



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

INFORME DE LA PRACTICA PROFESIONAL

INFORME DE LA PRACTICA REALIZADA EN EL  
DEPARTAMENTO DE VALIDACION DE SISTEMAS DE  
COMPUTO DE UN LABORATORIO FARMACEUTICO.

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA:

JOSE ROBERTO GONZALEZ ESPINOSA



MEXICO D. F. EXAMENES PROFESIONALES 2005  
FACULTAD DE QUIMICA

m.343198



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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:**

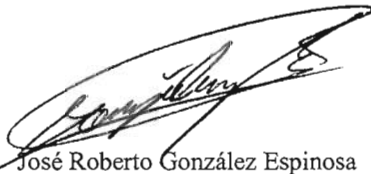
Presidente: Rocío Pozas Horcasitas  
Vocal: Norma Gisela González Mariscal  
Secretario: Martha Yolanda González Quezada  
1er. Suplente: Maria del Socorro Alpizar Ramos  
2do. Suplente: Juan Manuel Rodríguez

Sitio donde se desarrollo el tema:

Calz. de Tlalpan No. 1779, Col. San Diego Churubusco , México D.F.

*M. Yolanda González Q.*

Asesor: M. en C. Martha Yolanda González Quezada



Sustentante: José Roberto González Espinosa

---

---

“All glory comes from  
daring to begin”

**Eugene F. Ware**

---

---

## Agradecimientos:

A mis padres Enriqueta Espinosa y Humberto González, gracias por la vida, por todo el amor y cariño que siempre me han dado y por ser los mejores consejeros y amigos, los quiero mucho!

A la M. en C. Yolanda González, por todo el apoyo brindado durante todo este tiempo y por ser parte fundamental de este logro. Mil Gracias!

A mis hermanas Rosa Elena y Nora, y a mi sobrino Mauricio por todo el apoyo, magia, ilusión y alegría que han traído a mi vida.

A Elenita por el cariño de siempre y por la constante procuración de mi bienestar.

A la familia Gil Flores y a junior por todos los consejos y cariño que desde que tengo uso de memoria he tenido de ellos.

A mis amigos de toda la vida Enrique e Israel, por la amistad, por la confianza, por el hombro para llorar, por los momentos para reír y por tantos años de amistad ininterrumpida.

A Gaby, Jorge, Edgar y a sus respectivas familias por la amistad que solo los Flores pueden proporcionar, por el backup, por los sustos, por los momentos agradables y sobre todo por la religión Jedi.

A Pablo Cruz y familia, por la amistad, el apoyo y la motivación para cerrar ciclos (ahora si podremos hablar de igual a igual...), "Animo muchachos...!"

---

---

A todos y cada uno de los amigos de la Facultad de Química: Erik (gracias por echarme siempre la mano), José Luis (por la amistad y por las "coquetas", si señor!), Clau (por la ternura que a veces olvidamos que existe), Rox (por los regaños, por el asilo en Cuerna y sobre todo por los buenos momentos!), Yaz (por el apoyo emocional para sobrevivir a la etapa FQ y postFQ!), Martha e Iván (por estar presentes en todo momento), Gloria (por los camellos matutinos!). Mil gracias a todos y cada uno de los tripulantes del Titanic y al Drink Team de la Facultad.

A toda la gente de "Nuevas Artes en las Ciencias de la Vida", pero muy especialmente a Paty Hernández (sin tu apoyo esto no sería una realidad), Lety Moreno (gracias por la amistad y la oportunidad de aprender), Servicios Técnicos (Rafael, Miguel, Yessica y Karina), Mara Robles (por los sabios consejos), Alfredo García (por su ayuda en la parte final de este trabajo) y a toda la gente que me ha apoyado y permitido aprender un poco más cada día, ustedes saben quiénes son...

A la familia tías, tíos, primas y primos que siempre me han apoyado, gracias por su cariño, solo queda decir que la meta se ha alcanzado. . .

Al "psicólogo" de la Facultad de Química por las celebres palabras "...tu no sirves para esto, búscate otra carrera...",  $5 \cdot (\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11})$ .

A Jessica, gracias por el apoyo brindado durante el inicio de este trabajo, por haberme ayudado a llegar a varias de mis metas y por enseñarme que los sueños se pueden alcanzar, solo hay que sacrificar algo a cambio.

A todos y cada uno de los amigos y la gente que ha estado a mi alrededor por infundir coraje y valor en cada una de las batallas que valían la pena y por ayudarme a desistir en las batallas innecesarias (cuates hay miles, amigos los cuentas con los dedos de una mano!).

**... Gracias Totales!**

---

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>5</b>
<b>CAPITULO 1. CONCEPTOS BÁSICOS DE VALIDACIÓN Y SISTEMAS DE CÓMPUTO</b> .....	<b>6</b>
VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE CÓMPUTO.....	6
ENFOQUE ACTUAL DE VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE CÓMPUTO.....	17
PROPÓSITOS DE LA VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE CÓMPUTO.....	19
<b>CAPITULO 2. ASPECTOS REGULATORIOS</b> .....	<b>21</b>
FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (FDA).....	21
OTRAS AGENCIAS REGULATORIAS CON INTERÉS EN LA VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE CÓMPUTO .....	27
<b>CAPITULO 3. LOGÍSTICA DEL PROCESO</b> .....	<b>28</b>
ASIGNACIÓN DE RESPONSABILIDADES.....	28
<b>CAPITULO 4. REGULACIÓN INTERNACIONAL</b> .....	<b>30</b>
CFR 21 PARTE 11. REGISTROS Y FIRMAS ELECTRÓNICAS.....	31
PLAN DE IMPLEMENTACIÓN.....	34
<b>CAPITULO 4. EVALUACIÓN DE CUMPLIMIENTO CON CFR 21 PARTE 11</b> .....	<b>36</b>
INTEGRIDAD DE DATOS .....	41
AUDIT TRAILS.....	42
CONTROL DE SECUENCIA DE PASOS.....	45
REGISTROS Y FIRMAS ELECTRÓNICAS.....	46
<b>CAPITULO 5. ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE CÓMPUTO</b> .....	<b>52</b>
NIVELES DE VALIDACIÓN DE LOS SISTEMAS DE CÓMPUTO.....	52
INVENTARIO.....	55
ANÁLISIS DE RIESGOS.....	57
SISTEMAS DE AUTOMATIZACIÓN TIPO I.....	62
SISTEMAS DE AUTOMATIZACIÓN TIPO II.....	64
SISTEMAS DE LABORATORIO.....	66
SISTEMAS DE LABORATORIO TIPO I.....	67
SISTEMAS DE LABORATORIO TIPO II.....	68
SISTEMAS DE LABORATORIO TIPO III.....	69
<b>CAPITULO 6. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES</b> .....	<b>72</b>
INVENTARIO.....	72
VALIDACIÓN DE LOS SISTEMAS INVENTARIADOS .....	75
ASESORÍA.....	77
SISTEMAS EVALUADOS:.....	81
HOJAS DE CÁLCULO. SISTEMAS CON MAYOR NIVEL DE RIESGO .....	81
ACTUALIZACIÓN DE HOJAS DE CÁLCULO.....	84
CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN, OPERACIÓN Y DESEMPEÑO DE UN SISTEMA DE VERIFICACIÓN DE MATERIAL DE EMPAQUE.....	85
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>90</b>
<b>GLOSARIO</b> .....	<b>92</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>98</b>
ARTÍCULOS .....	98
NORMAS .....	99
DOCUMENTOS EMITIDOS POR AGENCIAS U ORGANIZACIONES.....	99
SÍTIOS DE INTERNET.....	100
LIBROS.....	100

---

## Introducción

Los sistemas digitales son imprescindibles en la vida diaria de prácticamente todas las personas, desde lo más sencillo como puede ser un reloj electrónico, o un horno de microondas hasta el sistema más sofisticado de control de tráfico aéreo requieren de un procesador de datos. Asimismo es usual emplear una serie de firmas y registros electrónicos, por ejemplo: al ingresar una tarjeta de crédito a un cajero automático, el cual después de que se marca un número, identifica al usuario como el dueño de la tarjeta y a su vez mantiene un registro de las actividades que se realizan en el sistema (retiro de efectivo, transferencias, consultas, etc).

En el caso de la industria farmacéutica los sistemas de cómputo ayudan a garantizar tanto la calidad de los productos que se fabrican como el bienestar de quienes los consumen. Para lo cual es necesario asegurar que todos aquellos procesos o sistemas que puedan afectar la calidad de los productos funcionen correctamente \*<sup>1</sup>. Con esta finalidad la FDA (Food and Drugs Administration) ha emitido una guía para la industria, acerca de la validación de sistemas computarizados empleados tanto en la fabricación, control y desarrollo de medicamentos, como en el campo de los equipos médicos. Dentro de esta guía se define a la validación de sistemas de cómputo como:

*“es la confirmación por examinación y provisión de evidencia objetiva de que las especificaciones de un software reúnen las necesidades del usuario y de los usos a los cuales esté destinado, y que los requerimientos particulares implementados al software puedan ser consistentemente cumplidos”*



---

El presente informe de actividades consta de dos partes.

La primera versa sobre la perspectiva de la validación de los sistemas de cómputo empleados por la industria farmacéutica considerando los aspectos regulatorios emitidos por la FDA para asegurar que los lineamientos de calidad de los productos serán cumplidos y en el caso de los sistemas de cómputo testificar que se obtendrán resultados confiables y repetibles. Asimismo, se describe el CFR (Code of Federal Regulation) que es una serie de lineamientos a seguir por parte de la industria, en su parte 11 (21CFR11) trata de los requerimientos para que las firmas y registros electrónicos sean considerados como equivalentes a las firmas manuscritas y registros en papel.

La segunda parte comprende:

El levantamiento del inventario de los sistemas de cómputo con los que cuenta la compañía farmacéutica donde se realizó este trabajo, los cuales se evaluaron y clasificaron, estableciendo el nivel de riesgo que representa el uso o la ausencia de los mismos, situando así el nivel de la validación a aplicar en cada caso. El resultado de la evaluación mostró que tanto las hojas de cálculo como el sistema de verificación en línea de material de empaque presentan el mayor nivel de riesgo, razón por la cual se eligieron para ser validados.

En el caso de las hojas de cálculo empleadas en el laboratorio, se incluyen las operaciones relacionadas con los análisis de productos y de materias primas, la presencia de errores en estos sistemas puede llevar a la liberación de un producto o materia prima que no cumpla con las especificaciones mínimas necesarias de calidad, o bien, se puede rechazar un

---

producto o materia prima que cumpla con los estándares de calidad establecidos. El mantener validados estos sistemas garantiza que no se presenten aprobaciones o rechazos de manera errónea, los cuales puedan afectar tanto al consumidor, como a la imagen y economía de la empresa.

En el caso de los sistemas de verificación de material de empaque en línea, se deben mantener validados para asegurar que el objetivo del sistema se cumpla, es decir, evitar mezclas de diferentes materiales de empaque para un mismo producto, que puedan conducir a reclamaciones por parte de consumidores o incluso poner en riesgo la vida de los mismos.

Son muchas las ventajas que ofrece el validar un sistema; entre las más importantes se tiene la reducción en tiempos muertos por problemas sencillos, eliminación de la necesidad de cambios posteriores a la implementación del sistema, reconocimiento de errores en la programación o codificación. El propósito de la validación es el probar que un sistema de cómputo trabaje, y el asegurar que funcione correctamente es una buena práctica del negocio, de esta forma todo el tiempo que se invierte es recompensado con reducción de errores y menores costos.

---

## **Objetivos**

1. Presentar una perspectiva de la validación de los sistemas de cómputo empleados por la industria farmacéutica considerando los aspectos regulatorios emitidos por la FDA para asegurar que los lineamientos de calidad de los productos serán cumplidos y en el caso de los sistemas de cómputo testificar que se obtendrán resultados confiables y repetibles.
2. Realizar el inventario de los sistemas con que cuenta la empresa. Determinar el riesgo que representa el uso de los sistemas usados en la manufactura y control de la calidad de los productos y con base en ello establecer un orden de prioridad para ser validados definiendo a su vez el nivel de validación que debe aplicarse en cada caso.
3. Ejecutar la validación de dos de los sistemas que resulten con mayor nivel de riesgo de acuerdo a la evaluación realizada previamente.

---

## Capítulo 1. Conceptos Básicos de Validación y Sistemas de Cómputo

### Validación de sistemas de Cómputo

La definición de sistema de cómputo es la siguiente:

*“Un sistema de cómputo consiste de hardware, software y componentes de red, junto con las funciones controladas y documentación asociada. El término es usado para una gran cantidad de sistemas, incluyendo instrumentos, equipo automatizado de fabricación, sistemas de control, sistemas automatizados de laboratorio y sistemas de bases de datos de fabricación.”*

El tema de la Validación de Sistemas de Cómputo es relativamente nuevo y comienza con la edición de *“Guide to Inspection of Computerized systems in Drug Processing”*\*<sup>2</sup> (Guía para la Inspección de Sistemas Computarizados usados en el Procesamiento de Fármacos) emitido en 1983 por parte de la FDA, la cual continúa vigente hasta la fecha y más recientemente con la edición en 1997 del CFR 21 parte 11, que trata acerca de firmas y registros electrónicos. En la figura 1 se detalla el progreso de la regulación de los sistemas de cómputo.

Hasta hace algunos años la Validación de procesos y Sistemas era sólo una parte “complementaria” en lo respectivo a los procesos de fabricación de medicamentos, en la actualidad las autoridades regulatorias cada vez hacen más énfasis en la necesidad de contar

con procesos validados y sistemas calificados, por lo que las regulaciones son cada vez más estrictas, todo esto con el fin de asegurar la mejor calidad del producto.

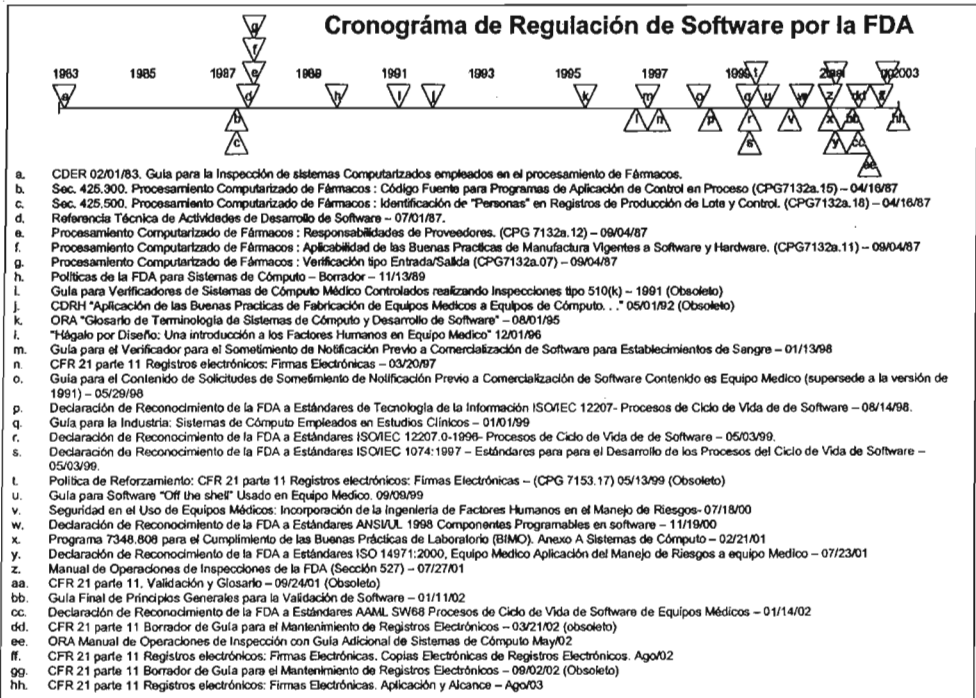


Figura 1.

El primer uso registrado del término "validación" aplicado a sistemas computarizados data de 1982, cuando la FDA clasificó a los sistemas de cómputo como "equipo", lo cual significó que las regulaciones que aplicaban a los equipos, tales como sistemas de automatización y de laboratorio, también incluían a los sistemas computarizados.

---

En México aún no se ha dado una regulación acerca de los sistemas de cómputo. Sin embargo en la compañía farmacéutica donde se realizó este trabajo, por disposición de la casa matriz y con el fin de asegurar que todos los sistemas funcionen de acuerdo al reglamento establecido, desde el año 2000 se integró un equipo de trabajo encargado de todo lo relacionado con este tema. En nuestro país varios laboratorios iniciaron con este programa a principios de los años 90, pero por no haber sido una disposición oficial por parte de las autoridades sanitarias no se implementó de manera generalizada.

Para facilitar el control y evaluación de los diferentes sistemas de cómputo con los que cuenta la empresa, estos se han dividido en cuatro grandes grupos:

IT (Informática ó Tecnología de la Información). Entre los cuales figuran sistemas hechos “a la medida”, o bien sistemas desarrollados internamente (in house development). Este tipo de sistemas algunas veces afectan a las GxP (buenas prácticas en general), por lo que deben ser validados.

Oficina. En este tipo de sistemas encontramos software o programas modulares tales como Office, es decir sistemas que no presentan modificaciones a sus funciones originales. Estos sistemas generalmente no son validados ya que raramente afectan a las GxP.

Automatización. Estos son sistemas desarrollados para acelerar los procesos de fabricación por lo que en su mayoría se consideran críticos. Prácticamente todos los sistemas de este tipo son validados ya que afectan directamente a las GxP.

---

Laboratorio. En este tipo se encuentran sistemas tales como cromatógrafos o bien instrumentos que son manejados a través de un software. Al igual que los sistemas de automatización, prácticamente todos estos sistemas afectan a las GxP.

---

## Regulación

Como regulación se entiende el conjunto de normas o reglas emitidas por organismos gubernamentales o por organizaciones independientes que tienen como finalidad el controlar una actividad, en el caso del presente trabajo, destinadas a controlar el uso, desarrollo y características de los sistemas de cómputo involucrados en la fabricación y control de la calidad de medicamentos y sistemas relacionados.

En lo que respecta a la regulación de sistemas se consideran dos grandes vertientes:

- Validación de Sistemas de Cómputo.

Regulaciones elaboradas por la FDA así como por organizaciones de otros países, las cuales sin embargo sólo son útiles como guía, ya que el principal organismo para la empresa es la FDA.

- Firmas y Registros Electrónicos.

En esta se encuentran principalmente las recomendaciones y normas establecidas por la FDA en 1997 a través del CFR 21 en su parte 11, el cual aborda este tema.

Validación es definida por la FDA como:

*“El establecimiento de evidencia documentada la cual provea un alto grado de certeza de que un proceso específico producirá consistentemente un producto el cual reúna los atributos de calidad y cumpla con las especificaciones previamente establecidas”*



---

La validación es entonces, parte de un programa de calidad, que va de lo teórico a lo real y que le permite a la empresa establecer un programa que le ayude a conocer la situación actual de cada fase del proceso.

La validación como una filosofía de trabajo se basa en los siguientes puntos:

- Un producto se considerará adulterado si no sigue las “GMP” (Buenas Prácticas de Manufactura) durante su proceso sin importar cual es la calidad final del mismo.
- La documentación en forma completa, veraz, clara, oportuna y rastreable es la única evidencia histórica que puede demostrar que el producto se fabricó cumpliendo las Buenas Prácticas de Manufactura.
- El establecimiento de procedimientos y controles propios de acuerdo a la naturaleza del producto es una necesidad.
- La calidad de los productos debe estar basada en programas que apoyen la operación de manufactura.

La validación surge como una necesidad para responder a las exigencias regulatorias, y como un medio para lograr reducir costos con lo que se ha logrado implementar en una gran cantidad de empresas del ramo farmacéutico beneficiando así al consumidor con productos de mayor calidad.

---

En la actualidad la validación se ha generalizado llegando a nuevos campos como lo son:

- Instalaciones
- Servicios
- Sistemas
- Equipos de manufactura
- Equipos de laboratorio
- Métodos
- Procesos

Es por esta razón que como parte activa de validación se cuenta con el apoyo y participación activa de departamentos tales como ingeniería, mantenimiento, informática, logística, control de calidad, etc. Para definir las funciones y responsabilidades de cada uno de los involucrados es necesaria la existencia de un plan maestro de validación, en el cual se establecen las actividades a realizar y contiene varias etapas las cuales se pueden describir como una pirámide ( figura 2) en la base de la cual se encuentra el plan maestro de validación; este documento es imprescindible.

En el siguiente nivel encontramos a los SAT's y los FAT's que son denominados de esta forma por sus siglas en inglés: Site Acceptance Test y Factory Acceptance Test respectivamente, los cuales son pruebas que se realizan durante la implementación de un equipo o sistema, se podrían considerar como pruebas preliminares que se realizan con el objetivo de asegurar que el equipo cumplirá con todos los requerimientos previamente

establecidos, es decir, son pruebas que se llevan a cabo en la fábrica y en el lugar donde estará ubicado físicamente.

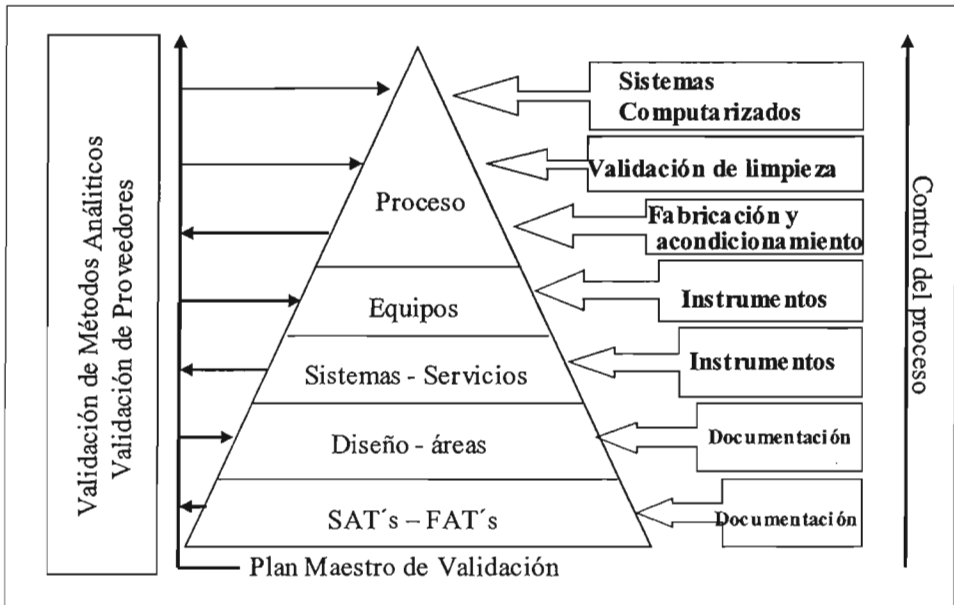


Figura 2

La validación también abarca el diseño de áreas, ya que un diseño de área validado es aquel que permitirá satisfacer los requerimientos tanto regulatorios como internos, además ofreciendo la posibilidad de cambios, esta versatilidad debe estar documentada; para ello se cuenta actualmente con sistemas de cómputo capaces de simular los diseños, considerando así la expansión o cambios, es decir se pueden contemplar cambios a futuro sin que estos afecten de manera considerable la infraestructura.

En lo que se refiere a los sistemas y servicios, Validación es el encargado de asegurar que cumplan con las características requeridas por la planta, por ejemplo, existen equipos que

---

necesitan de una presión mínima o bien procesos que involucren el uso de aire comprimido el cual debe contener una determinada cantidad de humedad como máximo, etc. Validación contribuye a detectar posibles problemas posteriores en este tipo de sistemas.

En el caso de equipos, Validación es el encargado de asegurar que estos realicen de manera satisfactoria las funciones para las cuales fueron diseñados, dentro de esta división se realizan las calificaciones de instalación, operación y desempeño.

En los procesos, la tarea principal de validación es la de establecer los parámetros dentro de los cuales el proceso se puede considerar como confiable y que dará como resultado un producto que reúna los estándares de calidad previamente establecidos así como auxiliar de manera conjunta con servicios técnicos en la solución de los diferentes problemas relacionados con los procesos.

---

## **Enfoque Tradicional de Validación de Sistemas de Cómputo**

A lo largo de los años, el concepto de validación ha cambiado considerablemente. Inicialmente el concepto de Validación era entendido como el acto de probar un sistema de cómputo antes de permitir su uso en producción. Así como el conocimiento y sofisticación de los sistemas de cómputo han evolucionado, el concepto de validación también lo ha hecho, ya que actualmente se considera que validación aplica al ciclo de vida completo de un sistema de cómputo.

Durante los últimos años la FDA se ha ocupado de los temas correspondientes a validación de sistemas de cómputo; se han conducido varias auditorías por parte de la FDA dirigidas a sistemas de cómputo, y cada vez más inspectores se encuentran capacitados en esta área.

La validación de los sistemas de cómputo ha sido considerada por mucho tiempo como un aspecto el cual le provee al usuario muy poco o ningún beneficio; sin embargo la validación como tal, expone los problemas que un sistema presenta o bien puede presentar en un futuro.

Como se ha mencionado, la concepción tradicional de validación es “el proceso que ocurre después de que un sistema computarizado ha sido instalado y está listo para su uso”. Generalmente las empresas emplean muchos meses instalando, personalizando, y configurando una aplicación, muchos meses más desarrollando un plan de prueba basado en ciertas estrategias, luego otros meses ejecutando el plan de prueba, arreglando los problemas encontrados y reejecutando los planes de prueba elaborados. Finalmente,

---

después de que todos los planes de prueba han sido ejecutados, la documentación es sometida a una auditoría por parte del departamento de Calidad, y otros meses pasan mientras que se completa su auditoría y más tiempo aún para que los usuarios de los sistemas de cómputo respondan a los hallazgos de Calidad.

Una vez que el sistema es “validado”, nadie quiere hacer cambio alguno al sistema, por miedo a una “revalidación”, así es que los usuarios viven con un sistema que en cierta forma hace lo que ellos requieren, pero no necesariamente con la mejor calidad, este tipo de enfoque lleva a grandes problemas de ineficiencia, frustración, y desperdicio de recursos.

---

## **Enfoque Actual de Validación de Sistemas de Cómputo**

Al pasar los años, el concepto de validación de sistemas de cómputo ha evolucionado de simplemente probar todo antes de iniciar su uso en producción a creer que la validación es un proceso de manejo de la calidad el cual debe ser aplicado desde los requerimientos iniciales del usuario, pasando por el diseño, codificación, aceptación, uso en los procesos productivos y por último en la baja del sistema. En general esto significa que existen puntos a verificar dentro del ciclo de vida del sistema para asegurar que cada fase del proceso de desarrollo entregue el producto que reúna las características de estándar establecidas al inicio del proceso.

La idea de este enfoque es que tomando el tiempo para realizar estas actividades y asegurando que los requerimientos de calidad están siendo cumplidos durante cada fase del ciclo de desarrollo, los problemas serán ubicados y corregidos en fases tempranas del ciclo de vida del sistema, y por lo tanto la aplicación que se entregue al usuario presentará la menor cantidad de errores.

El aplicar este enfoque representa grandes ahorros, detectando y corrigiendo los problemas en fases tempranas del ciclo de vida del sistema, ya que al aplicar acciones correctivas durante las fases finales del ciclo de vida del sistema significa en algunos casos arriesgar incluso la calidad del producto final.

Todas estas verificaciones aplican al proceso completo e incluyen al proveedor, a un grupo de soporte de informática, al usuario y al responsable del sistema.

---

Teóricamente este proceso debería ser corto ya que el proveedor debe realizar las revisiones del código fuente, pruebas estructurales, así como pruebas funcionales, y además debe haber seguido un ciclo de vida de desarrollo del sistema de acuerdo a la normatividad vigente.

El momento adecuado en el cual debe iniciarse la validación de un sistema de cómputo es al inicio del uso del mismo. La validación deberá comenzar con la formulación de una necesidad que tenga una solución de tipo informático, y continuará a lo largo de la vida del sistema. La validación es la formalización del proceso de desarrollo de un sistema de cómputo que representa la solución a un problema.

Un punto importante dentro de la validación de sistemas de cómputo es el involucrar desde las fases tempranas del proceso de desarrollo a los representantes de aseguramiento de la calidad así como de informática, este punto es particularmente relevante cuando se va a adquirir un sistema de cómputo. La auditoría al proveedor es clave durante el proceso de la toma de decisión, y el contar con la información necesaria ayuda a negociar un contrato en el cual se corrijan las desviaciones encontradas durante la auditoría.

El proceso de validación no se detiene una vez que el sistema ha sido liberado para su uso, la evidencia de uso adecuado y control del sistema a lo largo de su tiempo de vida debe estar presente como parte de la documentación de PNOs (Procedimientos Normalizados de Operación) así como en la documentación referente al registro o control de cambios que se lleven a cabo sobre el sistema.



---

En general, el proceso de validación involucra a tres grandes grupos: informática, proveedor y aseguramiento de la calidad; los cuales tienen como finalidad la satisfacción de las necesidades del usuario. La comunicación entre estos grupos es un factor determinante para que el proceso se desarrolle de manera satisfactoria.

### **Propósitos de la Validación de Sistemas de Cómputo**

Un sistema debe ser validado ya que es una buena práctica del negocio (GMP, GLP, etc o GxP) además de que en algunos laboratorios son requerimientos de políticas internas, así mismo de que mediante un buen programa de validación se benefician el usuario y el departamento de tecnología de la información. El proceso de validación ayuda a encontrar problemas en las fases iniciales del ciclo de vida del sistema y es en ese momento cuando pueden ser solucionados fácilmente y a un menor costo.

El propósito de la validación es el probar que un sistema de cómputo trabaje, y el asegurar que todos los sistemas de cómputo funcionen correctamente es sólo una buena práctica del negocio, y todo el tiempo que se invierte es recompensado con reducción de errores y menores costos.

No existe ninguna forma de demostrar que un sistema cumplirá con todos los requerimientos y que no presentará algún tipo de error bajo todas las condiciones posibles, por lo que cuando un sistema es validado se asume que el sistema se comportará adecuadamente dentro de las condiciones de prueba que en general son elegidas de manera

---

que sean representativas, por ejemplo, en el caso de sistemas ya existentes se busca el recopilar la información disponible acerca de pruebas realizadas anteriormente así como documentación en la cual se demuestre el correcto manejo y funcionamiento del sistema, mientras que en el caso de sistemas nuevos se debe establecer la forma en la cual se manejan sus desarrollos, todo esto mediante una auditoría.

Muchas veces los sistemas de cómputo fallan en los momentos menos oportunos y la falla tiene en la mayoría de los casos un origen simple, este tipo de problemas se evitan cuando el sistema ha sido validado, ya que es entonces cuando el sistema se conoce bien, y por lo tanto se sabe el comportamiento del mismo bajo situaciones tan simples o tan complejas como se han probado. Por otra parte, uno de los grandes beneficios que representa la validación de sistemas de cómputo es el prestigio que esta actividad proporciona para la empresa.

La validación es un proceso que brinda mejores sistemas de cómputo y debe ser considerado como una herramienta para lograr la calidad de los productos farmacéuticos elaborados.

---

## Capítulo 2. Aspectos Regulatorios

### Food and Drugs Administration (FDA)

En la regulación con la que se cuenta actualmente existen varias vertientes, dentro de las cuales encontramos la legislación relativa a los sistemas computarizados empleados para la fabricación o control de equipo radiológico o médico, cuyos principios pueden ser aplicados a la Validación de Sistemas de Cómputo dentro de la industria farmacéutica.

Para este fin la FDA ha emitido recientemente una guía para la industria, acerca de la validación de sistemas computarizados empleados tanto en la fabricación, control y desarrollo de medicamentos, como en el campo de los equipos médicos. Dentro de esta guía se define a la validación de sistemas de cómputo como sigue:

*“es la confirmación por examinación y provisión de evidencia objetiva de que las especificaciones de un software reúnen las necesidades del usuario y de los usos a los cuales esté destinado, y que los requerimientos particulares implementados al software puedan ser consistentemente cumplidos”*

Esta definición de validación de sistemas de cómputo está muy relacionada con la definición tradicional de validación, ya que ambas tienen como finalidad establecer que las actividades de validación son una parte importante para asegurar que los requerimientos de calidad serán cumplidos y por lo tanto proporcionarán un producto de calidad o bien un sistema que proporcionará resultados confiables y repetibles. Es importante mencionar que la guía emitida por la FDA está armonizada con las normas ISO (Internacional

---

Standarization Organization) referentes a la verificación y validación de sistemas de cómputo.

La guía de la FDA toma en cuenta que el desarrollo del software es una parte importante del diseño del sistema y que por lo tanto se debe contar con documentación acerca del ciclo de vida del mismo, incluyendo toda la documentación y la metodología empleada para llegar hasta el producto final.

Dentro del ciclo de vida del sistema encontramos que se debe tener como parte del mismo las siguientes las actividades:

- Planeación de Calidad
- Definición de requerimientos del sistema
- Especificación de requerimientos del software detallados
- Especificaciones de diseño de software
- Construcción y codificación
- Prueba
- Instalación

- 
- Operación y soporte
  - Mantenimiento
  - Retiro

Cada una de estas actividades requieren de una verificación constante ya que de estas dependerá en gran parte el cumplimiento con las especificaciones y requerimientos del usuario que al final será el gran afectado o beneficiado según sea el caso.

Las ventajas que ofrece el validar el software son muchas; entre las cuales se puede mencionar la reducción en tiempos muertos por problemas sencillos, eliminación de la necesidad de cambios posteriores a la implementación del sistema, reconocimiento de errores en la programación o codificación, etc.

La FDA recomienda además mediante esta guía que la cantidad de evidencias necesarias para considerar que un sistema está validado, dependerá directamente de la complejidad del mismo así como del riesgo que represente su uso.

Por otro lado existe también regulación referente al uso de firmas y registros electrónicos los cuales aplican a la industria farmacéutica siempre y cuando se empleen alguno de estos elementos; para ellos la FDA ha emitido como parte del CFR 21, la parte 11, la cual trata de los requerimientos necesarios para que los registros y firmas electrónicos sean considerados

---

como equivalentes a los registros en papel y firmas manuscritas, por lo que es de gran importancia esta regulación.

Como precedente tenemos que el CFR 21 parte 11 se emitió en el año 1997 y fue establecido como un requerimiento legal para la industria farmacéutica. Regula todos los sistemas computarizados y artículos electrónicos usados para la manipulación, recolección, almacenamiento y reporte de datos, que además cuenten con seguridad de acceso y los denominados “audit trails”, los cuales son registros del sistema donde se hace mención de la persona que haya ingresado al sistema, así como las actividades realizadas dentro del mismo, es decir, sería el equivalente a una bitácora de uso del sistema.

Dentro de las políticas internas de la empresa se considera el cumplimiento con el CFR 21 parte 11 desde 1998, es decir, un año después de la emisión de la misma. La principal problemática que presenta en la actualidad es la interpretación que se le está dando a esta regulación, por lo que se encuentra en un proceso de discusión entre la FDA y la industria, la discusión incluye a los sistemas “heredados” que no cumplen esta regulación cuya actualización o reemplazo puede ser costosa así como muy tardada.

El CFR 21 parte 11 aplica a una gran cantidad de sistemas que afectan GxP, estos sistemas pueden ser divididos en cuatro grupos:

- Sistemas de IT
- Equipo o sistemas de procesamiento de laboratorio

- 
- Sistemas de automatización de producción
  
  - Sistemas de oficina

Cabe mencionar que la FDA es la única agencia en el mundo que al realizar auditorías registra sus “hallazgos” ( observaciones registradas correspondientes a fallas o deficiencias en el campo de la validación) los cuales se pueden consultar en su página de internet y se conocen como “483’s”. También se incluyen los hallazgos que abarcan CFR 21 parte 11, se puede advertir una cantidad creciente de observaciones sobre este aspecto, a pesar de que es un tema de reciente incorporación, este tipo de hallazgos son conocidos como “Warning Letters”. Aproximadamente el 10% de las “483’s” (formas originales de la FDA donde son reportados los hallazgos de visitas por parte de dicha agencia) y el 5% de las “warning letters” entre 1993 y 1995 fueron relacionadas con sistemas de cómputo, siendo las áreas más afectadas las siguientes:

- Laboratorios de Control de calidad. Debidas principalmente a cromatografía, análisis de datos, bases de datos y robótica.
  
- Controles en proceso para la fabricación de materias primas. Los principales puntos detectados fueron relacionados con validación de PLC’s (Controlador lógico programable) ya que estos requieren una mayor complejidad de evaluación que los sistemas no automatizados o tradicionales.
  
- Control de garantía de producto y liberación.

---

Otro punto con respecto a la FDA es el que sus expectativas de calidad evolucionan constantemente, por ejemplo, en 1996 la FDA no exigía la validación de sistemas de cómputo como parte de una auditoría, sin embargo en el 2001 establece que todos los sistemas críticos deben estar validados, así como las pruebas realizadas deben ser más estrictas llevando al sistema a condiciones de estrés tales que puedan comprobar que su funcionamiento será confiable ante cualquier tipo de condiciones.

Si bien es cierto que la validación de sistemas de cómputo es solo uno de los tópicos que un inspector de FDA tendrá en cuenta durante una auditoría, no es conveniente la existencia de sistemas que no cumplan con la regulación actual. La diferencia entre una observación “483” y una “Warning letter” puede ser el contar con un plan de acción para el caso de sistemas heredados. Muchas veces las inspecciones de FDA no van dirigidas hacia los sistemas de cómputos empleados en una empresa, sin embargo; durante las inspecciones al pedir documentación los auditores encuentran puntos, los cuales les llevan finalmente a sistemas de cómputo no validados o que no cumplen con el CFR 21 parte 11. Estos son algunos de los motivos por los cuales la industria farmacéutica en la actualidad no puede implementar un sistema de cómputo sin antes haberlo validado y comprobado su cumplimiento con el CFR 21 parte 11 así como con cualquier otra regulación vigente a nivel local. El tema de CFR 21 parte 11 se trata a fondo en un capítulo correspondiente al mismo del presente trabajo.



---

## **Otras agencias regulatorias con interés en la validación de sistemas de cómputo**

Entre las grandes agencias regulatorias, además de la FDA de Estados Unidos, las cuales tienen interés en la validación de sistemas de cómputo encontramos a las siguientes, sin que esto implique que sean las únicas.

- MCA de Reino Unido
- TGA de Australia
- IKS /RFS de Suiza
- Autoridades regulatorias de Japón
- ICH (organización internacional)

En lo correspondiente a México, aún no se tiene ninguna propuesta con el fin de regular los sistemas de cómputo empleados en la fabricación, control o desarrollo de medicamentos, sin embargo es una necesidad que urge cubrir para poder competir con un mercado tan fuerte como el de Estados Unidos.

---

## **Capítulo 3. Logística del Proceso**

Para el desarrollo adecuado del proceso de validaciones es importante contar con la documentación necesaria dentro de la cual se definan los objetivos y las responsabilidades de cada uno de los involucrados en el proceso, es decir; se deberán designar las labores de cada uno de ellos, así como la descripción del problema que se pretende resolver.

Por otra parte, la planeación del proceso es determinante, por lo que es necesario el desarrollar un programa en el cual se establezcan las fechas límites para la entrega de documentación.

El establecimiento de la logística del proceso se debe llevar a cabo empleando metodologías establecidas y probadas, las cuales se ajusten a la dinámica de la empresa así como a las características de los departamentos involucrados. Esta metodología se debe asentar desde un principio con lo que se evitará el caer en pérdida de documentación o en retrocesos en el proceso.

### **Asignación de responsabilidades**

El responsable de un sistema de cómputo deberá ser una persona con experiencia en el uso del sistema que posea un alto conocimiento acerca del mismo, así como la jerarquía necesaria para poder monitorear y en su momento proponer cambios en el mismo con el fin de mejorar en el aspecto de desempeño y de cumplimiento con los requerimientos tanto del usuario como de las autoridades sanitarias. El responsable de sistema debe conocer las

---

obligaciones que representa el uso del sistema así como las responsabilidades de otros departamentos hacia el sistema (por ejemplo, IT como soporte).

---

## **Capítulo 4. Regulación Internacional**

En México la autoridad regulatoria es la Secretaría de Salud, la cual hasta el momento no ha proporcionado indicaciones acerca de alguna regulación con respecto a la Validación de Sistemas de Cómputo, por lo que las empresas se están rigiendo en base a la regulación internacional existente ya que muchas de ellas son firmas transnacionales, las cuales exportan o bien tienen planes de exportar a Estados Unidos, y como parte de los requisitos para llevarlo a cabo se encuentra la Validación de este tipo de sistemas.

En lo que respecta a Estados Unidos, la autoridad regulatoria es la FDA. La primera guía para la industria en el campo de la validación de sistemas de cómputo fue emitida inicialmente como propuesta en 1997, y no fue hasta principios del año 2002 que fue emitida oficialmente, aunque cabe mencionar que sólo se tratan de recomendaciones. Es importante que la industria las tome en cuenta para el desarrollo o implementación de nuevos sistemas de cómputo que afecten directa o indirectamente a las buenas prácticas, tanto de fabricación como de laboratorio.

---

## **CFR 21 Parte 11. Registros y Firmas Electrónicas.**

El CFR (Code of Federal Regulation) contiene una serie de lineamientos a seguir por parte de la industria, en el caso de la industria farmacéutica, en su parte 11 trata directamente lo relacionado a las firmas y registros electrónicos, dirigiéndose principalmente a las características y los requerimientos de este código para poder considerar que una firma o un registro electrónico es equivalente a una firma manuscrita, o bien a un registro en papel.

Aparentemente el uso de firmas y registros electrónicos no tienen una influencia muy clara sobre la calidad de los productos, sin embargo hay que considerar aspectos tales como el uso de equipo de producción y de laboratorio semi o automatizado junto con el cual deben existir registros de uso como bitácoras, no obstante siempre llevan consigo el factor de error humano, por lo cual es recomendable emplear firmas y registros electrónicos. Además dadas las crecientes necesidades de agilización de los procesos de papeleo así como de la eliminación de registros en papel, los registros electrónicos representan una alternativa para la optimización de los procesos de autorización, almacenamiento y fácil acceso a historiales de calidad de los productos.

La FDA se ha preparado educando y entrenado a su personal de auditoría en estos temas, en su momento no fue obligatorio el cumplir con esta regulación, sin embargo ahora toda aquella empresa dentro del ramo farmacéutico que cuenta con sistemas en los cuales apliquen las firmas electrónicas o registros debe cumplir con ella.

---

La regla aplica a todos los sistemas computarizados que afecten a las GxP's, los cuales modifiquen, almacenen o transfieran registros requeridos por cualquier regulación tocando tópicos tales como:

- Seguridad
- Validación
- Audit trails los cuales deben ser generados por computadora, y adicionalmente deben contar con el registro del momento en el que fueron elaborados.
- Controles y/ o procedimientos los cuales aseguren la autenticidad, integridad y confidencialidad de datos.
- Procedimientos y controles los cuales aseguren que el firmante no pueda desconocer como genuino un registro firmado.
- Etc.

Cada empresa que cuente con sistemas afectados por esta regulación, debe elaborar su propia interpretación, la cual suele ser un proceso largo y complicado, ya que cada compañía cuenta con sus propias políticas y estándares de calidad, en el caso de ésta empresa la interpretación de esta norma se dio en el año 2000.

Al aplicar el CFR 21 parte 11 en algunos sistemas heredados, es necesario su reemplazo absoluto, lo cual implica una muy fuerte inversión, aunque en algunos casos sólo es necesario el actualizar alguna parte del sistema, la inversión necesaria para el cumplimiento con esta norma es muy alta y dependiendo de la interpretación que se le dé a la misma

---

puede ser mayor o menor el costo, es por esto que la interpretación del CFR 21 parte 11 es discutida por ambas partes, FDA e industria.

El alcance que tiene el CFR 21 parte 11 es muy amplio ya que abarca cuatro grandes grupos:

- Sistemas de IT
- Sistemas de proceso en laboratorio
- Sistemas de automatización de procesos de producción
- Sistemas de oficina

Para poder cumplir con el CFR 21 parte 11 se debe llevar a cabo el proceso de implementación, dentro del cual se incluyen medidas de tipo administrativo tales como especificar cuales son los puntos débiles los cuales pudiesen ser motivo de acciones por parte de la FDA, para ello es necesario monitorear constantemente las 483's publicadas por la FDA, para así no repetir los errores de otras empresas.

Dentro de las medidas administrativas se deben considerar el eliminar puntos débiles en seguridad, cambiando o asignando niveles de acceso de acuerdo a las necesidades de los sistemas, así como la implementación de sistemas que ayuden a alcanzar un nivel de seguridad adecuado, todo esto habiendo realizado previamente un análisis de riesgos de los sistemas involucrados.

---

Por otro lado, en lo que respecta a los equipos “heredados”, existen varias opciones que van desde la actualización de estos, hasta el eventual reemplazo como medida extrema. Al igual que con las medidas administrativas todas estas acciones deben ser conducidas habiendo realizado previamente el análisis de riesgos correspondiente.

En el caso de que las acciones correctivas involucren el reemplazo del sistema, es importante el contar con herramientas adecuadas para la evaluación de los proveedores, esta herramienta puede ser un plan de auditoría bien establecido, en el cual se incluyan los aspectos claves para el cumplimiento con CFR 21 parte 11.

### **Plan de Implementación.**

En la empresa se ha establecido un plan de implementación basado en las políticas internas así como en las recomendaciones hechas por la FDA al respecto. Este plan contempla como paso inicial el análisis de riesgo de los sistemas a los cuales aplique esta norma, posteriormente se realiza una evaluación de los resultados obtenidos y basándose en esta evaluación se elabora un plan de remediación dentro del cual se involucra a los proveedores de manera que estos puedan mejorar sus aplicaciones o sistemas, también incluyen departamentos tales como ingeniería, aseguramiento de la calidad y por supuesto a informática como parte integral, para así analizar los costos que tendría la aplicación de dicho plan así como la planeación de implementación, elaborando procedimientos en los cuales se comprometa a los usuarios a participar en forma activa.



Dentro del análisis de resultados deben considerarse las políticas internas y en su caso es posible realizar adecuaciones a las recomendaciones de la FDA.

Como fase final del plan de implementación se debe establecer el ciclo de vida del proyecto de manera que sean definidas las responsabilidades de cada uno de los involucrados, previa negociación.

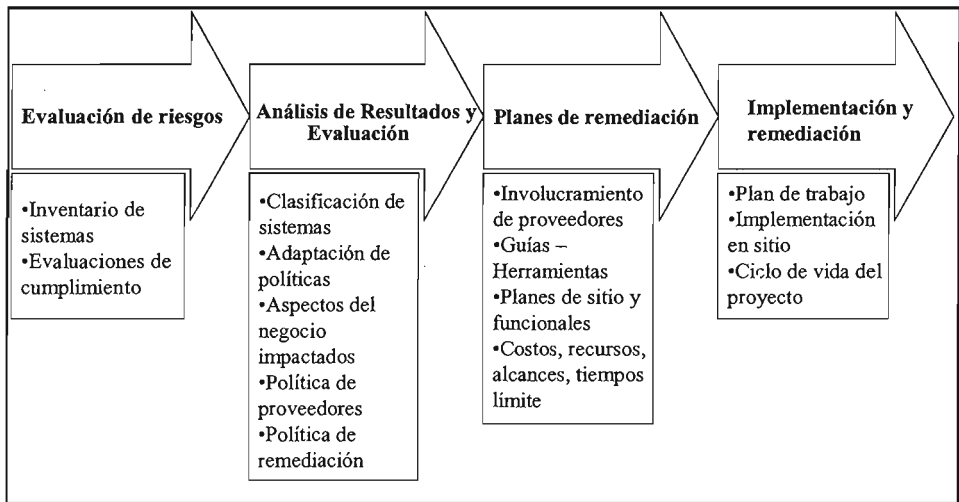


Figura 4. Plan de implementación

---

## **Capítulo 4. Evaluación de cumplimiento con CFR 21 parte 11**

Dentro de las herramientas que se han desarrollado en la empresa, se encuentran una serie de cuestionamientos dentro de los cuales se incluyen puntos clave como son inicialmente el almacenamiento de datos y generación de registros electrónicos así como el uso de firmas electrónicas, cada una de las preguntas incluidas es ponderada de manera que el sistema es evaluado con respecto a CFR 21 parte 11, este cuestionario es útil no sólo para sistemas en proceso de sustitución sino también para sistemas que se tenga contemplado adquirir. El incumplimiento con alguno de los puntos de esta evaluación impactaría directamente en la adquisición del sistema, pudiendo ser rechazada la compra por no cumplir con los requerimientos de calidad establecidos por la casa matriz.

Dentro de la política de calidad de la empresa existe un módulo dedicado exclusivamente al uso de firmas y registros electrónicos, esta política surge como respuesta a la existencia de una norma referente a este tema por parte de la FDA y debido a que la calidad es una parte medular de la empresa, es que se decide el regular internamente este aspecto.

### **Beneficios de las Prácticas Electrónicas de Trabajo.**

Algunas de las grandes ventajas que representa el trabajar con registros y firmas electrónicas son los siguientes:

- Transferencia de datos y documentos para revisión y aprobación de manera más rápida. La revisión y autorización de documentación puede ser hecha mediante

---

sistemas de correo electrónico, por lo que la persona que autoriza no necesariamente debe estar físicamente en las instalaciones.

- Ideal en la implementación de nuevos sistemas. La implementación de nuevos sistemas se debe realizar teniendo en cuenta los requerimientos del CFR 21 parte 11, con lo que se puede eliminar los registros en papel y agilizar los procedimientos de revisión – autorización.
- Mejora en la eficiencia. Al no tener que estar moviendo documentos para su revisión y posterior autorización, además un usuario puede revisar y autorizar en el mismo lugar información y posteriormente pasarlos al siguiente nivel rápidamente.
- Menor duplicación de trabajo. En la lista de distribución del documento se establecen claramente los usuarios a los cuales se les debe hacer llegar la información así como la secuencia de firmas, por lo que no existe la posibilidad de duplicación de documentación.
- Eliminación de grandes cantidades de documentos impresos. Al implementar los registros electrónicos es casi automática la eliminación de los registros en papel, a menos que las agencias regulatorias exijan una copia impresa adicional.
- Registros consistentes. Los registros pueden ser enlazados directamente con los datos o documentos de laboratorio o producción para referencia, por ejemplo la liberación de un lote de producto puede incluir el reporte final de laboratorio

---

enlazado con los cromatogramas, o bien se puede anexar además todas las condiciones empleadas durante la fabricación.

- Incluir a los usuarios y aseguramiento de la calidad en el flujo de trabajo. Los datos pueden ser enviados secuencialmente a los diferentes niveles de revisión y autorización.
- Definición y reforzamiento de la seguridad de acceso y privilegios. Mediante la aplicación del CFR 21 parte 11 también se debe reforzar esta parte para lograr un total cumplimiento.
- Reforzamiento de las secuencias lógicas de operación así como de los flujos de trabajo.

Otra de las ventajas que se tienen al trabajar con firmas y registros electrónicos es la agilización de los procesos de papeleo, sin embargo hay que considerar todo el trabajo previo así como la inversión de tiempo y de recursos empleados, por lo que la mayor desventaja que presenta el trabajar con este tipo de firmas y registros es el costo; aunque este puede ser fácilmente compensado con las ventajas que su uso representa.

---

## Seguridad

Como medida administrativa inicial se debe asegurar la existencia de procedimientos bien definidos acerca del acceso y restricciones a los diferentes niveles de acceso, se debe contemplar también que las contraseñas tengan una caducidad definida (por ejemplo cada 3 meses) y que existan mecanismos que aseguren que una vez que ha terminado la vigencia de una contraseña esta no pueda ser usada simultáneamente. En el caso de existencia de signos para firmar deben ser probados también.

Los procedimientos deben ser implementados detallando claramente los controles para la seguridad de firmas. Dichos procedimientos deben ser aplicados para la definición de estándares de identificación de usuario (ID's) y contraseñas, para el manejo de estas identificaciones (vigencia de contraseñas, aseguramiento de cambio periódico y confidencialidad de las mismas), control y mantenimiento de privilegios de los mismos (entendiendo por privilegios las capacidades y restricciones característicos del tipo de acceso), y para la adición de usuarios.

En caso de que el sistema no cumpla con el manejo de contraseñas y niveles de acceso múltiples, deben ser implementados procedimientos para documentar manualmente el uso del sistema como puede ser el uso de bitácoras en las cuales se especifique el uso que se le dio al sistema, así como cualquier cambio que se haya realizado en el mismo.

---

Dentro del manejo de contraseñas se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- Complejidad de contraseñas. No debe ser difíciles de recordar.
- La contraseña no debe ser sencilla de adivinar .
- Asegurar la inclusión de caracteres alfa numéricos dentro de las contraseñas.
- Las contraseñas deben ser confidenciales.
- Las contraseñas deben ser cambiadas periódicamente
- El sistema debe controlar el número de intentos de acceso no exitosos.

Si el sistema no cuenta con bloqueo automático de usuarios después de un tiempo predefinido, deben ser implementados procedimientos en los cuales se establezca que los usuarios deben bloquear su equipo una vez que dejan el área. Este aspecto afecta directamente a la seguridad en la información lo cual es crítico en una empresa, ya que se puede obtener información confidencial o bien puede ser modificada erróneamente por personal ajeno al sistema.

Los símbolos empleados en las firmas electrónicas deben ser únicos. En el caso de que un usuario ya no tenga acceso al sistema deben existir procedimientos que aseguren que ese

---

símbolo o serie de símbolos no podrán ser usados nuevamente a menos que un nuevo usuario sea dado de alta con dichos símbolos, habiendo codificado previamente al usuario.

### **Integridad de Datos**

Si el sistema permite la modificación de datos procesados, deben ser aplicadas medidas administrativas de manera que se asegure que los procedimientos y datos obtenidos del proceso sean archivados de manera adecuada una vez generados, con esto se asegura que la información no podrá ser modificada y que se encontrará disponible de manera rápida y confiable para consultas posteriores.

La situación ideal en un sistema es que éste no permita la modificación de los datos generados o bien que sólo puedan ser modificados por el usuario que cuente con un nivel de responsable del sistema (system manager) en el cual se pueda tener todas las opciones de configuración del sistema, este usuario tendría la responsabilidad de cualquier modificación posterior al registro generado.

---

## **Audit trails**

El concepto de “audit trails” se refiere a un registro con el cual un sistema cuenta y que contiene datos tales como fecha y hora de entrada y salida del sistema, usuario y la actividad realizada, este registro no deberá ser modificable y su función principal entonces será la de proporcionar la información necesaria acerca del uso del sistema y de las posibles modificaciones realizadas en el mismo. Los datos del “audit trail” deberán estar disponibles en cualquier momento de manera que puedan ser consultados siempre que sea necesario.

El papel del “audit trail” es muy amplio y puede ser desde simplemente mantener un control sobre el sistema y conocer las actividades de los usuarios, hasta la determinación de responsabilidades en el caso de un percance mayor, es por ello que ésta es una herramienta invaluable.

El “audit trail” dentro de un sistema es una parte primordial para el control de los sucesos del mismo, sin embargo en el caso de que el sistema no cuente con éste, se deben implementar procedimientos que aseguren la recolección de los datos de un “audit trail” de manera manual en papel, es decir puede implementarse el uso de una bitácora con los datos necesarios; usuario, hora de inicio y fin de sesión, actividades realizadas y comentarios.

Si el sistema cuenta con “audit trail”, pero permite que esta opción sea desactivada deben establecerse procedimientos en los cuales se especifique claramente que el “audit trail” no deberá ser desactivado por ningún motivo, en el caso de mantenimiento del sistema deberá especificarse de esta manera. Adicionalmente puede llevarse un registro escrito de los



---

mantenimientos que se realicen al sistema, incluyendo datos tales como el nombre del técnico, la empresa, fecha, hora y duración del mantenimiento.

El buen cumplimiento de las políticas con respecto a los “audit trails” en el caso de que sean escritos, dependerá de los usuarios, por lo que además deberán llevarse a cabo auditorías internas de manera que se determine el buen uso de la bitácoras.

Por otro lado el audit trail no debe ser visto como un “espía” de las actividades de los usuarios, sino como una medida para asegurar la integridad de la información, en nuestros días cada vez es mas fácil modificar datos electrónicos de manera accidental, por lo que es necesario que se tengan estas medidas para evitar que esto suceda.

Como ejemplo del contenido de un “audit trail” tenemos el caso de los sistemas de automatización de producción los cuales deben incluir al menos:

- Cambios en los procesos automatizados:
  - Edición de recibos (por ejemplo el cambio de los parámetros de recibo, cambio de secuencias, cambio de modo de operación, etc.)
  - Cambios en el reporte de lote
  - Cambios en la configuración de instrumentos (por ejemplo alarmas de límite, velocidades de trabajo, uso de un instrumento diferente)
  
- Manejo del sistema
  - Modificación de usuarios, grupos y tipos de usuarios.

- 
- Modificaciones a la funcionalidad del sistema
  - Registro de cambios

Los cambios no deben oscurecer o destruir los datos originales y deben ser rastreables mediante el audit trail. El sistema no debe permitir la alteración de datos primarios del proceso y la eliminación de datos debe ser autorizada solo después del adecuado almacenamiento de dicha información.

Una característica muy importante es que la información del audit trail no debe ser modificable por ningún usuario.

El audit trail puede ser parte del registro original o puede ser creado como una entidad separada que pueda ser lógicamente ligada a los datos de registro originales.

El sistema debe ser capaz de imprimir el audit trail en un formato tal que pueda ser leído e interpretado por el usuario, además la información debe estar disponible en formato electrónico que pueda ser provisto a las agencias regulatorias.

---

## **Control de Secuencia de Pasos**

El CFR 21 parte 11 establece la necesidad de que exista un control en la secuenciación de los pasos a realizar para la ejecución de una tarea por lo cual, un sistema adecuado debe soportar la ejecución lógica de secuencias, tales como:

- Inicialización / fase de estabilización
- Configuración / selección de parámetros clave
- Calibración / auto-calibración / mediciones de referencia
- Medición de muestras (ejecución del análisis)
- Adquisición de resultados y explotación de los mismos
- Pasos de espera, rutinas de “alto”

Además de lo anterior, si el sistema soporta la ejecución de secuencias lógicas o flujos de trabajo, por ejemplo ingreso de datos secuenciales, ejecución de tareas controladas donde el orden es crítico, procesamiento secuencial de datos, etc.; se debe asegurar que el ingreso de datos en este tipo de secuencias sea el adecuado, no permitiendo el arrojar un resultado o iniciar un proceso hasta que hayan sido capturados todos los datos o condiciones y forzando una secuencia de ingreso de los mismos en los casos que así lo requieran.

---

## Registros y Firmas Electrónicas

Las firmas y registros electrónicos son la parte medular del CFR21 parte 11, ya que son el objetivo de la regulación, esta es probablemente una de las partes más delicadas, ya que el acceso y autorización de los registros electrónicos mediante el uso de firmas electrónicas es un proceso que debe estar perfectamente controlado. Las firmas electrónicas debe estar controlada con respecto a la seguridad, por lo tanto deben ser únicas para cada usuario y no reasignables en el caso de la existencia de nuevos usuarios.

Una firma electrónica puede ser definida como:

*“Una firma electrónica es una compilación de datos de computadora de un símbolo o serie de símbolos ejecutados, adoptados, o autorizados por un individuo para ser legalmente equivalente a la firma manuscrita del individuo”*

Un registro electrónico debe contener la información asociada con la firma que claramente muestren la información siguiente:

- El nombre impreso del firmante
- La fecha y hora cuando la firma fue ejecutada

- 
- El significado o motivo asociado con la firma (tal como revisión, aprobación, responsabilidad, o autoría)

Las firmas electrónicas ejecutadas deben estar enlazadas a su registro electrónico respectivo para asegurar que la firma no puede ser ejecutada, copiada, o transferida de algún otro modo para falsificar un registro electrónico por medios ordinarios.

Donde sea necesario deberán ser resguardados los manuales de usuario y procedimientos para asegurar que la generación de copias electrónicas y la impresión de registros electrónicos sea realizada sólo por el personal autorizado.

Por otra parte, deben implementarse procedimientos manuales para recolectar las firmas manuscritas y ligarlas a los registros electrónicos especificando:

- Nombre del firmante
- Fecha y hora de firma
- Significado de la firma
- Referencia a la secuencia o paso del proceso al la cual aplica.

---

En aquellos sistemas donde las firmas no puedan ser registradas por el sistema, se deben implementar procedimientos para documentar la aprobación de cualquier dato / acción que requiera una firma.

Como ejemplo de lo que debe incluir un registro electrónico tenemos el caso de sistemas de automatización de fabricación los cuales deben incluir al menos:

- Recibos electrónicos
  
- Parámetros ajustables en los recibos
  
- Datos de condiciones (por ejemplo parámetros físicos tales como temperatura, presión, pH, velocidad, etc.)
  
- Datos del proceso actual (pesos, volúmenes)
  
- Secuencia de eventos, incluyendo:
  - Tiempo y fecha de inicio
  - Tiempo y fecha de finalización
  - Identificación del operador quien inició y/o detuvo la secuencia si no es controlado en el recibo.
  
- “Audit. trails” (incluyendo descripción de eventos, fecha y hora así como identificación del operador, etc) para:

- 
- Inicio / espera /alto / reinicio de programas
  - Cambio de cualquier parámetro
  - Apertura / cierres de actuadores
  - Ajuste de elementos manuales o automáticos
  - Simulación de señales de alimentación
  - Cualquier selección / elección / decisión que el operador tome en conexión con el sistema de automatización
  - Aviso de enterado del mensaje por parte del operador
  - Alarmas o mensajes de eventos

Existe como otra opción la posibilidad de aplicar firmas manuscritas a registros electrónicos, sin embargo deben estar claramente ligados el registro electrónico y la firma manuscrita a la cual se refiere el primero. Esta relación debe ser identificable y no debe ser abierta para interpretación (por ejemplo especificar claramente el nombre del firmante, para qué operación se está ejecutando la firma, así como especificar el día y la hora).

---

## **Remediación y actualización de sistemas.**

Los sistemas a ser actualizados o en su caso sustituidos deben estar incluidos dentro del plan de remediación, para ello debieron haber sido evaluados con respecto al cumplimiento con CFR 21 parte 11. En el caso de los sistemas en los cuales se realizará una mejora, se deben tomar en cuenta los siguientes aspectos:

- Seguridad. En lo que respecta a seguridad como ya se ha mencionado se debe evaluar primero si el problema de seguridad puede eliminarse mediante la implementación de medidas administrativas, en el caso de que esta posibilidad no pueda ser aplicada deben analizarse las posibilidades de actualizar el sistema o bien adicionar algún sistema extra para asegurar este aspecto.
- Registros electrónicos. En el caso de que las medidas administrativas no sean suficientes para asegurar que los registros electrónicos sean confiables, entonces se deberá proceder a la actualización o adecuación del sistema de manera física o bien mediante software especializado.
- “Audit Trails”. En este caso, la solución puede ser de tipo administrativo, sin embargo en caso de que sea necesario por políticas internas, se puede pensar como solución un software especializado el cual maneje y mantenga registros de los eventos del sistema.



- 
- Firmas Electrónicas. Las medidas administrativas rara vez solucionan problemas con las firmas electrónicas por lo que es necesario, en la mayoría de los casos, la sustitución del sistema, aunque puede ser actualizado para cumplir en la medida de lo posible.

Los registros electrónicos deben incluir los valores medidos o datos primarios (“Raw data”) así como la información para interpretar los datos electrónicos (más registros electrónicos o metadatos), por otra parte debe asegurar que todos los metadatos así como los archivos de datos sean salvados adecuadamente.

---

## **Capítulo 5. Aspectos Prácticos de la Validación de Sistemas de Cómputo**

### **Niveles de Validación de los sistemas de Cómputo**

Un número importante de productos farmacéuticos son fabricados bajo el control de sistemas de cómputo, dentro de éstos encontramos instrucciones de prueba y especificaciones y dependiendo del tamaño del sistema, pueden contener datos de control tales como formulaciones, tamaño de lote y procedimientos de muestreo y prueba automatizados, lo que hace que estos sistemas tengan una importancia crítica en los procesos de fabricación.

De acuerdo a los requerimientos de GxPs los sistemas que registren y/o almacenen información deben asegurar que todos los datos sean retenidos e incluso corregir el ingreso de información errónea y resultados anómalos, así como proveer al menos el mismo nivel de seguridad que el sistema manual al cual reemplazan, además de que para cumplir con los lineamientos de CFR 21 parte 11 estos sistemas deben encontrarse validados.

La aplicabilidad de las GxP's es para cualquier sistema que almacene datos de interés para estas prácticas, como son la información que habitualmente se registra en bitácoras de laboratorio, hojas de cálculo, registros de producción, etc., lo cual involucra entonces en los sistemas de cómputo a cualquier medio electrónico y cualquier aplicación de software mediante la cual se registren datos.

Con el fin de estar en la misma línea de las regulaciones de GxP's, es importante que los sistemas de cómputo los cuales controlen o manejen los pasos significativos en fabricación

---

y manejen actividades dentro del laboratorio realicen las funciones para las cuales fueron creados de manera precisa y confiable.

Los sistemas de cómputo presentan diversos niveles, los cuales van desde los más sencillos como un potenciómetro sin almacenamiento de datos, hasta un sistema de HPLC capaz de almacenar métodos de análisis o datos necesarios para la liberación de un producto o un sistema tipo BPCS (Business Planning & Control System), por esto es que los sistemas deben ser validados de acuerdo a su complejidad, es decir, un sistema sencillo debe presentar un nivel de validación bajo, con sólo la documentación necesaria para demostrar que funciona de acuerdo a lo especificado por el proveedor, mientras que por otro lado los sistemas más complejos deben presentar toda la documentación relacionada con el proceso de desarrollo así como con las pruebas realizadas al sistema en cada una de las fases de su ciclo de vida.

Es por ello que siempre surgen las preguntas: ¿cuánto es necesario para cada sistema?, o ¿qué tipo de sistema es grande?, o ¿cuál pequeño?, etc. Dado este tipo de dudas durante el proceso de validación es que se sugiere llevar a cabo un análisis de riesgos del sistema.

En resumen, la necesidad de validar los sistemas de automatización de laboratorio y fabricación tiene como propósito el llenar ciertos aspectos clave con el cumplimiento con GxP, como son:

- 
- Confirmar que un sistema de cómputo provee al menos el mismo nivel de integridad de datos que el sistema al cual está sustituyendo, evitando así la posibilidad de modificaciones posteriores.
  - Confirmar que el desempeño y adecuabilidad de los sistemas de cómputo los cuales controlan o monitorean operaciones relacionadas a procesos regulados se comporten de acuerdo a las especificaciones del mismo.
  - Asegurar mediante pruebas que el hardware o software producen salidas o resultados de manera específica y predecible para cualquier dato de entrada dado.
  - Asegurar que cada paso significativo de un proceso es realizado y documentado propiamente logrando así una trazabilidad conforme a las GxP's.
  - Asegurar que los datos críticos de entrada sea restringida y bajo el control de personal previamente asignado a dicha actividad.
  - Cumplir con las autoridades regulatorias.

---

## **Clasificación de Sistemas.**

Para llevar a cabo la clasificación de los sistemas de cómputo se deben llevar a cabo algunos pasos previos, como es el inventariado de los sistemas de cómputo con los que cuenta la empresa, y que afectan directa o indirectamente a las buenas prácticas de laboratorio, clínicas o de fabricación.

Los sistemas se clasifican en cuatro grupos:

- Sistemas de Laboratorio
- Sistemas de Automatización de Fabricación
- Sistemas de Oficina
- Sistemas de desarrollo interno (inhouse)

## **Inventario**

Para facilitar la validación de los sistemas de cómputo estos deben ser como primer paso inventariados, para dicho fin cada sistema puede ser identificado con un código, o bien como alternativa, si la empresa tiene un sistema de inventariado, se tiene la opción de emplear la codificación de inventario de la empresa.

---

Dentro del inventario se debe incluir cada uno de los sistemas con los cuales se cuenta, no debe ser excluido por ningún motivo alguno de ellos ya que es muy importante el saber con qué sistemas y de qué tipo son para así poder planear la logística de la validación de los mismos.

Como parte del inventario se debe incluir información clave que ayude a ubicar y describir al sistema, algunos de los puntos que se debe incluir son:

- Nombre del sistema
- Breve descripción de las funciones del sistema
- Código del sistema
- Propietario del sistema (o responsable del mismo)
- Estatus de validación
- Tipo de sistema (software o PLC)
- Nivel de cumplimiento con CFR 21 parte 11
- Ubicación física y lógica

- 
- Nivel en el plan de remediación, si aplica

El inventario puede llevarse mediante la realización de una base de datos de manera que pueda obtenerse la información de un sistema en el momento que se requiera, esta base de datos deberá ser validada también de manera que se pueda asegurar que es confiable.

### **Análisis de Riesgos**

El análisis de riesgos es una herramienta mediante la cual se pueden clasificar los sistemas de cómputo y por lo tanto es clave en el desarrollo de esta actividad.

Una vez que ya se ha realizado el levantamiento de sistemas de cómputo, se procede a realizar la evaluación de los riesgos implícitos a su uso, estos riesgos afectan principalmente:

- Buenas Prácticas de Fabricación
- Buenas Prácticas de Laboratorio
- Buenas Prácticas Clínicas
- Buenas Prácticas del Negocio (tipo económico)

---

Para determinar cuál de estas es afectada por el sistema se deben evaluar las características intrínsecas al sistema, la necesidad que se cumple con él, así como cualquier implicación que represente un mal uso o error del sistema.

Preferentemente debe desarrollarse un cuestionario o lista de verificación de manera que puedan ser cubiertos los principales puntos, como son el tipo de datos que maneja el sistema y qué tan críticos son tanto para la empresa de manera interna o para las autoridades de cualquier tipo, incluyendo las sanitarias.

Uno de los motivos principales por el que se deben clasificar los sistemas de acuerdo a un análisis de riesgos es porque las prioridades de validación deben concentrarse en sistemas con la mayor exposición, con mayor posibilidad de falla así como en aquello cuya falla represente las más serias consecuencias. Es decir, se deben evaluar los riesgos que representaría el no contar con el sistema y verificar si existen opciones adicionales de “emergencia” en caso de una situación tal que el sistema quedara imposibilitado de cumplir su objetivo. Como ejemplo podemos tomar la existencia de un sistema que registre la distribución de medicamentos, en caso de que el producto tuviese que ser retirado del mercado, es crítico el tiempo de respuesta; si el sistema no pudiese ser usado en el momento del retiro, hay que verificar si existen otras opciones para obtener esa información; este sistema sería crítico y si fallara se presentarían serias implicaciones legales. Para este tipo de sistemas si no existiera otra opción se deberá clasificar como crítico y por lo tanto darle prioridad a su validación y en su caso remediación con respecto a CFR 21 parte 11.



---

## Sistemas de Cómputo Sujetos a Validación

Los principales sistemas de laboratorio y fabricación a ser validados como ya se ha mencionado son aquellos que de manera directa o indirecta afecten a la buenas prácticas de laboratorio, fabricación y documentación.

A continuación se listan los principales sistemas, que dadas sus características son sujetos a validación:

- Sistemas Automatizados (incluyendo EPROMS <Erasable programmable read only memmory ó Memoria borrrable programable únicamente de lectura >)
- Sistemas de manejo de información de laboratorio (LIMS <Laboratory Information Management System ó sistemas de administración de información de laboratorio> )
- Instrumentos modulares con capacidad de procesamiento de datos, los cuales requieren validación adicionalmente a la adecuabilidad del sistema y estandarización en el momento de su uso. (Disolutores, Sistemas de cromatografía de líquidos de alta resolución, multicomponentes, espectrofotómetros controlados por computadora, etc.)
- Controladores lógicos programables, conocidos como PLC's los cuales controlen procesos regulados.

- 
- Bases de datos
  - Sistemas pequeños que procesen datos con relevancia con respecto a GxP's.
  - Sistemas de infraestructura para áreas reguladas, incluyendo sistemas empleados para controlar el acceso a áreas.
  - Instrumentos sencillos ( también conocidos como “standalone” o instrumentos aislados ) con capacidad de procesamiento de datos que requieren validación adicional a la calibración y/ o estandarización. (Espectrofotómetros de FT, balanzas electrónicas que realicen cálculos estadísticos, tituladores automáticos que calculen la concentración del titulante, sistemas de mezclado en gradiente para HPLC's, etc)
  - Sistemas de robótica aplicados a la automatización de procesos de fabricación o de laboratorio.

---

## **Validación de Sistemas de Cómputo Usados en Fabricación.**

Dentro de los sistemas de cómputo que se emplean en la fabricación de medicamentos se incluyen sistemas que contienen bases de datos, PLC's, software de registro y control, etc. Estos sistemas de cómputo generalmente son sistemas de control simples, por lo que tienen una menor probabilidad de presentar problemas tales que lleven a condiciones en las que la calidad, la pureza, identidad o seguridad del producto se vean comprometidas. Este es el motivo por el cual se sugiere tener dos enfoques basados en un análisis de riesgos, permitiendo de esta manera concentrarse en los sistemas que representen una mayor probabilidad de comprometer la calidad del producto.

Los sistemas dentro de esta categoría se clasifican en dos grupos de acuerdo a su nivel de riesgo, estas categorías son:

- Sistemas de Producción Tipo I.
  - Sistemas complejos o de alto riesgo los cuales impactan directamente a la calidad y seguridad de los productos, de acuerdo a un análisis de riesgo previamente realizado.
  - Este tipo de sistemas requieren una validación formal y completa, basado en los requerimientos mínimos establecidos por la regulación vigente.

- 
- **Sistemas de Producción Tipo II.**
    - Sistemas de menor complejidad, con un nivel de riesgo menor, identificado mediante las herramientas de evaluación correspondientes.
    - Sistemas de tipo sencillos y aislados (Stand-alone)
    - La clasificación de sistemas tipo II requiere de una justificación basada en los criterios de uso del mismo.

Para la clasificación de los sistemas se emplea una herramienta estadística, mediante la cual se ponderan los resultados obtenidos de una serie de cuestionamientos dirigidos a determinar los puntos débiles o que requieren de corrección o remediación del sistema. Este sistema arroja un valor numérico mediante el cual se establece si el sistema es de tipo I o II, de acuerdo a una escala previamente establecida.

### **Sistemas de automatización tipo I**

Como ya se ha mencionado, este tipo de sistemas pueden llegar a ser muy complejos y representan un riesgo considerable, por lo que deben ser validados de acuerdo a lo establecido principalmente por la FDA, esta agencia establece lineamientos mediante los cuales se deben evaluar los sistemas de cómputo.

Para la evaluación de este tipo de productos, se deben considerar los factores de riesgo y los factores de exposición. Ambos tipos de riesgo se presentan en la figura 3



Figura 3

La complejidad de la interfase de usuario es uno de los factores de exposición que presentan el mayor riesgo, entendiendo por interfase de usuario al conjunto de subsistemas y herramientas mediante los cuales el usuario interactúa con el sistema.

Para iniciar con la validación de un sistema de este tipo se debe preparar un protocolo el cual debe incluir puntos clave como son las autorizaciones correspondientes, una descripción del sistema, características técnicas del sistema, documentación previa requerida (procedimientos de uso, almacenamiento de datos, respaldo, recuperación de información vital, etc) y la metodología de prueba la cual debe considerar los puntos clave del sistema, es decir, los puntos sobre los cuales se pueden producir errores tales que puedan afectar la calidad o seguridad del producto involucrado, los enfoques que se le den a esta metodología pueden ser muy variados, sin embargo cualquiera que este sea se debe comprobar que el sistema es capaz de funcionar bajo las condiciones de uso normal, y

---

cuando sea posible incluir retos bajo condiciones de estrés al sistema. Además se deben establecer los criterios de aceptación para cada una de las pruebas.

Por otra parte una vez efectuada la evaluación se debe realizar el reporte correspondiente, en el cual se deben concentrar los datos obtenidos de la evaluación, éstos datos pueden ser respaldados con imágenes (fotografías, pantallas capturadas, etc.), los datos deben ser comparados con los criterios de aceptación establecidos en el protocolo y posteriormente se debe desarrollar una discusión de los resultados así como una conclusión en la que se determine bajo qué condiciones el sistema puede ser empleado de manera confiable así como cualquier observación adicional; también se deben incluir las acciones correctivas por parte del usuario o dueño del sistema, estas acciones correctivas deben contar con una fecha compromiso de manera que se le dé seguimiento.

### **Sistemas de automatización Tipo II**

Los sistemas de tipo II deben cumplir con ciertos requisitos de uso como son:

- El sistema no debe ser accesible ni enviar datos a través de redes LAN (Red de área local), WAN (Red de área amplia) ó modem (el acceso remoto es permitido siempre y cuando esté perfectamente controlado).
- El sistema no debe almacenar electrónicamente registros de producción para uso futuro.

- 
- El sistema no debe leer, escribir o verificar el etiquetado del producto.
  - El sistema no debe controlar o verificar las cantidades de materias primas destinadas a un producto.
  - El sistema no debe controlar o verificar la cantidad de producto en una forma farmacéutica.
  - El sistema no debe determinar la adecuabilidad de uso para una forma farmacéutica.
  - Fallas en el sistema no deberán comprometer de manera potencialmente indetectable la calidad o seguridad del producto.
  - El sistema debe ser monitoreado por un operador.

Los elementos requeridos para este tipo de sistemas son muy semejantes a los requeridos por los sistemas tipo I, estos requerimientos son:

- Requerimientos del usuario
- Especificaciones funcionales
- Especificaciones de diseño (si se cuenta con estas)
- La evaluación de riesgos realizada
- Plan de pruebas

- 
- Criterios de reevaluación
  - Procedimientos de administración del sistema
  - Calificación de instalación
  - Calificación de operación y /o desempeño.

Sin embargo para este tipo de sistemas se tienen algunas consideraciones, por ejemplo, no es requerida una auditoría al proveedor, las especificaciones de diseño son necesarias únicamente para trabajo prospectivo, las pruebas estructurales pueden ser llevadas a cabo de manera interna o bien por personal capacitado externo a la compañía. Este tipo de consideraciones son permitidas ya que este tipo de sistemas presenta un bajo nivel de riesgo así como de exposición.

### **Sistemas de Laboratorio**

Los sistemas empleados en el laboratorio, usualmente consisten de sistemas de control relativamente simples, y es por esta razón que su evaluación de riesgo se realiza de manera similar a los sistemas de automatización de fabricación.

Con fines de clasificación, los sistemas de laboratorio son divididos en tres grandes grupos que son Tipo I, II y III, cada uno de estos grupos presenta características especiales así como diferentes niveles de riesgo y factores de exposición.



---

## **Sistemas de laboratorio Tipo I.**

Los sistemas de laboratorio dentro de esta clasificación presentan las siguientes características:

- Sistemas de control y/o procesamiento de datos basados en una PC
- Sistemas enlazados por red a otros instrumentos , datos o bien sistemas de administración de datos de laboratorio (LIMS por sus siglas en inglés)
- Artefactos o instrumentos de medición que contengan un microprocesador o un controlador embebido el cual procese los datos primarios obtenidos.
- Instrumentos que almacenen datos electrónicos.

A continuación se listan algunos ejemplos de sistemas que se encuentran clasificados dentro de esta categoría:

- Controladores de procesos; robots de laboratorio
- Balances electrónicos que pueden realizar cálculos estadísticos
- Cualquier sistema que use una PC para controlar o procesar datos
- Espectrofotómetros que puedan realizar cálculos basados en absorbancias o concentraciones de estándares.

- 
- Integradores cromatográficos que puedan realizar cálculos estadísticos complejos.

Este tipo de sistemas dadas sus características, requieren de una validación total, es decir se debe contar con todas las especificaciones, procedimientos de operación, almacenamiento de datos, recuperación en caso de contingencia, etc., es decir, estos sistemas son generalmente complejos por lo que es necesario contar con toda la documentación relacionada.

### **Sistemas de Laboratorio Tipo II**

Los sistemas dentro de esta categoría deben cumplir con los siguientes criterios de uso:

- El software debe residir en una EPROM (Erasable Programmable Read-Only Memory, o memoria borrrable programable de sólo lectura)
- El sistema no debe ser accesible a través de una red tipo LAN, WAN o un modem, así como tampoco debe enviar datos a través de las mismas, a menos de que este tipo de sistemas sea validado como tipo I.
- El sistema no debe controlar independientemente subcomponentes electrónicos (por ejemplo bombas de HPLC)
- El sistema no debe manipular datos.

- 
- El sistema no debe almacenar electrónicamente registros (incluyendo curvas de calibración y estándares de referencia)
  - La falla del sistema no debe llevar a comprometer la calidad o seguridad del producto de manera potencialmente indetectable.
  - El sistema debe ser monitoreado por un operador.

Dentro de este tipo de sistemas se incluyen entonces aquellos sistemas que dadas sus características requieran de un analista u operador para poder realizar sus funciones adecuadamente y que en general no son tan complejos como los tipo I.

En este tipo de sistemas se pueden excluir algunos de los puntos de la validación, estos puntos pueden ser cuestiones del ciclo del vida del sistema, es decir, no requieren de una validación exhaustiva, las pruebas a realizar pueden ser de tipo límite, es decir comprobar el comportamiento del sistema ante situaciones que probablemente nunca se suscitarán.

### **Sistemas de Laboratorio Tipo III**

Los sistemas dentro de esta categoría deben presentar las características de uso que se mencionan a continuación:

- 
- El instrumento no debe ser accesible ni enviar información a través de una red tipo WAN, LAN o modem.
  - El sistema no debe estar en interfase con una computadora separada para control o procesamiento de datos.
  - El sistema no debe almacenar registros electrónicos (incluyendo estándares de referencia)
  - La falla del instrumento no debe llevar a comprometer la calidad o seguridad del producto de manera indetectable.
  - El instrumento debe contar con programa de verificación periódica para asegurar su funcionamiento adecuado.
  - El instrumento debe ser monitoreado por un operador.
  - Son instrumentos o componentes aislados (stand-alone) con un microprocesador que es capaz de realizar funciones muy limitadas y cuentan con sistemas alternativos para asegurar su funcionamiento.
  - Son instrumentos que no pueden procesar, transferir o manipular datos.

- 
- Estos instrumentos o artefactos pueden requerir de alguna prueba para demostrar que cuentan con un desempeño adecuado, por ejemplo calibración, estandarización, o adecuabilidad del sistema.

Para poder entender mejor esta clasificación, a continuación se presentan algunos ejemplos de este tipo de sistemas:

- Componentes de HPLC no controlados por o interfazados a una computadora (por ejemplo automuestreadores, bombas isocráticas, detectores que no procesan datos, etc.)
- Termómetros digitales, hornos con pantallas electrónicas u otros controles electrónicos
- Medidores de pH, relojes de control digitales, baños de disolución.
- Sistemas de balance electrónico no interfazado a otros sistemas.

Como se puede observar, este tipo de sistemas únicamente requieren contar con un programa bien establecido de mantenimiento, calibración, etc así como con un registro físico de uso para así mantener un control sobre él. No requieren de una validación formal, y únicamente requerirán pruebas documentadas de que las mediciones o datos que se obtienen de ellos son confiables.

---

## Capítulo 6. Descripción de Actividades.

Como integrante del equipo de Validación de Sistemas de Cómputo (CSV) se desarrollan varias actividades entre las cuales se obtiene información referente a la validación de sistemas de cómputo así como a la implementación de registros y firmas electrónicas. Las fuentes consultadas son revistas<sup>1-14</sup>, libros<sup>26,27</sup> y principalmente internet<sup>24,25</sup>. Se hace una revisión sobre artículos<sup>1-14</sup> y avisos por parte de la FDA<sup>24</sup> así como de la regulación<sup>15,16</sup> (normas) vigente y anterior que afecta de manera directa o indirecta las funciones de los sistemas de cómputo y documentos emitidos por agencias u otras organizaciones<sup>17-23</sup>.

### Inventario

La primera fase consiste entonces en reunir la información y elaborar un plan de trabajo, el cual se inicia con la creación de un inventario de todos los sistemas con los que cuenta la empresa, incluyendo información clave (nombre del dueño o responsable del sistema, descripción del sistema, uso, etc).

Se emplean etiquetas mediante las cuales se asigna un número de inventario de validación de sistemas de cómputo, con estas etiquetas se identifica si un sistema se encuentra incluido en el inventario previo o no, en el caso de equipos de automatización de producción y algunos de laboratorio la etiqueta se adhiere a la parte externa del mismo, sin embargo en el caso de que el sistema utilice una computadora, la etiqueta se adhiere al exterior del CPU, ya que ésta es la parte que menos cambios presenta.

---

En esta etapa inicial no se considera una clasificación permanente, ya que primero se deben conocer los sistemas, los cuales se clasifican en tres grandes categorías:

- Sistemas de laboratorios (cromatógrafos de líquidos, gases, espectrofotómetros, etc.)
- Sistemas de Producción (sistemas de inventario, controladores lógicos programables o PLC's, sistemas de monitoreo ambiental, etc), y
- Otros sistemas (software comercial o programado bajo especificaciones, sistemas de tipo médico, etc)

Una vez que los sistemas se conocen superficialmente se les asigna el número de inventario o código de manera secuencial, cada uno de los sistemas se trata como un caso particular, a excepción de los sistemas que presentan las mismas características a los cuales se les asigna un número individual pero para fines de evaluación de riesgos se evalúan de igual manera con lo que se logra un ahorro significativo en tiempo, un ejemplo clásico de este tipo de sistemas son los cromatógrafos de líquidos, muchos de los cuales son de la misma marca, modelo y características así como la misma versión de software que emplean.

El inventario contiene aproximadamente 500 sistemas, dentro de los cuales se incluyen a sistemas en uso activo así como otros considerados “fuera de uso” o “baja”. Este inventario continua actualizándose de manera permanente para dar cuenta de los sistemas de nueva adquisición y los obsoletos.

---

Cada uno de los sistemas debe contar con una carta de análisis de riesgo, la cual debe ser llenada por parte del personal de Validación de Sistemas de Cómputo (CSV), esta carta incluye preguntas dirigidas a detectar el tipo de riesgo que representa el uso o pérdida del sistema durante algún evento en el cual el funcionamiento o confiabilidad del sistema se pudieran ver afectados. Los tipos de riesgo que un sistema puede presentar según esta clasificación pueden ser de tipo legal, económico, o sobre la calidad del producto; todas las categorías son consideradas igualmente importantes, además un sistema puede afectar más de una categoría a la vez lo cual le da prioridad a su validación o revalidación.

Una vez inventariados los sistemas, se procede a clasificarlos utilizando otros criterios, para lo cual se empleó una hoja de cálculo en la que se incluyen preguntas orientadas a determinar los puntos “débiles” del sistema para así poder desarrollar el plan de pruebas dirigido a realizar esta clasificación.

En lo que respecta a el cumplimiento con CFR 21 parte 11, también se desarrolla una hoja de cálculo, en la cual se determina si un sistema satisface o no esta norma, simplemente al contestar una serie de preguntas dirigidas al cumplimiento con los puntos primordiales de esta regulación. La hoja se divide en tres partes: la primera acerca de aplicabilidad al sistema de CFR 21 parte 11, la segunda dirigida al cumplimiento de registros electrónicos, y por último una parte dedicada a determinar el cumplimiento con los requerimientos para firmas electrónicas.



---

## **Validación de los sistemas inventariados**

Una vez que los sistemas se clasifican y se determina su cumplimiento con CFR 21 parte 11, se procede a la planeación de las validaciones y evaluaciones de los sistemas inventariados, teniendo como prioridad aquellos sistemas que pudieran afectar de manera considerable la calidad y seguridad de los productos. Dentro de este programa de actividades se incluyen sistemas de automatización de fabricación de tipo I y II, así como sistemas de laboratorio de los tres tipos.

El primer paso consiste en obtener los manuales y documentación del sistema a validar, para su revisión. Posteriormente se procede a conocer los errores o fallas más frecuentes, entrevistando a los usuarios así como al responsable del sistema.

Con esta información se procede a elaborar el protocolo correspondiente a la validación, en el caso de que el sistema sea nuevo, se realiza una calificación de instalación dentro de la cual se evalúan cuestiones de especificaciones y requerimientos mínimos del hardware y del software, todo esto se evalúa empleando listas de verificación, elaboradas por el departamento de validación de sistemas de cómputo.

Una vez que se tiene la información relacionada a la calificación de instalación, se procede a la elaboración del protocolo de calificación de operación y desempeño, en algunas ocasiones es posible elaborar estos protocolos por separado, sin embargo generalmente es muy difícil hacerlo, ya que la parte correspondiente al desempeño generalmente incluye partes operativas y no es posible delimitar lo que corresponde a cada tipo de evaluación.

---

Dentro del protocolo de calificación de operación y desempeño se describe el plan de prueba para la evaluación de las funciones y /o características de las respuestas o resultados obtenidos del mismo. En general se busca realizar pruebas que no pongan en riesgo la integridad del sistema y cuando es posible se somete a condiciones de estrés para así documentar su comportamiento ante situaciones extremas, además se debe incluir la documentación requerida para la liberación del sistema y la parte de cumplimiento con CFR 21 parte 11.

Posteriormente se obtienen las firmas de autorización, dentro de las cuales deben estar incluidas las del responsable de validación de sistemas de cómputo, el autor del protocolo y el responsable del sistema.

Con el protocolo ya autorizado se procede a la ejecución del plan de pruebas así como a la verificación de la documentación requerida, los datos o resultados obtenidos del plan de prueba se registran en un reporte, este documento incluye los resultados y observaciones realizadas durante la calificación del sistema, se incluye además la discusión de los mismos y basada en ésta se emite una conclusión, dentro de la cual se determina si el sistema es aprobado o no.

En algunas ocasiones dada la naturaleza de ciertos sistemas se emite una aprobación condicionada cuando no se cumple con alguno de los criterios de aceptación, estableciéndose una fecha compromiso por el responsable del sistema para dar

---

cumplimiento con dicha parte, en caso contrario el sistema es cuarentenado hasta que los puntos pendientes de la evaluación sean cumplidos satisfactoriamente.

### **Asesoría.**

Debido al gran dinamismo de la industria farmacéutica, siempre hay cambios en los sistemas, por lo que como parte de las actividades del equipo de CSV se asesora a los responsables de sistemas en la adquisición y actualización de los sistemas existentes, de esta manera se puede evitar la inclusión de sistemas que no cumplan con los requerimientos mínimos y que por lo tanto al paso del tiempo representarían un problema. Estas asesorías consisten en evaluar el sistema con respecto al cumplimiento con CFR 21 parte 11, así como coordinar las actividades de validación una vez que estos son aceptados.

Se establece como norma que una vez que un departamento desee adquirir un sistema de cómputo ya sea un software o bien un sistema sobre el cual Validación de sistemas de cómputo tenga interés, se deben analizar diferentes propuestas para el mismo, es decir, se debe tratar con al menos tres proveedores diferentes los cuales presenten su oferta, ésta debe incluir las características del sistema (adaptabilidad, personalización, etc), además de contar con la cotización de instalación; dentro de ella es necesario analizar si se incluye el costo por la validación del mismo, además dentro de los requerimientos se puede establecer la emisión de un certificado de validación que ampare que el sistema es confiable y que le han sido aplicadas pruebas tales que lo demuestren. A los proveedores se les solicita que llenen un cuestionario impreso o bien una hoja de Excel que contenga preguntas dirigidas al cumplimiento con CFR 21 parte 11, una vez que han llenado este cuestionario se procede a

---

vaciar los datos en la hoja de Excel la cual contiene las fórmulas necesarias para realizar los cálculos y determinar si el sistema cumple o no con lo establecido por el CFR 21 parte 11, esta hoja de cálculo como ya se ha mencionada es proporcionada por la casa matriz con el fin de evaluar el cumplimiento de esta reglamentación.

Una vez que se tienen los resultados de los proveedores, se toma la decisión junto con el futuro responsable del sistema sobre los aspectos de la realización de la calificación de instalación, operación y desempeño del sistema. Se debe designar un responsable de dichas evaluaciones de manera interna y elegir el personal que apoyará dichas actividades en el caso de que sean realizadas por el proveedor o un agente externo, también se selecciona al encargado del proyecto para la implementación del sistema; además se deben determinar las fases de que constará el proyecto y los tiempos límites para que cada una de ellas se realice.

En lo que respecta a las actividades de Validación de Sistemas de Cómputo, estas son principalmente:

- La realización del análisis de riesgo que representaría el usar el sistema de manera habitual, y así determinar el nivel de validación que se deberá emplear.
- Cuando sea necesario asesorar a los involucrados en cuestiones referentes a la regulación vigente; esta asesoría se dirige principalmente hacia las políticas internas así como al CFR 21 parte 11, en caso de que el sistema involucre el uso de firmas electrónicas o bien la generación de registros electrónicos.

- 
- Coordinar la realización de los protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño, sean estos elaborados por el proveedor o bien de manera interna por parte de Validación de Sistemas de Cómputo. En el caso de que sean realizados por el proveedor o una persona externa, Validación de Sistemas de Cómputo deberá verificar que el contenido de los protocolos y reportes de calificación de instalación, operación y desempeño cumplan con lo establecido en la política interna referente a la validación de sistemas de cómputo.
  - Coordinar junto con el departamento responsable del sistema la ejecución de los protocolos elaborados, de manera que no interfieran significativamente con las actividades diarias del área.
  - Distribuir los reportes generados entre los responsables de la autorización, de manera que estén enterados de los resultados de las evaluaciones.
  - En el caso de que el sistema no cumpla con alguna de las pruebas o con los requerimientos del usuario, el proveedor debe responsabilizarse y encontrar junto con el responsable del sistema, apoyados por Validación de sistemas de Cómputo, una solución tal que dicha desviación quede resuelta antes de que el sistema se encuentre en funcionamiento cotidiano.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

- 
- Asesorar al usuario final para la elaboración de los procedimientos necesarios para la operación del mismo, se deben incluir los siguientes procedimientos:

- Operación
- Mantenimiento
- Almacenaje de información generada por el sistema.
- Respaldo de información vital del sistema.
- Recuperación de información vital del sistema en caso de una situación catastrófica.

Esta información se deberá encontrar disponible en la ubicación física del sistema.

Otra de las actividades clave dentro de la Validación de Sistemas de Cómputo es el apoyo a otras áreas en las cuales se emplean sistemas de cómputo previamente validados en particular cuando se realiza la revalidación del sistema una vez que ha vencido el plazo de vigencia de la validación inicial, así como en el caso de que el sistema haya sufrido un cambio, sobre el cual se determinará si amerita una recalificación total o parcial, dependiendo de los aspectos que afecte el cambio realizado, habiendo previamente elaborado el control de cambios y obtenido la autorización correspondiente para realizar dicho cambio.

---

## **Sistemas Evaluados:**

### **HOJAS DE CÁLCULO. SISTEMAS CON MAYOR NIVEL DE RIESGO**

El sistema que presentó el mayor nivel de riesgo tras la evaluación de cada uno de los sistemas es en la hoja de cálculo, la cual se emplea para la realización de cálculos de laboratorio cuyos datos son necesarios para la liberación del producto. Dentro de esta hoja se pueden realizar cambios en las fórmulas ya que ninguna de ellas se encuentra protegida contra escritura y fácilmente se puede modificar, por otro lado la seguridad de acceso a la misma no existe, por lo que cualquier persona con acceso a la PC es capaz de manipularla sin que exista algún impedimento.

Como este tipo de hojas existen alrededor de 200, dos o tres por cada producto (correspondientes a control microbiológico, control químico y estabilidades), cada una representa un serio riesgo para la empresa dadas sus características, por lo que se procede a solucionar este problema aplicando medidas correctivas entre las cuáles se encuentran las siguientes:

- Reelaboración o modificación parcial de hojas de cálculo de laboratorios previamente existentes. Cada una de las hojas de cálculo empleadas en el laboratorio fue revisada en base a los parámetros mínimos necesarios de seguridad y posteriormente determinado su nivel de confiabilidad. En algunos de los casos fue posible el corregir sobre la hoja de cálculo ya existente, pero en otros no y se reelaboró la hoja en su totalidad, considerando para ello aspectos

---

tales como seguridad de acceso y contenido de información. Las hojas corregidas o reelaboradas fueron salvadas y habilitadas únicamente para lectura, además se protegieron mediante contraseña (todas las contraseñas son registradas y custodiadas por el personal de Validación de Sistemas de Cómputo) de manera que al ingresar, el sistema pide la contraseña para entrar de manera normal a la hoja, o bien puede elegirse la opción de “sólo lectura”, opción mediante la cual se puede ingresar a la hoja pero no se pueden salvar los cambios realizados sobre el mismo archivo, de forma que está protegido contra cualquier cambio que se realice sobre él. Por otra parte, para asegurar que la información de las celdas que contienen las fórmulas mediante las cuales se hacen los cálculos permanezcan inalteradas, se emplea la opción de “proteger hoja”, habiendo seleccionado previamente las celdas que se desea proteger. Algunas de ellas permanecen sin protección ya que se trata de “celdas de captura”, en las cuales se ingresan los datos primarios o crudos obtenidos de los equipos de laboratorio tales como áreas de pico en el caso de cromatogramas, o bien el volumen y la concentración de titulante empleado en una determinación volumétrica. Para el almacenamiento de las hojas de cálculo se optó por abrir una carpeta o directorio para uso exclusivo de Control de Calidad dentro de la red interna de la empresa, de manera que ninguna otra persona aun dentro de la misma pueda acceder a estas hojas y por lo tanto modificarlas. Además se elaboró un procedimiento en el cual se estandarizó la forma en que las hojas de cálculo debían ser almacenadas en el “drive” (Unidad de almacenamiento denominada como “F” en la compañía) de red asignado, dicha clasificación



---

depende del tipo de forma farmacéutica, así como del activo, presentación y número de lote.

- Validación de las hojas de cálculo. La validación de las hojas de cálculo se realiza de acuerdo a su clasificación, y dado que se tratan de sistemas relativamente sencillos, *su validación se centra en demostrar que los datos son procesados de manera correcta*, empleando una calculadora con impresora para realizar las operaciones de manera tradicional y compararlas con el resultado obtenido en la hoja, además de verificar el número de cifras significativas de acuerdo a la especificación contra la cual se comparan los resultados. En el caso de que las fórmulas incluyan secuencias lógicas, se verifica que el resultado final corresponda al criterio de aceptación, es decir, se verifica que en la hoja aparezca la decisión correcta (aprobado, rechazado, positiva, negativa, etc.). En lo que respecta a la seguridad de la hoja, se verifica al azar que una cantidad representativa de las celdas no permitan la escritura sobre ellas, además de que las celdas de captura estén disponibles para ingresar los datos obtenidos. Para realizar esto se ha empleado el enfoque de “checklists”, mediante las cuales se va verificando de manera ordenada cada uno de los puntos anteriores.
- Liberación de las hojas de cálculo. Para ello es necesario que se presente la documentación que acredite que la hoja de cálculo ha sido validada y probada con al menos tres lotes de producto terminado, procesando los datos de la manera tradicional simultáneamente con la hoja de cálculo a liberar.

---

#### **ACTUALIZACIÓN DE HOJAS DE CÁLCULO.**

Una vez que Validación de Sistemas de Cómputo es informado acerca de algún cambio ya sea en la especificación del producto o bien en la técnica de análisis, se encarga de realizar las correcciones a la hoja de cálculo existente o si es necesario elaborar una nueva, esto dependerá de la magnitud del cambio realizado. La nueva hoja de cálculo también es validada y posteriormente se libera. Además Validación de Sistemas de Cómputo se asegura de que la hoja anterior no pueda ser utilizada nuevamente.

---

## CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN, OPERACIÓN Y DESEMPEÑO DE UN SISTEMA DE VERIFICACIÓN DE MATERIAL DE EMPAQUE.

El sistema evaluado fue un lector de códigos de barras tipo **Pharmacode** (también conocido como código Pharma), marca Laetus modelo Argus 6012, este es un sistema que puede verificar hasta 3 tipos de materiales de empaque codificados de manera simultanea como se muestra en la Fig. 5, donde se puede observar la presencia del código Pharma en el frasco, estuche e instructivo.

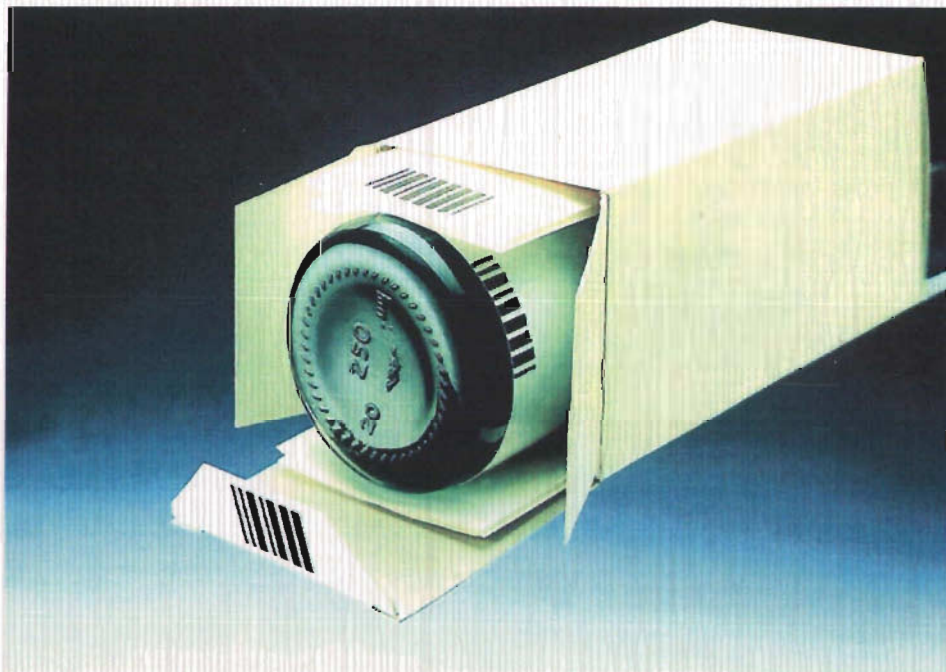


Figura 5

---

En el caso de estuches se imprimen varios de estos en una hoja de cartulina blanca sulfatada o el material de elección (aproximadamente 6-18 por lamina), posteriormente se procede al cuajado o corte de los estuches individuales para posteriormente proceder al armado y pegado. Generalmente se imprime un solo tipo de estuche por hoja, pero en la actualidad debido a que los volúmenes de producción de los productos farmacéuticos son tan variables se ha creado una nueva opción conocida como “Gang Printing”, la cual consiste en imprimir dos o tres diferentes tipos de estuches con el mismo tipo de suaje, es decir en una sola hoja se imprimen 5 estuches de A, 8 de B y 5 de C, por citar un ejemplo. El proveedor es responsable de que estos estuches sean entregados sin mezclas de los mismos.

Una vez que el estuche ha llegado a las instalaciones del laboratorio se realiza un muestreo aleatorio en base a Military Std., para verificar que no existan mezclas de materiales, en el caso contrario el producto es rechazado inmediatamente ya que se considera que este tipo de situaciones son críticas y pueden afectar de manera considerable a la empresa.

El sistema Laetus permite verificar al 100% el material de empaque en línea, es decir que previo a empaquetar el producto se verifica que corresponda al producto y presentación. En caso de que este sistema falle, podría traer consecuencias tanto desde el punto de vista de calidad hasta legal.

En la figura 6 se muestra el dibujo de un estuche, se puede observar que los códigos Pharma que se encuentran en ambas solapas de la caja son idénticos entre sí.

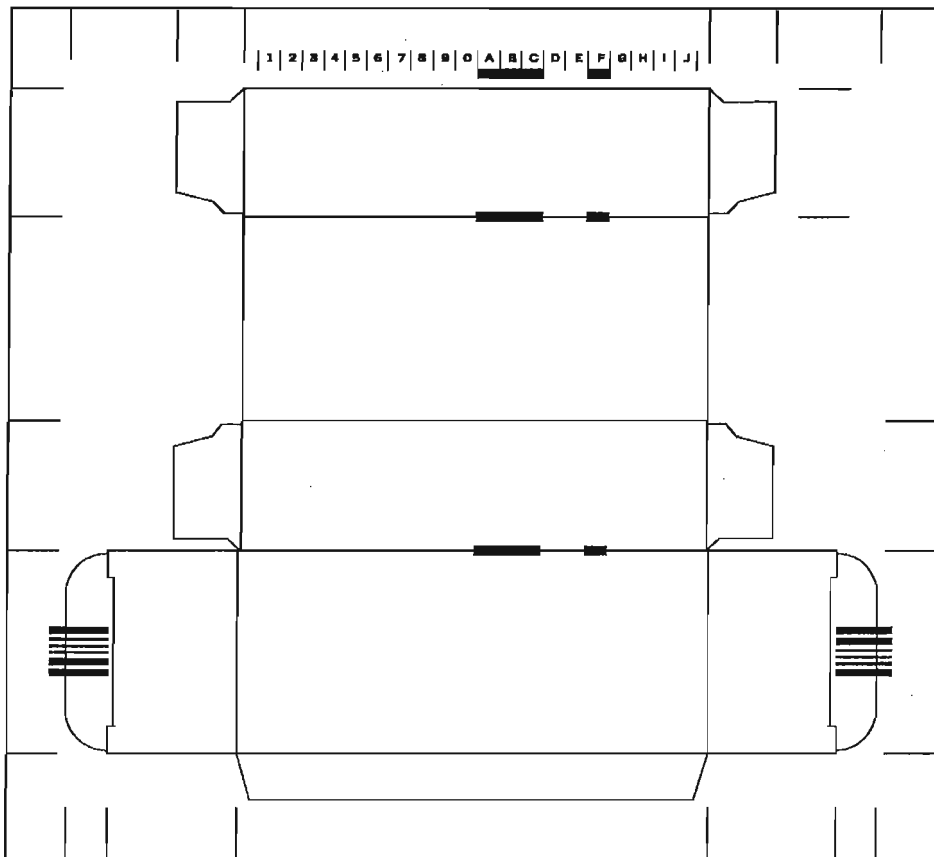


Figura 6

El código Pharma, o Pharmacode, se basa en el uso de combinaciones de barras con dos diferentes anchos lográndose más de 100 000 combinaciones, este tipo de código se conoce como binario. En caso de que se requiriera se puede emplear un código trinario en el cual se incluyen colores y eleva la cantidad de combinaciones posibles, en la actualidad muy pocas empresas requieren de este tipo de códigos.

---

Una vez que el sistema ha sido evaluado, el proceso de validación inicia recolectando la información correspondiente a especificaciones para la instalación como son corriente de alimentación, voltaje, condiciones ambientales, instalación física, etc., las cuales generalmente se encuentran incluidas en los manuales de operación o de mantenimiento. En campo se verifica que se cumpla con dichas especificaciones, con el fin de asegurar que las condiciones bajo las cuales el sistema trabaja, son las adecuadas. Como parte de la calificación de instalación se considera la presencia de documentación como diagramas, manuales y procedimientos.

Las calificaciones de operación y desempeño de este tipo de sistemas se pueden realizar de manera simultánea, ya que es difícil definir hasta qué punto es parte de la calificación de operación y dónde comienza el desempeño. En la calificación de operación y desempeño se consideran los siguientes puntos:

- Verificación de las funciones básicas del sistema:
  - Programación
  - Almacenamiento de datos
  - Verificación de comandos
  
- Verificación de identificación de códigos de barras:
  - Verificación de identificación ante variaciones en el código (dimensiones, orden, simetría, etc.)

---

Para la certificación de las funciones básicas del sistema, se realizan lo que se conoce como pruebas de caja negra, es decir, no se evalúa el código fuente, sólo se busca que al activar cada función, ésta se desempeñe correctamente de acuerdo a lo establecido en el manual.

En el caso de la verificación de identificación de códigos de barras, se prepara un conjunto con instructivos y cajas con el código alterado, dentro de las variaciones incluidas se encuentran cambios en el ancho de las barras, cambios en la longitud de las mismas, inversión del código, cambios en la separación entre ellas, etc.

Los resultados obtenidos en esta evaluación indican cuáles variaciones son críticas, es decir las que representan un mayor riesgo de que el sistema no las reconozca y por lo tanto falle, un error en este tipo de sistemas puede representar riesgos tanto de seguridad como legales, por lo que es necesario que funcionen adecuadamente.

Otro punto que se debe verificar en la calificación de operación y desempeño es la presencia de los procedimientos de operación y programación, procedimiento de respaldo de la información y de recuperación en caso de contingencias, la falta de alguno de estos procedimientos será motivo para cuarentenar el equipo hasta que se cuente con ellos, por lo que se le informa al responsable del sistema acerca de los requerimientos previos a la evaluación

Cualquier cambio que se realice en el sistema debe ser informado al departamento de Validación para que se evalúe el riesgo que representa dicho cambio y por lo tanto el tipo de recalificación que corresponde, pudiendo ser total o parcial.

---

## Conclusiones

1. En el presente trabajo se presentó la información suficiente para comprender el entorno regulatorio predominante referente a la validación de los sistemas de cómputo empleados por la industria farmacéutica en la elaboración y control de la calidad de los productos. Se presentó adicionalmente una perspectiva de los requerimientos mínimos necesarios para considerar registros y firmas electrónicos como equivalente a documentos físicos y rúbricas es decir CFR 21 parte 11, la cual es obligatoria para las empresas que exporten o deseen exportar medicamentos a Estados Unidos, además de ser el estándar de referencia para asegurar la integridad y seguridad de los datos vitales de la empresa.
2. El inventario y evaluación de los sistemas con los que cuenta la empresa fue realizado en su totalidad, estableciendo el nivel de riesgo que representa el uso y la falta de los mismos, se determinó la logística del proceso de validación con base en los resultados de dicha evaluación, siendo los sistemas críticos los primeros en ser validados con un nivel suficiente para demostrar la seguridad en su uso. Todo el proceso fue documentado de acuerdo a los lineamientos establecidos por la FDA dando aviso a los usuarios directos de los sistemas de los resultados obtenidos y de las precauciones a cumplir.
3. Se encontró que las hojas de cálculo son el sistema que más influencia tienen en la calidad final de los productos ya que es mediante estas hojas se realizan los cálculos de los parámetros de calidad. En el caso del sistema de verificación de material de empaque en línea un mínimo error podría tener implicaciones graves en la salud del



---

consumidor y por lo tanto repercusión de tipo legal para la empresa. En ambos casos se emitieron las recomendaciones necesarias para un uso seguro de los mismos, los resultados fueron documentados de acuerdo a los lineamientos de la FDA y los usuarios fueron informados de los mismos.

---

## Glosario

**Audit trail.-** Archivo electrónico en el cual se detallan las actividades y cambios que se realizan al ingresar a un sistema por parte de un usuario.

**BPCS (Business Planning & Control System).-** Programa destinado a la planeación y administración de recursos de una empresa, abarca desde áreas administrativas hasta las productivas.

**CFR.** Code of Federal Regulations. Código de Regulación Federal el cual es la codificación de las reglas generales y permanentes publicadas por el Registro Público de los Estados Unidos por medio de los departamentos y agencias ejecutivos del Gobierno Federal de dicha nación. Se divide en 50 títulos que representan amplias áreas sujetas a la regulación Federal. Cada volumen del CFR es actualizado de manera anual y es publicado cada cuatro años.

**Código Pharma (Pharmacode).** Sistema de identificación el cual se basa en el uso de combinaciones de barras con dos diferentes anchos lográndose más de 100 000 combinaciones, este tipo de código Pharma se conoce como binario. En caso de que se requiriera se puede emplear un código trinario en el cual se incluyen colores y eleva la cantidad de combinaciones posibles, en la actualidad muy pocas empresas requieren de este tipo de códigos.

**CSV (Computer System Validation).** Validación de sistemas de cómputo.

---

**Datos crudos (Raw data).** Datos previos al procesamiento o interpretación.

**EPROM (Erasable Programmable Read-Only Memory).** Memoria borrrable programable únicamente de lectura

**FAT (Factory acceptance tests),** Son una serie de pruebas las cuales deben cumplir con varios requerimientos mínimos necesarios para aceptar un equipo previo a su compra o transportación a las instalaciones del comprador.

**FDA ( Food and Drugs Administration).** Oficina de Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.

**FDA 483s.** Documento en el cual se enlistan las observaciones hechas por representantes de la FDA durante la inspección de las instalaciones de un laboratorio farmacéutico. Esta serie de documentos son publicados por la FDA en su sitio web.

**Firma electrónica.** Una firma electrónica es una compilación de datos de computadora de un símbolo o serie de símbolos ejecutados, adoptados, o autorizados por un individuo para ser legalmente equivalente a la firma manuscrita.

**Gang Printing.** Impresión conjunta de diferentes diseños de empaque por parte del proveedor dentro de un mismo proceso.

---

**GLP (Good Laboratory Practices)** Buenas Prácticas de Laboratorio

**GMP (Good Manufacturing Practices)** buenas practicas de manufactura. 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.

**GxP (Good Bussines Practices)**. Buenas prácticas del negocio, estas abarcan varios tipos como son las buenas prácticas de manufactura (Good Manufacturing Practices) o GMP, buenas prácticas de laboratorio (Good Laboratory Practices) o GLP, buenas prácticas de documentación (Good Documentary Practices) o GDP, Buenas prácticas clínicas (Good clinical practices) GCP, etc.

**HPLC (High Performance Liquid Chromatography)**. Cromatografía Líquida de Alta Resolución, el termino es empleado comúnmente para nombrar a los sistemas de análisis cromatográficos.

**IT ( "Information Technology")** tecnología de la información.

**IKS /RFS .(Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel)** Oficina Interkantonal para el Control de Medicamentos de Suiza

---

**ICH** (International Conference on harmonisation). Conferencia Internacional de armonización

**ID.** Abreviación de Identidad personal.

**ISO** (International Standardization Organization) Organización internacional de estandarización

**LAN** (Local Area Network) red de área local

**LIMS** (Laboratory Information Management System). Sistemas de administración de información de laboratorio, este tipo de sistemas concentra y administra la información obtenida de las diferentes pruebas de control de calidad de los productos terminados, materias primas y otros materiales.

**Metadatos (Metadata).** Datos en formato o lenguaje codificado interpretables únicamente mediante un sistema de cómputo.

**MCA (Medicines Control Agency).** Agencia regulatoria de medicamentos del Reino Unido

**Military Standard.-** Guías desarrolladas por las fuerzas armadas de los Estados Unidos para el establecimiento de criterios para el muestreo y aprobación de materiales, basados determinaciones estadísticas.

---

**Modem.** Sistema de conexión a redes.

**PLC (Programmable Logic Controller)** Controlador Lógico Programable, el cual es un sistema mediante el cual se introducen una serie de comandos transcritos a un lenguaje de programación adecuado y que dan como resultado después de su interpretación una acción específica y repetible.

**PNO (SOP).** Siglas correspondientes a Procedimiento Normalizado de Operación

**SAT (Site Acceptance Test).** Son una serie de pruebas de aceptación en sitio las cuales deben cumplir con varios requerimientos mínimos necesarios para aceptar un equipo una vez que ha sido instalado bajo las especificaciones del fabricante en las instalaciones del comprador.

**Sistemas de Cómputo.** Un sistema de cómputo consiste de hardware, software y componentes de red, junto con las funciones controladas y documentación asociada. El término es usado para una gran cantidad de sistemas, incluyendo instrumentos, equipo automatizado de fabricación, sistemas de control, sistemas automatizados de laboratorio y sistemas de bases de datos de fabricación.

**SSA (Secretaría de Salud).**- Agencia regulatoria de medicamentos de México

---

**Standalone.** Instrumentos aislados que cuentan con un sistema de cómputo el cual no se encuentra conectado a ningún tipo de red informática, es decir se puede acceder a ellos únicamente a través del sistema mismo.

**System manager.** Persona responsable de la administración y uso del sistema.

**TGA (Therapeutic Goods Administration).**- Oficina de Administración de Bienes Terapéuticos de Australia.

**Validación.**- El establecimiento de evidencia documentada la cual provea un alto grado de certeza de que un proceso específico producirá consistentemente un producto el cual reúna los atributos de calidad y cumpla con las especificaciones previamente establecidas

**WAN (Wide Area Network)** red de área amplia.

**Warning Letters.** Es una advertencia informal emitida por la FDA, hecha a algún laboratorio cuyas instalaciones han sido inspeccionadas y que comunican la opinión de la agencia al respecto, pero que no implican que la agencia tome alguna acción al respecto. La política de la FDA con relación a este tipo de documentos es que deben ser emitidas por violaciones o desviaciones que sean de importancia regulatoria y de las cuales se espera su remediación rápida y efectiva mediante las acciones pertinentes. Estos documentos son publicados periódicamente por la FDA en su sitio web.

---

## Referencias

### Artículos

1. Dayton, N. "A practical Approach to Compliance for 21 CFR part 11 Electronic Records / Electronic Signatures: Final Rule". Journal of cGMP Compliance Special Edition – Implementing Electronic Records and Signatures (2000).
2. Stotz, R.W. "Electronic Records & Signatures: The FDA Perspective". Journal of cGMP Compliance Special Edition – Implementing Electronic Records and Signatures (2000).
3. Castilla, B. and Sena, F. J. "A Case Study: Compliance with Part 11, An MRP II Legacy System. Journal of cGMP Compliance Special Edition – Implementing Electronic Records and Signatures (2000).
4. Noferi, J. and Wayman, E. " Understanding the Electronic Signatures Rule and Its Application". Journal of cGMP Compliance Special Edition – Implementing Electronic Records and Signatures (2000).
5. Huber, L. and Winter, W. "The Impact of Part 11 on Chromatographic Data Systems". Journal of cGMP Compliance Special Edition – Implementing Electronic Records and Signatures (2000).
6. López, Orlando. "Qualification of Bar Code Systems". Journal of Validation Technology Computer Validation Special Edition
7. Stokes T., "Laboratory Software Validation – From Corporate Policy to Bench top Systems", Laboratory Automation and Information Management (1995); 31, 1-10.
8. McDowall R.D., "Operational measures to ensure the continued validation of computerized systems in regulated or accredited laboratories", Laboratory Automation and Information Management (1995); 31, 25-34.



- 
9. Burgess C., "A broader view of validation; the balance of compliance and science", *Laboratory Automataion and Information Management* (1995); 31, 35-42.
  10. McDowall R.D., "Practical computer validation for pharmaceutical laboratories", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (1994); 14, 13-22.
  11. Lucas I., "Testing Times in Computer Validation". *Journal of Validation Technology* (2003); Vol. 9, No. 2, 153-161
  12. Rodríguez J., "Validation of an Enterprise Resource Planning (ERP) System: An SAP Case Study". *Journal of Pharmaceutical Validation* (2003); Vol. 9 No. 3, 205-221.
  13. King J., "A Practical Approach to PLC Validation". *Journal of Pharmaceutical Validation, Computer Validation Special Edition*.
  14. Tracy D., "A Validation Approach for Laboratory Information Management Systems", *Journal of Validation Technology* (2002); Vol. 9, No.1, 6-14.

### **Normas**

15. NOM-059-SSA1-1993,
16. CFR 21 parte 11,

### **Documentos emitidos por agencias u organizaciones**

17. "General Principle of Software Validation; Final Guidance for industry and FDA Staff.". Documento emitido por la FDA el 11/ene/2002.

- 
18. "Guidance for Industry, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application". Documento emitido por la FDA en Febrero de 2003.
  19. "Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing". Documento emitido por la FDA en Febrero de 1983.
  20. "Guideline on General Principles of Process Validation". Documento emitido por la FDA en Mayo de 1987.
  21. "Computerized Systems used in Clinical Trials". Documento emitido por la FDA en abril de 1999.
  22. GLP Consensus Document. The Application of the Principles of GLP to Computerized Documents. Documento emitido por la OECD (Organisation for economic Co-operation and Development) Paris 1995
  23. Políticas de Calidad Internas

#### **Sitios de internet**

24. Web site de FDA ([www.fda.gov](http://www.fda.gov))
25. Web Site del Institute of Validation Technology ([www.ivt.com](http://www.ivt.com))

#### **Libros**

26. Frederick J. Carleton, James P. Agalloco. "Validation of Pharmaceutical Processes: Sterile Products." Marcel Dekker; 2nd edition (January 2000)
27. Beizer Boris, Black-Box Testing : Techniques for Functional Testing of Software and Systems, John Wiley & Sons; (May 1995)

---

**“El hombre no  
logrará lo posible  
hasta que se encuentre  
en busca de lo  
imposible”**

Max Weber

---