceso a la información almacenada cuando se requiera.

Registros deberán estar protegidos de cualquier daño electrónico, para esto se hace una copia de seguridad como una práctica frecuente. Las copias de seguridad deben contener la misma información que en el dispositivo de almacenamiento original y guardarse el tiempo que sea necesario, ajustarse a las normas y a los requisitos de la empresa. La empresa deberá contar con un procedimiento para realizar esta tarea y las copias de seguridad se resguardarán en un lugar aislado y seguro.

Deberá haber protocolos para ejecutar en caso de eventos inesperados que puedan averiar o dañar el sistema y que impidan el acceso a la documentación electrónica. Deberán establecerse tiempos necesarios para resolver los problemas, estos tiempos se establecen dependiendo de la importancia de los documentos a los que se desea tener acceso.

Los PNO de control a seguir si el sistema falla o se daña deben ser elaborados, definir su alcance y verificarlos. Cualquier evento de falla y las correspondientes acciones correctivas deberán ser registradas. Los procedimientos para controlar situaciones donde se produzca una falla deben implementarse y el personal deberá ser capaz de registrar y analizar errores e identificar la acción correctiva a realizar.

La calificación de operación para paquetes de software estándar consiste en una prueba de la 'caja negra'. Este tipo de prueba se basa en las características de la aplicación que cumplen especificación y requisitos del usuario, el software se desafía contra las influencias externas al programa.

Las siguientes actividades del plan son aplicables para paquetes de software estándar:

- Definir al sistema y los objetivos a alcanzar después de la validación.
- Realizar una evaluación preliminar de la tecnología (Hardware y Software)
- Elaborar la documentación necesaria para realizar un control de cambio y su correcta aprobación por parte del área de aseguramiento de la calidad.
- Preparar una especificación y requisitos del sistema computacional.
- Elaborar y aprobar un plan de validación.
- Realizar un análisis de riesgo del sistema (hardware, software y proceso) y un estudio de los eventos críticos, toda esta información deberá ser documentada los resultados obtenidos.

Cualquier nueva exigencia que se derivan del análisis de riesgo deben añadirse a la especificaciones y requisitos del sistema computacional con la finalidad de:

- Aprobar las especificaciones y requisitos del sistema.
- Seleccionar el paquete de software
- Elaborar y probar las especificaciones y requisitos del sistema.

- Elaborar un listado con las especificaciones de diseño técnico que necesitan ser cubiertas por el software estándar. Algoritmos críticos, parámetros y fórmulas. Integridad de datos, seguridad, exactitud y confiabilidad.
- Realizar revisiones del diseño, incluidas las inspecciones técnicas.
- Aprobar las especificaciones técnicas de diseño del sistema.
- Elaborar los protocolos de validación/calificación y los procedimientos de control de procesos aplicables.
- Construcción y CI del sistema computacional
- Evaluar las funciones y herramientas del software estándar.
- Realizar una CI
- Realizar la CO e incluir en este proceso la información sobre el funcionamiento del software utilizando y evaluar los procedimientos de control.
- Elaborar y aprobar el informe de la calificación.
- Actualizar la documentación con respecto a la versión de software que se está utilizando, incluir en la información recopilada la versión del programa y los manuales de usuario

Los informes elaborados, analizados y aprobados, además de la documentación asociada a la validación, una vez utilizados, deberán ser presentadas para su resguardo por parte de la empresa al área competente para esta actividad y cumpliendo con el procedimiento apropiado para el almacenamiento de documentación en papel.

Área de interés para CFR 21 parte 11.

La salida de paquetes de software estándar por lo general se registra a un medio magnético. Parte 11 áreas a evaluar son:

- Auditoria y revisión de metadatos de los registros y firmas electrónicas.
- Sistema de seguridad del equipo y de la unidad de almacenamiento

- Nombre de usuario y contraseña para acceder.
- Mantenimiento y seguridad del software.
- Criterios de asignación de contraseña.
- Procedimientos para el control de operación.
- Auditoria al administrador del sistema.
- Ubicación de controles.
- Procedimientos para el control de la documentación.
- Retención y protección de registros.
- Detección y análisis de problemas en los sistemas abierto/cerrado

Si se aplican las firmas electrónicas, deben evaluarse los siguientes puntos adicionales:

- Seguridad de la firma electrónica
- Firma electrónica sin detección biométrica
- Firma electrónica con detección biométrica
- Impresión de la firma
- Propósito de la firma
- Enlace de firma con el correspondiente registro electrónico
- Certificación de FDA

4.9.2 Calificación de Software configurable

Las actividades contenidas en esta sección se aplican al Software Configurable (por ejemplo, sistemas de gestión de información de laboratorio, sistemas de fabricación y de planificación de recursos, sistemas de gestión de documentos, sistemas de fabricación automatizada, sistemas electrónicos de registro de lote, sistemas de gestión de documentación electrónica, sistemas de ejecución de procesos de fabricación, etc.) que se consideran parte de un sistema computacional. El nivel complejidad que se le asigna al programa es un factor

crítico a considerar para elaborar las pruebas que permita demostrar el óptimo funcionamiento de este tipo de paquete de software.

Objetivo

Todos los sistemas computacionales deben estar validados. Para apoyar la validación de los sistemas computacionales, se debe establecer la calidad del software embebido en el producto estándar. Los elementos configurables del software configurable deben ser revisados y probados.

Actividades

Los paquetes de software configurables también se llaman paquetes configurables personalizados.

El hardware y software que se encuentra trabajando por un cierto periodo se debe considerar como componentes maduros, por lo tanto, ya deber estar personalizados, si son nuevos se utilizarán las actividades de validación de software para sistemas a la medida.

Una característica típica de paquetes de software configurable es que permiten a los usuarios personalizar y ajustar el programa mediante herramientas que forma parte del programa estándar (base). Cada aplicación (estándar) por lo tanto es específica para realizar actividades que requiere el usuario, el mantenimiento se convierte en una cuestión clave, especialmente cuando se liberan nuevas versiones del software estándar. Puesto que la empresa no tiene control sobre los requisitos del paquete de software estándar, se deben comparar las características del software con los requerimientos de usuario y comprobar que el software cumple con las necesidades del usuario y del sistema computacional para ser instalado.

No hay ningún requisito especial para validar el software configurable, pero la calidad en el producto estándar debe ser evaluada de la siguiente manera:

- Llevar a cabo una auditoría de calidad de los proveedores de software configurable para revisar el nivel de calidad y las pruebas que realizan a su producto.
- Si el usuario no puede revisar directamente el nivel de calidad del software configurable, deber realizarse pruebas funcionales con el fin de evaluar la calidad del programa.

Las actividades de revisión para el producto estándar deberían concentrarse en lo siguiente:

- Definir el sistema y los objetivos de la validación. Determinar el alcance del plan de validación.
- Realizar una evaluación preliminar de la tecnología (Hardware y software).
- Realizar un estudio de viabilidad
- Elaborar una descripción del proceso que incluye diagramas de flujo de datos y diagramas de flujo de proceso.
- Elaborar procedimientos y formatos de reporte para control de cambios y para ser aprobados.
- Elaborar el listado de las especificación y requisitos del sistema computacional.
- Desarrollar y aprobar un plan de validación

Realizar un estudio y análisis de riesgo para el sistema (hardware, software y procesos). El estudio de eventos críticos y la complejidad de estos, toda la información se deberá documentar junto con los resultados. Cualquier nueva exigencia que se derive del estudio de riesgo deben incluirse como una nueva especificación y requisitos del sistema computacional.

Aprobar la especificación y requisitos del sistema computacional. Una auditoría de calidad a los proveedores de software (candidatos principales) debe cubrir los siguientes puntos:

- Una auditoría para establecer que los procedimientos de aseguramiento de la calidad del proveedor son idóneos para el desarrollo del software configurable (producto estándar).
- Revisión de los algoritmos fundamentales, parámetros, fórmulas que utiliza el software.
- Revisión de los diagramas de flujo de datos y de integridad de datos, seguridad, exactitud y confiabilidad
- Revisión de los elementos de CFR 21 parte 11 con los que cumple el software configurable, como los procesos de seguridad.
- Elaboración y aprobación del informe de auditoría
- Selección de los proveedores de software que cumple con todos los requerimientos de la empresa y de las normas reguladoras (CFR 21 parte 11).

Después de la auditoria al proveedor se siguen todas las actividades de calificación utilizadas para un sistema a la medida y la calificación de los elementos configurables del software estándar.

La calificación de los elementos configurables del software se realiza según la instalación normal, operacional y prácticas de calificación de desempeño. Control de cambios debe ser aplicado rigurosamente.

El impacto de las nuevas versiones del software debe ser evaluadas para demostrar su compatibilidad y que son apropiadas para el sistema computacional. Después de haber instalado la nueva versión, debe evaluarse la nueva funcionalidad, realizar una prueba de regresión como parte de las actividades de calificación.

Si se reemplaza un sistema manual por un sistema automatizado, los dos sistemas deben funcionar en paralelo por un tiempo, como parte de la calificación operacional.

La capacitación de los usuarios debe enfatizar la importancia del control de cambios y la necesidad de mantener la integridad de estos sistemas.

Los datos deberán almacenarse en medios físicos y/o electrónicos contra daño accidental o intencional. Deben revisarse los registros almacenados para comprobar su accesibilidad, durabilidad e integridad. Si se proponen cambios en los equipos de cómputo o en sus programas, los procedimientos para el control y almacenamiento de registros electrónicos mencionados deben aplicarse frecuentemente para mantener el medio de almacenamiento en buenas condiciones y permitir el acceso a la información almacenada cuando se requiera.

Registros deberán estar protegidos de cualquier daño electrónico, para esto se hace una copia de seguridad como una práctica frecuente. Las copias de seguridad deben contener la misma información que en el dispositivo de almacenamiento original y guardarse el tiempo que sea necesario, ajustarse a las normas y a los requisitos de la empresa. La empresa deberá contar con un procedimiento para realizar esta tarea y las copias de seguridad se resguardarán en un lugar aislado y seguro.

Deberá haber protocolos para ejecutar en caso de eventos inesperados que puedan averiar o dañar el sistema y que impidan el acceso a la documentación electrónica. Deberán establecerse tiempos necesarios para resolver los problemas, estos tiempos se establecen dependiendo de la importancia de los documentos a los que se desea tener acceso.

Los PNO de control a seguir si el sistema falla o se daña deben ser elaborados, definir su alcance y verificarlos. Cualquier evento de falla y las correspondientes

acciones correctivas deberán ser registradas. Los procedimientos para controlar situaciones donde se produzca una falla deben implementarse y el personal deberá ser capaz de registrar y analizar errores e identificar la acción correctiva a realizar.

4.9.3 Calificación de Software desarrollado a la medida

El software desarrollado a la medida se crea para que un cliente pueda satisfacer un conjunto definido de requerimientos. Las actividades planteadas en esta parte se aplican al software desarrollado a la medida (por ejemplo, los sistemas basados en PLC, los elementos configurables dentro de aplicaciones de software personalizable u otros sistemas informáticos o bases de datos) que se consideran parte de un sistema computacional.

Objetivo

Para todos los sistemas computacionales que regulan operaciones deben estar validados.

Para apoyar la validación de sistemas de cómputo, el software desarrollado a la medida debe ser validado. El CVS debe incorporar una metodología de desarrollo con controles múltiples y asociado a pruebas de actividades y al proveedor.

Actividades

Para este tipo de software, deben seguirse el ciclo de vida completo para todos los elementos del sistema (hardware y software).

Es necesaria una auditoría al programador/proveedor (interna o externa) para examinar sus sistemas de calidad establecidos y existentes.

Se debe elaborar un plan de validación, basado en los resultados de la auditoría de calidad y en la complejidad del software desarrollado a la medida, que describa la metodología para el desarrollo la inspección, pruebas y actividades de calificación. La calificación del software desarrollado a la medida debe realizarse según la instalación normal, operacional y de las actividades de calificación de desempeño.

Las siguientes actividades son aplicables a los sistemas a la medida:

- Definir el alcance de la validación del sistema, describir y definir las actividades que realiza el sistema computacional.
- Realizar una evaluación preliminar de la tecnología utilizada (Equipos estándar, microcontroladores y equipo automatizado).
- Realizar un estudio de viabilidad para el uso del software
- Proporcionar una descripción del proceso incluyendo diagramas de flujo del proceso y una lista de los equipos que forman parte del proceso.
- Elaborar la documentación necesaria para realizar un control de cambio y su correcta aprobación por parte del área de aseguramiento de la calidad.
- Preparar una especificación y requisitos del sistema computacional.
- Elaborar y aprobar un plan de validación.
- Realizar un análisis de riesgo del sistema (hardware, software y proceso) y un estudio de los eventos críticos, toda esta información deberá ser documentada los resultados obtenidos. Cualquier nueva exigencia que se derive del análisis de riesgo deben añadirse a la especificaciones y requisitos del sistema computacional.
- Aprobar las especificaciones y requisitos del sistema.

Para llevar a cabo una auditoría de calidad al proveedor, y realizar:

- Una auditoría para establecer la idoneidad del sistema de calidad utilizado para desarrollar el software (la medida).
- Revisar fórmulas, parámetros y algoritmos fundamentales que utiliza el software para resolver problemas.

- Revisar los diagramas de flujo de datos de la elaboración del software, la documentación debe demostrar que el software mantendrá la integridad, la seguridad, exactitud y confiabilidad de los datos.
- Revisar los elementos de CFR 21 parte 11 contenidos en el software, como la seguridad del software y de los registros electrónicos.
- Elaborar y aprobar el informe de auditoría
- Seleccionar al desarrollador que mejor cumpla con los requerimientos de usuario para el desarrollo de software a la medida
- Revisar el análisis de riesgo
- Elaborar las especificaciones del sistema computacional.
- Realizar una revisión técnica de las especificaciones de diseño
- Después de una revisión técnica, aprobar las especificaciones del sistema.
- Preparar las especificaciones técnicas de diseño del sistema computacional.
- Desarrollar el software a la medida.
- Realizar una auditoría física y funcional
- Iniciar el desarrollo de los protocolos de calificación
- Realizar una inspección de Software
- Realizar pruebas de integración de integración al software.
- Realizar pruebas FAT y SAT
- Realizar una CI
- Realizar una CO
- Realizar una CD
- Elaborar y aprobar los informes de calificación o informes de validación.
- Llevar a cabo una calificación de desempeño del proceso de fabricación.
Nota: Esta actividad se realiza generalmente en sistemas de fabricación.
- Elaborar el informe de la CD del proceso de fabricación.
- Actualizar la documentación con respecto a las nuevas funciones del software y su versión asociada.

El informe aprobado y la documentación asociada a la validación después de haberse utilizado deben resguardarse. Los informes de calificación de instalación del software deben realizarse de acuerdo a un procedimiento elaborado y aprobado por la empresa y en cumplimiento con las buenas prácticas de documentación. Los procedimientos de control de cambios deben ser rigurosamente aplicados.

El impacto de las nuevas versiones del software debe ser evaluadas para demostrar su compatibilidad y que son apropiadas para el sistema computacional. Después de haber instalado la nueva versión, debe evaluarse la nueva funcionalidad, realizar una prueba de regresión como parte de las actividades de calificación. Si se reemplaza un sistema manual por un sistema automatizado, los dos sistemas deben funcionar en paralelo por un tiempo, como parte de la calificación operacional.

La capacitación de los usuarios debe enfatizar la importancia del control de cambios y la necesidad de mantener la integridad de estos sistemas.

Los datos deberán almacenarse en medios físicos y/o electrónicos contra daño accidental o intencional. Deben revisarse los registros almacenados para comprobar su accesibilidad, durabilidad e integridad. Si se proponen cambios en los equipos de cómputo o en sus programas, los procedimientos para el control y almacenamiento de registros electrónicos mencionados deben aplicarse frecuentemente para mantener el medio de almacenamiento en buenas condiciones y permitir el acceso a la información almacenada cuando se requiera.

Los registros deberán estar protegidos de cualquier daño electrónico, para esto se hace una copia de seguridad como una práctica frecuente. Las copias de seguridad deben contener la misma información que en el dispositivo de almacenamiento original y guardarse el tiempo que sea necesario, ajustarse a las normas y a los requisitos de la empresa. La empresa deberá contar con un

procedimiento para realizar esta tarea y las copias de seguridad se resguardarán en un lugar aislado y seguro.

Deberá haber protocolos para ejecutar en caso de eventos inesperados que puedan averiar o dañar el sistema y que impidan el acceso a la documentación electrónica. Deberán establecerse tiempos necesarios para resolver los problemas, estos tiempos se establecen dependiendo de la importancia de los documentos a los que se desea tener acceso.

Los PNO de control a seguir si el sistema falla o se daña deben ser elaborados, definir su alcance y verificarlos. Cualquier evento de falla y las correspondientes acciones correctivas deberán ser registradas. Los procedimientos para controlar situaciones donde se produzca una falla deben implementarse y el personal deberá ser capaz de registrar y analizar errores e identificar la acción correctiva a realizar.

5. DOCUMENTACIÓN DE CVS¹⁸

Los aspectos más importantes para demostrar que el software ha sido validado incluyen:

¹⁸ 10. 21 CFR Part 11: Complete Guide to International Computer Validation Compliance for the Pharmaceutical Industry, Orlando López, Sue Horwood Publishing, primera edición, 2004, paginas 90-93

- La documentación que describe de las especificaciones de diseño del software, para que fue diseñado, las tareas que realiza y cómo pretende hacerlo.
- Planes de prueba basados en las especificaciones de diseño, que incluyen análisis estructurales y funcionales del sistema computacional.
- Resultados de las pruebas y evaluación, estos resultados demuestran que las especificaciones predeterminadas de diseño y construcción del sistema computacional se han cumplido.

La documentación del sistema computacional debe registrar todo lo que se relaciona con el funcionamiento del sistema y su mantenimiento, desde los documentos de alto nivel hasta los manuales de usuario. Algunos de los ejemplos de esta documentación son:

- Plan de validación
- Análisis de riesgo
- Requerimientos del sistema y especificaciones del producto.
- Especificaciones de sistema y producto.
- Especificaciones técnicas de diseño y producto (s)
- Documentación de toda la información sobre la creación, configuración y personalización del código fuente.
- Auditoria de calidad e informes de revisión técnica.
- Planes e informes de prueba.
 - Equipos
 - Sistemas
 - Funcionales
- Resultados y planes FAT y SAT
- Planes de calificación
- Resúmenes y resultados de la validación/calificación
- Análisis de la trazabilidad
- Manuales de usuario

En el contexto de la ingeniería de software, la documentación del sistema computacional se considera como parte del software. Todas las disposiciones regulatorias aplicables al software también lo serán para la documentación.

Es importante generar documentación como evidencia para demostrar todas las actividades del proyecto del sistema computacional. Estos documentos pueden ser impresos o ser registros electrónicos, como archivos de computadora almacenados en medios electrónicos. Los documentos por escrito cuestan más en el manejo y resguardo debido a la dificultad de mantener su integridad física y su seguridad. Los documentos del sistema deben estar disponibles para la revisión cuando sea necesario. La información obsoleta debe ser archivada o destruida conforme a un plan de retención y destrucción de registros en papel. Los documentos del sistema se pueden agrupar como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Agrupación de documentos de sistemas computacionales.	
Grupo	Muestra documentación de CVS
Especificaciones de diseño y prueba	Requisitos funcionales de diseño del hardware y software, planes de pruebas, especificaciones de equipos, análisis de riesgos
Registros de calificación	CI, CO y CD
Documentos de operación	Procedimientos (PNOs), manuales, documentación de referencia
Registros de operación	Registro de inicio de sesión, impresión de documentos, activación de alarmas de emergencia
Documentos y registros de mantenimiento	Solicitudes de modificación de equipo o software, informes de estado del sistema, órdenes de reparación, mantenimiento preventivo, manuales de mantenimiento, registros configuración del sistema.
Documentos de registros de desempeño	Especificaciones de rendimiento, rendimiento durante evaluación continua, resumen de informes de rendimiento
Otros registros	Acuerdos de servicio, registros de calificación de proveedores, informes de auditoría de proveedores

Además de las clasificaciones anteriores, la documentación del sistema con la cual se debe contar es con la del proveedor de hardware y software.

Documentos del proveedor:

- Especificaciones de desarrollo (por ejemplo, requisitos de hardware y software detallados, funcionalidad general del software, especificaciones de prueba detalladas)
- Especificaciones y requisitos operacionales (por ejemplo, paquetes de software estándar y documentación del software configurable)
- Manuales de instrucciones, manuales de capacitación
- Diagramas, diagramas de flujo y descripciones que definen los módulos de software y sus interacciones
- Bases de datos de prueba

Toda la documentación relacionada con los sistemas debe ser rigurosamente controlada para que sea coherente con el sistema en operación, deberá estar disponible para su inspección por un organismo regulador de manera oportuna y para demostrar que el sistema es operado y se mantiene adecuadamente.

Los atributos de calidad, que se aplican a cualquier tipo de documento son: comprobable, adecuada, íntegra, disponible y accesible, además de ser revisada periódicamente. El contenido de los documentos del sistema debe ser coherente con el tipo de software desarrollado, informar sobre el impacto crítico y complejidad del sistema. Además, la documentación debe satisfacer con elementos básicos como son: adecuada, clara, verificada y aprobada.

Los documentos sistema computacional, que apoyan la validación del sistema, están sometidos a retención en el área de control de documentos, en condiciones apropiadas y retenidos por un período de por lo menos lo especificado por las normas basadas en los sistemas computacionales. Los documentos sistema computacional contienen los siguientes elementos.

- La primera página donde se encuentra el título que contiene lo siguiente:
 - Un título que indica claramente la naturaleza del documento
 - Si el documento está relacionado con un sistema específico, el título también hace referencia al software y la versión del software del sistema.
 - Un número de nivel de revisión del documento.
 - Una fecha que indica cuando se realizó la creación de la versión final del documento (antes de la fecha de aprobación).
 - Un número de identificación único del documento.
 - Áreas claramente designadas para plasmar las firmas, incluyendo una declaración que indica claramente la importancia de la firma (por ejemplo, “este documento ha sido revisado por...”), un área para las firmas, el nombre mecanografiado de los firmantes y la fecha de cada firma.

- Cada página del documento contiene lo siguiente:
 - Un encabezado que contiene una indicación abreviada del título del documento y el número de identificación del documento, el número de revisión del documento y la fecha de emisión del documento (que debe correlacionar con la página de título).
 - El número de página y otro indicador de página única, que también indica el número total de páginas (por ejemplo, página x de y).
 - Planes de prueba y resultados que forman parte de una verificación y de actividad del sistema. Estos planes deben contener información apropiada que les identifique claramente. Esta información puede incluir: un número de identificación rastreable con un número de identificación del requisito, el número de revisión del documento, la fecha de la revisión o ejecución de la prueba y el nombre y firma de la persona que realizó la prueba o evaluación.

- La elaboración de la documentación de los sistemas computacionales debe seguir un conjunto de reglas predefinidas de la siguiente manera:
 - Siempre utilizar tinta indeleble de tinta oscura (azul o negro), esto permite copiar o transcribir exactamente los datos recopilados e impide que puedan ser modificados.
 - Lápices nunca deben ser usados.
 - Las correcciones deben hacerse con una sola línea diagonal que atraviese el error, seguido de las iniciales y fecha de la persona que hace la corrección.
 - Espacios en blanco, líneas o espacios para anotar datos o comentarios que no se utilizaron cuando se completó el documento deben atravesarse con una línea en diagonal e indicar que no son aplicables.
 - Otra persona independiente (supervisor) debe verificar cálculos, algoritmos, documentación del CVS, código fuente, ejecución de los planes de prueba, resultados, planes de validación y protocolos de calificación y así sucesivamente, según corresponda.

6. RECOMENDACIONES

6.1 Como mantener el estado de la validación del sistema computacional

Una vez que el sistema se encuentra en operación, también inician las actividades de mantenimiento del sistema computacional. Las actividades de mantenimiento

deben ejecutarse de acuerdo a los procedimientos elaborados durante la etapa de desarrollo.

El estado validado de los sistemas computacionales está sujeto a la amenaza de cambios en su entorno operativo, que puede ser conocidos o desconocidos. El cumplimiento de los procedimientos de seguridad, de gestión operativa, de control de cambios, cumplir con el programa de mantenimiento, realizar una revisión periódica, capacitación de personal y la correcta ejecución de los PNOs proporcionan un alto grado de confiabilidad que el sistema mantenga su estado validado. Es fundamental que las empresas cuenten con procedimientos para minimizar el riesgo de los sistemas computacionales, realizando las operaciones tal y como se encuentran descritas en esos documentos.

El mantenimiento de los sistemas computacionales se convierte en una actividad esencial, particularmente cuando se actualiza una nueva versión del software que utiliza el sistema computacional. Debe implementarse un procedimiento de control de cambio para regular las actividades de cambios en el software y equipos de cómputo, estos componentes deben ser evaluados, aprobados e instalados.

Cuando sea necesario, un análisis adicional requerirá evaluar los cambios (por ejemplo, un análisis de impacto) en un sistema computacional. El procedimiento de control de cambios debe permitir cambios planificados y de emergencias en el sistema, debe incluirse la documentación de la actualización realizada del sistema, incluyendo la descripción de todos los procedimientos realizados. Deben mantenerse un registro de los cambios en el sistema durante el mismo período como cualquier otro documento de producción.

Tabla 5 resume los períodos y acontecimientos aplicables durante la vida operativa de sistemas informáticos y las prácticas claves asociadas.

Tabla 5. Períodos de vida del sistema computacional.

	Período		
	Vida útil		
	Primeros años de vida operacional	Madurez	Retiro
	Características representativas Puesta en funcionamiento Mantenimiento preventivo y correctivo Problemas de mantenimiento de tecnología obsoleta (por ejemplo, acceso a registros electrónicos)		
	Clave Prácticas	Informes de problemas y mantenimiento	Auditoría a la operación del sistema Evaluación de desempeño Revisión periódica Análisis de Reingeniería

6.1.1Seguridad

La seguridad es una actividad importante para mantener la confiabilidad de un sistema computacional. La seguridad es un elemento constante a tener en cuenta, una actividad sujeta a mejora continua. Las medidas de seguridad que son implementadas en un sistema computacional se vuelven obsoletas por la modernización constante de la tecnología y de los sistemas operativos (software).

En particular, después de que un sistema se ha puesto en marcha, deben ser constantemente vigilado para descubrir cualquier violación de seguridad, dar seguimiento a cualquier violación, analizarlo y tomar acciones apropiadas para evitar que vuelvan a producirse.

Otra actividad importante es el proceso para evaluar nuevas tecnologías y su integración con el sistema computacional. Los procedimientos de control implementados como resultado de un análisis de riesgo proporcionan un punto de partida para buscar tecnologías que pueden sustituir a los componentes antiguos

u obsoletos del sistema. Estos procedimientos de control son el resultado de los análisis de riesgo hechos al sistema para garantizar su seguridad.

6.2 Gestión operativa

Uso rutinario de sistemas computacionales requiere lo siguiente:

6.2.1 Capacitación

La empresa debe demostrar con evidencia documentada que se llevan a cabo actividades de capacitación de personal para el área operativa y de mantenimiento del sistema computacional. Para los usuarios, la capacitación se centrará en la correcta utilización del sistema computacional, cómo reportar cualquier falla o desviación de las condiciones normales de funcionamiento y seguridad.

6.2.2 Mantenimiento de Hardware

Los procedimientos de control aplicables para el mantenimiento preventivo y reparación del hardware proporcionan un método para anticipar problemas y evitar pérdida de datos. Hardware moderno generalmente requiere un mantenimiento mínimo debido a que los circuitos electrónicos son más resistentes, y si se requiere, son generalmente más fáciles de reemplazar y la limpieza puede limitarse a la eliminación de polvo. El software de diagnóstico es una herramienta para comprobar el funcionamiento del sistema computacional y para aislar circuitos integrados defectuosos. Los procedimientos de mantenimiento deben incluirse junto con los procedimientos normalizados de operación de la empresa. La disponibilidad de personal calificado y de acceso a piezas de repuesto son importantes para el buen funcionamiento del programa de mantenimiento.

Las empresas deben utilizar repuestos que cumplan con las especificaciones de diseño del sistema computacional original, o el sistema debe ser calificado nuevamente si la pieza de repuesto no cumple con las especificaciones originales

y tiene un impacto importante. Los sistemas computacionales que se utilizan para el control, monitoreo o para crear registros electrónicos que pueden afectar la calidad de un producto debe revisarse para asegurar que mantienen su funcionamiento en condiciones óptimas con el fin de garantizar que el sistema está bajo control. Si parte de un sistema computarizado que controla una función crítica que impacta en la calidad del producto se observa que no trabaja en condiciones óptimas, deberán tomarse las medidas pertinentes para resolver la falla de inmediato.

6.2.3 Mantenimiento de Software

El mantenimiento del software de sistema incluye:

- Mantenimiento del estado óptimo o la corrección de fallas del sistema debido a nuevas necesidades o funciones.
- Mantenimiento actualizado, o la corrección del sistema debido a un nuevo entorno que puede incluir nuevo hardware, nuevos sensores, dispositivos de control, nuevos sistemas operativos y nuevas regulaciones.
- Mantenimiento correctivo del sistema debido a la detección de errores en el diseño o de programación del sistema. Es importante identificar los errores que puede presentar el software con prontitud, ya que entre más tiempo se tarde en encontrar el defecto el costo aumenta significativamente.

Mantenimiento preventivo del sistema para mejorar su confiabilidad y para proporcionar una base para futuras mejoras como establece la normativa, todo trabajo de mantenimiento debe realizarse después de la evaluación de impacto y la aprobación del trabajo a realizar. Las actividades de mantenimientos del software del sistema requieren de un gran esfuerzo por parte de la empresa, pero deben realizarse continuamente para garantizar el funcionamiento adecuado del sistema computacional y cumplir con las normas regulatorias.

6.2.4 Informes de problemas

Los procedimientos a seguir si el sistema falla o se daña deben ser definidos y validados. Cualquier falla y acciones correctivas deben ser registradas en documentos. Debe establecerse un procedimiento para registrar y analizar errores, ejecutar las acciones correctivas para solucionar errores o fallas. Esta actividad permite la presentación de informes y registro de cualquier problema del sistema encontrado por los usuarios. Se pueden clasificar los problemas encontrados según su origen, si es un error de los operadores del sistema, un error de software o de hardware, para retroalimentar a las áreas que se encargan del mantenimiento y del funcionamiento del sistema. Aquellos problemas que requieren un cambio profundo en el sistema se gestiona a través de un procedimiento de control de cambio.

6.2.5 Archivo

Toda la documentación de CVS debe archivar en un lugar adecuado con las condiciones óptimas para conservar los archivos y evitar el deterioro. Debe establecerse un orden para permitir la consulta de cualquier documento de forma inmediata de cualquier material archivados.

6.2.6 Plan de contingencia de la empresa

La empresa debe contar con procedimientos de contingencia, incluyendo procedimientos de recuperación en caso de desastre, estos procedimientos deben garantizar que habrá una pérdida mínima de datos o de cualquier parte del sistema. Es necesario garantizar que no se comprometa la integridad de los datos durante la operación de retorno a la normalidad. En caso de accidente mínimo como puede significar el borrado de un archivo, el sistema deberá contar con una función y con procedimiento para poder recuperar el archivo eliminado. Esta función puede ser una copia de seguridad. En una situación más grave, un

desastre como un incendio puede resultar en la pérdida de todo el sistema. Para esta situación debe aplicarse un procedimiento de tratar el siguiente:

- Especificación de los requisitos de reemplazo mínimos de hardware y software para recuperar sistema operacional
- Especificación del período dentro del cual debe ser el reemplazo del sistema que controle los procesos de producción, con base en necesidades de la empresa.
- Puesta en marcha del sistema de reemplazo.
- Plan de validación del sistema computacional de reemplazo.
- Procedimientos de restauración de datos archivados para que las actividades de control de procesos se puedan reanudar tan pronto como sea posible.

Los procedimientos de control de empleados deberán evaluarse regularmente y todo el personal tener el conocimiento de su existencia y ser capacitado para utilizarlo. Una copia de los procedimientos debe mantenerse en otro lugar en caso de pérdidas de los documentos originales.

6.2.7 Revisión periódica

Después de la puesta en marcha para su uso, todos los sistemas computacionales deben ser revisados periódicamente hasta que el sistema deje de ser utilizado para la operación, es decir, su retiro.

La documentación del sistema, del funcionamiento, de las modificaciones, desviaciones, actualizaciones y la administración de los registros asociados del software se deben revisar para determinar:

- Si las medidas correctivas sugeridas después de la validación o auditoría anterior se completaron.
- El nivel de conformidad del funcionamiento del sistema.
- Si los cambios en el sistema han sido aprobados y documentados adecuadamente, y si los pequeños cambios acumulados han afectado y causado una gradual degradación del rendimiento del sistema y su integridad.
- El impacto en el CVS cuando se implementan nuevos PNOs y normas que regulan a los sistemas computacionales.
- El ajuste continuo de los equipos y las actividades adecuadas de calibración.
- Verificar que se llevan a cabo de forma correcta los PNOs, y comprobar que están actualizados.
- Verificar y comprobar que las medidas actuales de seguridad implementadas para el sistema computacional cumplen con los requisitos del dueño del sistema.
- Verificar que se lleva a cabo un plan de actualización de procedimientos y de capacitación del personal.

El dueño del sistema, administrador del sistema, usuario del sistema y el personal de mantenimiento del sistema debe participar en revisiones periódicas del sistema validado.

CONCLUSIONES

La necesidad de la industria farmacéutica de optimizar procesos la ha llevado a la automatización de procesos, una herramienta que se emplea para lograr este fin son los sistemas computacionales. En la actualidad se utilizan en muchas operaciones y procesos, por ejemplo: para el control de procesos de fabricación en tiempo real, como sistemas de gestión de información (bases de datos), sistemas de control de procesos críticos (agua, aire), para el control de equipos de producción y en equipos de análisis entre otros, estas actividades impactan directamente en la calidad del producto y/o del proceso, por lo que su validación es obligatoria para garantizar la calidad del producto farmacéutico elaborado.

La validación nos permite demostrar que el sistema computacional es capaz de realizar operaciones que son fácilmente repetibles, de mantendrán un parámetro de calidad, que se obtendrá un resultado satisfactorio de acuerdo a las políticas de calidad y que cumplirá con las normas de regulación sanitaria vigente.

La propuesta presentada identifica actividades importantes para la elaboración y ejecución de un plan de validación de sistemas computacionales, entre ellas se encuentran:

- 1) Contar con la participación de toda la empresa para lograr la implementación y ejecución del plan de validación de sistemas computacionales.
- 2) Contar con un área especializada en validación
- 3) Elaborar un plan de validación que defina objetivos, alcance, responsabilidades, áreas implicadas, actividades, calendario de actividades, inventario e identificación de equipos y componentes del sistema que se deben calificar, pruebas de calificación y criterios de aceptación.
- 4) El plan debe ser aprobado por el área Administrativa, de Aseguramiento de la Calidad, Validaciones y Mantenimiento de la empresa.

Otro punto importante desarrollado en esta tesis es la auditoria a los proveedores y desarrolladores de sistemas que proporcionan el servicio relacionado a los componentes de Hardware, Software y de los equipos automatizados que forman parte del sistema computacional. El auditar, verificar y demostrar que los proveedores y desarrolladores trabajan bajo parámetros y procedimientos que garantizan la calidad de sus productos y servicios permite contar con información que, sumada a otra obtenida durante la ejecución de las actividades planificadas en el plan de validación de sistemas computacionales, dictaminar que el sistema esta validado.

Recordar que demasiada información en papel no significa una buena práctica de validación, lo importante de la validación es obtener evidencia veraz y concreta de que el proceso es confiable, repetible y de calidad. Es importante que el personal que realiza validaciones tenga un sentido de objetividad, es decir, que sea capaz de evaluar los acontecimientos de acuerdo a como los está viendo, y que por ningún motivo manipule resultados para su conveniencia, porque eso no es una buena práctica de validación y las conclusiones que se obtengan carecerán de validez.

GLOSARIO¹⁹

ANÁLISIS DE RIESGOS: Método para evaluar y caracterizar los parámetros críticos de la funcionalidad de un equipo o proceso.

AUDITORÍA: al proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el nivel en que se cumplen los criterios establecidos.

BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (BPF o GMP): Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

CALIBRACIÓN: a la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.

CALIDAD: al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO: a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

CALIFICACIÓN DE DISEÑO: a la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.

¹⁹ 1. FDA, draft of Guidance for the Industry: 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures: Glossary of Terms, August 2001.

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN: a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.

CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN: a la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.

CALIFICACIÓN: a la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requisitos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.

CALIFICACIÓN: Evaluación de las características de los elementos del proceso.

CAPACITACIÓN: a las actividades encaminadas a generar o desarrollar habilidades en el personal.

FACTORY ACCEPTANCE TEST (FAT): evaluación previa a la llegada del equipo a la empresa, se lleva a cabo en las instalaciones del proveedor con un protocolo elaborado por el proveedor y el cliente. Su objetivo fundamental es comprobar y documentar que el comportamiento del equipo es el esperado y planeado por su diseño. Se realizan pruebas de operación y desempeño del equipo, bajo las condiciones propuestas por el proveedor.

HARDWARE: se refiere a las partes físicas tangibles de un sistema de cómputo, sus componentes eléctricos, electrónicos, electromecánicos y mecánico.

METADATO: literalmente “sobre datos”, son datos que describen otros datos. En general, un grupo de metadatos se refiere a un grupo de datos que describen el contenido informativo de un objeto al que se denomina recurso. El concepto de

metadatos es análogo al uso de índices para localizar objetos en vez de datos. Por ejemplo, en una biblioteca se usan fichas que especifican autores, títulos, casas editoriales y lugares para buscar libros. Así, los metadatos ayudan a ubicar datos.

PROGRAMA: conjunto de instrucciones lógicas para lograr un fin en específico y lógico.

PROGRAMA DE VALIDACIÓN: tabulación que incluye todos los procesos equipos y áreas que son sujetas a algún proceso de validación o calificación incluye las fechas para las cuales se debe de realizar cada actividad y se está actualizando constantemente según las necesidades del usuario.

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN: documento que incluye todas las pruebas y parámetros a evaluar en un equipo, área, o proceso, así como los límites de aceptación para cada uno de ellos. Establece los pasos y estrategias a seguir durante una Validación.

SISTEMA ABIERTO: Se define a un sistema abierto a aquellos que no se encuentran totalmente dentro de control. Cuando se están empleando sistemas abiertos los usuarios deben de contar con documentación capaz de garantizar que la creación, transmisión y almacenamiento de los registros electrónicos sean auténticos y no sea posible altearlos de alguna manera, adicionalmente deberá de poder garantizar que todos los puntos tratados para los sistemas abiertos se cumplan.

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

SITE ACCEPTANCE TEST (SAT): evaluación previa a la calificación de instalación del equipo, se lleva a cabo cuando el equipo ya ha sido instalado en el lugar en el cual se va a encontrar operando regularmente, con esta prueba se comprueba que el equipo opera consistentemente y conforme a diseño en el lugar de trabajo. Al igual que en las pruebas FAT se comprueba la operación y desempeño del equipo.

SOFTWARE: Todo aquel programa o conjunto de programas que realizan una función específica propia del área o proceso solicitante, que cumplen con una tarea específica para el área o proceso que la utiliza.

TRAZABILIDAD: a la capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación

USER REQUIREMENTS SPECIFICATIONS (URS): Especificaciones de requerimientos de usuario, es un documento que redacta un comité formado por personal de la empresa e incluye todo lo que necesita la misma en un equipo por adquirir, este documento puede ser enriquecido por el proveedor y en base a este se realiza la cotización del equipo.

VALIDACIÓN CONCURRENTES: es el establecimiento de evidencia documentada de que un proceso específico cumple con su propósito basado en la información de los procesos en marcha, en el cual se ha inducido alguna variación.

VALIDACIÓN PROSPECTIVA: es la validación que se lleva a cabo en productos, equipos y sistemas nuevos antes de la distribución comercial del producto, se requiere de al menos la evaluación exitosa de 3 lotes consecutivos.

VALIDACIÓN: método mediante el cual se obtiene información documentada de que un proceso, equipo o análisis se está comportando consistentemente, es decir

que cumple con las especificaciones de calidad establecidas como inocuidad, efectividad y reproducibilidad.

ABREVIATURAS

CD Calificación de Desempeño

CE Comunidad Europea

CFR Code of Federal Regulation

cGMP current Good Manufacturing Practices

CI Calificación de Instalación

CO Calificación de Operación

COFEPRIS Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

CVS Ciclo de Vida del Sistema

DOF Diario Oficial de la Federación

EE.UU. Estados Unidos

EPA Environmental Protection Agency

ERP Enterprise Resource Planning

FAT Factory Acceptance Test

FDA Food and Drug Administration

GAMP Good Automated Manufacturing Practices

GCP Good Clinical Practices

GLP Good Laboratory Practices

GMPs United States Good Manufacturing Practices

GxP Una abreviatura mundial destinada a cubrir GMP, GCP, GLP, y otras aplicaciones reguladas. En el contexto GCP se puede referir a un conjunto específico de prácticas.

IEEE Institute of Electrical & Electronic Engineers

ISO International Organization for Standardization

LGS Ley General de Salud

NOM Norma Oficial Mexicana

OPS Organización Panamericana de la Salud
PC Personal Computer
PDA Parenteral Drug Association
PIB Producto Interno Bruto
PICS - PIC/S Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme
PLC Programmable Logic Controller
PMA Pharmaceutical Manufacturing Association
PNO Procedimiento Normalizado de Operación
SAT Site Acceptance Test
SSA Secretaria de Salud
UPS Uninterruptable Power Supply

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FDA, draft of Guidance for the Industry: 21 CFR Part 11; Electronic Records; Electronic Signatures: Glossary of Terms, August 2001.
2. General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff, January 2002.
3. NOM-059-SSA1-2015 Buenas Practicas de Fabricación de Medicamentos.
4. Computer Systems Validation, Quality Assurance, Risk Management, and Regulatory Compliance for Pharmaceutical and Healthcare Companies, Guy Wingate, 2004, Cap. 2.
5. Pharmaceutical Process Validation, Robert A. Nash and Alfred H. Wachter, 2003, Capítulo 16.
6. Validation of Pharmaceutical Processes, James Agalloco, tercera edición, 2008, sección VIII.
7. <http://codigof.mx/regulacion-sanitaria-eje-fundamental-de-la-industria-farmaceutica/>
8. Programa de Desarrollo de la Industria Farmacéutica 2012-2018; CANIFARMA, <http://www.canifarma.org.mx/>
9. <http://mim.promexico.gob.mx/>

10. 21 CFR Part 11: Complete Guide to International Computer Validation Compliance for the Pharmaceutical Industry, Orlando López, Sue Horwood Publishing, primera edición, 2004, capítulos 3-11.