



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

Validación de Sistemas Computarizados:
Aplicado a Procesos Farmacéuticos

TESIS

Que para obtener el título de:

Químico Farmacéutico Biólogo

PRESENTA:

Daniel Mancera Meza

Asesor: QBP Martha Elena García Corrales

Cuautitlán Izcalli, Estado de México 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Diablo de mi guarda: ¡que rica compañía!
Déjame morderte el alma pa saber que solo es mía.
Hazme sentir bien: pórtate mal,
Súbete a mi tren, se mi pecado mortal.
¿Ves que fácil es mi dulce amparo hallar?
¡Con permiso, señor juez, me la voy a robar!
Rézame querida, cómprame mi altar:
En tus próximas cien vidas no te vas a zafar...
¡Mi cielo!

Diablo Guardián. –Xavier Velasco-

De un lado para otro vamos por la vida, esperando que nos rocen el hombro o intentando marcar un poco más las almas. Caminamos entre las brumas de las palabras buscando el entendimiento carnal, emocional. Donde no me puedo relajar ante tanta estupidez masculina y femenina. Hay que rezar y persignarse para que las puertas del cielo se abran al mismo tiempo que la ventana del infierno chilla de par en par. Pero al voltear al cielo no hay nada más que Nitrógeno, Oxígeno y algunos otros elementos que no podemos ver, al igual que la imagen a la que mandamos las oraciones.

Caminamos con indiferencia, divirtiéndonos con las invitaciones desbordadas de lujuria, represión y deseo que nos presenta la vida, no olvidando cumplir lo que alguna vez nos propusieron el Señor y Señora que se esforzaban noche-día para que su joven hijo, ¿el más talentoso?, no lo sé; pero debía de ser alguien en la vida. Donde algunas veces la moral terminaba, ¿y qué? existió una oportunidad. Por lo que quizá no tenga las cualidades voluptuosas o la sonrisa idónea al momento del flirteo, sin embargo llegan a mi sin pedirlo, pero, ¿cómo saber si eres talentoso?, ¿si tus poemas son buenos?; no se podría saber si no hasta encontrar una evidencia de ello, y encontré "Jaziel", fue cuando descubrí que tenías talento y seguro desde antes ya lo tenías. Cuando había cumplido ya los 14 años y aun ni siquiera estaba pensando que estudiar, alguien iba a ser papá, ¿Quién, qué se yo?, igual la gente pensaba, sin saber que las historias son igual de geniales que cuando sus hijas quedan preñadas, o al delincuente que queda sobre la cera sin ningún algún otro centavo más que robar. Lo único que sé, es que han pasado los años y esas historia han tomado forma, donde las que yo conocí hoy se convirtieron en cielo, tez morena, y cabellos chinos.

Partí del suceso como lo hace un barco al zarpar: sin marcha atrás. Recordando al joven que por un momento despedí en la costa, el que cambio los Convers y bermudas por zapatos y pantalón formal, con tal de según él, enamorar a una chica, ¡recuerdos que causan risa!, pero al andar el barco causo mareos, como aquellas resacas después de las fiestas con DCI, LCD, Cannabis, y mucha cerveza, y que terminada en el "Depa", donde al recordar que al faltar a una convivencia por estudiar con esa amiga que me jalaba las orejas obtuve un fascinante 9 en una materia que termine odiando. Así transcurrían las historias que atraviesan mi somnolienta memoria, ¡que no recuerda! pero que hoy a mis casi 26, están ahí, como en los años de CCHro en donde conviví tanto tiempo con personas que hoy quizá no recuerdo, pero si esta memoria se extraviara y de casualidad recordara, sé que recordara que existían o quizá existen personas importantes con la posibilidad de seguir compartiendo historias.

Así deambulamos toda la vida tratando de ser parte de este mundo, intentando comprenderlo, buscando respuestas quizá en esas personas equivocadas, irreales, o es simplemente la vida, pero con un mismo objetivo: hacer personas honestas, capaces y que porten con orgullo todos sus triunfos y desdichas; como los profesores que soportaron y aguantaron al igual que yo lo hice con ellos. Y así a cada una de esas historias alegres y melancólicas que se han unido hasta llegar a esta persona con su nombre de pila y apodo variado.

Daniel Mancera Meza

INDICE

A.	Agradecimientos	<u>I</u>
B.	Indice	<u>III</u>
C.	Objetivos	<u>IV</u>
I.	Introducción	<u>1</u>
II.	Consideraciones de la validación dentro de las regulaciones internacionales	<u>4</u>
III.	Bases de la validación: Introducción a los sistemas computarizados	<u>12</u>
III.I	Sistema computarizado	<u>13</u>
III.II	Ciclo de vida de la validación	<u>14</u>
III.III	Proceso de validación	<u>15</u>
III.IV	Validación de sistemas existente	<u>17</u>
III.V	Exigencias de la validación del Software y Hardware	<u>21</u>
III.VI	Revalidación	<u>22</u>
III.VII	Procedimientos de apoyo al sistema	<u>23</u>
IV.	Fases de la validación	<u>25</u>
IV.I	Planeación	<u>26</u>
IV.I.I	Capacitación	<u>26</u>
IV.I.II	Guías y procedimientos de la validación	<u>26</u>
IV.I.III	Categorización del Software y Hardware	<u>27</u>
IV.I.IV	Seguridad al sistema computarizado	<u>29</u>
IV.I.V	Plan maestro de validación	<u>31</u>
IV.I.VI	Proyecto del plan de validación	<u>32</u>
IV.I.VII	Proyecto y plan de calidad	<u>33</u>
IV.II	Especificación de requerimientos de usuario (URS)	<u>36</u>
IV.III	Diseño y desarrollo	<u>39</u>
IV.III.I	Especificación de diseño funcional	<u>39</u>
IV.III.II	Especificación de diseño del sistema	<u>41</u>
IV.III.III	Especificación de diseño del Hardware	<u>42</u>
IV.III.IV	Especificación de diseño del Software	<u>42</u>
IV.III.V	Ingeniería del uso de equipos	<u>43</u>
IV.III.VI	Desarrollo del Software y Hardware	<u>44</u>
IV.III.VII	Liberación del Software	<u>48</u>
IV.III.VIII	Pruebas de aceptación por la industria	<u>48</u>
IV.III.IX	Calibración e inspección de equipos	<u>48</u>
IV.III.X	Pruebas de aceptación del sitio	<u>50</u>
IV.IV	Calificación del sistema	<u>52</u>
IV.IV.I	Protocolo de calificación	<u>52</u>

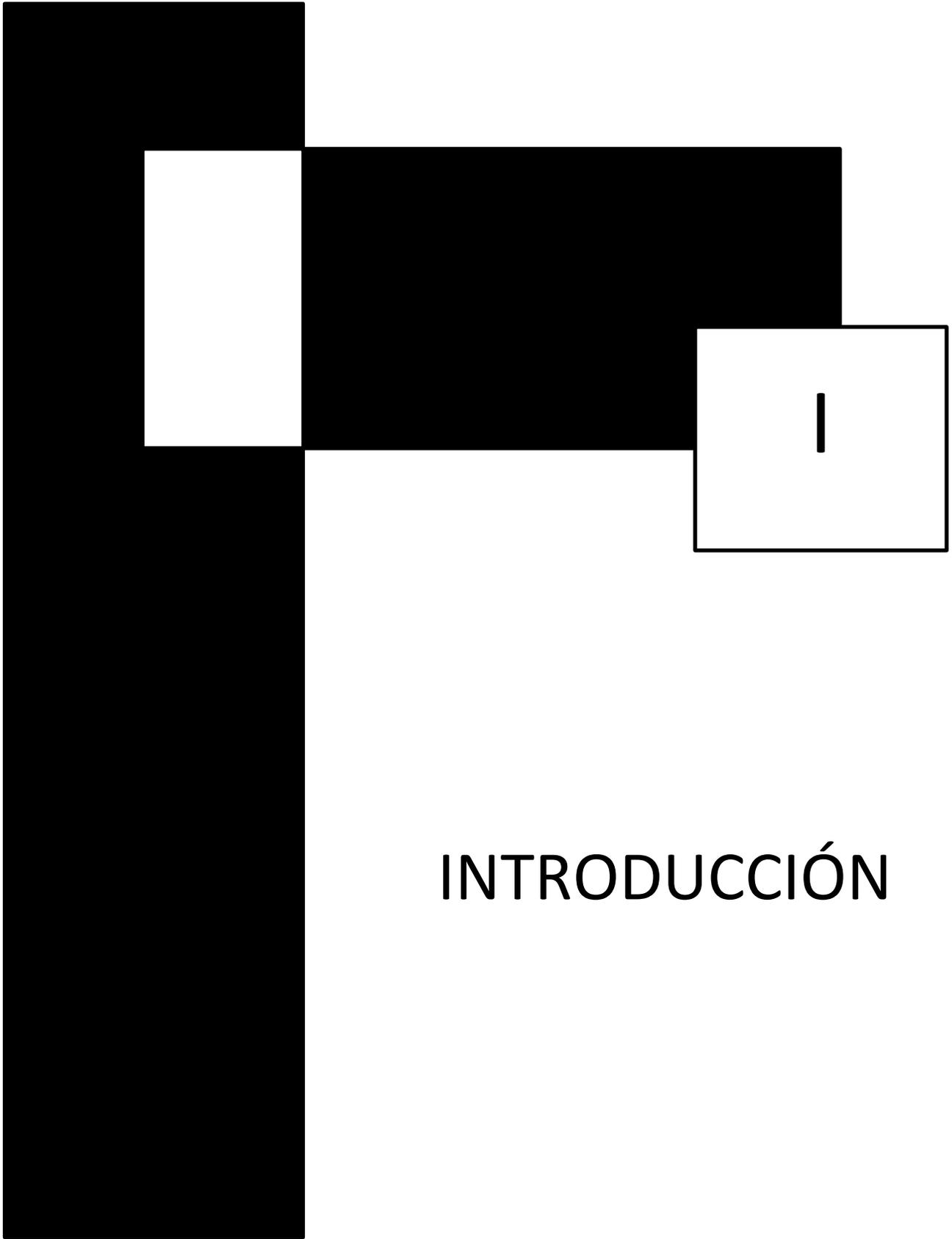
IV.IV.II	Procedimientos de pruebas de calificación y resultados	53
IV.IV.III	Registros de calificación	54
IV.IV.IV	Calibración del equipo en sitio	55
IV.IV.V	Calificación de diseño (DQ)	56
IV.IV.VI	Calificación de instalación (IQ)	59
IV.IV.VII	Calificación de operación (OQ)	60
IV.IV.VIII	Calificación de desempeño (PQ)	63
IV.IV.IX	Reporte de validación.	64
IV.V	Evaluación continua	66
IV.V.I	Archivo de validación	66
IV.V.II	Revisión periódica	67
V.	Análisis y Discusión	69
VI.	Conclusiones	73
VII.	Abreviaciones	75
VIII.	Glosario	77
IX.	Referencias bibliográficas	80

OBJETIVO GENERAL:

- Revisar los requerimientos regulatorios nacionales e internacionales a través de fuentes bibliográficas para comprender cómo se desarrolla una validación de sistemas computarizados.

OBJETIVO PARTICULAR:

- Planear y determinar el alcance de la validación de sistemas computarizados con base al análisis de los requerimientos regulatorios nacionales e internacionales con la finalidad de indicar las pautas de la validación.
- Diferenciar y explicar las fases de la validación de sistemas computarizados con base a revisiones bibliográficas nacionales e internacionales para poder precisar los requerimientos mínimos necesarios para su desarrollo.



INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es un importante elemento en los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo y aunque son muchos los factores dinámicos, científicos, sociales y económicos que configuran la industria farmacéutica están constituidas por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas a la investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal; y estas a su vez trabajan tanto en los mercados nacionales como en los multinacionales. En todo caso, sus actividades están sometidas a leyes, reglamentos y políticas aplicables al desarrollo, fabricación, control de calidad, distribución y venta de medicamentos [18].

Dentro de la industria farmacéutica se llevan procesos de fabricación, análisis, evaluación, documentación, empaquetamiento, entre otros; que en conjunto a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF o BPx) aseguran la calidad de los medicamentos. El concepto de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) requiere que los procesos críticos deban ser validados, con una validación definida, demostrando que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema cumpla con los resultados esperados. Se espera que el trabajador farmacéutico adopte Buenas Prácticas de Fabricación vigentes para apoyar la evolución del proceso farmacéutico y el desarrollo de las tecnologías. Existen otros sistemas regulatorios que describen el concepto, en México está determinado en la NOM-059-SSA1-2013, emitida en el Diario Oficial de la Federación (DOF), la cual nos define a las Buenas Prácticas de Fabricación como “Al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso”; al igual esta misma norma, nos indica que todos los sistemas deben encontrarse validados, y nos define el proceso de validación como, “La evidencia documentada que demuestra que a través de una proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecida” [3].

El objetivo de cualquier proceso farmacéutico a validar es obtener datos consistentes, confiables y precisos, por lo cual la validación juega un papel importante para el logro de las metas de él que está decidido a aplicar un Sistema Computarizado, ya que los resultados de la validación se pueden utilizar para juzgar la calidad, fiabilidad y consistencia de los sistemas validados que son una parte integral de las Buenas Prácticas de Fabricación. Debido a la importancia de las validaciones de los procesos farmacéuticos, las autoridades regulatorias nacionales e internacionales deben verificar la existencia de estas y su adecuada aplicación.

Los procesos farmacéuticos deben ser validados, verificados o revalidados en los siguientes casos [11]:

- Antes del uso inicial de las pruebas de rutina
- Cuando existen transferencias a otros laboratorios
- Siempre que las condiciones o parámetros de los métodos para los cuales el método ha sido validado han cambiado y el cambio está fuera del ámbito de la aplicación original (ej. un equipo con diferentes características o que muestran matrices diferentes)

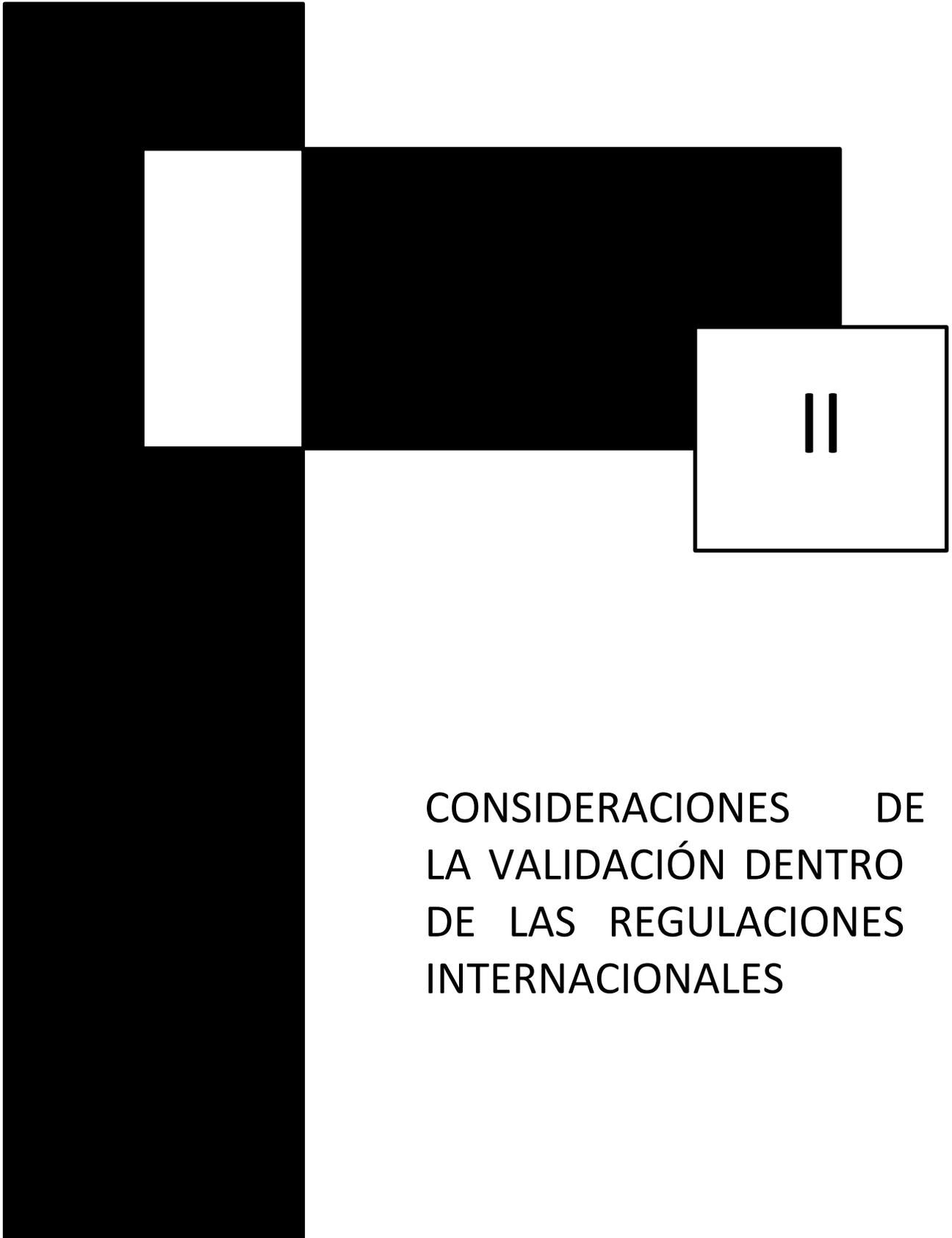
Existen diferentes puntos dentro de la industria farmacéutica a los cuales se debe de llevar un procedimiento de validación, algunos son procesos, métodos, análisis, equipos, etc., y esta se puede llevar de tres formas:

1. *Validación Prospectiva*; Incluye todas las aprobaciones y es la herramienta principal de la validación; se lleva a cabo mediante la Calificación del Diseño (DQ), incluyendo revisión de las especificaciones, la Calificación de Instalación (IQ), Calificación de Operación (OQ), Calificación de Desempeño (PQ) y la evaluación continua.
2. *Validación Retrospectiva*; La cual debe ser conducida cuando hay suficientes registros históricos disponibles para demostrar una controlada y consistente operación (p.ej., datos históricos del proceso, registros de problemáticas, registros de controles de cambio y pruebas y documentación de la calibración).

3. *Validación Concurrente*; Se lleva a cabo con la evidencia documentada que es generada durante la operación actual y al momento del proceso. (Es a veces adoptada en situaciones de suministro clínico en los que solo hay disponible material limitado para las pruebas).

Los expertos en la industria farmacéutica asumen que las Buenas Prácticas de Fabricación deben identificar qué controles deben estar en el lugar y adheridos para estar en cumplimiento, pero no proporcionan instrucciones en cómo implementar estos controles; por lo que el/los métodos usados para asegurar que el producto adquirido cumpla con los requerimientos definidos es responsabilidad del especialista farmacéutico encargado del área de validación quien debe estar preparado para demostrar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación en sistemas validados junto con sus registros, ya que la validación es un proceso que incluye actividades planeadas dentro del ciclo de vida de la operación computarizada. Cualquiera que sea el alcance, el requerimiento fundamental para la validación del Sistema Computarizado es establecer evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad de que el sistema consistentemente opera de acuerdo con especificaciones predeterminadas. La guía de las Buenas Prácticas de Fabricación de la Comunidad Europea también requiere que se lleven a cabo revalidaciones de situaciones críticas periódicamente; y así asegurar que los procesos y procedimientos permanezcan capaces de alcanzar los resultados deseados.

Aunque existen diferentes autoridades competentes dependiendo de cada país, el enfoque global es la armonización de normatividades para garantizar el sistema de calidad en la fabricación de medicamentos. El uso de medicamentos ineficaces, nocivos o de mala calidad puede acarrear fracasos terapéuticos, agravamiento de las enfermedades, farmacorresistencias y en ocasiones, la muerte de los pacientes. Además, merma la confianza en los sistemas sanitarios, los profesionales de la salud, los fabricantes y distribuidores de productos farmacéuticos. El dinero gastado en medicamentos ineficaces o de mala calidad es dinero desperdiciado, ya sea por los consumidores o por las administraciones públicas. Éstas deben crear un sólido organismo nacional que reglamenten eficazmente la fabricación, el comercio y el uso de los medicamentos a fin de proteger y promover la salud pública [18].



CONSIDERACIONES DE
LA VALIDACIÓN DENTRO
DE LAS REGULACIONES
INTERNACIONALES

La búsqueda, desarrollo, manufactura y distribución de productos farmacéuticos requiere una inversión de tiempo y dinero, por lo cual los Sistemas Computarizados se han convertido en una de las llaves con vía a la mejora en la eficiencia operacional y económica. De la aplicación de Sistemas Computarizados se espera fundamentalmente minimizar riesgos a la identidad, pureza, fuerza y eficacia del medicamento, al proveer una consistente y segura operación al reducir el potencial error humano; desde el punto de vista regulador y de negocios las ventajas de utilizar Sistemas Computarizados solo pueden entenderse asegurando que cada sistema realice lo que se pretende efectúe en un sentido confiable y repetitivo [12].

Las autoridades regulatorias a través de los años han identificado principalmente tres intereses en cuanto a la aplicación de los Sistemas Computarizados:

1. ¿El Sistema Computarizado funciona adecuadamente con exactitud y confiabilidad?
2. ¿El Sistema Computarizado está seguro de cambios no autorizados o inadvertidos?
3. ¿El Sistema Computarizado provee la adecuada documentación?

A nivel internacional existe una pluralidad de instituciones y organismos que se dedican a regular las industrias farmacéuticas existentes de acuerdo a cada país con el objetivo de asegurar la calidad de medicamentos en el resto del mundo; al igual existen sistemas de recomendaciones y especialistas del área que publican artículos de apoyo a los sistemas regulatorios en el mundo. En la **Tabla 1**, Se muestran algunas instituciones, organismos así como sistemas de recomendación de apoyo que son las más importantes internacionalmente y dan cumplimiento a las regulaciones.

Tabla 1. Sistemas regulatorios a nivel internacional.

País	Sistema Regulatorio
Estados Unidos de América	FDA (Food and Drug Administration)
Unión Europea	EMA (Agencia Europea de Medicamentos)
Japón	PMDA (Agencia Farmacéutica y Dispositivos Médicos)
Brasil	ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria)
Canadá	HC (Sanidad de Canadá)
México	COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios)
Organismos internacionales de apoyo al sistema	OMS (Organización Mundial de la Salud) ISPE (Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica) PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convection / Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)

La OMS precisa que los Sistemas Computarizados deben ser validados en un nivel adecuado según su uso y aplicación, la validación se debe llevar a cabo en diferentes etapas que son: Planeación, especificación, programación, pruebas, funcionamiento, operación de documentos, monitoreo y modificación, con el fin de garantizar un grado aceptable de evidencia (Documentación, datos puros), confidencialidad (confianza, ejecución completa y rigurosa de las especificaciones predeterminadas), uso, precisión, consistencia y fiabilidad. Una de las consideraciones de la OMS que son de gran importancia y que se deben de mantener es que tanto las especificaciones del sistema como las especificaciones funcionales deben ser validadas y mantener su estado validado; esto llevado a cabo bajo una evaluación continua después de realizar la primera validación [1].

En los Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) es la encargada de la regulación sanitaria en el país, en donde en el apartado del Código de Regulaciones Federales (CFR) se describe todo lo referente a las Buenas Practicas de Fabricación para dar cumplimiento a las regulaciones sanitarias en la implementación de Sistemas Computarizados (**Tabla 2**). La FDA también publica guías de políticas de cumplimiento relacionadas a los productos farmacéuticos y realiza visitas a los establecimientos proporcionando informes sobre los productos relacionados

(p.ej., dispositivos médicos) para verificar su vigencia en Buena Práctica de Fabricación y que deben considerar para actualizarse para mantener el estado de Buenas Prácticas de Fabricación [4].

En el CFR 21, la parte 11, está enfocada a los Sistemas Computarizados e incluye:

- ✦ Registros en formato electrónico que se crean, modifican, mantienen, archivan, recuperan o se transmiten y están regulados
- ✦ Registros electrónicos sometidos, regulados o no (no incluye los registros en papel que se someten a través de medios electrónicos)
- ✦ Firmas electrónicas y registros asociados que cumplen con los requerimientos de esta parte del CFR y se consideran equivalentes a las firmas o iniciales o cualquier tipo de signos manuscritos requeridos por reglamentación
- ✦ Los registros electrónicos que cumplen con los requerimientos señalados en el CFR y que pueden ser usados en lugar de los registros de papel, a menos que se especifique el requerimiento de que estén en papel
- ✦ Los Sistemas Computarizados (Hardware y Software), sus controles y documentación derivada deben estar disponibles para ser inspeccionadas por la FDA

Dentro de la implementación de Sistemas Computarizados es necesario conocer ciertos criterios y conceptos que ayudan a la mejora del sistema; los principales conceptos que hay que entender son los siguientes [5]:

- ✦ **Biométrica:** Método de verificación de la identidad de un individuo basado en la medición de las características físicas o acciones repetibles de este, en el cual esa característica o acciones son únicas a ese individuo y son medibles
- ✦ **Sistema cerrado:** Ambiente en el que el acceso al sistema está controlado por personas que son responsables del contenido de los registros electrónicos, que se encuentran en este
- ✦ **Sistema abierto:** Ambiente en el que el acceso al sistema no es controlado por las personas que tienen responsabilidades sobre el contenido de los registros electrónicos, que están en el sistema
- ✦ **Firma digital:** Grupo de signos basado en métodos criptográficos de autenticación del originador, calculados mediante el uso de un conjunto de reglas y un conjunto de parámetros definidos tales que la identidad del signatario y la integridad de los datos; pueden ser verificados
- ✦ **Firma manuscrita:** Es el nombre o marca legal escrita de una persona, ejecutada o adoptada por ella misma, con la intención de autenticar un escrito de forma permanente. El acto de firmar con un instrumento de escritura o marcador tal como una pluma o estilete se conservan. El nombre escrito o marca legal, que convencionalmente aplica en papel, puede aplicarse también a otros artefactos que capturan este nombre o marca
- ✦ **Firma electrónica:** Es una compilación de datos en la computadora de cualquier símbolo o serie de símbolos, ejecutada, adoptada o autorizada por una persona para ser el equivalente legal de su firma en manuscrito
- ✦ **Registro electrónico:** Cualquier combinación de textos, gráficos, datos, audio, imágenes u otra representación de información en forma digital que se crea, modifica, mantiene, archiva, recupera o distribuye mediante un Sistema Computarizado
- ✦ **Metadatos:** Se llama así a los datos que se resumen, ordenan o facilitan el acceso a los usuarios a los datos originales registrados en una base de datos computarizada que, de otra manera serían difíciles de localizar

Tabla 2. Ejemplos de regulación americana aplicable a sistemas computarizados [4].

CFR	TITULO	IMPACTO AL SISTEMA
PERSONAL		
21 CFR 211. 25	Calificación de personal	Calificación, formación y experiencia para asignar Funciones
21 CFR 211. 34	Consultores	Calificación, formación y experiencia para proporcionar el servicio
DOCUMENTACIÓN		
21 CFR 11. 1,2,3	Disposiciones generales	Ámbitos de aplicación y ejecución
21 CFR 11. 10, 30, 50, 70	Registros electrónicos	Controles para sistemas cerrados, sistemas abiertos, manifestación de formas
21 CFR 11. 100, 200, 300	Firmas electrónicas	Componente de firmas electrónicas, controles, seguridad y requerimientos
HARDWARE		
21 CFR 211. 63	El diseño del equipo, el tamaño y ubicación	El diseño del sistema, la capacidad, y el entorno operativo
21 CFR 211. 67	Equipos de limpieza y mantenimiento	Programa de mantenimiento preventivo a intervalos adecuados, procedimientos para identificar las responsabilidades, calendario, tareas
21 CFR 211. 68 (a)	Equipo automático, mecánico y electrónico	Fiabilidad del sistema, calibración de rutina, inspección o control de las formas del proceso de mantenimiento; los resultados deben documentarse
SOFTWARE		
21 CFR 211. 68 (a), (b)	Equipo automático, mecánico y electrónico	La precisión, repetitividad y diagnóstico Aplicación documental del software gestión de la configuración seguridad de acceso Entrada / salida de señal de precisión y calibración del dispositivo almacenamiento Software de copia de seguridad, archivado y recuperación
21 CFR 211. 100	Los procedimientos escritos: las desviaciones	Los procedimientos formales aprobados y documentados (software) notificación de desviaciones
21 CFR 211. 101 (d)	Cargo de los componentes	Adición de componentes automatizados de verificación

21 CFR 211. 180 (a), (c), (d), (e)	Requerimientos generales (registros e informes)	La disponibilidad de registros de datos, retención, medio de almacenamiento, y críticos
21 CFR 211. 182	Equipos de limpieza y de registro de uso	Mantenimiento de los registros
21 CFR 211. 186 (a), (b)	Producción maestra y los registros de control	Aplicación del software a la documentación
21 CFR 211. 188 (a), (b)	Lotes de producción y registros de control	Datos de precisión en la reproducción Verificación documentada de los pasos del proceso identificación de operador
21 CFR 211. 192	Revisión del expediente de producción	Revisión del registro de datos de control de calidad
FD&C Act, Section 704 (a)	inspección	Acceso a programas computacionales

El Anexo 11 de la Comunidad Europea (EC), Guía a las Buenas Prácticas de Fabricación para Productos Medicinales (Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products) aplica a todas las formas de Sistemas Computarizados usados en todas las actividades de fabricación de medicamentos y que son reguladas por las BPx, donde un Sistema Computarizado se describe como un paquete de componentes de Software y Hardware que juntos deben cumplir ciertas funcionalidades, en donde esta aplicación debe de ser validada. Cuando un Sistema Computarizado sustituye a una operación manual, este no debe de disminuir la calidad del producto, control de procesos o control de calidad y donde no debe haber un aumento en el riesgo del proceso farmacéutico [6].

En el Anexo 11 encontraremos que se requerirán de tres fases principales y sus subsecuentes requerimientos, como a continuación se menciona:

1. General
 - Gestión de riesgos
 - Personal
 - Proveedores de servicios
2. Fase del proyecto
 - Validación
3. Fase operacional
 - Datos
 - Análisis de precisión
 - Almacenamiento de datos
 - Impresiones
 - Auditorias de rastreabilidad
 - Gestión de cambios y configuración
 - Evaluación periódica
 - Seguridad
 - Gestión de incidencias
 - Firmas electrónicas
 - Liberación de lotes
 - Continuidad de negocios
 - Archivo

Este Anexo 11 identifica requerimientos que necesitan cumplirse para la implementación y la aplicación de un Sistema Computarizado, dentro de los principales se encuentra:

- Evaluación de riesgos a las BPx
- Recursos de capacitación

- Validación del ciclo de vida del sistema
- Desarrollo/ambiente del sistema
- Especificaciones vigentes
- Aseguramiento de la calidad del Software
- Aceptación adecuada de las pruebas
- Autorización de entrada de datos
- Comprobaciones de integridad de datos
- Diagnósticos de comunicación
- Seguridad de acceso
- Aseguramiento de liberación de lotes
- Sistemas contractuales
- Procedimientos Normalizados de Operación
- Control de cambios
- Impresión de registros electrónicos
- Almacenaje seguro de datos
- Planes de contingencia/recuperación
- Planes/registros de mantenimiento

Grupos industriales y autoridades regulatorias han debatido y dirigido los problemas alrededor de la validación del Sistema Computarizado, la PMDA y el Foro GAMP han proporcionado asesorías y han direccionado a la industria farmacéutica acerca de la metodología del ciclo de vida de la validación y su documentación; en la cual la PMDA (Guía sobre Gestión de Sistemas Computarizados para la Autorización de la Comercialización de Medicamentos y Semi-medicamentos) proporciona una guía que tiene el principal propósito de abarcar diferentes rubros de calidad, enfocada al control de Sistemas Computarizados en la producción de medicamentos. Esta guía permite clarificar que Sistemas Computarizados deben ser usados para obtener la autorización regulatoria según aplica, con el fin de realizar las operaciones bajo las BPx además de especificar las necesidades durante el desarrollo de los Sistemas Computarizados, sus elementos de la validación para verificar el sistemas y los elementos a ser considerados durante la operación para asegurar que dichos sistemas funcionan según lo previsto [7].

El Anexo 11 de la guía de BPx de la Comunidad Europea gestiona lo siguiente:

- Principios generales
- Alcance y aplicación de los Sistemas Computarizados
- Documentación en desarrollo de la validación
- Operación del Sistema Computarizado
- Desarrollo de operaciones
- Actividades de la validación
- Actividades en la Gestión de la operación
- Auditorías internas
- Retiro de Sistemas Computarizados
- Documentos y gestión de registros
- Terminologías

Las participaciones de Japón, además de la PMDA, es la Q and A (Question and Answers), con enfoque a la validación de métodos donde este compendio esta formulado por Q47 y A46, que estas a su vez son un compendio de la International Conference on Harmonisation (ICH), en el apartado de validación de sistemas analíticos Q2 (R1), además de su apartado de Buenas Prácticas de Fabricación Q7 y la guía específica de Gestión de Riesgos Q9 [8].

La *Guía Base para Comisionar y Calificar (Baseline Guide for Commissioning and Qualification)* emitida por la ISPE enfatiza sobre la necesidad de emprender prácticas calificadoras las cuales son presentadas en todos sus capítulos de esta guía base, así como en Buenas Prácticas de Ingeniería solo para equipos y partes componentes del sistemas y funciones que pueden impactar directamente la calidad de los atributos del medicamento o proceso farmacéutico; otros

componentes y funciones emitidos son dados bajo las Buenas Practicas de Ingeniería (GEP) dentro del ciclo de vida del sistema con el nivel de documentación apropiado [14].

Una de las instituciones regulatorias emergente es la del Departamento de Sanidad de Brasil y la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) donde su guía para Sistemas Computarizados, es una guía completa donde describe desde el inicio el cómo llevar a cabo una validación de Sistemas Computarizados (Y que esta ha sido elaborada por la Agencia de Sanidad de Brasil (ANVISA) y la ISPE). Esta guía fue diseñada principalmente para ayudar en la gestión y validación de Sistemas Computarizados que puedan tener un impacto en las BPx, para garantizar la precisión e integridad de los registros de los datos que son esenciales para el ciclo de vida de la validación desde el campo de la investigación hasta el control de calidad, sin embargo esta misma indica que la guía no debe de ser adoptada como un reglamento por lo que el cumplimiento no es de carácter obligatorio ya que cada empresa debe de evaluar el contenido y así comprobar su aplicabilidad. El objetivo de la guía es describir todas las actividades y responsabilidades de la Validación de Sistemas Computarizados con el fin de optimizar todas las actividades relacionadas a la validación en donde la aplicabilidad de la guía va dirigida a empresas que aplican los Sistemas Computarizados en actividades de fabricación, almacenaje y distribución de medicamentos en cumplimiento a las BPx dando utilidad a esta guía según la criticidad y complejidad basándose en una evaluación de riesgos en el uso de los Sistemas Computarizados en sus procesos [9]. Algunas otras aportaciones de ANVISA son proporcionadas en la resolución-RDC #17-2010 un compendio de preguntas y respuestas a las BPx [10].

El departamento de salud de Canadá para su regulación se basa en las recomendaciones que ha generado las PIC/S, (Las PIC/S son dos instrumentos internacionales entre países y de inspección farmacéutica) que provee un conjunto de regulaciones de manera activa y constructiva de cooperación para el cumplimiento de las BPF. Donde en la actualidad existen 43 autoridades a nivel internacional dentro de las PIC/s y se encuentra Canadá, FDA, EMA, UNICEF y OMS, por mencionar las más importantes sin embargo se encuentran otras autoridades como las de Alemania, Republica Checa, Ucrania, etc. Por lo cual las guías que se han generado a partir de las PIC/S han sido de gran importancia para el desarrollo de la industria farmacéutica. Las PIC/S cuentan con una guía muy completa de BPF, dividida en cuatros aspectos:

1. Anexos de la guía.
2. Introducción de la guía.
3. Parte I. Requerimientos básicos para productos medicinales.
4. Parte II. Requerimientos básicos para Ingredientes Farmacéuticos Activos (API's)

Además de contar con otras guías relacionadas con la calidad en las actividades de distribución de API's, notas explicativas de los fabricantes farmacéuticos y algo muy interesante que aplica a este tema es que tiene un apartado de "Buenas Prácticas para Sistemas computarizados Reguladas en un Ambiente de BPx" que hace referencia al documento PI 011-3 en el apartado de documentos de orientación [22].

En la presente guía se divide en tres partes y sus subsecuentes temas relacionados con los Sistemas Computarizados y sigue [23]:

1. Preámbulos.
2. Implementación del sistema.
3. Operación/Inspección/Referencias del sistema.

En México al cual tenemos que hacer mayor énfasis y la institución encargada de las regulaciones sanitarias es la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), quien no ha puesto un gran énfasis sobre las empresas para que estas estén en cumplimiento con la NOM-059-SSA1-2013, quien solo menciona que hay que validar, pero no han generado las guías específicas para llevar a cabo dichos procesos dentro de las industria farmacéutica debido a que conforme avanza el uso de tecnología de la información es de mayor importancia el adentrarse a

estos tipos de situaciones ingenieriles-tecnológicas dicha norma Mexicana (NOM-059-SSA1-2013), genera una serie de definiciones entre las cuales la referente a las buenas prácticas de manufactura definida como “Al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso”; y nos indica que todos los sistemas deben encontrarse validados, y nos define al proceso de la validación como, “La evidencia documentada que demuestra que a través de una proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecida” [3].

Una institución que no es de sanidad en México, pero que ha emitido una serie de recomendaciones para poder controlar las tecnologías de la información, es la Secretaría de la Función Pública, en un apartado de su Normoteca (www.normoteca.gob.mx) “Tecnologías de la información y comunicaciones y seguridad de la información”; donde nos describe en un manual general las disposiciones administrativas en materia de tecnologías de la información y comunicaciones y seguridad de la información; el proceso de mapeado a seguir en este manual general de TIC, y nos extienden un compendio de material de apoyo basándose en diagramas de flujo de actividades, procesos y de información del manual administrativo de aplicación general en materia de tecnologías de la información y comunicaciones y seguridad de la información, así como los formatos del manual administrativo de aplicación general [21].



BASES DE LA VALIDACIÓN:
INTRODUCCIÓN A LOS
SISTEMAS COMPUTARIZADOS

Una vez especificado los tipos de regulaciones sanitarias importantes a nivel internacional dentro del área farmacéutica, empezaremos a desarrollar los pasos a seguir dentro de la Validación de Sistemas Computarizados, donde en este capítulo describiremos las bases para emprender el desarrollo de una validación.

SISTEMA COMPUTARIZADO

Para empezar nos encontraremos con el termino Sistema Computarizado, el cual nos definen instituciones regulatorias como, un proceso u operación integrada con un sistema informático y los procesos que utilizan las funciones realizadas por los sistemas informáticos; donde un sistema informático es un grupo asociado de componentes de Hardware y Software diseñados y ensamblados para realizar una función específica o grupo de funciones, todo en conjunto nos proporcionara un Sistema Computarizado.

Dentro del alcance de la validación para una planta o instalaciones automatizadas dentro de la industria farmacéutica el Sistema Computarizado es un componente del sistema de BPx. Los componentes de la operación computarizada se muestran en la **Figura 1** la cual refiere la composición del Sistema Computarizado con la operación que controla y monitorea. En el caso de las aplicaciones en tiempo real para el sistema de control de procesos de producción primaria (a granel) y sistemas secundarios de manufactura automatizada, normalmente abarcará los equipos y dispositivos de control (válvulas activadas, controles de motores) así como cableado/alambrado/tuberías de interconexión, junto con los equipos de producción, el proceso y procedimientos normalizados de operación (PNO's).

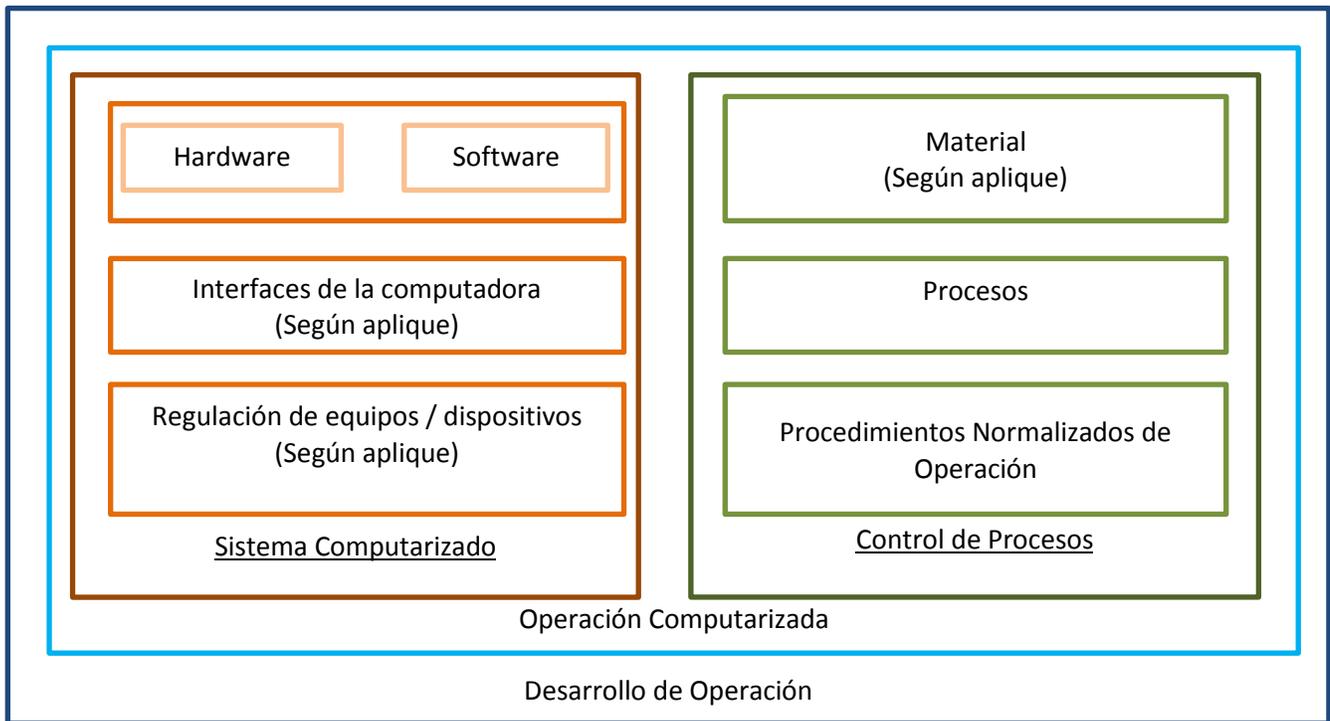


Figura 1. Modelo de operación computarizada [12].

El desarrollo operativo dentro del cual el Sistema Computarizado debe funcionar representa un flujo de trabajo definido y soportado con base a Procedimientos Normalizados de Operación entre el operario y la operación computarizada. Los Procedimientos Normalizados de Operación que deben contener siguen:

- Incidencias de operación en el sistema
- Programa de mantenimiento del sistema
- Programa de calibración de equipos
- Condiciones ambientales
- Utilidades y servicios de apoyo
- Manejo de la seguridad
- Control de cambios
- Manejo de la configuración
- Control de inventarios
- Control de documentos
- Auditoría interna
- Programa de capacitación
- Planes de contingencia/recuperación
- Archivo de la documentación de la validación

Para mantener el control del Sistema Computarizado desde su adquisición, implementación, y uso operacional en un ambiente de BPx es necesario que la aplicación del Sistema Computarizado deba ser validada de tal forma que establezca evidencia documentada trazable de que el sistema efectúa lo que se espera realice y de forma pertinente y esta a su vez necesita estar en cumplimiento en conjunto con el equipo del proceso para proporcionar un alto grado de seguridad que un proceso en específico producirá un medicamento conforme a sus especificaciones predeterminadas y calidad de sus atributos, la metodología está basada en un modelo reconocido como “ciclo de vida” [12].

CICLO DE VIDA DE LA VALIDACIÓN

La metodología establecida para la Validación del Sistema Computarizado permite la identificación y control de todas las fases dentro del ciclo de vida, al mismo tiempo que la documentación asociada, en donde se ha identificado que a lo largo del ciclo de vida de la validación se tiene un nivel de dependencia sobre los métodos, servicios y recursos. Existen diferentes formas de entender el ciclo de vida de la validación, ya que este se lleva en todas las fases de la vida útil del sistema desde los requerimientos iniciales hasta el retiro, donde incluye el diseño, especificaciones, programación, pruebas, instalación, operación y mantenimiento.

El modelo que nos presenta la Comunidad Europea, **Figura 2**, muestra todo el proceso del ciclo de vida de validación para sistemas a ser implementados y sistemas en uso identificando cada una de las fases desde la implementación hasta el retiro del sistema, el modelo V en la **Figura 3**, muestra las actividades claves del ciclo de vida para la validación prospectiva, identificando desde la planeación de la validación hasta el retiro del sistema, sin embargo ambas dirigen una metodología reconocida para las aplicaciones de Sistemas Computarizados e ilustra los enlaces entre la planeación del sistema, el diseño de requerimientos y especificaciones, y las correspondientes revisiones y calificaciones incluyendo el desarrollo y pruebas de los módulos del software y la integración y prueba de ambos, software-hardware [6, 12, 13].

Cuando sea ejecutada satisfactoriamente, cada prueba del ciclo de vida resultará una evidencia documentada, incluyendo el reporte de validación para apoyar el programa de validación y asegurar el control de cada paso en cada fase; las calificaciones consecuentemente deben ser conducidas de acuerdo a cada nivel de calificación. Para poder elaborar el reporte de la validación del proceso, el proceso de fabricación es introducido en conjunto con la Calificación de Desempeño (PQ). La evaluación continua sobre el sistema proporcionara la confirmación del estatus de validación del sistema desde su vida operacional inicial hasta el retiro del sistema en un ambiente de BPx lo cual asegurará que los datos exactamente sean archivados para apoyar el retiro del producto.

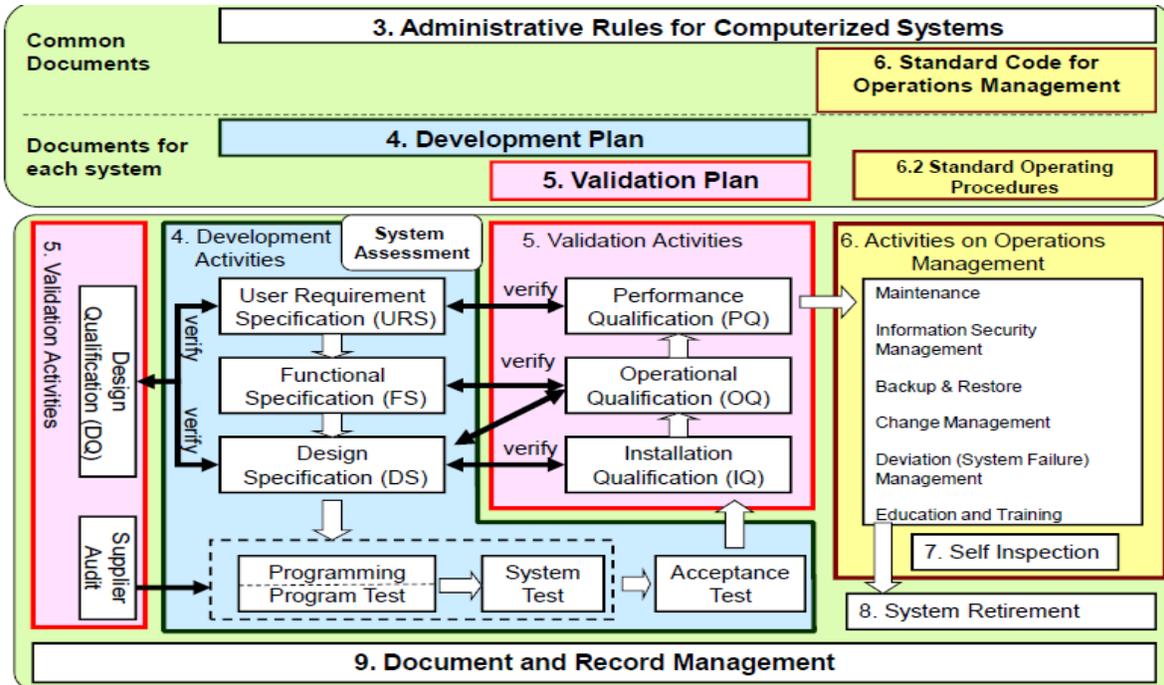


Figura 2. Modelo del ciclo de vida de validación de la comunidad europea [6].

Las fases del ciclo de vida de la validación se alinean conjuntamente con las etapas de nuevos proyectos para nuevas aplicaciones del Sistema Computarizado, una vez identificado esto es reconocido que debe de ser generada una parte de la documentación de la validación para que se mantenga controlado y documentado el proyecto. El proceso para la implementación de la **validación prospectiva** de los Sistemas Computarizados señalados en la **Figura 4**, muestra las actividades de la aplicación del sistema dentro de cada fase del ciclo de vida e identifica las consideraciones para cada paso. El proceso incluye la evaluación del producto, el Sistema Computarizado y los métodos de trabajo del proveedor del sistema. La misma aproximación del ciclo de vida debe ser aplicada para validar los controles asociados y monitoreo de los equipos [6, 12].

PROCESO DE VALIDACIÓN

El proceso de validación debe de tener la capacidad para demostrar que esté, incluyendo equipos, materias primas, controles de desarrollo es consistente con las especificaciones y donde la validación de un Sistema Computarizado comprende cuatro pruebas fundamentalmente.

1. Definición y adhesión a un plan de validación para controlar la aplicación y la operación del sistema, el riesgo de las BPx y la razón de validación
2. Documentar cada uno de los pasos del ciclo de vida de validación para proveer evidencia de la exactitud del sistema, fiabilidad, repetibilidad e integridad de datos
3. Llevar a cabo todas las pruebas requeridas durante el proceso de calificación para alcanzar el estatus de validación y reportarlo adecuadamente
4. Empezar revisiones periódicas durante la vida operacional del Sistema Computarizado para demostrar que el estatus de la validación se mantiene

Algunas otras consideraciones “clave” incluyen lo siguiente:

- ✦ Trazabilidad y responsabilidad de la información, para ser mantenida la documentación a lo largo del ciclo de vida de la validación (particularmente con relación en la pruebas de calificación para la definición de requerimientos). El mecanismo (p.ej., matrices) para

establecer y mantener trazabilidad de los requerimientos, especialmente cuando la Especificación de Requerimiento de Usuario (URS) se encuentra con un sistema funcionando o cubierta por múltiples pruebas

- Todas las actividades de calificación deben ser realizadas de acuerdo con los protocolos/pruebas de los Procedimientos Normalizados de Operación predefinidos que deben generar suficiente documentación para alcanzar los criterios de aceptación
- Provisión de incidentes para registrar cualquier desviación durante la calificación y cualquier otra discrepancia, error o falla en el sistema durante el uso operacional, y para manejar las CAPA's de estos problemas

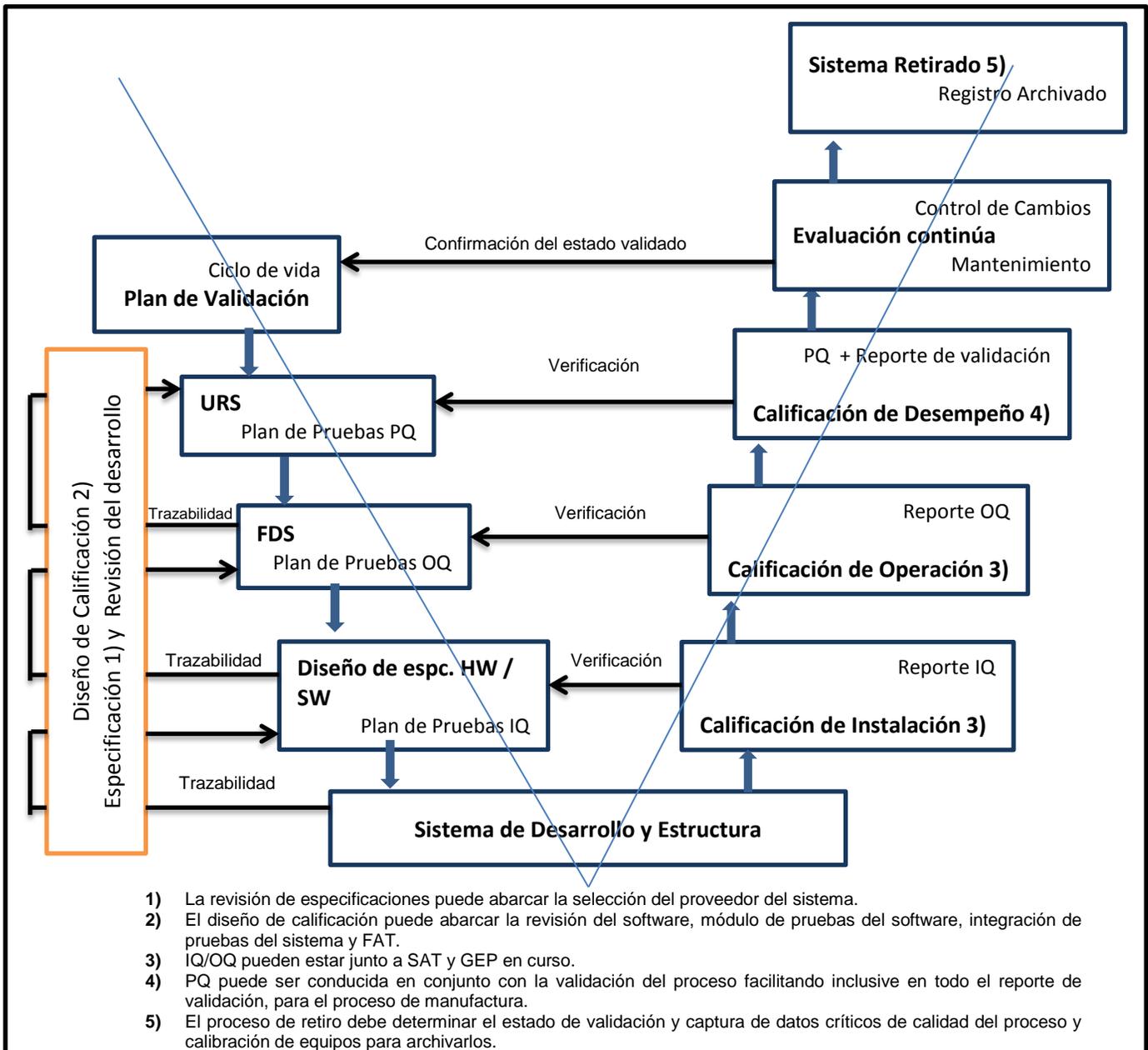


Figura 3. Ciclo de vida de validación [12].

La integración de dicho complejo requiere que estos sean validados/calibrados donde debe de ser considerado: Validación de métodos analíticos, calibración de los sensores, Validación de Sistema Computarizado, calificación de equipos y validación de procesos y el esquema sigue [13]:

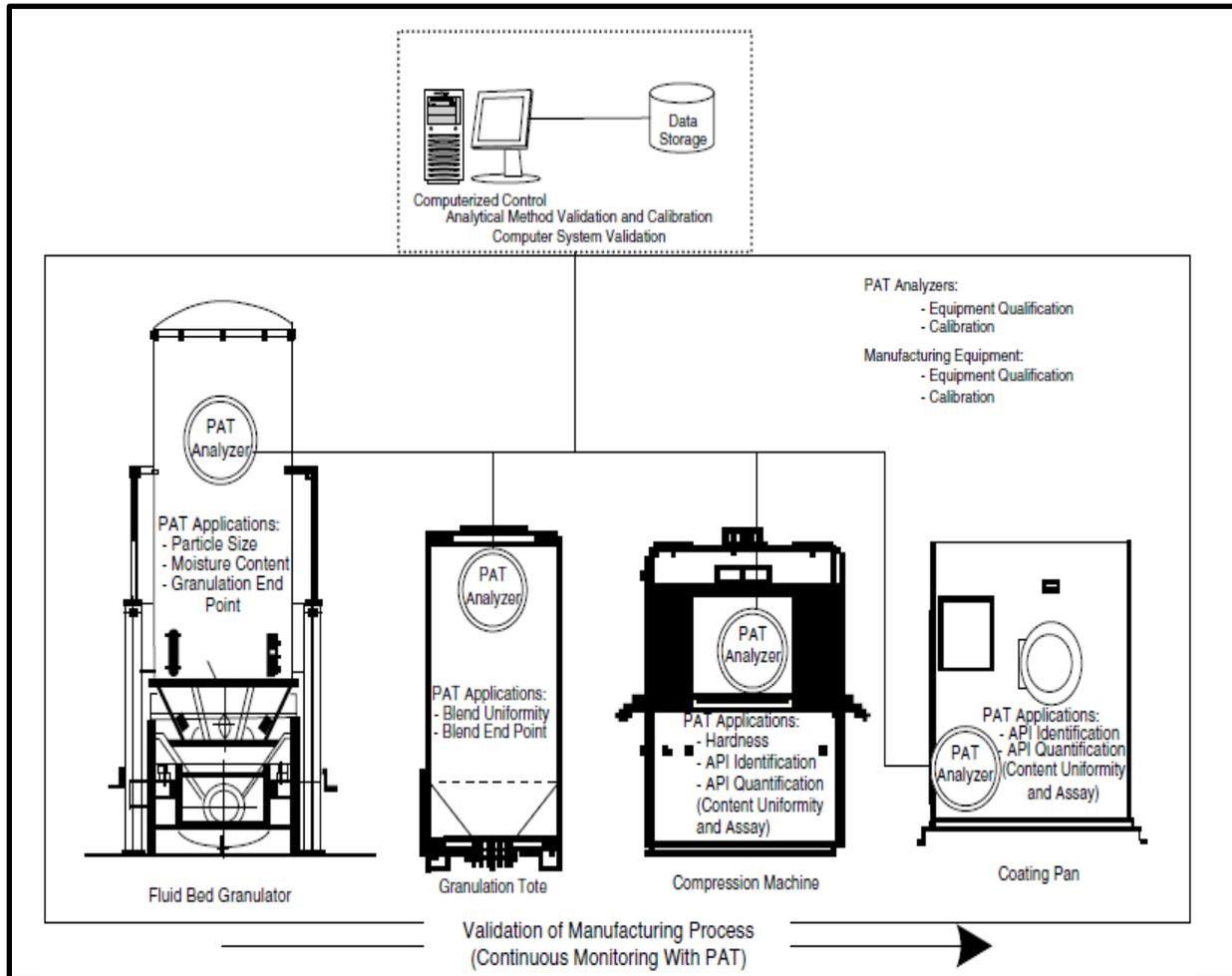
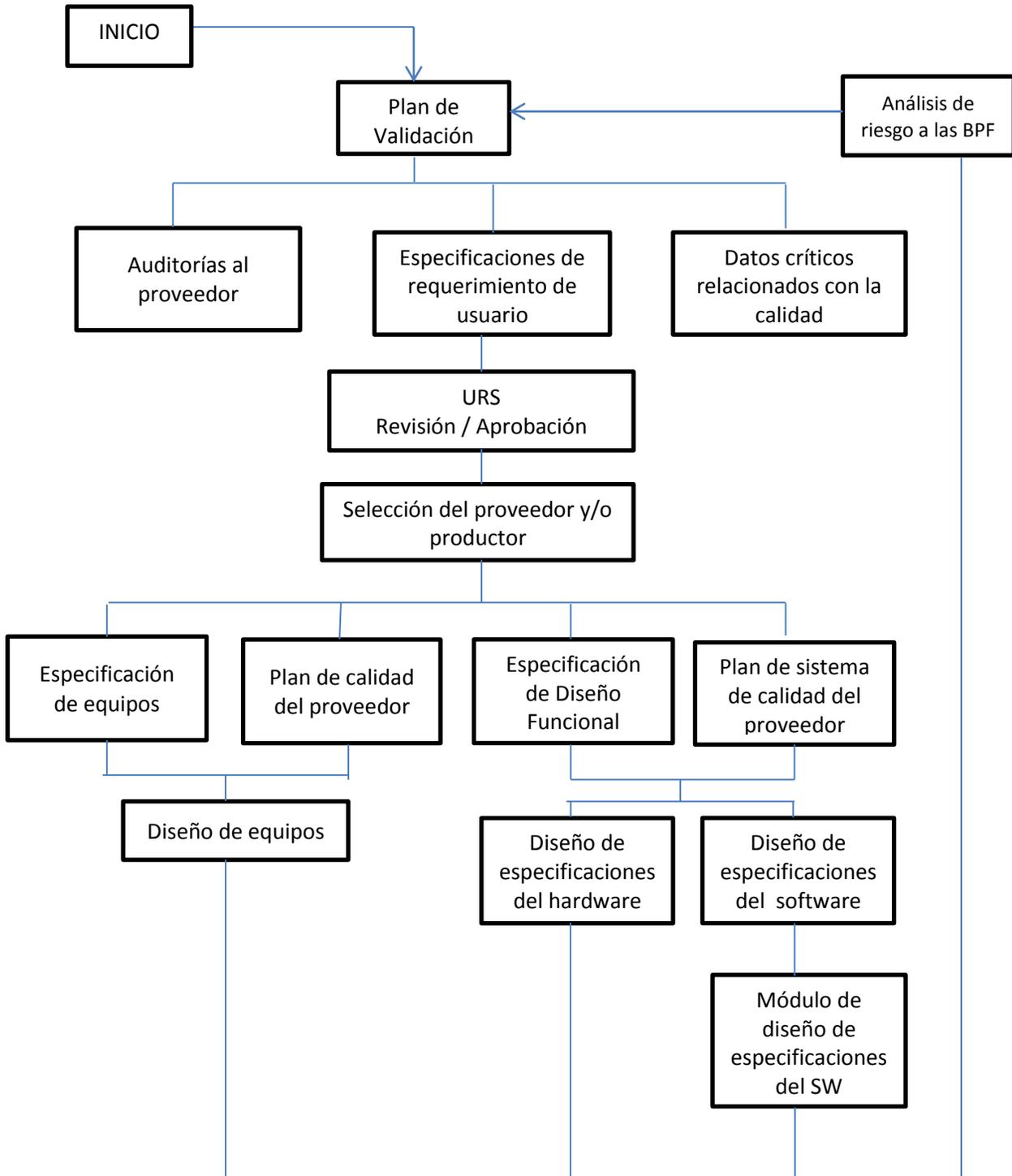


Figura 4. Aplicación de procesos de tecnologías analíticas y consideraciones de validación (proceso de manufactura de dosis sólido oral) [13].

VALIDACIÓN DE SISTEMAS EXISTENTES

Para una validación retrospectiva el énfasis es puesto en la recopilación de registros históricos apropiados para la definición, control y prueba del sistema; los sistemas existentes que no son bien documentados y no demuestran los controles de cambio y/o no han aprobado los registros de prueba no pueden ser considerados como candidatos para una validación retrospectiva de acuerdo como lo definen las autoridades regulatorias, consecuentemente para un sistema que está en uso operacional y no alcanza los criterios para la validación retrospectiva lo ideal es establecer evidencia documentada de que el sistema realiza lo que se pretende deba efectuar; para hacer esto, se requerirá de una evaluación inicial para determinar el número de registros documentados existentes y estos deban ser recolectados, formalmente revisados y guardados en un “archivo histórico” como referencia para establecer la base para el ejercicio de validación. De la falta de documentar el nivel de análisis es volver a documentar y realizar nuevas pruebas si es para identificar y planear.

Las aplicaciones de sistemas existentes necesitaran ser evaluadas correspondientemente a las BPx identificando los riesgos; si fuesen sistemas heredados, sistemas a ser revalidados o sistemas a ser validados los parámetros críticos, datos y funciones que impacten directamente al sistema de BPx deben ser claramente identificados, adecuadamente documentados y cada sistema debe ser evaluado bajo un Procedimiento Normalizado de Operación para determinar el cumplimiento de los registros electrónicos y firmas electrónicas de acuerdo a las regulaciones sanitarias vigentes. Cualquier plan de CAPA's resultante debe incluir un ritmo de priorización e implementación inmediata acorde a los tiempos establecidos [12].



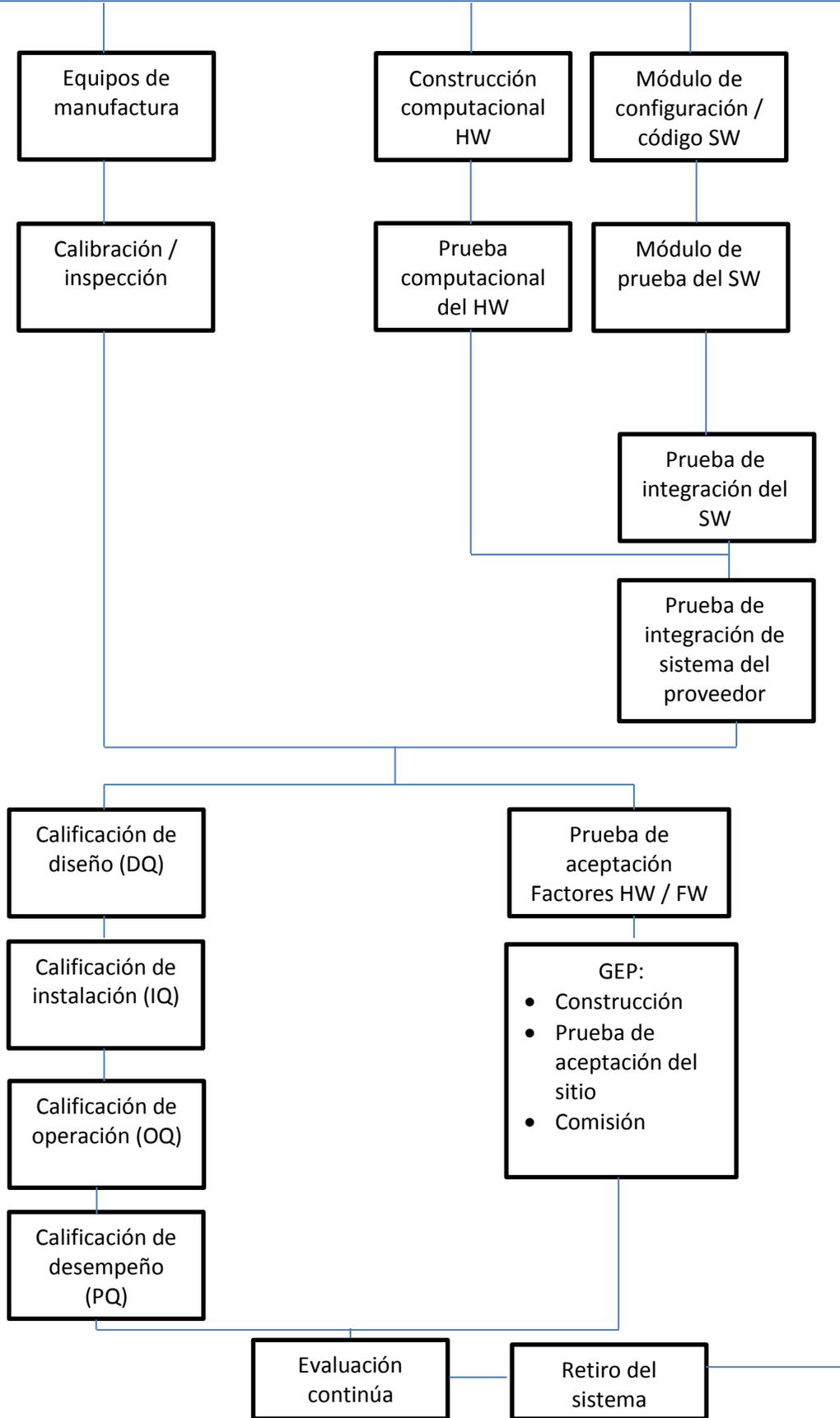


Figura 5. Desarrollo de la validación del sistema computacional y proceso [12].

La metodología para validar los Sistemas Computarizados existentes necesitará adoptar las actividades del ciclo de vida en su debido orden para poder facilitar el proceso de generación de evidencia documentada (**Figura 5**), cuando se lleva adecuadamente el nivel apropiado de supervisión monitoreando el desempeño del sistema y análisis durante el uso operacional del sistema, y bajo un programa de mantenimiento puede proveer un método efectivo para validar los sistemas existentes [12].

Para aplicaciones nuevas o existentes de los Sistemas Computarizados, la adherencia próxima a un ciclo de vida de validación proporcionará:

- ✦ Un marco para dirigir el plan de validación
- ✦ Puntos en los cuales el programa de validación puede ser controlado y probado
- ✦ Registros documentados de la aplicación trazables
- ✦ Uso operacional del Sistema Computarizado

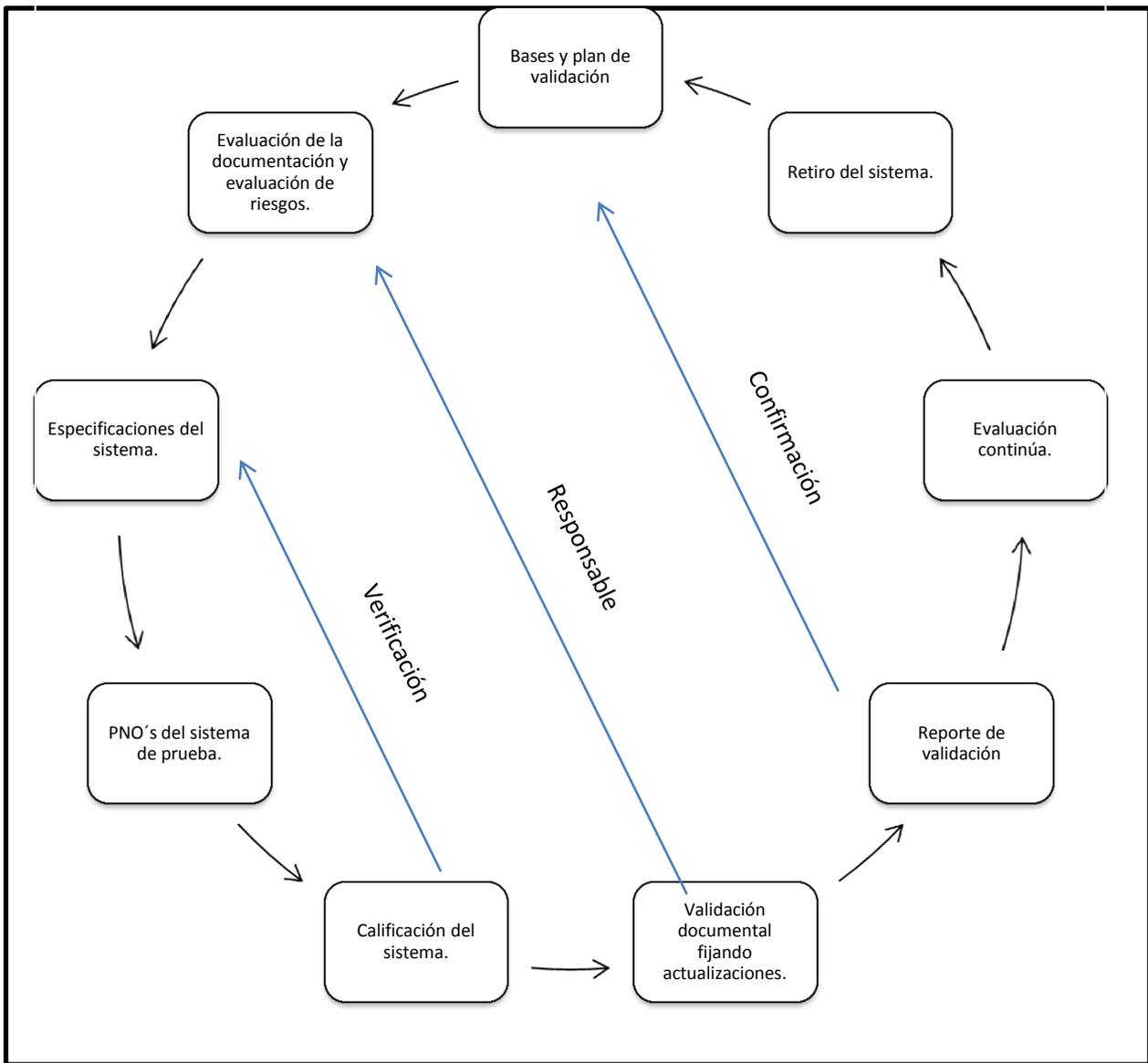


Figura 6. Ciclo de validación de sistemas existentes [12].

EXIGENCIAS DE LA VALIDACIÓN DEL SOFTWARE Y HARDWARE

Como parte de los aspectos de la validación y sus desafíos, el Hardware debe de llevar ciertos procesos, donde deben de considerarse las situaciones que pueden influir en el sistema, como son los aspectos estáticos, polvo, fluctuaciones de la alimentación de energía y las interacciones electromagnéticas y donde las exigencias de la validación dependen de la complejidad del sistema. Ya que el Hardware es considerado como el equipo, y donde sus principales "focos rojos" son la ubicación, mantenimiento, calibración, validación y calificación; la validación / calificación debe demostrar que la capacidad del Hardware cumple con las actividades asignadas [1, 2, 17].

En los siguientes diagramas se muestra las principales exigencias correspondientes al Hardware:

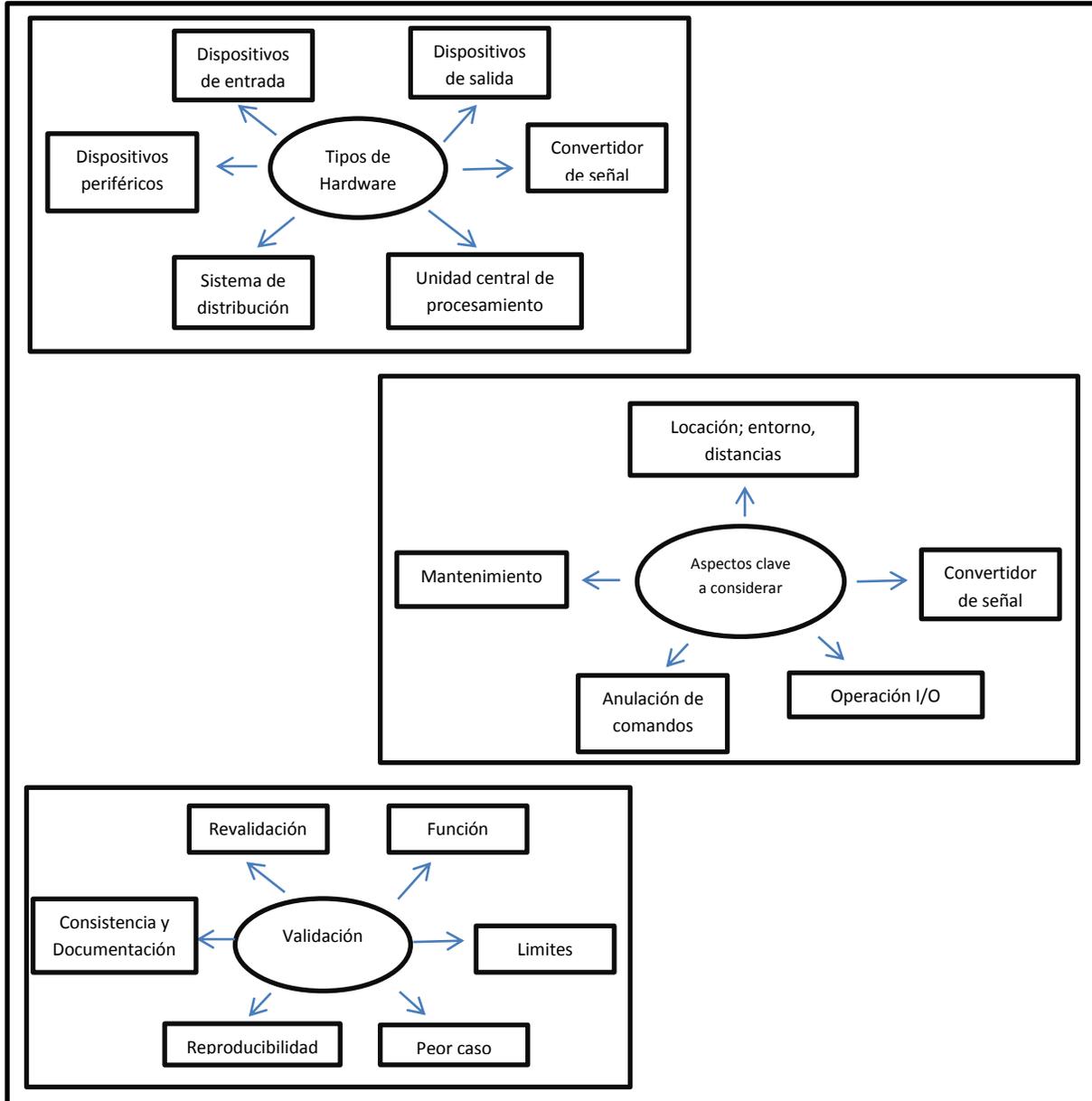


Figura 7. Exigencias de la validación del Hardware [1].

El Software es el conjunto de programas utilizados por el ordenador y que deben de aparecer a través de un menú, donde la empresa debe de identificar todos los programas clave como: lenguaje, nombre, función, entradas, salidas, puntos de referencia fijos, puntos de referencia variables, edición, manipulación de entradas, mal uso de programas por lo cual el personal que tenga acceso a todos los programas debe de ser bien identificado [1, 2, 17].

En los siguientes diagramas se muestra las principales exigencias correspondientes al Software:

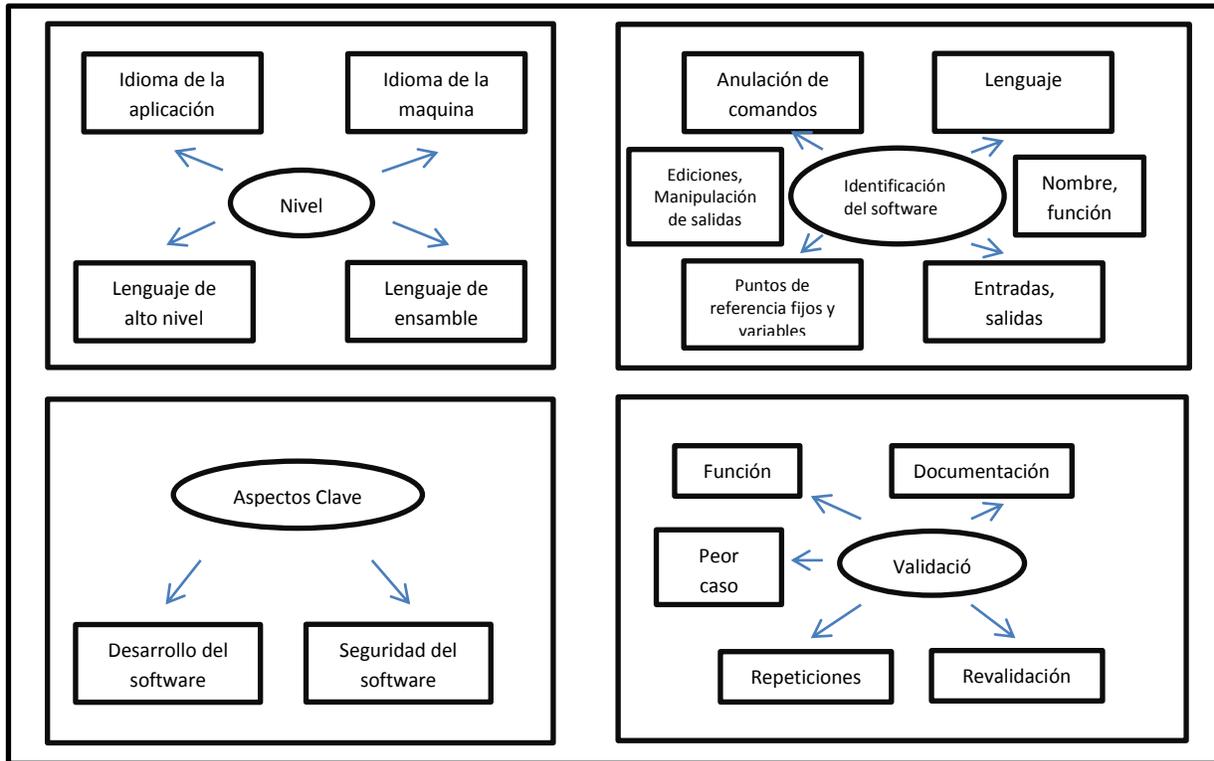


Figura 8. Exigencias de la validación del software [1].

REVALIDACIÓN

Cuando se producen cambios en los sistemas, procesos, métodos, materiales o Sistemas Computarizados, el efecto de los cambios se evalúa a través del Procedimiento Normalizado de Operación de Control de Cambios; si se determina que los cambios afectan la validez de los estudios previos entonces los sistemas/métodos/procesos modificados son revalidados. Todas las actividades de revalidación deben de ser llevados en conformidad con los requerimientos regulatorios actuales y los PNO's de sitio.

Criterios específicos para la revalidación de métodos son identificados en la United State Pharmacopeia (USP) en el capítulo general <1119> que recomienda la revalidación de métodos cuando surgen los siguientes cambios [24]:

- Adhesión de un nuevo material al sistema de referencia
- Cambios físicos de los materiales
- Cambio de proveedores y/o,
- Un intervalo amplio en las características de los materiales

Los métodos cuantitativos pueden ser revalidados si en algunos de los siguientes criterios surgen:

- Cambios en los materiales a granel (pureza, polimorfismo)
- Cambios en procesos de fabricación
- Cambios en la composición final del producto
- Cambios en el método de referencia
- Mantenimientos mayores o modificaciones al equipo

La **tabla 3** muestra los cambios adicionales que pueden afectar a los sistemas / métodos validados y requiere un control de cambios para evaluar el impacto e identificar las actividades de validación [13].

Tabla 3. Cambios a sistemas validados / métodos que puedan requerir la revalidación [13].

Categoría	Cambio que requiere revalidación
Proceso	<ul style="list-style-type: none"> • Proceso movido hacia una nueva ubicación • Un cambio significativo en el volumen de la producción (tamaño de lote, por ej. Pasar de lotes simples a lotes dobles) • Un cambio significativo en las instalaciones de la producción y/o controles del desarrollo en virtud del cual los medicamentos son fabricados • Cambio de producción manual a producción automatizada o viceversa, cuando se hacen cambios significativos en parámetros del proceso • Introducción significativa de diferentes equipos de producción para uso en los procesos de producción • Un cambio significativo en el origen/composición de materiales de producción (Ej. Sustancia activa y/o excipientes) usados en la producción de un medicamento • Algunos cambios en la formulación, empaquetado, equipo o proceso, que pueda impactar en la efectividad o características del medicamento (Seguridad, pureza, identidad, potencia del medicamento) • Cuando haya cambios en las características del medicamento • Cambios hechos al material de inicio del proveedor, consideraciones con una sutil diferencia, consideraciones potencialmente adversas en las características del material puro que puedan tener un impacto significativo en el proceso • Variaciones relevantes en las tendencias de la revisión anual de producto
Calificación de equipos	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio de los equipos • Movimiento de equipos a diferentes ubicaciones • Cambios en la operación de los equipos • Cambio del controlador lógico programado • Cambio de los parámetros de operación • Cambios de la óptica de equipos
Empaque	<ul style="list-style-type: none"> • Producción nueva o modificada • Materiales de empaque nuevos o modificados • Equipos nuevos o modificados • Proveedor de materiales nuevo • Cambio de partes nuevas o modificadas • Líneas de empaque reubicadas, nuevas o modificadas • Parámetros de operación nuevos
Métodos analíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios o modificaciones hechos a los equipos, procesos de producción, procedimientos analíticos o si la composición de la producción de medicamentos tiene cambios (Ej. Nuevo origen o síntesis de medicamentos o presenta nuevas impurezas)
Computacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios al sistema operativo como es el Hardware y/o Software. Instalación de nuevas versiones del Software

PROCEDIMIENTOS DE APOYO AL SISTEMA

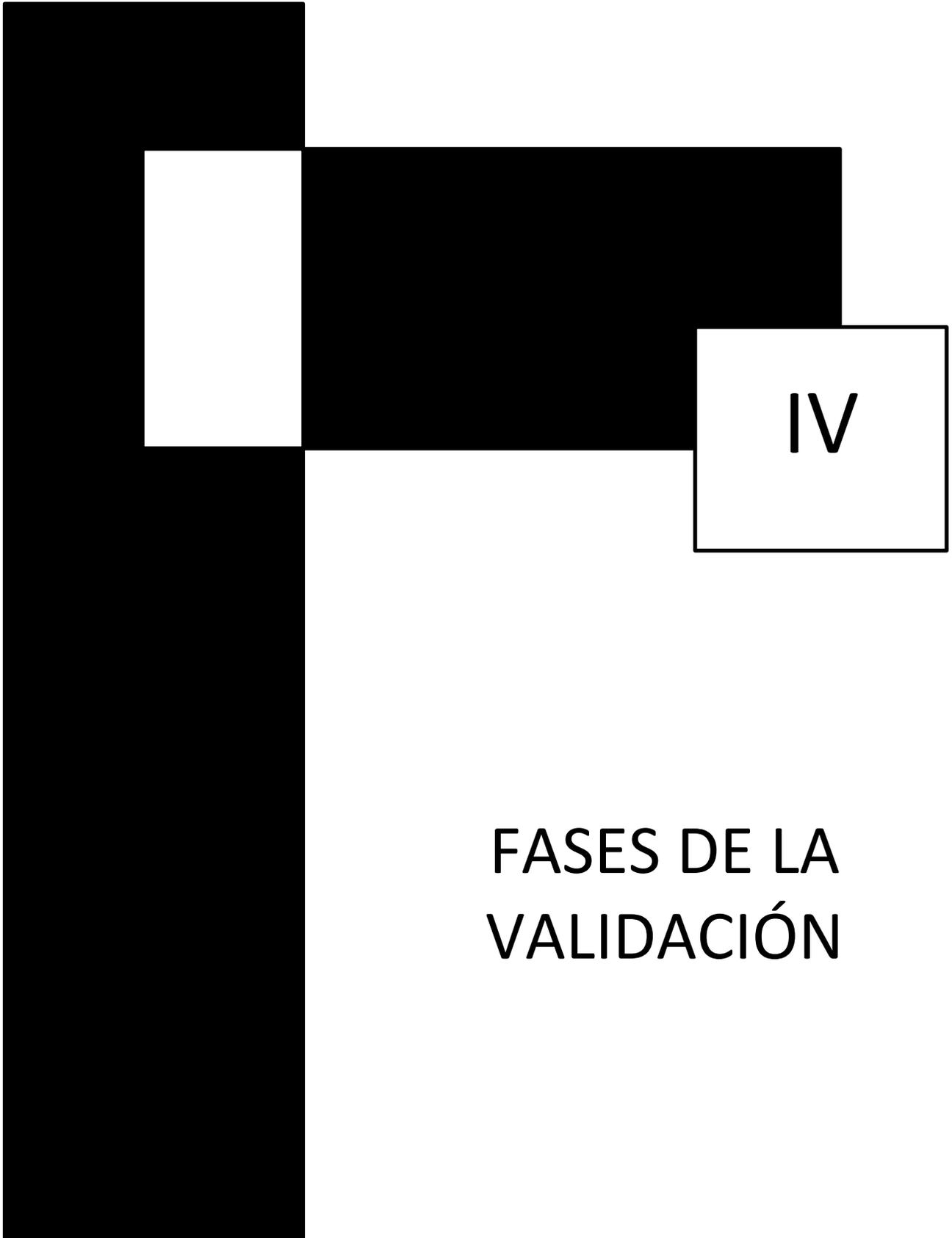
Para controlar las actividades asociadas con el programa de validación, deben de existir PNO's que aseguren una supervisión adecuada para lo cual algunos son "piezas clave" y necesitan estar en sitio, uso y vigencia:

- Supervisión del funcionamiento
- Control de cambios
- Programa y seguridad de datos
- Calibración y mantenimiento
- Capacitación del personal

- ✦ Recuperación de emergencia
- ✦ Reevaluación periódica

Una vez verificado que la implementación, operación y mantenimiento del Sistema Computarizado es satisfactorio dependerá de la dirección de sistemas de calidad y de las Buenas Prácticas de Ingeniería para poder controlar y documentar adecuadamente todos los aspectos de la validación estos deben de estar establecidos en PNO's de aplicación dentro el ciclo de vida para una entrega apropiada del programa de validación por lo cual se deben considerar varios aspectos de la validación como son [1]:

- ✦ Redes
- ✦ Manual de copias de seguridad
- ✦ Controles de entrada y salida
- ✦ Documentación
- ✦ Monitoreo
- ✦ Alarmas
- ✦ Recuperación de apagado



FASES DE LA VALIDACIÓN

IV.I. PLANEACIÓN

El especialista farmacéutico debe establecer estrategias efectivas manteniendo el sistema de calidad para dar cumplimiento a las regulaciones sanitarias en la implementación del Sistema Computarizado para permitir a los interesados entender claramente los compromisos y exigencias de la empresa. Al llevar a cabo la planeación de la validación del Sistema Computarizado debe asegurar un programa apropiado, guías y Procedimientos Normalizados de Operación para la preparación de la validación, además de evaluar el riesgo y criticidad del Sistema Computarizado para dar cumplimiento a las BPx con estrategias efectivas de calidad para una validación documentada y racional con los parámetros críticos relacionados con la calidad ya definidos para cada proceso.

CAPACITACIÓN

La gestión de calidad dentro de la industria farmacéutica debe asegurarse que el personal está debidamente capacitado en un nivel apropiado de BPx, planeación de la validación y en los requerimientos necesarios para permitirles realizar sus funciones adecuadamente, esto también aplica en cualquier relación usada en conexión con el cumplimiento del sistema de BPx y las actividades dentro de todo el ciclo de vida de la validación. Un programa de capacitación y los registros de capacitación del personal deben mantenerse en un sitio de archivo de documentación y los registros y conveniencias de fuentes externas usadas por proveedores o contratistas también deben ser examinados, documentados y archivados.

Dentro del sistema de gestión de calidad se asigna al personal para conducir actividades de acuerdo al plan de capacitación y adiestramiento, y debe cumplir:

- ✦ La operación para proporcionar educación y capacitación al personal que se encuentra usando el Sistema Computarizado de acuerdo al plan de capacitación y adiestramiento para registrarlo
- ✦ La operación para obtener la aprobación de la gerencia de operaciones en el resultado de la capacitación y adiestramiento donde este lo comunica a gestión de calidad y departamentos involucrados

GUÍAS Y PROCEDIMIENTOS DE VALIDACIÓN

Debe establecerse una estructura organizacional para facilitar la calificación del Sistema Computarizado operando en el ambiente de las BPx. La organización debe ser representativa de los departamentos involucrados e incluir todo lo relacionado con la calidad, así como al departamento del propietario/usuario, información tecnológica y de ingeniería. Las autoridades reguladoras requieren que la industria farmacéutica mantenga guías y Procedimientos Normalizados de Operación para todas las actividades que puedan afectar la calidad, la seguridad, identidad y pureza del medicamento incluyendo Procedimientos Normalizados de Operación para el desarrollo y soporte del ciclo de vida de la validación y la operación del proceso, esto de acuerdo a las BPx.

El especialista dentro de la industria farmacéutica tendrá que preparar Procedimientos Normalizados de Operación escritos que claramente establezcan las actividades que necesitan ser documentadas, qué información contendrán los documentos, cómo será verificada la información, quién es el responsable de generar la documentación y qué revisores y aprobadores se requerirán para cada documento. Cada Procedimiento Normalizado de Operación debe dar instrucciones detalladas para ejecutar tareas o trabajos así como asignaciones específicas y deben ser escritos de acuerdo con el proceso que se lleva a cabo así como el significado e importancia de cada signatario debe ser definido. Se requerirán Procedimientos Normalizados de Operación con la instrucción o tarea escrita requerida por el personal operativo sobre el cómo manejar cada proceso, estos cubrirán la operación en conjunto con el Sistema Computarizado y cualquier tarea

que sea independiente del Sistema Computarizado donde existan las exigencia para que los datos críticos relacionados con la calidad puedan ser introducidos manualmente en el Sistema Computarizado y donde deberá haber una comprobación adicional sobre la exactitud de la entrada de cada dato y de cómo se llevara a cabo; si el Sistema Computarizado no está diseñado para realizar y registrar esa comprobación, entonces el PNO correspondiente debe incluir esta comprobación mediante un segundo operario llevando a cabo cada paso descriptivamente.

Los Procedimientos Normalizados de Operación “clave” para la validación del sistema incluyen lo siguiente:

- ✦ Elaboración de Procedimientos Normalizados de Operación
- ✦ Revisión de documentos
- ✦ Glosario de la validación
- ✦ Análisis de riesgos y criticidad a las BPF
- ✦ Metodología de la validación del proceso
- ✦ Validación del Sistema Computarizado
- ✦ Elaboración de los planes de validación
- ✦ Elaboración de los planes de proyecto y calidad
- ✦ Especificación de datos de fabricación
- ✦ Elaboración de las URS
- ✦ Auditoria y evaluación del proveedor
- ✦ Elaboración del protocolo de calificación
- ✦ Revisión y reporte de la calificación
- ✦ Seguridad de acceso al sistema
- ✦ Copias de seguridad, archivo y recuperación
- ✦ Operación y manejo del sistema
- ✦ Planeación de contingencia/recuperación
- ✦ Mantenimiento del sistema
- ✦ Calibración
- ✦ Revisión y reporte periódico
- ✦ Retiro del sistema
- ✦ Control de Cambios
- ✦ CAPA´s
- ✦ Capacitación

Donde también se deben desarrollar:

- ✦ Políticas para el desarrollo, validación y gestión de operaciones de los Sistemas Computarizados
- ✦ Estructura organizacional, roles y responsabilidades para el desarrollo, validación y gestión de operaciones
- ✦ Documentos creados en el desarrollo, validación y gestión de operación y sus controles
- ✦ Procedimientos para revisar y aprobar el desarrollo, validación y gestión de operación

Incorporando estos procedimientos y los documentos resultantes de la validación dentro del manejo del sistema de calidad y resguardar los archivos generados permitirá alcanzar un punto de control.

CATEGORÍA DEL SOFTWARE Y HARDWARE

El Software no solo se asocia con los programas de la computadora, una definición correcta es “todos los documentos asociados y la configuración de datos que se necesitan para hacer que estos programas operen de manera correcta”. Por lo general un sistema de Software consiste en diversos programas independientes, archivos de configuración que se utiliza para ejecutarlos donde los ingenieros del Software comprenden todos los aspectos de la producción del Software desde las etapas iniciales de las especificaciones del sistema hasta el mantenimiento de este

después de que se utiliza. La ingeniería de sistemas se refiere a todos los aspectos del desarrollo y de la evolución de sistemas complejos donde el Software desempeña un papel principal y la ingeniería de sistemas comprende el desarrollo del Hardware, políticas y procesos de diseño y distribución de sistemas, así como la ingeniería del Software.

Los productos del **Software** tienen un cierto número de atributos asociados que reflejan la calidad. Estos atributos no están directamente asociados con lo que el Software hace, más bien, refleja su comportamiento durante su ejecución y en la estructura y organización del programa fuente y en la documentación asociada. Donde los principales atributos del Software son [19]:

Mantenimiento: El Software debe escribirse de tal forma que pueda evolucionar para cumplir las necesidades de cambio de los clientes. Este es un atributo crítico debido a que el cambio en el Software es una consecuencia inevitable de un cambio en el entorno de negocios.

Confiabilidad: La confiabilidad del Software tiene un gran número de características, incluyendo la fiabilidad, protección y seguridad. El Software confiablemente no debe causar daños físicos o económicos.

Eficiencia: El Software no debe hacer que se mal gasten los recursos del sistema, como la memoria y los ciclos de procesamiento. Por lo tanto, la eficiencia incluye tiempos de respuesta y de procesamiento, utilización de la memoria, etc.

Usabilidad: El Software debe ser fácil de utilizar sin esfuerzo adicional por el usuario para quien está diseñado. Esto significa que debe tener una interfaz de usuario apropiada y una documentación adecuada.

Así como el Software tiene ciertos atributos; para el **Hardware** cada atributo se cuantifica para un entorno de proyecto, la escala va de; **muy bajo – bajo – nominal – alto – muy alto – extremadamente alto**. De los principales atributos que se encuentran en un Hardware son:

Volumen: El volumen de sistema (el espacio ocupado) varía dependiendo de cómo estén ordenados y conectados los montajes de los componentes.

Fiabilidad: La fiabilidad del sistema depende de la fiabilidad de los componentes por interacciones inesperadas que pueden causar nuevos tipos de fallos y, por lo tanto, afectar a la fiabilidad del sistema.

Protección: La protección del sistema (su capacidad para resistir ataques) es una propiedad compleja que no se puede medir fácilmente. Los ataques pueden ser ideados de forma que no fueron predichos por los diseñadores del sistema y así vencer las protecciones incorporadas.

Reparabilidad: Esta propiedad refleja hasta qué punto resulta fácil arreglar un problema con el sistema una vez que ha sido descubierto. Depende de la posibilidad de diagnosticar el problema, acceder a los componentes que son defectuosos y modificar o reemplazar estos componentes.

Usabilidad: Esta propiedad refleja cómo es fácil de usar el sistema. Depende de los componentes técnicos del sistema, sus operaciones y su entorno de operaciones.

Los tipos de Software y Hardware pueden influir en la Validación del Sistema Computarizado y una estrategia para los tipos de Software y Hardware que deben ser usados podría ser dirigida durante la planeación de la validación. El tipo de Software utilizado en un Sistema Computarizado acorde a las BPx puede ser categorizado para proporcionar un indicador del esfuerzo de la validación requerido para el Sistema Computarizado, debe ser dirigido en la planeación de la validación, y puede ser examinado y registrado durante la auditoría del proveedor. Las categorías de Software también deberán ser revisadas en la etapa de Calificación de Diseño (DQ), antes de terminar los niveles y prioridades de las pruebas de calificación.

Debe mencionarse que los sistemas complejos en ocasiones tienen “capas” en el software, y un sistema puede exhibir una o más de las “capas” del software identificadas como:

- ✦ *Software del sistema operativo* – la versión del documento y los protocolos de comunicación de datos, y establecer el límite de uso

- *Firmware estándar (no programable para el usuario)* – versión del documento, parámetros y configuración del documento del usuario, calibración, verificación de la operación
- *Paquetes del Software estándar fuera de la plataforma* – versión del documento, verificación de la operación
- *Paquetes de Software configurables* – validación del ciclo de vida con calificación del Hardware y aplicación del Software
- *Software y Firmware hechos a la medida* – ciclo de vida de la validación con calificación del Hardware y Software

La estrategia del Hardware debe considerar el uso preferido de los componentes estándar del Hardware y la necesidad potencial del Hardware hecho a la medida. La categoría de los componentes del Hardware requeridos para satisfacer al usuario y los requerimientos de diseño proporcionarán una guía para los niveles de las especificaciones del Hardware, diseño de la documentación, desarrollo y archivos de prueba e influirá en las actividades de calificación.

SEGURIDAD AL SISTEMA COMPUTARIZADO

Las prioridades de riesgo que probablemente se cambien durante el ciclo de vida de la validación, deben ser dadas como preventivos durante la planeación de la validación para estimar/actualizar las evaluaciones de riesgos en los puntos críticos durante el ciclo de vida. La evaluación debe enfocarse en la identificación de riesgos y severidad entorno a las BPx y evaluar la probabilidad que tienen el riesgo y la severidad de impactar en todo proceso involucrado y así poder evaluar que tan crítico es el riesgo y poder categorizar junto con una evaluación que definirá la(s) acción(es) correctiva(s) y preventiva(s) considerada(s) necesaria(s) para mitigarlos o eliminarlos y así supervisar cada riesgo encontrado y por encontrar. La evaluación del riesgo de impacto a las BPx ayudara a identificar a los sistemas que requieran de una validación y proporcionara las áreas de trabajo que puedan atraer el interés de los inspectores especialistas en asuntos regulatorios. Los registros completos de evaluación con la validación respectiva del sistema deben ser guardados en el archivo de validación.

La evaluación inicial debe ser asumida en la etapa de la planeación y definirá los lineamientos del sistema para determinar y documentar qué sistemas deben estar en el programa de validación y por qué. Organizar un inventario estructurado para la evaluación donde asignar a cada Sistema Computarizado un número único, un título descriptivo y una referencia local en donde el Software principal y los componentes del Hardware de cada sistema deben estar registrados y las referencias hechas a la fuente de información de los parámetros del proceso relacionados con la calidad. Cada Sistema Computarizado debe ser evaluado en lo que concierne a las funciones que realiza y proporcionar el impacto sobre el sistema regulatorio a las BPx, así como nuevos sistemas existentes que necesiten ser validados y que pueden ser confirmados como candidatos para una comprobación de estatus de validación.

La siguiente evaluación de riesgo deberá ser asistida antes de la emisión de las Especificaciones de Requerimiento de Usuario (URS), cuando el proceso y las exigencias del usuario están definidas permitiendo la influencia de la falla, malfuncionamiento o desuso del sistema y la operación no segura del sistema para ser evaluada; esta evaluación puede ser reportada como parte de la revisión de las URS y debe identificar las exigencias del sistema que necesitan ser reconsideradas y/o modificadas.

La evaluación de riesgos en la fase del diseño permitirá que la operación del Sistema Computarizado detalle lo descrito en el diseño y en las especificaciones del proveedor para poder ser dirigido y así permitir la identificación de los niveles de criticidad para que puedan ser revisados contra las funciones detalladas del sistema y de los PNO's. Esta evaluación proporcionará registros documentados para apoyar cualquier actualización según la apreciación del riesgo y dicho análisis puede ser ampliado y complementado durante la definición y diseño considerando la identidad, seguridad, salud y asuntos ambientales, así como en el riesgo de la aplicación y estudios de operatividad generalmente emprendidos como parte de las GEP. Las revisiones de la evaluación

de riesgos del sistema a las BPx pueden ser dirigidas en los reportes de calificación y reporte de validación, y actualizado como parte de la revisión periódica del estatus de validación del sistema.

Uno de los principales objetivos de la aplicación de un Sistema Computarizado para automatizar y/u optimizar una operación farmacéutica cumpliendo con las BPx es para asegurar la calidad en los atributos de los medicamentos y para que estos sean controlados en todos los puntos del proceso, por tanto es importante que los parámetros críticos relacionados con la calidad sean determinados y analizados tempranamente en el ciclo de vida de la validación. Este ejercicio debe ser emprendido en un Procedimiento Normalizado de Operación con la información necesaria examinando los registros contra la orden maestra de producción, valores y límites de los parámetros críticos relacionados con la calidad y así poder documentarlos al proceso y sus operaciones además de que el proceso y los Diagramas de Instrucciones (P&IDs) deberán ser revisados para confirmar los lineamientos y control de componentes que tienen impacto directo en los datos y parámetros críticos de calidad. Este ejercicio debe ser realizado por un equipo de evaluación con el conocimiento detallado de la aplicación y los procesos del Sistema Computarizado además con la responsabilidad de calidad del producto, el uso del sistema operacional, mantenimiento, e implementación del proyecto [12, 29].

Este ejercicio debe ser conducido como parte de un riesgo inicial y el estudio de operatividad (Ej. HAZOP, HACCP) y necesita confirmar los parámetros críticos relacionados con la calidad para el uso en el sistema de control de las URS.

El plan HACCP es único para cada proceso y para cada planta de producción, no funciona si se copia o se trata de implantar cuando el proceso y la planta no corresponden, con la finalidad de evaluar todo lo que conlleve a una contaminación cruzada ya sea Física, Química o Biológica. Un estudio de HACCP está limitado a un proceso en específico, sin embargo abarca la operación completa, si esta operación abarca diferentes líneas se requerirá más de un estudio o mapeo para implementar un sistema HACCP, los estudios deberán incluir todos los procesos necesarios desde un inicio al final del proceso.

Los parámetros deberán ser revisados para determinar su función (p.ej., BPx, seguridad, ambiental o control del proceso). La aplicación de cualquiera de las siguientes condiciones a un parámetro (datos o función) proporcionará una indicación de su impacto a las BPx:

- El parámetro es usado para demostrar el cumplimiento con el proceso
- La operación normal o el control del parámetro tiene un impacto directo sobre los atributos de calidad del producto
- La falla o alarma del parámetro tendrán un impacto directo sobre los atributos de calidad del producto
- El parámetro es registrado como parte del registro del lote
- El parámetro controla el equipo y su proceso crítico o los elementos que puedan afectar a los atributos cualitativos del producto independiente del Sistema Computarizado
- El parámetro es usado para proporcionar o mantener una operación crítica del Sistema Computacional

Según el caso, los datos críticos relacionados con la calidad deberán estar identificados en el programa de circuito/equipo y los listados de entrada/salida (I/O) del sistema.

La seguridad entonces se da en todos los puntos del Sistema Computarizado por lo cual es de gran importancia en producción y en el sistema de control de calidad ya que todos los datos deben ser introducidos o modificados por las personas autorizadas y todos los sistemas de seguridad deben de estar funcionando para evitar el ingreso no autorizado o la manipulación de los datos. La actividad de introducción de datos, cambiar o modificar las entradas incorrectas y la creación de copias de seguridad se debe llevar a cabo según lo escrito en los Procedimientos Normalizados de Operación ya que la seguridad se extiende hasta dispositivos de almacenamiento de datos y el acceso a estos debe de ser controlado. La trazabilidad es una parte importante ya que debe de ser

capaz de identificar a las personas que hicieron las entradas / cambios, material realizado o publicado y otros pasos críticos en la manufactura o control.

La entrada de datos críticos al sistema por una persona autorizada requiere de una verificación independiente y liberación para el uso por una segunda persona. Es oportuno en este punto documentar los datos electrónicos originales del sistema de BPx que necesitan ser recolectados por o a través del Sistema Computarizado esto debe ser usado para apoyar la validación e influenciar el grado de calificación de las pruebas. Esto también identifica datos de candidatos para dar cumplimiento a los registros electrónicos y firma electrónica y así poder distinguir entre los datos electrónicos originales y los datos electrónicos transitorios.

Los parámetros y datos críticos aprobados no se abren a la interpretación en cualquier momento dentro del ciclo de vida de la validación del sistema; esto es particularmente importante donde el diseño y desarrollo de actividades no son directamente controladas por el fabricante farmacéutico.

PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN

Como parte de todos los documentos del ciclo de vida de la validación, un plan maestro de validación es un documento elaborado por los especialistas farmacéuticos donde el plan maestro debe requerir que toda la documentación de la validación sea conforme a un Procedimiento Normalizado de Operación estricto de control de documentos con la edición, revisión controlada y aprobado; identificando el nombre, la firma, la fecha y el nivel de autoridad del responsable.

El plan maestro de validación debe describir el propósito y nivel de dependencia el cual debe ser consistente con las políticas establecidas en el análisis de riesgo y criticidad para que no impacte a las BPx; dicho documento debe ser aprobado y permanecer vigente hasta que se tenga que renovar su vigencia, reestructúralo o reeditararlo. Los Sistemas Computarizados que son identificados y que son requeridos en la validación deben ser incluidos en el plan maestro de validación ya que un plan maestro de validación típicamente es usado como un plan de alto nivel para el sitio o procesos y sistemas que constituyen las operaciones y facilita el cumplimiento a las BPx.

El plan maestro de validación debe estructurarse de acuerdo a los requerimientos por las regulaciones sanitarias vigentes, incluye pero no limita el siguiente contenido [1, 3, 5, 6,9]:

- Propósito
- Glosario
- Condiciones
- Características y enfoques para las pruebas
- Organización
 - Organigrama
 - Responsabilidades
 - Desarrollo del proyecto
 - Validación del proyecto
- Pasos para el método de validación
- Selección de pruebas y criterios de aceptación
- Enfoque y parámetros para las pruebas
- Modificación y revalidación de métodos
- Verificación de procesos y métodos analíticos
- Transferencia de métodos analíticos
- Lista de PNO's requeridos
- Procesos aprobados, documentados y archivados
- Plantillas para planes de proyecto, protocolos de prueba y reportes de validación

Un plan de validación describe que actividades serán realizadas en el orden de validación según las BPx, donde las actividades pueden contemplar lo siguiente:

- Descripción / configuración del sistema
- Aplicación de políticas, procedimientos y guías
- Departamentos responsables y/o individuales
- Estrategia de validación
- Evaluación de riesgos
- Evaluación del proveedor
- Categorización de componentes
- Evaluación/auditoría al proveedor
- Supuestos / exclusiones / limitaciones
- Sistema documental Técnico-operacional
- Procedimientos de análisis
- Criterios de aceptación
- Desviación / reportes de error / resolución
- PNO de control de cambios del proceso
- Seguridad
- Copia de seguridad / Archivos / recuperación
- Capacitación
- Reporte y protocolo de calificación

El plan maestro de validación debe abordar e identificar los procesos para proporcionar:

- Estrategias de validación (incluyendo la referencia de las regulaciones respectivas)
- Estructuras, referencias y lenguaje farmacéutico
- Ubicación de la documentación de validación
- Descripción de la instalación, producción, operación y procesos
- Registro del Sistema Computarizado
- Evaluación y justificación de la validación
- Programa de validación
- Capacitación de la validación
- Justificación para sistemas no validados
- Organización/responsabilidades de validación
- Empleo de proyectos para nuevos planes de validación
- Programas y procedimientos de apoyo
- Documentos y definiciones de referencia
- Evaluación continua: intervalos de revisión periódicos

El plan debe ser revisado anualmente (como mínimo) para asegurar y registrar que está actualizado y que se va cumpliendo.

PROYECTO DEL PLAN DE VALIDACIÓN

El proyecto del plan de validación es para proyectos grupales o sistemas individuales y se deriva del plan maestro de validación. El plan maestro de validación debe estar íntimamente ligado al proyecto del plan de validación y plan de calidad. El Proyecto del plan de validación debe proponer un caso lógico y razonado donde la determinación de las actividades sea definida, delimitada y suficiente para entregar pruebas documentadas que proporcionarán un alto grado de seguridad de que el Sistema Computarizado coherentemente encontrará datos específicos predeterminados.

Un proyecto - o plan de validación específico del sistema - debe contener los siguientes puntos para formar la base del programa de validación [12]:

- Descripción /desarrollo del proceso
- Parámetros críticos relacionados con la calidad
- Alcance y objetivos del sistema
- Beneficios principales del sistema

- Requerimientos especiales
- Capacitaciones específicas
- Estrategia del sistema operativo
- Cumplimiento a las regulaciones relacionadas con las BPx
- Fronteras físicas y lógicas
- Evaluación y análisis de riesgos al sistema de BPx
- Validación precedente del sistema
- Documentación del ciclo de vida de la validación
- Suposiciones y prerrequisitos
- Limitaciones y exclusiones
- Parámetros/datos críticos relacionados con la calidad
- Procedimientos Normalizados de Operación
- Especificaciones de los requerimientos del sistema
- Historial del sistema y proveedor
- Auditorías y evaluaciones al proveedor
- Diseño, desarrollo y construcción del sistema
- Revisión del Software
- Calificaciones (DQ, IQ, OQ, y PQ)
- Reportes de calificación y validación
- Evaluación continúa
- CAPA's
- Plan operacional
- Archivo de validación
- Auditorías internas
- Procedimientos/programas de apoyo
- Documentos de referencia
- Autoridades/responsabilidades
- Planes de recursos y fechas finales del objetivo

El proyecto del plan de validación es un documento activo que debe ser repasado en cada paso del ciclo de vida de la validación y cualquier otro punto de referencia de validación (como un mínimo), cualquier cambio al proyecto del plan de validación debe ser identificado sobre una sección de revisión histórica dentro del documento. El proyecto del plan de validación debe ser conservado en el archivo de validación y debe ser fácilmente accesible.

Para cada proyecto de validación de sistemas, el equipo y/o proceso de validación debe ser identificado y llevado a cabo por el personal designado (normalmente identificado por la función de trabajo en esta etapa) que será responsable de la provisión, revisión, y aprobación de todos los documentos de validación y la implementación de las pruebas de calificación, en su caso, el contratista de ingeniería del proyecto y el proveedor/integrador del sistema participan en el proyecto del plan de validación del equipo en el momento propicio. Los grupos de compra/venta también pueden estar implicados y juegan un papel clave en la administración de actividades y documentación de validación.

En el caso de un Sistema Computarizado aplicado a un proceso de fabricación integral con el equipo de planta y el proceso en sí, el proyecto del plan de validación debe especificar la relación de las actividades de calificación del Sistema Computarizado, la documentación de la calificación del equipo de planta correspondiente y la validación de proceso. Donde las actividades de calificación y la documentación de estos elementos de la operación automatizada a veces son combinadas. La ejecución del proyecto del plan de validación proporcionará el control y la documentación completa de la validación.

PROYECTO Y PLAN DE CALIDAD

El proyecto global en sí mismo requiere una planificación estructurada y controlada además de los planes de validación para cada operación; para proveer esto, el proyecto y el plan de calidad

(Empresa-Proveedor) deben normalmente ser desarrollados como un documento separado y complementario que necesariamente debe describir todas las actividades, recursos, normas, y procedimientos normalizados requeridos para el proyecto. El plan de calidad debe definir los procedimientos de ejecución del proyecto, procedimientos de gestión de calidad, normas de ingeniería, el programa del proyecto, y la organización de proyecto (con autoridades y reporte de responsabilidades), así como referenciar el proyecto del plan de validación. Hay casos en los cuales el plan de calidad y el proyecto del plan de validación pueden ser combinados en un solo documento [12].

Como parte del contrato suministrado cada proveedor o contratista tiene que proporcionar un plan de calidad correspondiente al proyecto para identificar, perfilar y organizar los procedimientos, normas, y recursos que serán usados y que correspondan con las exigencias del proyecto dentro de la industria farmacéutica. Los contratistas y proveedores implicados en el trabajo del sistema de BPx deben referirse al proyecto del plan de validación e identificar los requerimientos específicos que deben ser dirigidos para asegurar el nivel apropiado de documentación en apoyo al programa de validación.

El proyecto y el plan de calidad de cada empresa es importante para que los proyectos de multigrupos se lleven a cabo, tanto para permitir que todos aquellos implicados en el proyecto - industria farmacéutica, el vendedor, o terceras partes - puedan tener acceso a una definición de las normas del proyecto, programa, organización, y responsabilidades contraídas y la interacción del monitoreo en todos los niveles. Si los elementos del trabajo y el suministro deben ser subcontratados, el plan debe detallar el Cómo y el Qué debe ser controlado y reportado durante el trabajo realizado. El proyecto y el plan de calidad del proveedor deben ser un documento contractual convenido por las partes correspondientes e implicadas y tienen que asegurar que:

- Las exigencias del sistema de gestión de calidad de la industria farmacéutica se cumplen en todas las etapas del proyecto
- El medicamento y la documentación final cumplen los requerimientos de calidad
- Los recursos correspondientes se encuentran disponibles
- Las escalas de tiempo del proyecto y plan de calidad así como presupuestos están definidos

Las medidas o criterios para evaluar el logro de los objetivos de calidad deben ser definidos, junto con una descripción de los métodos a ser usados para alcanzar estos objetivos.

Para apoyar el proyecto y plan de calidad del Sistema Computarizado debe identificarse los procedimientos del proveedor y deben de seguir:

- Controles y estándares de documentos
- Capacitación de validación/BPx
- Sistema y seguridad de datos
- Desarrollo de la metodología
- Evaluación de la calidad del Software
- Diseño de especificaciones
- Desarrollo del Software
- Pruebas del Software
- Pruebas del Hardware
- Herramientas del Software
- Manejo de la configuración
- Control de cambios
- Control de los subcontratistas
- Adquisiciones
- Petición de la información/mantenimiento del proyecto
- Reporte de desviaciones
- Acción correctiva/Acción preventiva
- Auditorias (internas y externas)

- Programa de actividades
- Recursos asignados

El proveedor tiene que asegurar que:

- Los objetivos de las fases sean definidas y documentadas
- Los requerimientos regulatorios aplicables sean identificados y documentados
- Los riesgos asociados con las fases sean analizados y documentados
- Todas las fases de entradas (en desarrollo) sean definidas y documentadas
- Todas las fases de salidas (ya desarrolladas) encuentren criterios de aceptación para proceder a la fase subsecuente
- Las características críticas son identificadas y documentadas
- Las actividades en conjunto funcionen adecuadamente

En resumen, la fase de planificación del ciclo de vida de validación abarca todas las actividades de preparación inicial y la documentación, incluyendo:

- Políticas y planes de validación
- Capacitación de validación/BPx
- Procedimientos normalizados de operación de toda la validación
- Evaluación de criticidad y riesgo de las BPx
- Fundamentos de validación
- Parámetros y datos críticos relacionados con la calidad
- Proyecto y planes de calidad

IV.II. ESPECIFICACIÓN DE REQUERIMIENTOS DE USUARIO

El éxito de un programa de validación depende al principio de la provisión y comprensión con una definición adecuada y escrita de los requerimientos del sistema por lo que el objetivo de las URS es apoyar a [12, 6, 7]:

- ✦ Proporcionar de manera detallada el costo, recurso, estimación de tiempo para organizar y documentar el Sistema Computarizado dentro de un ciclo de vida de la validación
- ✦ Proporcionar la información para que se genere un sistema de Especificaciones de Diseño Funcional (FDS)
- ✦ Proveer listado sin ambigüedades y como un entendido operacional e interfaz de Requerimientos Funcionales del Sistema, que pueden ser probadas durante la Calificación de Desempeño (PQ).
- ✦ Identificar todos los datos de diseño de fabricación, incluyendo parámetros críticos relacionados con la calidad y datos para el diseño de prueba del sistema
- ✦ Identificar la documentación del proyecto (y responsabilidad de tareas) para apoyar el programa de validación

Se deben documentar los requerimientos para el Sistema Computarizado (denominado en lo sucesivo como Especificación de Requerimientos de Usuario, URS), donde la Especificación de Requerimientos de Usuario debe incluir [12, 6, 7]:

- ✦ Alcances
- ✦ Objetivos del proyecto
- ✦ Regulaciones y políticas aplicables
- ✦ Continuidad del proceso
- ✦ Perfil del Hardware
 - Hardware y periféricos del sistema
- ✦ Requerimientos
 - Perfil de funcionamiento del sistema
 - Instalación
 - Disposición
 - Límites del sistema
 - Funciones del sistema
 - Software del sistema
 - Disponibilidad del sistema
 - Perfil de requerimientos operacionales
 - Diseño de la operación
 - Consideraciones operacionales
 - Perfil de requerimientos de desempeño
 - Perfil de funciones en contramedida para sistemas fallidos
 - Perfil de protección de seguridad a la información
- ✦ Datos
 - Registros de datos
 - Listas de datos de entrada y salida
 - Aplicación del equipo
 - Métodos de retención.
- ✦ Interfaces (Correspondiente a los equipos y a otros sistemas involucrados)
 - Interfaces del sistema
- ✦ Sistemas para proporcionar fuentes de poder y toma de tierra
- ✦ Condiciones ambientales
- ✦ Seguridad de acceso
- ✦ Diagnósticos
- ✦ Prueba y calibración

- Procedimientos de calidad
- Desarrollo del ciclo de vida del Software
- Capacitación
- Manuales Operación y Mantenimiento (O & M)
- Estándares de instalación/ingeniería
- Evaluación continúa
- Gestión de calidad
- Requerimiento comerciales/entrega

Debe ser reconocido que las URS son el documento base para desarrollar y probar el Sistema Computarizado y tiene que proporcionar los requerimientos claramente definidos y mensurables. Los responsables y responsabilidades de la provisión de la información para las URS deben ser declarados en el proyecto del plan de validación. El Sistema Computarizado tiene URS que describen los niveles de funcionalidad y operatividad requerida, su uso, y la posición con respeto al proceso. La definición de fabricación, aprobación, precisión y datos de proceso son unos del objetivo clave de las URS y es esencial para que el proveedor o el integrador del Sistema Computarizado entiendan totalmente y desarrolle la aplicación computarizada y la ingeniería de los equipos y controles eléctricos. Esto debe incluir los parámetros críticos relacionados con la calidad que son fundamentales en la determinación de la seguridad sobre la calidad de un medicamento. Los parámetros, datos, y las funciones que son necesarias para mantener las BPx siempre deben ser considerados como requerimientos indispensables y candidatos de la validación.

Puede que no sea posible o necesario definir todos los parámetros ingenieriles y datos sobre el problema de las URS, en tales casos las URS debe documentar cuándo la información estará disponible y proporcionará registros para los supuestos preliminares esperados y diseñar objetivos. Cualquier acción intermedia estrictamente debe ser controlada y repasada antes de que el diseño detallado comience.

Los sistemas sancionados requerirán un mayor esfuerzo para dar cumplimiento con las regulaciones sanitarias para obtener el registro de BPx de archivos electrónicos y firmas electrónicas, y la definición de la funcionalidad requerida tendrá que ser incluida.

Se recomienda que en cualquier parte donde sea posible estructurar las URS sean usadas como la base para el formato de presentación de las Especificaciones de Diseño Funcional (FDS) y datos específicos de diseño del Hardware y Software; esto asegurara que las decisiones de los auditables respalden la fuente del tipo de requerimiento. La capacidad de trazabilidad también debe ser llevada hacia los procedimientos de las pruebas de calificación, donde esto puede unir cada prueba y el criterio de aceptación de calificación directamente a un requerimiento específico. Usando "una matriz de referencia cruzada" para la capacidad de rastreo de parámetros, datos, y funciones en todas las partes del ciclo de vida, donde los documentos proporcionan un control valioso y un mecanismo de revisión, y control de cambios proporcionando la rastreabilidad del documento conforme al programa de validación. Es aconsejable comenzar a compilar la matriz de aprobación de las URS. El ejercicio también puede ser usado como una comprobación sobre los requerimientos claves detallados durante la evaluación inicial al riesgo de las BPx y proporcionar ideas para desarrollar nuevos proyectos de prueba para calificaciones iniciales. El estado de la matriz de capacidad de rastreo debe ser registrado como parte de cada resumen del informe de calificación y guardado en el archivo de validación.

La URS es un documento "activo" (o conjunto de documentos) y puede requerir su revisión en varios puntos durante el desarrollo del proyecto. Debe ser conservado en el archivo de validación y debe ser fácilmente accesible. Cualquier revisión debe ser realizada estrictamente conforme a un Procedimiento Normalizado de Operación de control de cambios. Una vez repasado y aprobado internamente, las URS son emitidas a proveedores anticipados como parte de la oferta del conjunto de documentos de modo que las cotizaciones detalladas para el uso de sistema puedan

ser obtenidas. El estado contractual de las URS y su importancia al programa de validación debe ser aclarado al proveedor.

Por lo tanto, elaborar una Especificación de Requerimientos del Sistema Computarizado en forma de URS proporcionara las siguientes ventajas en apoyo al programa de validación:

- Clarifica la técnica, calidad, y requerimientos de documentación para el proveedor(es)
- Permite al especialista farmacéutico evaluar el cumplimiento técnico, regulador, y comercial (o de otra manera) de ofertas sometidas contra una especificación adecuada
- Asegura la base con un acercamiento estructurado a la presentación de información que puede ser llevada en los datos específicos producidos durante la fase de desarrollo del sistema
- Proporciona una base para pruebas y criterios de aceptación

Es reconocido que las URS pueden ser reemplazadas por las FDS como la especificación definitiva para el diseño de sistema. Las URS, sin embargo, sostienen la técnica y la declaración de requerimientos de operación del usuario y debe ser mantenidos bajo los control de cambios como un documento actualizado y vigente en todas las partes de la vida del sistema. Las URS también forman el documento base contra el cual la PQ es verificada, y una vez que las URS son aprobadas se puede generar un plan de prueba de PQ.

IV.III. DISEÑO Y DESARROLLO

El diseño, el desarrollo, así como las fases de “construcción del sistema” tienen como objetivo entregar Sistemas Computarizados y servicios de tal manera que facilite una eficaz y eficiente validación, operación, mantenimiento, modificación, así como mejora al sistema. Esto se aplica tanto a Sistemas Computarizados de control de procesos autónomos e integrados.

El diseño, el desarrollo, y construcción del sistema son normalmente un período de actividad intensa, en el cual el proveedor estará implicado en actividades del ciclo de vida y tendrá que proporcionar un paquete de diseños revisable y la correspondiente documentación del desarrollo para apoyar el programa de validación. Para esto, el diseño y el proceso de desarrollo deben ser elaborados de acuerdo a Procedimientos Normalizados de Operación escritos y aprobados; el diseño, el desarrollo, pruebas, y las actividades de verificación deben ser documentadas y aprobadas para proporcionar un nivel de documentación para que el Sistema Computarizado pueda ser usado en apoyo a las actividades de ciclo de vida.

El diseño, el desarrollo y las actividades de construcción del sistema del proveedor deben estar basados en un diseño de especificaciones ascendentes y corresponder a los procedimientos y registros de las pruebas, junto con el proyecto de proveedor y el plan de calidad; al igual que el proyecto del plan de validación de planta. La documentación para el diseño, el desarrollo (incluyendo pruebas), y la construcción del sistema deben ser progresivas y de acuerdo con el sistema de control de documentos, revisados y aprobados bajo los controles de cambio correspondientes.

ESPECIFICACIÓN DE DISEÑO FUNCIONAL

La Especificación de Diseño Funcional o de Rendimiento debe proporcionar las instrucciones de prueba, operación y mantenimiento del sistema, así como los nombres de las personas responsables de su desarrollo y funcionamiento; los principales aspectos generales que deben tomarse en cuenta son [1]:

- ✚ Ubicación
- ✚ Fuente de alimentación
- ✚ Temperatura
- ✚ Perturbaciones magnéticas

Las intenciones totales del diseño para el Sistema Computarizado deben ser definidas en las FDS que normalmente es escrito por el proveedor y debe describir los requerimientos de la aplicación que requiera el cliente. Una vez que las FDS son producidas debe existir una verificación formal que dirija las funciones dispuestas en las URS.

Las FDS deben identificar cualquier inconformidad con las URS, dando motivos para cualquier divergencia sobre cualquier función, asimismo el Software del sistema que sea una parte incorporada al sistema y exista dentro del sistema, pero no utilizado para el uso debe ser identificado junto a las pruebas de como la función o el Software pueden ser inoperante o desprotegidos del mal uso. El especialista farmacéutico debe examinar todas esas cuestiones de operación e impacto a las BPx y si es aplicable a las URS donde adecuadamente deben actualizarse en el control de cambios. Si no son detectadas en esta etapa, las omisiones y malas interpretaciones inevitablemente significarán una modificación más adelante, con el riesgo de retrasos y recorridos presupuestarios.

Las principales Buenas Prácticas de Fabricación que son aplicables a las FDS en los sistemas computarizados son:

- ✦ *Verificación y revalidación:* Después de un periodo adecuado de funcionamiento del nuevo sistema este debe de ser revisado y comparado con las especificaciones del sistema y especificaciones funcionales individuales
- ✦ *Control de cambio:* Las modificaciones deben realizarse únicamente en conformidad con un procedimiento definido que debe incluir disposiciones para revisar, aprobar y modificar
- ✦ *Monitoreo:* Los datos deben ser revisados periódicamente para asegurar que han sido transferidos con fiabilidad y precisión

Cuando las FDS son aprobadas deben estar sujetas al control de cambio para cualquier enmienda subsecuente. El control de cambio también debe ser aplicado a cualquier documento dependiente o asociado. Las FDS deben incluir todos los parámetros mensurables o determinables que pueden afectar el funcionamiento del sistema e identificar la fuente de suministro tanto de Hardware como de Software. Las FDS tienen que registrar cada requerimiento de usuario, delimitando lo siguiente:

- ✦ El Software del sistema y arquitectura de Hardware
- ✦ Flujo de datos y registros
- ✦ Las funciones para ser realizadas por el sistema y todos los modos normales de operaciones
- ✦ Los datos de operación sobre los cuales el sistema operara y conexiones al proceso a través de la medición y control del equipo
- ✦ La integridad de los datos como parámetros críticos del proceso relacionados con la calidad y deben mantenerse durante el diseño, el desarrollo y pruebas de aceptación
- ✦ Las interfaces de sistema; p. ej., la interfaz de operador e interfaces a otros sistemas y equipo
- ✦ Pruebas y provisiones diagnósticas
- ✦ Todas las consideraciones no funcionales relacionadas con el empleo de sistema

Para cada función del sistema las necesidades deben incluir:

- ✦ Objetivo de la función
- ✦ Empleo de la función
- ✦ Interfaz a otras funciones
- ✦ Funcionamiento y limitaciones de la función en términos de exactitud, resolución y tiempo de respuesta
- ✦ Seguridad y protección, incluyendo restricciones de acceso, interrupciones, recuperación de datos y pérdida de servicios

Cada función en el marco del procedimiento de prueba tiene que ser probada contra los criterios mencionados.

Para apoyar los requerimientos y la trazabilidad de parámetros críticos las FDS deberán adoptar el formato de las URS. Es importante que las especificaciones primarias correspondientes, sean entendidas tanto por el usuario como por el proveedor y aprobadas antes de que el proveedor prepare los datos específicos de diseño para el Hardware, Software, Control, así como la supervisión del equipo [1, 6, 8, 12].

En resumen, los objetivos de ciclo de vida de las FDS son:

- ✦ Definir como el sistema del proveedor encontrará las necesidades de la industria farmacéutica de acuerdo a las URS (p. ej., Las FDS son el mapa físico del sistema del proveedor, según las URS)
- ✦ Permitir al especialista farmacéutico examinar la viabilidad de tal manera el proveedor encontrará los requerimientos indicados en las URS
- ✦ Permitir al especialista farmacéutico entender el grado al cual el sistema encuentra los requerimientos de las URS
- ✦ Asegurar un acercamiento estructurado a la presentación de la información que puede ser referido a las URS y repetir en el Diseño de Especificaciones del Software y Hardware

- Definir las FDS para basar los detalles del Diseño de Especificaciones del Software y Hardware
- Proporcionar el documento base para pruebas de Calificación de Operación (OQ)

Las FDS también formará la base para las pruebas de aceptación llevadas en las instalaciones del proveedor (**Pruebas de aceptación de fábrica, FAT**) y en la entrega al sitio (**prueba de aceptación en sitio, SAT**).

Para este nivel de prueba las FDS deben contemplar la calibración, pruebas y las necesidades de verificación del Sistema Computarizado para asegurar la conformidad de los datos de diseño de la operación y en particular los parámetros críticos del proceso. Para esto las FDS tiene que considerar:

- Revisión de cálculos
- Pruebas a través de rangos saturados de operaciones
- Pruebas en las fronteras de los rangos
- Calibración de equipos conectados
- Las pruebas de alarmas/uniones/secuencias
- Registros de datos electrónicos
- Condiciones y equipo
- Registro de resultados de prueba

ESPECIFICACIONES DE DISEÑO DEL SISTEMA

El hecho de existir un control de documentos y Especificación de Diseño de Sistemas, es debido a que este documento debe indicar los objetivos del sistema, los datos que se requieren registrar y almacenar, el flujo de datos, la forma de interacción con otros sistemas y procedimientos, la información a ser producida, los límites de cualquier variable, así como los programas operativos y de pruebas (deben incluirse ejemplos de cada documento producido por el programa); donde los elementos de sistemas que necesitan ser considerados en la validación incluya el Hardware (Equipo), Software (procedimiento) y Personal (Usuario). El Diseño de Sistemas usa una ruta descendente con un nivel de datos específicos al diseño para detallar como el Hardware y el Software del sistema será construido para definir los requerimientos de diseño de la aplicación definidos por las FDS [1,6, 8, 12].

Los datos de la Especificación de Diseño del Sistema serán usados por el proveedor como documentos de trabajo durante el diseño, el desarrollo, la integración, y construcción del sistema, y después de la calificación del sistema como la documentación de apoyo por aquellos responsables del mantenimiento y la futura mejora del sistema.

Las actividades de Diseño de Especificaciones del Sistema incluyen:

- El diseño detallado y provisión del Hardware y Software del Sistema Computarizado y para encontrar los requerimientos de las FDS
- La ingeniería de uso y diseño detalla las medidas de control para los equipos, cableado/tubería de interconexión, y la instalación asociada, para definir los datos específicos de proceso

Cualquier divergencia entre el Diseño de Especificaciones del Sistema y las FDS claramente debe ser identificada por el proveedor. El especialista farmacéutico debe de repasar cualquier inconformidad con el proveedor y asegurar la consistencia del resultado que deben ser reflejados en el control de cambios para el requerimiento de especificaciones precedentes y/o la Especificación de Diseño del Sistema, así el fabricante farmacéutico debe considerar su papel con respecto a documentos de diseño.

ESPECIFICACIONES DE DISEÑO DEL HARDWARE

La Especificación de Diseño del Hardware debe describir el Hardware que constituirá al Sistema Computarizado y las interfaces del Hardware. El Hardware deberá ser detectable en las declaraciones de las FDS. Una vez que la Especificación de Diseño del Hardware es producida y aprobada es posible generar una Especificación de Pruebas del Hardware. Las Especificaciones del Diseño del Hardware deben describir lo siguiente, facilitando la comparación con las FDS [1, 6, 8, 12]:

- Configuración del Hardware
- Lista de los Hardware y sus especificaciones
- Interfaces
- Detalle de señales de entrada y salida
- Desarrollo
 - Detalles de instalación
 - Disposición de los dispositivos del sistema
- Condiciones para proveer fuentes de alimentación y toma de tierra, etc.

Los objetivos de la Especificación de Diseño del Hardware son las siguientes:

- Definir los componentes del Hardware, constituyentes del sistema, como se comunican y sus limitaciones
- Definir cualquier comunicación a sistemas externos; medición y control de equipos y los requerimientos asociados al Hardware
- Permitir a la industria farmacéutica facilitar la estrategia de implementación para el proveedor
- Permitir al proveedor demostrar la exactitud e integridad del diseño del Hardware con las FDS
- Permitir a la industria farmacéutica entender y comparar el diseño del Hardware y la trazabilidad sobre las FDS
- Proporcionar la entrada de las Especificaciones de Prueba del Hardware
- Para asegurar un acercamiento estructurado a la presentación de información que puede ser llevada en conjunto a la Especificación de Prueba del Hardware

ESPECIFICACIÓN DE DISEÑO DE SOFTWARE

Para la aplicación de las BPx al desarrollo del software debe basarse en un diseño totalmente documentado, estructurado y formalmente repasado para asegurar que es confiable, seguro, comprobable y mantenible [1, 6, 8, 12].

La Especificación de Diseño de Software tiene los objetivos de:

- Definir los componentes del Software constituyentes del sistema, como se comunican y sus limitaciones
- Permitir a la industria farmacéutica facilitar la estrategia de implementación
- Permitir al especialista farmacéutico asegurar exactitud e integridad del diseño del Software con las FDS
- Proporcionar la entrada a la integración de la Especificación de Prueba del Sistema
- Asegurar un acercamiento estructurado a la presentación de la información que puede ser llevada a Especificaciones de Prueba del Software
- Asegurar un acercamiento estructurado a la presentación de información que puede ser aplicable dentro de las Especificaciones del Módulo del Diseño del Software

Un enfoque de las Especificaciones del Módulo de Diseño del Software con la documentación adecuadamente recopilada proporcionará una mejor comprensión del Software del sistema en todas las partes de las actividades relevantes dentro del ciclo de vida y también durante la

inspección regulatoria. El empleo de un Software estándar debe ser considerado siempre que sea posible facilitando así la comparación con las FDS y debe de contener:

- Detalles de información de entrada y salida
- Estructura de los archivos y datos
- Detalles del procesamiento de datos
- Estructura de funciones/módulos
- Detalles de interfaces
- Paquetes del Software empleados

La Especificación del Diseño del Software es escrita por el proveedor del sistema y debe identificar como el proveedor tiene la intención de proporcionar un Software bajo un plan de garantía de calidad del Software. La Especificación del Diseño del Software debe describir el/los subsistema(s) del Software que constituirá el Software del Sistema Computarizado e interfaces del subsistema para poner en práctica los objetivos dispuestos en las FDS. Cada subsistema debe ser detectable de forma inversa a las declaraciones en las FDS. Una Especificación del Módulo del Diseño de Software será producida para cada subsistema del Software identificándola en la Especificación de Diseño del Software.

La Especificación del Módulo del Diseño de Software debe documentar como el diseño del módulo será puesto en práctica y debe contener bastante información para permitir la codificación de los módulos siguientes.

La Especificación del Módulo del Diseño del Software tiene los objetivos siguientes:

- Definir la puesta en práctica de módulos individuales - cómo se comunican dentro del Software los subsistemas y qué coacciones son aplicables
- Permitir a la industria farmacéutica facilitar la estrategia para la implementación del proveedor
- Permitir al especialista farmacéutico asegurar la corrección y la entereza de la implementación del Software por la trazabilidad a través de la Especificación del Diseño del Software
- Proporcionar al Módulo del Software la entrada de datos específicos
- Asegurar un desarrollo estructurado de la presentación de la información que puede ser llevada en las Especificaciones de Prueba de Módulo de Software

Una vez que la Especificación de Diseño de Software es producida y aprobada es posible generar una Especificación de Prueba de Integración de Módulo de Software. Es ventajoso producir estos documentos en paralelo de modo que la definición de software y pruebas correspondan.

INGENIERÍA DEL USO DE EQUIPOS

El control de los diseños y supervisión de los equipos al igual que la regulación de dispositivos debe estar basado en un sistema de calidad que documente y que permita la preparación para ser formalmente aprobada, puesta en práctica, registrada y revisada. El contenido típico de un sistema de documentación integrado de ingeniería se refiere de la siguiente manera [1, 6, 12, 19]:

- Hoja de registro
- Programa de los circuitos
- Hojas de datos de los equipos
- Esquema de circuitos del equipo
- Diagramas lógicos y entrelazados
- Diagramas de cableado
- Conexiones neumáticas
- Dibujos de conexión del proceso
- Interfaz eléctrica del equipo

- Programa y dibujos
- Dibujo de rutas de cableado y tuberías
- Cable y programas de terminación
- Disposición de gabinete/estante
- Disposición de sala de control
- Estación (es)/consola del operador
- Disposición del panel de campo y la caja de uniones
- Programa de etiqueta
- Especificación de instalación de equipos

El uso de la ingeniería para el desarrollo del diseño para el control de equipos es un proceso interactivo centrado en un programa de circuito normalmente generado por un conjunto denominado PylDs (Piping & Instrumentation diagrams) y datos de proceso de fabricación. Debido a la relación mutua entre varios tipos de documentación de diseño de equipos y el compartiendo información de diseño, muchos de los documentos son producidos en paralelo.

Todos los datos del proceso deben ser aprobados por el usuario final y grupos de aseguramiento de calidad y deben ser especificados como parte de los datos del diseño de la operación, incluyendo parámetros críticos y datos del proceso, como parte las URS.

Cada especificación de equipos incluirá el equipo, el proceso, así como su entorno para permitir el uso correcto de cada equipo en el proceso. Para cada equipo y bajo una hoja de datos única numeran todas las partes físicas, técnicas, condiciones de funcionamiento e instalación y atienden los requerimientos que deben ser documentados y debe incluir:

- Rango del equipo y la exactitud del fabricante
- Los materiales de construcción, sobre todo de partes en contacto con el proceso
- Detalles de conexión del proceso (p.ej., sellos químicos, longitud de capilares, posición)
- Características de control (si es aplicable)
- Referencia de medios de comunicación de proceso
- Rango de trabajo (de la variable moderada del proceso)
- El paquete de control de puntos, alarma, y entrelazado de puntos del interruptor (si es aplicable)
- Rango y tipo/nivel de señal ingenieril
- Tolerancias de funcionamiento/calibración
- Sistema de seguridad

Cada hoja de datos también debe identificar la documentación de apoyo y el número requerido, por ejemplo:

- Certificados de calibración de la fábrica
- Identificación de equipo de pruebas/calibración (p.ej., trazable a estándares nacionales)
- La operación y manuales de mantenimiento dada por los fabricantes
- Certificados de aprobación para áreas EMC/RFI/peligrosas
- Dibujos de disposición mostrando las dimensiones totales
- Esquema de cableado eléctrico y/o diagramas de conexión neumáticos
- Trazos del rango/calibración no lineal
- Cálculos de medida de la válvula

DESARROLLO DEL SOFTWARE Y HARDWARE

El desarrollo del Sistema Computarizado está basado en datos de Especificación de Diseños del Software y Hardware y una vez que estos datos de Especificación de Diseño del Sistema para la aplicación han sido convenidos para el desarrollo del Sistema Computarizado y construidos, se puede comenzar. Esta fase de trabajo será conducida por el proveedor según el estado y de

acuerdo con el proyecto y el plan de calidad, con los procedimientos aprobados del proveedor e implicará [1, 6, 8, 12, 19]:

- La provisión de Hardware, Software y equipos asociados al sistema que son parte del suministro contratado
- Desarrollo de la aplicación de Software, incluyendo pruebas de desarrollo
- Ensamblaje del sistema
- Cableado de componentes
- Preparación de la documentación

La fase de desarrollo tiene que elaborar procedimientos de revisión para los códigos/configuraciones de Software y deben de:

- Proporcionar un alto nivel de confianza que el código del Software y la configuración cumple con los requerimientos operacionales y técnicos de la Especificación de Diseño del Sistema y las URS
- Asegurar que el código de Software y la configuración sean estandarizados para asegurar la trazabilidad y así apoyar el mantenimiento y la modificación del Software en todas partes del ciclo de vida de validación del sistema

El especialista farmacéutico, normalmente conducirían la revisión(es) del Software antes del desarrollo de las pruebas del Software del proveedor para reducir el uso potencial de nuevas pruebas. Para la revisión, el revisor debe tener el conocimiento de las técnicas del Software y el uso del sistema. La revisión debe ser realizada conforme a un Procedimiento Normalizado de Operación escrito donde las conclusiones deben estar documentadas. El alcance y el grado de examinación del Software tendrán que decidirse y justificarse según las consideraciones en cuanto a si una sola revisión al término del desarrollo de Software o es necesaria una serie de revisiones durante el desarrollo del Software es la mejor forma de obtener un mayor acercamiento para el Software que está siendo desarrollado.

La decisión de no realizar la revisión (p.ej., pruebas que el código es desarrollado bajo un sistema de calidad, revisiones de calidad que han sido conducidas y reportadas) debe ser documentada en el proyecto del plan de validación, complementado con la razón del por qué.

Los organigramas gráficamente que representan el flujo de datos y la arquitectura del Módulo de Software claramente ayudarán a la revisión, en particular verificando los requisitos de diseño. La revisión tiene que determinar:

- Adherencia del Software a normas específicas
- Una redacción adecuada que identifique el Software, datos, variables y claramente describa las operaciones para ser realizadas
- La adherencia de las Especificaciones del Diseño del Software para su uso
- Posibles errores de codificación
- Presencia de cualquier Software en "desuso" o "no usado" (con la acción resultante acordada)

Una revisión del Software típicamente cubrirá la disponibilidad de registros del Software, su contenido, cualquier conclusión de revisiones anteriores, la documentación de apoyo, la configuración, y los registros de control. Para este Software el revisor tiene que examinar lo siguiente en relación con los datos de la especificación de diseño, funciones y parámetros críticos predefinidos relacionados con la calidad:

- El flujo lógico de datos
- Definición y manejo de variables de entradas – salidas
- Algoritmos de control y fórmulas
- Cálculos cifrados/configurados

- Asignación y manejo de alarmas, acontecimientos y mensajes
- Proceso secuenciado
- Entrelazado del proceso y de la seguridad
- Contenido de registros de datos electrónicos, apuntes, e informes
- Transferencia de Información
- Manejo de errores
- Interfaces con otros sistemas
- Inicio y recuperación por falla

La operatividad del sistema también debe ser examinada de modo que haya confianza en la configuración que asegure la funcionalidad de sistemas en uso para que no haya reelección y no pueda volver a ser usado un sistema que ya están en desuso. El informe debe documentar cualquier CAPA que se requiera para hacer el Software aceptable. Los proyectos de CAPA's deben documentar responsabilidades y la fecha de rectificación, y donde sea aplicable registrar el número de referencia del control de cambio. La resolución de cualquier problema debiera ser relatada bajo la Calificación de Diseño (DQ). Un reporte debe proporcionar en general las conclusiones de la revisión del Software añadiendo o refiriéndose a los paquetes completos de los listados resultantes de la revisión del Software.

Durante el desarrollo y construcción del sistema, el proveedor normalmente será responsable de todo el Software y Hardware además de las pruebas de desarrollo, así como los reportes, y junto a la industria farmacéutica implicar un acuerdo conforme al contrato convenido. Los datos de las especificaciones de prueba de desarrollo deben ser usados para demostrar que el Software y el Hardware desarrollados proporcionan la funcionalidad y la operación como se definió en los datos de las Especificaciones del Diseño de Sistema. En muchos casos el sistema operativo del Software ya ha sido desarrollado y se ofrece como una parte fundamental del Sistema Computarizado listo para que el Software de la aplicación sea desarrollado o configurado. En tales casos es prudente establecer la existencia del proyecto y procedimientos respectivos de garantía de calidad del diseño, desarrollo y registros de pruebas del Software.

Las pruebas de desarrollo deben ser obtenidas de las declaraciones para poder ser rastreables en la especificación de diseño respectivamente y en consecuente rastreables en las FDS y URS. Las pruebas para cada requerimiento deben estar desarrolladas sobre los términos de cada especificación de diseño para ayudar a asegurar que todos los asuntos estén siendo dirigidos. Todos los niveles de pruebas de desarrollo para el Sistema Computarizado totalmente deben ser documentados y proporcionar los registros de las pruebas en forma de Procedimientos Normalizados de Operación aprobados, hojas de resultado de prueba de cierre, e informes. Para parámetros del sistema, datos y funciones que sean críticas sobre la calidad del medicamento y en cumplimiento de las BPx es necesario que los procedimientos de prueba se alineen con las pruebas de calificación y que los resultados de las pruebas y calibraciones sean comparados contra resultados predefinidos esperados y criterios de aceptación; permitiendo al registro el desarrollo de pruebas al proveedor para ser consideradas para el empleo durante el ciclo de vida de la calificación.

Las pruebas del Software y Hardware empiezan durante la fase de desarrollo con un sistema descendente, el módulo del Software y las pruebas del Hardware tienen que verificar que el desarrollo del diseño para cada Software o el elemento de Hardware sean completos y correctos.

Los datos específicos de prueba de desarrollo deben incluir:

- *Especificación de Prueba del Módulo de Software* - para probar componentes del Software individuales contra la Especificación del Módulo de Software
- *Especificación de Prueba del Hardware* - para probar los componentes de Hardware contra la Especificación del Diseño del Hardware
- *Especificación de Prueba de Integración* - para probar la integración de módulo de Software contra la Especificación del Diseño del Software convenientemente sobre el Hardware

Una especificación del desarrollo de pruebas debería definir:

- ✦ Software y Hardware para ser probado
- ✦ Pruebas para ser realizadas
- ✦ Datos o entradas para ser probadas
- ✦ Método de prueba
- ✦ Resultados esperados
- ✦ Criterios de aceptación
- ✦ Prueba y personal revisor
- ✦ Posición y desarrollo de la prueba
- ✦ Prueba requerida para Software/equipo
- ✦ Documentación requerida para la prueba

Una especificación de prueba en desarrollo tiene que estar preparada por alguien con el conocimiento sobre las especificación de diseño respectiva, pero que no ha estado implicado en su implementación, esto debe asegurar que las pruebas no son bajo la influencia del conocimiento en el desarrollo. Las pruebas de aceptación de acuerdo con la especificación deben ser realizadas sobre el Software y el Hardware ya desarrollados además del equipo. Esto es hecho para demostrar al especialista farmacéutico que todos los componentes y la documentación están disponibles y las funciones del sistema se llevan a cabo de acuerdo a los datos específicos de sistema. La especificación de aceptación de la prueba debe incluir verificaciones y pruebas que cubren lo siguiente:

- ✦ Toda la documentación del Hardware y Software
- ✦ Todas las funciones de control y operación de las FDS
- ✦ Todo el almacenaje de datos y reporte de requerimientos
- ✦ Todas las funciones de alarma y reporte de errores
- ✦ Toda la medida de control de equipos

La especificación de las pruebas de aceptación pueden contener un número grande de pruebas por lo tanto debe ser estructurada de forma que permitirá la remisión simple de las funciones especificadas en las FDS, y de ahí en las URS.

El proveedor normalmente aplicará el concepto de GEP en todas las partes de las pruebas contractuales para la aceptación, influenciadas por las FAT y SAT, sin embargo y de ser requerido por el especialista farmacéutico se deben estructurar pruebas de aceptación para incluir una mejora al nivel de verificación, pruebas y documentación que es necesaria para la calificación *in situ* (en sitio) bajo el ciclo de vida de validación.

Cada prueba debe ser registrada sobre una hoja de resultado por cada prueba, firmada y fechada como mínimo por el elaborador y revisor de la prueba. Toda la información de la prueba debe ser registrada sobre la hoja de resultado de prueba o en caso necesario sobre hojas claramente identificadas, separadas y relacionadas a la hoja de prueba. La información recolectada entonces puede ser usada para resumir y repasar los resultados de las pruebas.

Una hoja de resultado de prueba de desarrollo debe como mínimo incluir la información siguiente:

- ✦ Nombre de Software o Hardware
- ✦ Número de referencia de Software o Hardware
- ✦ Versión o número de modelo
- ✦ Tipo de prueba
- ✦ Equipo/Software de prueba
- ✦ Número de referencia de prueba
- ✦ Número consecutivo de prueba
- ✦ Número de hojas relacionadas
- ✦ Datos o entradas probadas

- Resultado (s) esperado (s)
- Resultado (s) de prueba (s)
- Comentarios/observaciones
- Tiempo tomado para la prueba
- El estado en general de prueba (pasa/falla)

Una prueba, es aprobada sólo si todos los criterios de aceptación definidos en el procedimiento de prueba se encuentran en el rango de aceptación. Un equipo de especialistas para la revisión de prueba deben de ser capaces de evaluar y poder elaborar un informe sobre todas las pruebas, y cualquier participación por el especialista farmacéutico debe ser documentada; como sea requerido, el equipo de prueba debe definir donde se requieren controles de cambio a datos de especificaciones y si realmente las pruebas deben ser controladas de nuevo. Las pruebas deben ser conducidas en un orden lógico y los resultados adversos a la prueba deben ser resueltos antes de la progresión a cualquier prueba unida o la siguiente fase de desarrollo.

LIBERACIÓN DEL SOFTWARE

La liberación del Software del proveedor así como los procedimientos deben asegurar que los productos aprobados están disponibles para su empleo para la industria farmacéutica. Es aconsejable tener un jurado de liberación independiente a los grupos de revisión. Sólo sobre las pruebas de integración terminadas y la revisión de documentación, la liberación del producto debe tener la autorización. Una vez que la aplicación de un programa de Software es liberado, debe ser colocado en el control de configuración/versión adecuada y cualquier revisión debe seguir los requerimientos de un procedimiento de control de cambio [31, 32].

PRUEBAS DE ACEPTACIÓN POR LA INDUSTRIA

Esta es normalmente la primera etapa de pruebas de aceptación del sistema y debe ser atestiguada por el responsable farmacéutico antes de la entrega del sistema en sitio. El proveedor debe asegurar que el sistema aprobara las pruebas predefinidas antes de las pruebas de aceptación para reducir al mínimo el riesgo de cualquier nueva prueba. El proveedor puede ser solicitado para producir los registros de cualquier prueba preparatoria que no fue atestiguada por el responsable farmacéutico.

Las FAT son normalmente las pruebas contractuales de aceptación que sirve para asegurar que dentro de las pruebas disponibles en las instalaciones del proveedor el sistema funciona satisfactoriamente y para cualquier problema identificado durante las pruebas tener la ventaja de ser directamente proveído y resuelto en el lugar de desarrollo. Los problemas (en particular relacionados con el Software) transferidos o descubiertos en el sitio son invariablemente más difíciles y llevan mucho tiempo para rectificar.

Es también importante que el grado del FAT sea maximizado lo cual reducirá el riesgo de problemas que puedan surjan durante las pruebas finales de aceptación realizadas sobre el sitio y durante la calificación de sistema. En esta etapa cualquier prueba dinámica considerada para el control del sistema de acuerdo al procedimiento de uso del Sistema Computarizado en tiempo real tendrá que ser emprendido utilizando el Software de simulación, que en sí, puede necesitar ser validado.

Un informe satisfactorio de FAT para el Sistema Computarizado también apoya la DQ para finalmente entregar pruebas para las fases de diseño y desarrollo dentro del ciclo de vida de la validación.

CALIBRACIÓN E INSPECCIÓN DE EQUIPOS

Para control/supervisión de los equipos, dispositivos reguladores y cualquier equipo eléctrico asociado, previamente las pruebas y la calibración son normalmente la responsabilidad del

fabricante del equipo y deben ser realizadas con Procedimientos Normalizados de Operación usando la calibración de prueba del equipo de acuerdo con las regulaciones vigentes. El equipo de prueba debe tener la precisión, la exactitud y la repetibilidad más alta que la del equipo siendo calibrado.

El responsable farmacéutico normalmente no participa en las calibraciones de fábrica del proveedor sin embargo para temas críticos debe considerar una opción para inspeccionar pruebas estándar del equipo. Los certificados de calibración que se refieren al procedimiento de prueba y al equipo de prueba deben ser buscados, en particular para los equipos y dispositivos de regulación directamente relacionados con mediciones de los parámetros críticos relacionadas con la calidad.

La inspección y calibración de fábrica de los equipos deben definir los requerimientos para verificar el cumplimiento con la hoja de datos del equipo. Esto debe cubrir:

- Requerimientos operacionales, como rangos de funcionamiento y puntos de cambio
- Requerimientos físicos, como los materiales de construcción
- Requerimientos de controles lógicos
- Requerimientos de conexiones del proceso
- Requerimientos como el voltaje suministrado, tipo/nivel de señal, el montaje, el tipo de alojamiento, normas de cableado y el etiquetado

El procedimiento típicamente incluiría una lista de comprobaciones para la inspección, calibración, especificación para los equipos de prueba y requerimientos de documentación (p.ej., certificados de inspección, certificados de calibración, la certificación de área peligrosa, la certificación EMC/RFI, certificados materiales).

Los equipos no deben ser liberados para la instalación sobre el sitio hasta que hayan sido inspeccionados y calibrados conforme al PNO.

La inspección de desempeño de un método analítico validado que está en uso es crítica, por lo que deben de ser evaluados con una selección de muestras para poder llevar a cabo la calibración de los métodos siguiendo [1, 15, 17]:

- Condiciones diferentes de proceso
- Múltiples lotes de materia prima (Representación de variaciones fisicoquímicas de materia prima)
- Diferentes proveedores API/Excipientes
- Diferentes concentraciones API/Excipiente en la formulación de fármacos.
- Sustancias relacionadas, productos de degradación y enantiomerismo
- Variación en la compactación de la tableta
- Recipientes de muestreo (si se utilizan)
- Cambios de presentación / orientación de la muestra
- Características de la granulación (contenido de humedad, tamaño de partícula)
- Características de fusión (uniformidad de la mezcla)
- Morfología de la tableta (Forma, marcado, grabado, impreso, recubierto)

Después del método de calibración, se tiene que establecer que los métodos deben ser actualizados periódicamente con la selección de nuevas muestras. Como se indica en el capítulo general de la USP <1119> exactitud, precisión, elementos críticos de la validación también deben ser evaluados nuevamente a intervalos predeterminados con el fin de evaluar el desempeño del Sistema Computarizado (es decir, la precisión y exactitud disminuye) la causa debe de ser inmediatamente investigada. Los resultados de dicha investigación podrían dictaminar CAPA's que modificarían el procedimiento de mantenimiento preventivo o el proceso de calibración del equipo. Los cambios deben de ser documentados a través del procedimiento de control de cambios del sitio y pueden ser objeto de revalidación [24].

PRUEBA DE ACEPTACIÓN DEL SITIO

Una vez que el Sistema Computarizado ha sido entregado al sitio de la industria farmacéutica y es instalado y conectado a través del cableado de campo y tubería al equipo (y posiblemente otros sistemas) está listo para la aceptación del sitio que prueba - esto tanto para parámetros críticos y no críticos, así como sus funciones. Las pruebas de aceptación *in situ* del sistema bajo las SAT son un elemento clave de la comisión de ingeniería. Para la continuidad, los resultados de las SAT deben ser analizados y comparados a los resultados de las FAT. Además de la confirmación de que el sistema mantiene un nivel apropiado de GEP, las responsabilidades de aceptación de sitio también deben incorporar [15]:

- Desembalaje, inspección y almacenaje de los componentes
- Instalación y encendido del Sistema
- Instalación del equipo
- Nueva calibración del equipo
- Pruebas de circuito
- Dibujos de ingeniería como fue construido
- Informe de instalación
- Funcionamiento de sistema y manuales de mantenimiento
- Entrega al responsable farmacéutico

En esta etapa de la nueva instalación es posible que dibujos de la construcción de la instalación estén en un estado de “sobre marcado”. Los dibujos sobre marcados registran la instalación actual y pueden ser sometidos para que el responsable farmacéutico haga una revisión y la aprobación antes de que los dibujos puedan tener una mejora. La decisión en cuanto revisar y reeditar los dibujos de la instalación puede variar y dependerá del número de revisiones, ampliación de revisiones y es necesario un Procedimiento Normalizado de Operación para dibujos sobre marcados que controle su empleo hasta que los dibujos sean actualizados y reeditados.

La calibración de los equipos será realizada sobre el circuito del equipo completo, durante toda la calibración del circuito todos los datos deben ser documentados y las hojas de calibración del circuito son sometidas al responsable farmacéutico para la revisión, aprobación, y registro. El equipo de prueba de calibración debe tener trazabilidad de acuerdo con las regulaciones vigentes y documentado sobre cada hoja de resultado de calibración. El estado de calibración y la necesidad de nueva calibración de los equipos y dispositivos de regulación asociados durante las fases de implementación deben ser consideradas durante el período de pruebas/entrega/instalación en la industria donde el responsable recomienda la frecuencia de calibración, robustez y la sensibilidad de cada equipo. Para equipos inteligentes (p.ej., los equipos que proporcionan autodiagnóstico y la comprobación de calibración en línea) el Sistema Computarizado tiene que proporcionar registros apropiados.

La aceptación de pruebas en sitio también proporcionara una oportunidad de identificar y corregir algunos problemas debido al transporte, conexión de servicios, ensamble de Hardware y la instalación de sitio. El grado de las SAT requeridas puede ser determinado por la entereza de las FAT, y como tal es una repetición total o parcial de la especificación de aceptación de prueba con conexiones a los equipos de campo y dispositivos de regulación. Donde no es considerado necesario conducir una repetición completa de las FAT, la exposición razonada para esta decisión debe ser registrada en el informe de calificación. El nivel de pruebas de aceptación del sitio debe ser para demostrar que la operación es satisfactoria con las funciones del sistema en conjunto con el equipo del proceso. Las pruebas de aceptación en sitio debe incluir comprobaciones de instalación, encendido, diagnóstico, procesos en curso y de entrada /salida relacionada con la seguridad operacional, mandos, secuenciado, entrelazados, alarma e informes hasta entonces la terminación satisfactoria de las SAT del sistema puede ser considerado como disponible para la operación en curso en planta. El reporte del Sistema Computarizado de las SAT debe documentar un alto nivel de confianza en el Sistema Computarizado (p. ej., la computadora integrada con el equipo de planta y la función controlada) en la preparación la calificación *in situ*.

Los registros de las pruebas de aceptación de proveedor e informes tanto para las FAT como para las SAT deben ser aprobados y guardados en el archivo de validación. Además de la demostración del estado de preparación del sistema, es reconocido que la prueba de aceptación del proveedor permite que la comisión de ingeniería genere actividades y elementos de pruebas de calificación *in situ* para ser combinadas. El responsable farmacéutico puede decidir hacer esto cuando hay confianza suficiente en la operación de proceso y el sistema. Las pruebas de aceptación también pueden ser consideradas como la parte del programa de capacitación.

IV.IV. CALIFICACIÓN DEL SISTEMA

La calificación es el proceso que establece una serie de verificaciones documentadas de manera apropiada de pruebas que proporcionan un alto nivel de aseguramiento que un Sistema Computarizado funcionará conforme a datos específicos predefinidos. El acercamiento específico usado para cada nivel de calificación debe ser perfilado en el proyecto de plan de validación y tiene que enfocar los parámetros críticos, datos y funcionalidad del Sistema Computarizado. Mientras no haya ninguna línea absoluta que sea dibujada entre las pruebas de calificación de un Sistema Computarizado, es reconocido que al llevar los tipos de calificaciones proporcionan el control necesario y continuidad en todas partes del ciclo de vida de validación y deben ser aprobadas para que el sistema pueda ser liberado para su empleo en el entorno de las BPx.

- Calificación de diseño (DQ)
- Calificación de instalación (IQ)
- Calificación de operación (OQ)
- Calificación de desempeño (PQ)

La DQ (también conocida como revisión de mejora del diseño) lleva a cabo revisión de actividades documentadas a través del diseño del proveedor, desarrollo y construcción de las fases que puede incluir las FAT; esto seguido de la verificación y las pruebas del Sistema Computarizado en el desarrollo de las operaciones, bajo el IQ, OQ, y PQ (**Figura 3**).

En algunos casos los elementos de Calificación de Instalación (IQ) y Calificación de Operación (OQ) pueden ser ejecutados en conjunto con o como parte de las SAT y la inspección asociada al proyecto y actividades por comisionar (**Figura 4**). Alternativamente, el IQ y OQ comenzarán después de las SAT y la ingeniería del proyecto está completa.

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN

El protocolo de calificación sirve como un plan de pruebas de verificación al igual que un documento que especifica que se llevó a cabo la calificación y que satisfactoriamente ha sido completada. El protocolo de calificación y criterios de aceptación están basados en los datos de las especificaciones correspondientes dentro del ciclo de vida. El responsable farmacéutico debe tener un procedimiento para la preparación de cada protocolo de calificación [6].

El protocolo de calificación debe ser escrito y aprobado antes de la ejecución del protocolo. Los resultados del protocolo ejecutado deben ser registrados y preparados en un informe resumido.

Para proporcionar un nivel aprobado de evidencia documentada del protocolo de calificación debe contener como mínimo:

- Objetivos de prueba y requisitos previos
- Alcances
- Infraestructura de la calificación
- Descripción del sistema
- Responsabilidades y signatarios
- Prueba o método de verificación
- Instrucciones generadas
- Trazabilidad de requerimientos de especificaciones
- Archivo de prueba de datos y registro
- Procedimiento de desviaciones
- Procedimiento de pruebas
- Hojas de datos de pruebas
- Revisión de calificación e informe
- Hojas de datos suplementarios

- Control de cambios
- Consideraciones finales del protocolo
- Mantenimiento del estado validado

Las pruebas deben ser diseñadas para verificar la vigencia del ciclo de vida y aprobar así mismo la documentación de apoyo, verificar parámetros del sistema, probar la funcionalidad técnica y los atributos relacionados con la calidad del sistema, incluyendo la seguridad, la utilidad y la capacidad de mantenimiento.

Detallando el método de prueba puede ser efectivo clarificar la categoría de pruebas para ser emprendidas; por ejemplo:

- *Pruebas positivas:* Aquellas que demuestran condiciones existente (p.ej., pruebas de conformidad)
- *Pruebas negativas:* Aquellas que demuestran que algo no puede suceder (p.ej., cambio/límite de prueba)
- *Pruebas control:* Aquellas que demuestran que un acontecimiento sólo pueden ocurrir bajo condiciones especificadas (p.ej., pruebas controladas)

Las técnicas de prueba que son usadas también pueden ser identificadas y clasificadas; por ejemplo [12]:

- *Pruebas de casos validos:* Una técnica de pruebas que usa valores de entrada válidos (normal o esperado) o condiciones que demuestran los requerimientos de desempeño del sistema
- *Pruebas de casos inválidos:* Una técnica de pruebas que usa valores de entrada erróneos (inválidos, anormales, o inesperados) o condiciones que verifican que el sistema prevenga las operaciones no especificadas que pueden causar situaciones peligrosas, desfavorablemente o afectar la calidad del medicamento
- *Prueba de estrés:* Pruebas realizadas para evaluar un sistema o componente del sistema más allá de los límites de sus especificaciones
- *Pruebas de volumen:* Pruebas diseñada para desafiar la capacidad de un sistema de manejar la cantidad máxima de datos por un período de tiempo. Este tipo de pruebas también evalúa la capacidad de un sistema de manejar situaciones de sobrecarga de manera ordenada
- *Pruebas límite:* Una técnica de pruebas que usa los valores de entrada, justo por debajo y justo por encima de los límites definidos dentro de un dominio de entrada; y con valores de salida, justo por debajo y justo encima de los límites definidos de un dominio de salida
- *Pruebas del peor caso:* Esto abarca límites superiores e inferiores y las circunstancias que plantean la mayor posibilidad de encontrar errores
- *Pruebas de funcionamiento:* Pruebas funcionales conducidas para evaluar el cumplimiento de un sistema o componente con las URS
- *Pruebas de interfaz:* Pruebas conducidas para evaluar si realmente los sistemas o componentes transfieren datos

PROCEDIMIENTOS DE PRUEBAS PARA CALIFICACIÓN Y RESULTADOS

La calificación, verificación detallada y procedimientos de prueba aseguran que el Sistema Computarizado se encuentre conforme a los requerimientos y especificaciones adecuadas. Estos procedimientos pueden ser incluidos en el protocolo de calificación respectivo, junto con los criterios claramente definidos de aceptación de prueba. El Sistema Computarizado, las URS y FDS, subsecuentemente los datos de las Especificaciones de Diseño del Hardware y Software, hojas de datos del equipo son los documentos de referencia para el desarrollo del protocolo de calificación. La base y criterios de aceptación para cada prueba deben ser obtenidos de los parámetros del sistema, datos, y requerimientos en función de las especificaciones. Es apropiado comenzar el desarrollo de los procedimientos de prueba al mismo tiempo que las especificaciones

respectivas, esto puede asegurar que los requerimientos y pruebas correspondan, sean detectables y puedan ser mejor entendidas.

Las pruebas deben ser conducidas por el personal designado. Cada resultado de prueba debe ser registrado (normalmente firma de rubrica) por la persona que condujo la prueba y de modo similar verificado por una segunda persona designada para comprobar que el procedimiento ha sido realizado y los resultados son correctos. Los resultados de la prueba deben ser evaluados contra los criterios predefinidos de aceptación y las conclusiones, registrando un comentario explicativo por un miembro del equipo de validación designado (normalmente la segunda persona de prueba). La aprobación y cierre de los registros completados de la prueba es normalmente la responsabilidad del director del departamento de calidad sobre el equipo de validación.

Cualquier dato adicional de la prueba debe ser identificado y añadido a los resultados de prueba. Según sea apropiado, la revisión del diseño, desarrollo y pruebas de aceptación realizadas y documentadas por el proveedor pueden ser utilizados para apoyar el esfuerzo de la calificación y optimizar los recursos requeridos para alcanzar la validación.

Durante la prueba de calificación puede haber casos en los cuales los criterios de aceptación para una verificación de la calificación en particular o las pruebas no sean encontrados, esto debe ser identificado (por lo general como una desviación) y la acción correctiva registrada, completando con los planes para cualquier repetición del ensayo que puede ser necesario. La implementación de cualquier acción correctiva resultante formalmente debe ser documentada y nuevas pruebas elaboradas asignando un número controlado para su ejecución.

Los registros de la prueba deben ser guardados en el archivo de validación y usados en la preparación de cada resumen de informe de la calificación.

REGISTROS DE CALIFICACIÓN

Cada calificación debe ser formalmente reportada para asegurar la calidad ante una auditoria regulatoria subsecuente en las diferentes fases del ciclo de vida. Los registros de calificación para el sistema deben estar preparados por el especialista en el área y deben ser guardados en el archivo de validación. Cada reporte de calificación debe confirmar la aceptación de la prueba de calificación y revisar registros de control de cambios asociados. El reporte debe presentarse como un registro documentado que claramente declare la base para concluir que la calificación es aceptable, en particular si hay cualquier condición menor o acciones excepcionales.

El reporte debe repasar los resultados de prueba, obtener la conclusión, y hacer recomendaciones para una futura acción preventiva correctiva (cuando sea aplicable). Esto puede tomar la forma de acciones correctivas en caso de desviaciones o un fracaso de prueba, o procedimientos adicionales si el empleo de esta parte del sistema es condicional. El reporte de calificación y conclusiones deben ser aprobados por los mismos signatarios que aprobaron el protocolo de calificación.

Un registro de calificación debe incluir como mínimo:

- Número de referencia de informe
- Número de referencia de protocolo
- Signatarios
- Fecha de inicio/termino
- Equipo de calificación
- Sistema e identificación de componentes
- Metodología
- Revisores de los resultados de la calificación
- Estado de las desviaciones
- Revisión de registro de cambios

- Declaración de estado de calificación
- Documentos de referencia

La terminación satisfactoria, la revisión, y reporte de cada calificación, incluyendo aquellos asociados con los equipos de campo y dispositivos regulatorios, liberarán al Sistema Computarizado para la fase subsecuente dentro del ciclo de vida de calificación.

CALIBRACIÓN DEL EQUIPO EN SITIO

Como parte de las actividades dentro del ciclo de vida de la calificación para el desarrollo del método de operación *in situ* con enfoque hacia la calibración con control y monitoreo de equipos es necesario proveer una adecuada calibración con los registros asociados a los equipos y dispositivos de regulación sobre parámetros críticos. Además para la inspección y calibración de equipos como parte de las SAT, la necesidad de volver a calibrar para equipos con puntos críticos antes de la IQ, OQ, y PQ debe ser consideradas y la decisión documentada en el respectivo registro de calificación. Toda la actividad de calibración en sitio debe ser conducida conforme a los estándares de calidad y los respectivos procedimientos de ingeniería. Cualquier trabajo a solucionar debe llevarse a cabo bajo el control de documentos y evaluado en el control de cambios.

El procedimiento escrito debe mantenerse al alcance para asegurar la:

- Identificación y etiquetado de equipos críticos en el proceso
- Calibración conforme a regulaciones vigentes
- Calibración en una frecuencia predefinida
- Registros de calibración auditables
- Resultados formalmente investigados
- Revisión de la terminación satisfactoria del procedimiento de calibración

La calibración de equipos críticos y componentes del sistema debe ser controlada de acuerdo a un programa de calibración para observar las fechas límite que fueron determinadas. La periodicidad de calibración debe ser determinada por el propietario del proceso, su representante de calidad y el ingeniero de mantenimiento, teniendo en cuenta las recomendaciones del fabricante, la robustez y servicio del equipo. En general, los equipos críticos al principio son calibrados con una base semestral (como mínimo) hasta que haya datos históricos suficientes para determinar la confiabilidad. El estado de calibración de equipos críticos debe estar disponible y debe ser comprobable en cualquier momento.

Los equipos deben ser calibrados para la apropiada calibración del equipo en sitio usando el procedimiento de calibración y pruebas del equipo cumpliendo con las regulaciones vigentes. Los procedimientos de calibración deben ser producidos para cada "tipo" de equipo. Un procedimiento de calibración de equipo debe:

- Identificar equipos a los cuales el procedimiento aplica y algún equipo del mismo tipo que sea específicamente excluido
- Identificar las precauciones a ser tomadas cuando se lleva a cabo la calibración y la fuente de algún riesgo
- Describir el tipo de equipos cubierto por el procedimiento
- Listar la documentación que debe estar disponible antes de que la calibración comience
- Describir el equipo de prueba requerido para realizar la prueba de calibración, incluyendo su nombre, número de modelo, número de activo (como sea aplicable), alcance, precisión y cualquier otra información aplicable
- Describir las condiciones bajo las cuales la calibración debe llevarse a cabo e identificar los servicios requeridos
- Describir el procedimiento detalladamente siguiendo el listado de calibración del equipo sobre el rango de operación certificado y límites de probabilidad de fracaso del proceso

(para asegurar que está dentro de las especificaciones de tolerancias descritos en el manual de instrucciones del fabricante y estas se alinea con los requerimientos especificados en la hoja de datos/especificación respectiva del equipo)

- Describir detalladamente el procedimiento a ser seguido para recalibrar un equipo que sea encontrado por estar fuera de calibración cuando sea probado
- Proporcionar la hoja de prueba de calibración aplicable al equipo bajo la prueba que debe ser usada para registrar todos los datos de las pruebas necesarias para satisfacer los requerimientos de calibración especificadas

Los resultados de las pruebas de calibración deben ser correctamente documentados conforme a los requerimientos del fabricante y regulaciones vigentes, para el equipo antes de que sea considerado calibrado.

Las hojas de prueba de calibración forman las evidencias necesarias para demostrar la exactitud de los datos recolectados durante la operación y como tal son documentos clave de inspección. Los equipos críticos deben ser proveídos con una hoja/certificado de prueba de calibración que detalle resultados de prueba como sus límites de incertidumbre. Las hojas de prueba de calibración deben ser revisadas y aprobadas por personal autorizado.

Las desviaciones de las pruebas de calibración existentes que ya han sido aprobadas sobre los equipos críticos deben ser reportadas inmediatamente e investigadas para determinar si esto desfavorablemente pudo haber afectado a las pruebas iniciales o la calidad de producto desde la última calibración.

Si se trabaja con un laboratorio de calibración externo, es importante repasar el alcance de su certificación con respeto a cualquier equipo que puedan excluir.

Los registros de calibración normalmente son almacenados en un archivo específico de la calibración con los procedimientos de calibración y el programa de calibración. La ubicación de registros de calibración (p.ej., el sistema de clasificación de mantenimiento de la ingeniería) debe ser registrada en el archivo de validación.

CALIFICACIÓN DE DISEÑO (DQ)

La Calificación de Diseño es una verificación juiciosa y sistemática parte de los requerimientos de la especificación del Sistema Computarizado para lograr datos específicos de diseño del sistema y su implementación en todas las partes del desarrollo y actividades en desarrollo [6, 7, 9].

Los principales alcances de la Calificación de Diseño son:

- Asegurar la compatibilidad de los componentes y especificaciones técnicas
 - Demostrar su instalación
 - Comprobar posibles actualizaciones de componentes y versiones del sistema
 - Probar que toda la estructura necesaria para operar el sistema está calificada
- Demostrar la existencia de PNO's aprobados para:
 - Copia de seguridad y recuperación
 - Accesos al control del sistema
 - Control de cambios
 - Variaciones en la calidad
 - Plan de contingencia
 - Control de acceso al servidor

La Calificación de Diseño es normalmente una serie de revisiones del Software, Hardware y su documentación emprendida en todas las etapas de todas las partes de la fase del desarrollo y diseño. Las revisiones tienen que considerar todo el ciclo de vida del diseño, la documentación del

desarrollo y establecer el diseño, desarrollo y pruebas del Software que están siendo conducidos a procedimientos escritos y aprobados bajo una garantía de calidad donde el Software encuentra expectativas operacionales y regulatorias. La DQ en curso tiene que dirigir interpretativamente las URS, FDS, Especificaciones de Diseño del Sistema, desarrollo de prácticas sobre sistema y revisión del Software en todos los niveles de pruebas del Software, Hardware y liberación del sistema; además de identificar e informar sobre la adecuación del diseño, desarrollo y provisión de documentación de soporte. Así este enfoque estructurado por el proveedor asegurara que el sistema funcionará como es requerido y este suficientemente documentado para permitir a la industria farmacéutica aerodinamizar su participación en esta fase.

El gerente del proyecto de la validación debe documentar un plan de calidad del diseño, “Plan de Calificación de Diseño”, donde debe de seguir:

- Objetivos en la Calificación de Diseño
- Métodos específicos empleados
- Criterios de aceptación
- Programas
- Personas responsables y encargados

La DQ también puede adoptar técnicas, calidad, y revisiones comerciales de los paquetes de información/oferta realizadas y documentadas por la industria farmacéutica, esto es beneficioso no sólo para comprobar que los requerimientos del Sistema Computarizado están suficientemente definidos y completados, sino también en el suministro de los paquetes de información/oferta antes que sean emitidos y los recursos significativos hayan sido implementados como validez del sistema. Cualquier problema identificado en la etapa de definición de requerimientos puede ser resuelto con mayor eficacia y reducir la probabilidad de omisiones.

La revisión de la documentación emprendida con el proveedor para comparar las FDS con las URS siempre es necesaria para mantener la correcta interpretación y comprensión tanto por el proveedor como por el usuario comprobando la rastreabilidad de requerimientos entre las especificaciones. Un objetivo clave en la comparación de las URS y FDS es confirmar que un sistema es auditable en su documentación que se ha establecido y este a su vez fácilmente puede ser mantenido en todas las partes dentro del ciclo de vida de validación, esto asegurará el control de la transición con los registros documentados en su totalidad dentro de la fase de diseño y desarrollo que normalmente es realizada en las instalaciones del proveedor. Otra tarea importante es identificar las funciones del sistema que directamente puedan impactar a las BPF, asegurando la implementación de los requerimientos donde las funciones son examinadas y descritas en la evaluación de riesgo a las BPF en este pasó del ciclo de vida de la validación (**Figura 3**)

El uso de un “checklist” predefinido basado en las URS para la revisión de la documentación del proveedor ayudará al ejercicio y registro de los problemas específicos que hayan sido dirigidos en cada uno de los documentos. El equipo de revisión también puede usar la lista de comprobación para asegurar que los requerimientos no sean duplicados y causen ambigüedad.

Además de las URS, FDS, otros documentos que son ideales para llevar una revisión de los requerimientos incluyen:

- Proyecto del plan de validación
- Evaluación de riesgos a las BPF
- Respuesta de precalificación del proveedor
- Informe de auditoría al proveedor
- Proyecto y planes de calidad
- Plan de garantía de calidad del Software
- Especificaciones comerciales y adquiridas
- Contrato de proveedor

Una vez concluida satisfactoriamente la revisión de los requerimientos y los asuntos relacionados con las FDS por el proveedor seleccionado, las actividades de diseño pueden continuar en todas las partes del diseño, desarrollo, y construcción del sistema donde el proveedor bajo su proyecto y plan de calidad deben tener la revisión de las actividades de ciclo de vida y la documentación de soporte de la DQ del responsable farmacéutico.

Desde este punto en el diseño y desarrollo la responsabilidad es normalmente contraída por el proveedor para conducir las actividades de revisión y para proporcionar toda la documentación e información necesaria a emprender para cada revisión. Para asegurar que los requerimientos están siendo detallados durante la definición de las fase y que totalmente están siendo cubiertos según el diseño del sistema y su desarrollo, las sesiones de revisión clave deben estar representadas por los grupos principalmente involucrados con el uso de sistema y operación; donde deben verificar la adhesión al proyecto y el plan de calidad del proveedor. Esta participación permitirá al responsable farmacéutico una mejor comprensión de la documentación que se detalla y como es que el proveedor encuentra las Especificaciones del Diseño Funcional apoyando a la revisión del Software.

Considerando las actividades requeridas para sistemáticamente desarrollarse y probar el Software y el Hardware, es necesario tener una serie de revisiones en todas las partes del desarrollo y pruebas de los módulos del Software y componentes del Hardware, culminando con el ensamble e integración del sistema. La revisión de la documentación de ingeniería de los equipos también deben ser elaborados especialmente con relación a los parámetros críticos. Este acercamiento asegurará que cualquier problema o malentendidos sean identificados tempranamente permitiendo la resolución eficaz antes de que el desarrollo de Software y la construcción del sistema recomiencen, proporcionando un paquete de la revisión de los documentos que pueden ser referidos en el informe del DQ.

Al finalizar las pruebas de desarrollo y construcción del sistema donde el proveedor demostrara como el Sistema Computarizado encuentra cada requerimiento que ha sido definido por las FDS. Se trata normalmente de las pruebas de aceptación contractual en forma de las FAT y SAT, y es atestiguado por el responsable farmacéutico con la intención de formalmente documentar que el sistema encuentra sus exigencias de diseño y está listo para las pruebas de calificación locales. Dependiendo el uso y enfoque del proyecto, la DQ puede ser completada antes o después de las SAT. Si el acercamiento es el de finalizar y reportar la DQ antes de las SAT, entonces las SAT tendrán que ser satisfactoriamente completadas como la parte de o antes de la IQ que comienza.

La terminación satisfactoria, la documentación y desarrollo del diseño de sistema permitirán que la DQ registre aquellos elementos individuales del Sistema Computarizado adecuadamente diseñados, desarrollados, probados y documentados para encontrar los datos específicamente predefinidos. Una revisión de la evaluación de riesgo a las BPx identificando parámetros críticos del sistema, datos y funcionalidad también debe ser emprendida en este tiempo y reportada como una sección en el informe de la DQ (**Figura 3**).

Los documentos generados para considerar en la DQ incluyen:

- ✦ Revisión de la documentación
- ✦ Diseño de Especificación del Sistema
- ✦ Métodos de Diseño del Software
- ✦ Revisión del Software
- ✦ Diagramas de flujo del sistema
- ✦ Procedimientos y registros de las prueba
- ✦ Procedimiento de liberación/réplica del Software
- ✦ Hojas de datos del equipo
- ✦ Sistema y dibujos de instalación
- ✦ Lista de estado de las desviaciones
- ✦ Matriz de trazabilidad de requerimientos

- Registros de la gestión de configuración
- Registros de control de cambios
- Manual de instrucciones de usuario
- Manual de gestión del sistema
- Informe de las FAT
- Certificados de calibración de equipos
- Informe de las SAT

Sobre la terminación del proceso de la DQ el resumen del informe de la calificación del responsable farmacéutico debe registrar la terminación de la DQ y la aceptación del sistema en sitio para la calificación *in situ* requeridas por el ciclo de vida de validación.

La calificación de instalación no debe comenzar hasta que el resumen del informe de la DQ haya sido aprobado.

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (IQ)

La Calificación de Instalación es la verificación documentada donde el Sistema Computarizado (incluyendo todo el requerimiento del Software) es instalado satisfactoriamente y asegura los códigos apropiados de la ingeniería, recomendaciones del fabricante, datos de especificaciones aprobados y que los equipos estén calibrados, todos los servicios están disponibles y estos sean de calidad [6, 7, 9].

Los principales objetivos de la Calificación de Instalación abarcan:

- Demostrar el cumplimiento de las FDS
- Demostrar la existencia de PNO's aprobados que puedan tener impacto a las BPx, seguridad y mantenimiento al sistema
- Comprobar la compatibilidad de los componentes con las funciones para ser calificados
- Permitir la verificación de la capacidad tecnológica para todas las funciones (Fiabilidad, eficacia, trazabilidad, registro de eventos)
- Permitir la verificación en conformidad con las regulaciones sanitarias vigentes
- Demostrar que el sistema está funcionando adecuadamente a través de retos documentados basados en un análisis de riesgos

La dirección del proyecto de la validación debe documentar un Plan de Calificación de Instalación para el Hardware y Software, donde el plan debe describir:

- El título del documento debe de ser Calificación de Instalación
- Configuración del Hardware y ubicación de instalación
- Condiciones de desarrollo del sistema: temperatura, humedad, vibraciones, etc.
- Condiciones de instalación de fuentes de poder y tierra
- Especificaciones para líneas de comunicación de I/O
- Métodos para verificar la instalación del Hardware
- Métodos de verificación de la instalación del Software
- Criterios de aceptación
- Programación
- Nombre de las personas responsables y encargados

Las pruebas de la IQ requerirán un número de procedimientos de verificación y prueba, elaborados y documentados para asegurar que todos los componentes del Sistema Computarizado sean correctamente instalados y registrados, demostrando que el Sistema Computarizado está en un estado de preparación para continuar a la OQ. Para lograr esto, los procedimientos de verificación/prueba siguientes deben ser cubiertos por el protocolo de la IQ:

- Archivo de validación

- ✦ Seguridad de acceso (al área y usuario de sistema)
- ✦ Desarrollo
- ✦ Diagnóstico del sistema
- ✦ Componente del Hardware
- ✦ Instalación de equipos y calibración
- ✦ Energía eléctrica y protección del circuito
- ✦ Suministro de aire al equipo
- ✦ Cableado/tubería del circuito
- ✦ Configuración del Hardware
- ✦ Instalación del Software
- ✦ Configuración del Software
- ✦ Copia de seguridad y restauración del Software
- ✦ Inspección del sistema general

El orden de las pruebas que deben de considerarse para minimizar cualquier incidencia y nuevas pruebas; (p.ej., los registros de documentos) tienen que ser verificadas antes de que los documentos puedan ser usados en otras verificaciones/pruebas y la seguridad de acceso debe ser satisfactoria y aprobada antes de que requieran el acceso al sistema para otras actividades de calificación. La IQ incluirá la examinación de toda la información documental aplicable y para la verificación del Sistema Computarizado los registros documentales pueden ser clasificados en:

- ✦ *Documentación de calificación*: La documentación que debe estar presente en el archivo antes de la ejecución de las secciones restantes del protocolo de la IQ
- ✦ *Documentación del sistema*: La documentación que debe estar presente en el archivo en orden para registrar adecuadamente el Sistema Computarizado
- ✦ *Documentación de soporte*: La documentación que proporciona la información de fondo sobre la aplicación del Sistema Computarizado, pero este no es esencial en la ejecución del protocolo de la IQ o requerido para documentar adecuadamente el sistema

La documentación típicamente consta de documentos del ciclo de vida de validación como son procedimientos, registros de capacitación, procedimientos y registros de calidad, datos y procesos de ingeniería, dibujos, manuales y listas de control de cambios, incluyendo las copias del software. Estos provienen tanto del responsable farmacéutico como del proveedor. Los documentos deben ser tanto verificados como aprobados y deben encontrarse en el archivo bajo un sistema de control de documentos. La documentación debe ser localizada o almacenada en un ambiente controlado.

Para componentes del Hardware, la documentación que detalla la capacidad de funcionamiento, la compatibilidad y el ensamble también debe estar disponible, con el modelo de fabricante, números de versión y números de serie. El Hardware pre-ensamblado el cual viene sellado no tiene que ser desmontado si se rompe la garantía. En tales casos los detalles pueden ser tomados de la hoja de especificación/datos de Hardware y la fuente registrada.

Un satisfactorio y aprobado resumen de reporte de la IQ del Sistema Computarizado hace que se pueda proceder a la OQ.

CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (OQ)

La Calificación de Operación es la verificación documentada de que el Sistema Computarizado instalado se maneja dentro de límites establecidos y tolerancias según lo especificado en las FDS. El Sistema Computarizado debe ser encendido y checado para asegurar que funciona correctamente. Esto puede implicar la observación y grabado del estado de las lámparas del sistema y/o la repetición de comprobaciones diagnósticas [6, 7, 9].

El Gestor del proyecto de la validación debe de documentar un plan de calidad del diseño, "Plan de Calificación de Operación", donde debe de seguir:

- Los objetivos en la Calificación de Operación
- Métodos para verificar las funciones en condiciones de operación
- Criterios de aceptación
- Programas
- Nombre de personas responsables y encargados

Es aconsejable comprobar de nuevo las condiciones entorno a las cuales el sistema funciona para asegurar que están todavía en los límites recomendados por el fabricante. Los parámetros típicos que deben ser comprobados incluyen:

- Calidad del aire: temperatura, humedad relativa, contaminantes aerotransportados
- Filtros y caudales de ventilación
- Radiofrecuencia e interferencia electromagnética (EMI)

Cualquier condición anormal debe ser documentada o reportada y corregida antes de las pruebas de la OQ.

La Calificación de Operación implica un alto grado de pruebas dinámicas para el Sistema Computarizado en conjunto con el proceso controlado. Esto normalmente utiliza un medio alternativo para representar las condiciones de proceso y puede ser realizado en conjunto con la comisión de planta y de ingeniería. Las pruebas de Calificación de Operación pueden incluir tanto condiciones de funcionamiento normales como anormales.

Las pruebas de la OQ requerirán que un número de procedimientos de prueba que sean satisfactoriamente realizados y documentados para asegurar que todas las funciones del Sistema Computarizado funcionan correctamente y que el Sistema Computarizado está en un estado de preparación para proceder a la PQ. Para lograr esto los procedimientos de verificaciones/prueba siguientes que se enfocan en parámetros críticos, datos y funciones deben ser cubiertos según el protocolo de la OQ:

- Interfaz de operador y demostraciones de pantalla
- Señales de entrada/salida (incluyendo interfaces)
- El almacenaje de datos, copia de seguridad y restauraciones
- Registros electrónicos y firmas, archivo y recuperación
- Impresión del informe de sistema
- Demostraciones de tendencia
- Alarmas, acontecimientos y mensajes
- Procesos y dispositivos de seguridad
- Control y supervisión de operación del circuito
- Lógica del proceso del Software y secuencias de la operación
- PNO's
- Pérdida y recuperación de datos

El orden de las pruebas debe ser considerado para asegurar que la repetición de pruebas se reduzca al mínimo. La interfaz del operador y las demostraciones de pantalla deben ser probadas antes de que el sistema sea usado para otras pruebas. Las entradas/salidas necesitan ser satisfactoriamente probadas antes de que otras pruebas que sean dependientes de señales de I/O y pruebas de tendencia de pantalla que pueden ser necesarias como soporte de las pruebas de circuito. Para interfaces de otros Sistemas Computarizados la consideración principal es con el sistema controla el acceso, la selección, la transferencia y uso de datos validados.

En consideración de registros electrónicos y firmas electrónicas (ERES) el fabricante farmacéutico debe dar dirección al sistema en la recolección de datos críticos relacionada con la calidad y las funciones de procesamiento que se encuentren bajo los reglamentos ERES.

La interpretación e intenciones de los ERES deben ser detalladas en el plan de validación, identificando los procedimientos a ser utilizados para verificar y asegurar las pruebas. Estos procedimientos deben dirigir tantos controles procesales y tecnológicos sean necesarios de modo que las pruebas de calificación demuestren el cumplimiento de acuerdo con las cláusulas de las regulaciones que son aplicables para el uso del sistema específicamente aplicando a las BPF.

Las políticas, capacitación y auditorías internas que apoyan las ERES deben ser verificadas con el control de cambios y registros de dirección de configuración.

Las pruebas de calificación de registros electrónicos necesitarán:

- Verificar registros electrónicos en el sistema de BPF
- Verificar registros electrónicos dentro del alcance de BPF
- Justificar registros electrónicos fuera del alcance de BPF
- Verificar el empleo de registros híbridos
- Verificar la capacidad de generar la copia en papel de los registros electrónicos
- Verificar controles para el sistema ("cerrado" "o abierto")
- Verificar por personas responsables los registros electrónicos
- Verificar el acceso y seguridad física
- Verificar comprobaciones operacionales
- Verificar la seguridad y rastreo no modificable para auditoría (sistema de control de cambios, quien hizo el cambio, qué fue cambiado, razón del cambio, fecha de entrada y tiempo)
- La integridad de datos (copia de seguridad/recuperación, archivo/recuperación/retención, distingue el registro inválido, los registros electrónicos no pueden ser suprimidos)
- Verificar la exactitud de impresiones generadas
- Verificar la dirección, registro, revisión periódica, renovación y control de detección de mal uso para autorizar contraseñas a registros electrónicos
- Verificar (para sistemas "abiertos") el empleo de documentos cifrados y asignar firma digitales estándares para asegurar la autenticidad del registro, integridad, y confidencialidad

Las pruebas de calificación de las firmas electrónicas necesitarán:

- Verificar firmas electrónicas aplicadas a registros electrónicos
- Justificar firmas electrónicas fuera del alcance
- Verificar firmas electrónicas dentro del alcance como comunicado para las autoridades regulatorias
- Verificar la responsabilidad individual para firmas electrónicas
- Prueba de identificación de códigos /contraseñas o firmas electrónicas por biométrico/dispositivos (cuando sea aplicable)
- La prueba de enlaces inmutables de firmas electrónicas para registros electrónicos (incluyendo los nombres impresos de los signatarios, tiempo de ejecución y fecha, y significado de firmas; p.ej., revisión, aprobación, responsabilidad o grado del responsable)
- Verificar la dirección, registro (firmas únicas), revisión periódica, renovación y control para la detección del mal uso para firmas electrónicas

Los PNO's aprobados deben estar disponibles y antes de que la OQ comience. Esto asegurará que las instrucciones de operaciones sean realizadas siempre de la misma forma y en el mismo tiempo definido para ser verificadas. Algunas revisiones a un PNO sobre una operación determinada (y documentos asociados) encontradas necesariamente durante la OQ deben ser indicadas en el control de cambios y toda la documentación afectada revisada y reeditada para nuevas pruebas y uso durante la PQ.

La Calificación de Operación generalmente representa la primera oportunidad para que los operadores de planta usen el sistema en condiciones operacionales y pueda ser usada como parte del programa de adiestramiento del personal sobre el sistema, equipo de planta y proceso.

La emisión de un resumen del reporte satisfactorio y aprobado de OQ del sistema permite proceder a la PQ.

CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (PQ)

La Calificación de Desempeño es la verificación documentada de que la operación automatizada (comprensión del proceso controlado y el Sistema Computarizado) consistentemente realiza sus funciones como indican las URS en todas las partes de las operaciones. Para los Sistemas Computarizados que son una parte integral de la operación de una planta de fabricación o el proceso, el sistema de PQ puede ser conducido en conjunto con la validación del proceso donde las actividades combinadas generalmente son conducidas por la dirección de control de calidad y puede ser en forma de un proceso de ensayo extendido. El ciclo de vida de esta fase normalmente involucrara todas las partes de la operación automatizada, no solamente del Sistema Computarizado. Por lo tanto es esencial que los equipos tales como los utilizados en la operación de planta, utilidades y servicios que son parte de o están relacionado con el proceso de la fabricación también hayan sido calificados o comisionados al nivel apropiado antes del comienzo de la PQ [6, 7, 9].

Los objetivos que mantiene la Calificación de Desempeño siguen:

- Demostrar el cumplimiento de las URS y FDS
- Comprobar la existencia de los PNO's aprobados de procesos que impacten a las BPx
- Posibilitar la verificación en conformidad con las regulaciones sanitarias
- Asegurar el control de calidad

El Gestor del proyecto de la validación debe de documentar un plan de calidad del diseño, "Plan de Calificación de Desempeño", donde debe de seguir:

- Los títulos y objetivos en la Calificación de Desempeño
- Métodos para verificar las funciones en condiciones de operación
- Criterios de aceptación
- Programas
- Nombre de personas responsables y encargados

La Calificación de Desempeño implica la elaboración de un número de corridas de producción (tradicionalmente, al menos tres) que se considera sean tamaños de lotes representativos para la operación. Estos deben ser conducidos usando las materias primas farmacéuticas, el Sistema Computarizado y los servicios de operación de producción como fue estipulado en las URS y PNO's de planta.

Antes de que la PQ pueda comenzar tanto la IQ como la OQ deben de estar completas, con cualquier acción relacionada con los parámetros críticos, datos y funcionalidad satisfactoriamente resuelta y documentada. El Sistema Computarizado debe ser encendido y comprobado para asegurar que funciona correctamente. Las condiciones de desarrollo en las cuales el sistema funciona deben ser comprobadas. Cualquier condición fuera de especificación debe ser corregida y las observaciones registradas.

Puede haber un lapso de tiempo significativo entre las fases de la OQ y PQ, donde como resultado se debe considerar el control y supervisión de equipos que son candidatos a ser nuevamente calibrados. Es aconsejable calibrar de nuevo los equipos críticos conforme a los procedimientos de calibración de sitio y así garantizar la correcta calibración antes de comenzar la PQ.

Las pruebas de calificación de desempeño para el Sistema Computarizado incluirán un subconjunto de pruebas ya realizadas durante las fases de la IQ y OQ en un orden de acuerdo al requerimiento de cada una de ellas, en conjunto con el equipo de planta y procedimientos de operación para que el sistema pueda realizar la operación correctamente. Se hará hincapié en

documentar como el Sistema Computarizado realiza el control, monitoreo y registra los parámetros críticos, datos y funciones, así como la eficacia y reproducibilidad del sistema bajo condiciones del proceso y carga de datos.

Como relevante, los procedimientos de prueba de la OQ pueden ser usados para pruebas de la PQ. En particular, deben dar a considerarse las pruebas directamente relacionadas con la integridad de datos y la repetitividad del sistema con enfoque a parámetros críticos; por ejemplo:

- ✦ Seguridad de acceso del sistema
- ✦ Comprobaciones diagnósticas
- ✦ Interfaces del operador
- ✦ Verificación de instalación del Software
- ✦ Copia de seguridad y restauración de Software
- ✦ Control y monitoreo de operación de circuito
- ✦ Alarma, evento y manejo de mensajes
- ✦ Unión de seguridad a la operación
- ✦ Función lógica del Software y secuencia de operación de proceso automatizado
- ✦ Verificación de PNO's
- ✦ Reporte y registro de datos
- ✦ Pérdida y recuperación de potencia

La documentación reunida para la revisión de la PQ debe proporcionar pruebas para asegurar que como mínimo:

- ✦ La operación automatizada coherentemente cumple los requerimientos operacionales y funcionales de las URS y produce medicamentos de calidad
- ✦ Hay información suficiente disponible para permitir al Sistema Computarizado (el Hardware y el Software) y equipos asociados ser manejados y mantenidos con seguridad y eficacia
- ✦ Todos los equipos considerados críticos para la calidad de producto y su seguridad sean calibrados según procedimientos de sitio
- ✦ Los registros de producción del lote son correctos y adecuadamente firmados
- ✦ Las operaciones y el personal de mantenimiento son capacitados para usar el Sistema Computarizado para operar el proceso bajo un programa de capacitación
- ✦ Los PNO's que proporcionan instrucciones relacionados con el Sistema Computarizado estén en su sitio y uso
- ✦ Proyectos operacionales sean viables y estén en sitio e incluso los archivos de registro de datos, procedimientos de mantenimiento y planes de contingencia

Un satisfactorio y aprobado resumen del informe de la PQ demuestra que el Sistema Computarizado soporta la operación automatizada con la validación del proceso que está disponible para su uso en el desarrollo de las operaciones entorno a las BPF.

REPORTE DE VALIDACIÓN

Una vez concluidas satisfactoriamente las calificaciones del Sistema Computarizado, con la PQ conducida en conjunto con la validación del proceso, debe prepararse un reporte definitivo por el equipo de validación dentro de la industria farmacéutica. Esto normalmente es mencionado como el reporte de validación. El objetivo del reporte es dar una descripción de los resultados de la ejecución del programa de validación para la operación y obtener una conclusión en cuanto a la conveniencia de la operación para la industria farmacéutica, esto puede ser de uso incondicional o puede haber restricciones. Como último caso la acción correctora propuesta debe ser aprobada y si es aplicable considerada en el control de cambios donde un programa para completar cualquier acción debe ser documentada y el progreso formalmente reportado. El reporte de validación es un resumen que documenta como el proyecto del plan de validación se ha completado satisfactoriamente. Con la referencia a él resumen del reporte de calificación, el reporte de validación sirve como el documento de aprobación para actividades del ciclo de vida total y es el

mecanismo para la liberación de la operación computarizada para el uso de la producción farmacéutica. Las recomendaciones pueden ser hechas bajo un seguimiento de auditorías o pruebas adicionales.

El reporte puede seguir el mismo formato que el plan de validación que ayuda como referencia cruzada y revisión de todos los documentos clave del ciclo de vida de validación, donde cualquier desviación y acciones correctivas asociadas deben ser repasadas así cualquier concesión de aceptación de resultados de prueba de calificación examinada. El reporte entonces también debe prever la documentación del archivo de validación, procedimientos de apoyo y los programas que son vitales al programa de validación en curso y deben ser usados como la base para mantener el estado validado del Sistema Computarizado. En este momento una revisión de la evaluación de riesgos a las BPF debe ser emprendida e incluida como una sección en el reporte de validación.

El reporte de validación no debe ser aprobado ni emitido hasta que todos los procedimientos de apoyo y programas estén en su sitio (p. ej., el registro de incidente de sistema, monitoreo del funcionamiento, calibración, mantenimiento preventivo, control de documentos, control de configuración, seguridad, capacitación, planes de contingencia, auditoría interna, revisión periódica, recalificación/revalidación, retiro). Es vital que el estado de validación de la operación no sea comprometido. El reporte de validación debe registrar todas las conclusiones en cuanto a la ejecución del proyecto de plan de validación y para la operación satisfactoria de la operación computarizada en donde su entorno de operación claramente debe ser declarado como aprobado o no aprobado. La industria farmacéutica también debe poner una revisión periódica (p.ej., cada año) para la evaluación en curso del estado de validación de operación.

IV.V. EVALUACIÓN CONTINÚA

ARCHIVO DE VALIDACIÓN

La empresa y su responsable sanitario, son los indicados de mantener el archivo de validación y deben asegurar que la documentación del proveedor del Sistema Computarizado se encuentre también actualizada. El paquete de documentos de archivo de validación debe estar bajo control de documentos en todo momento por el área de documentación y normalmente es localizado en el sistema de calidad de la industria farmacéutica para asegurar el acceso controlado y oportuno. El archivo de validación debe tener un nombre y número de referencia de archivo y contener un programa o índice del documento con títulos del documento, números de referencia y números de versión. El archivo también puede incluir las copias electrónicas de documentos (p.ej., Unidades Extraíbles, CD-ROM). Deben considerar la estructuración del archivo de validación del Sistema Computarizado para reflejar las actividades de ciclo de vida de validación e incluir una introducción al sitio, planta, proceso, producto, responsabilidades y autoridades. Los paquetes de documento típicos para el archivo de validación son ilustrados en la **Figura 8**.

Los documentos que fácilmente no pueden caber en el archivo de validación o que pueden ser requeridos en una base diaria (p.ej., manuales de sistema de proveedor, programa de calibración, y registros) pueden ser archivados en otra parte y estos deben ser identificados sobre el documento del programa que declara donde se localizan e identifica quien es responsable de ellos. Toda la documentación proporcionada por el proveedor debe ser adecuadamente marcada para fácilmente identificar su ubicación en el archivo de validación. Es aceptable tener los registros de desarrollo de sistema archivados por el proveedor. Si la empresa requiere que el proveedor almacene y mantengan los documentos tiene que haber un acuerdo formal durante el período de retención.

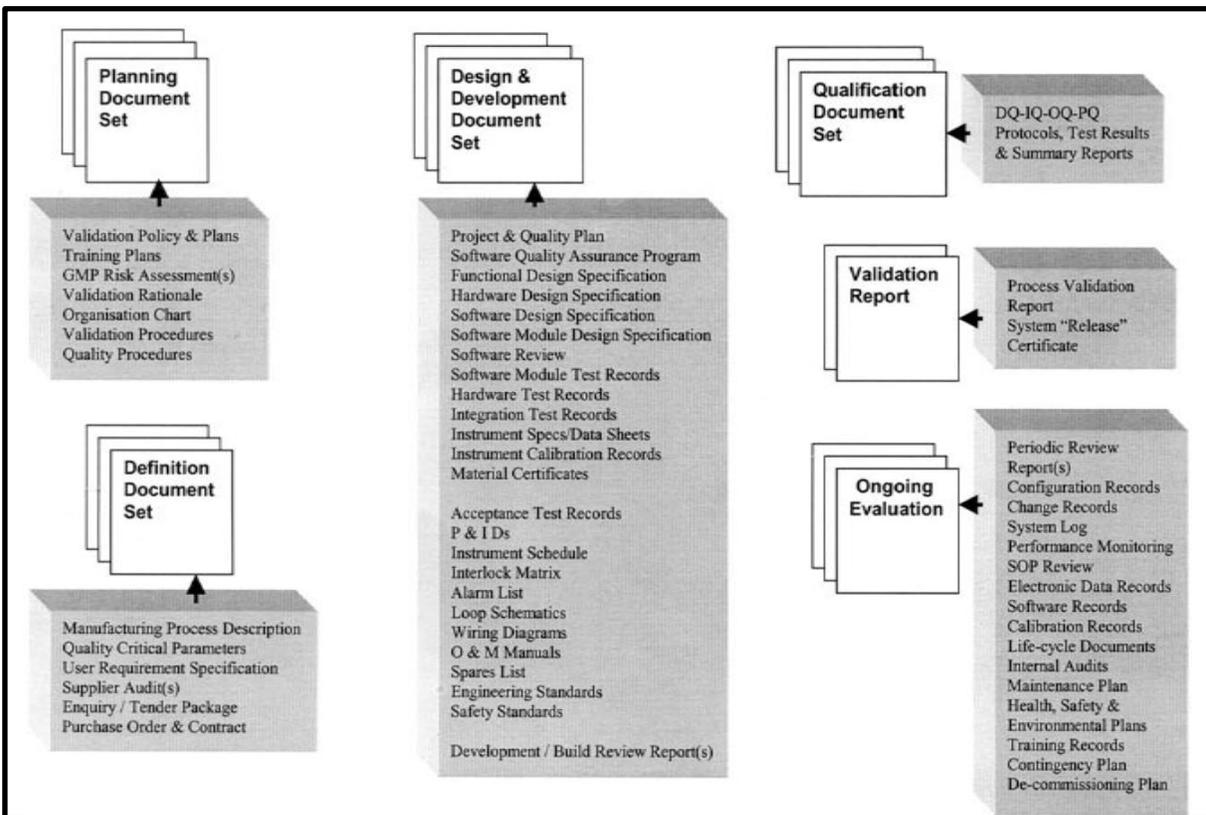


Figura 8. Validación de archivos de documentación [12, 13].

REVISIÓN PERIÓDICA

Un objetivo importante de la evaluación continua es mantener un sistema auditable de documentación de la validación asegurando un registro controlado y totalmente documentado de cualquier actividad que pueda afectar el estado de validación del Sistema Computarizado y la operación de la que es parte. Los procedimientos escritos definirán como el sistema será usado y controlado y periódicamente revisado además de cómo el estado de documentación de validación debe de llevarse a cabo. La revisión periódica de los procedimientos debe definir responsabilidades e incluir criterios predeterminados para reportar que la validación del Sistema Computarizado satisfactoriamente está siendo mantenida en alineación con el proyecto del plan de validación. Una evaluación de riesgo a las BPx debe formar parte de cada revisión periódica para reconfirmar (o no) las conclusiones del análisis de riesgo anterior y proporcionar la información para cualquier nueva validación que sea considerada necesaria [12].

Las revisiones periódicas serán ejercicios con base a eventos o tiempos. Las revisiones con base a eventos normalmente serán realizadas si hay un cambio controlado hecho a la operación que esta fuera del alcance de la validación original y podría impactar con el proceso o atributos de calidad del medicamento. Esto normalmente será conducido en conjunto con el procedimiento de control de cambios y debe incluir una revisión de toda la documentación de validación relevante para determinar el grado de la revalidación que pueden ser requerida.

Las revisiones periódicas también pueden ser provocadas por problemas reportados o sospechosos sobre el cumplimiento a las BPF. Cuando una revisión periódica determina una desviación de condiciones aprobadas o prácticas, esto debe ser investigado y aplicar CAPA's adecuadas. Si hay una necesidad de redocumentar o reintentar el Sistema Computarizado, entonces la necesidad de una revalidación debe ser evaluada y la razón resultante documentada.

Las revisiones con base a tiempos deben ser planificadas en intervalos definidos para comprobar la adhesión a procedimientos y la aceptación de registros de validación. La frecuencia de revisiones puede variar, dependiendo el uso y con un mínimo generalmente de cada año. Tales revisiones pueden ser complementadas por revisiones de cuentas internas a la comprobación de punto el empleo correcto según procedimientos y control de documentación de apoyo de validación.

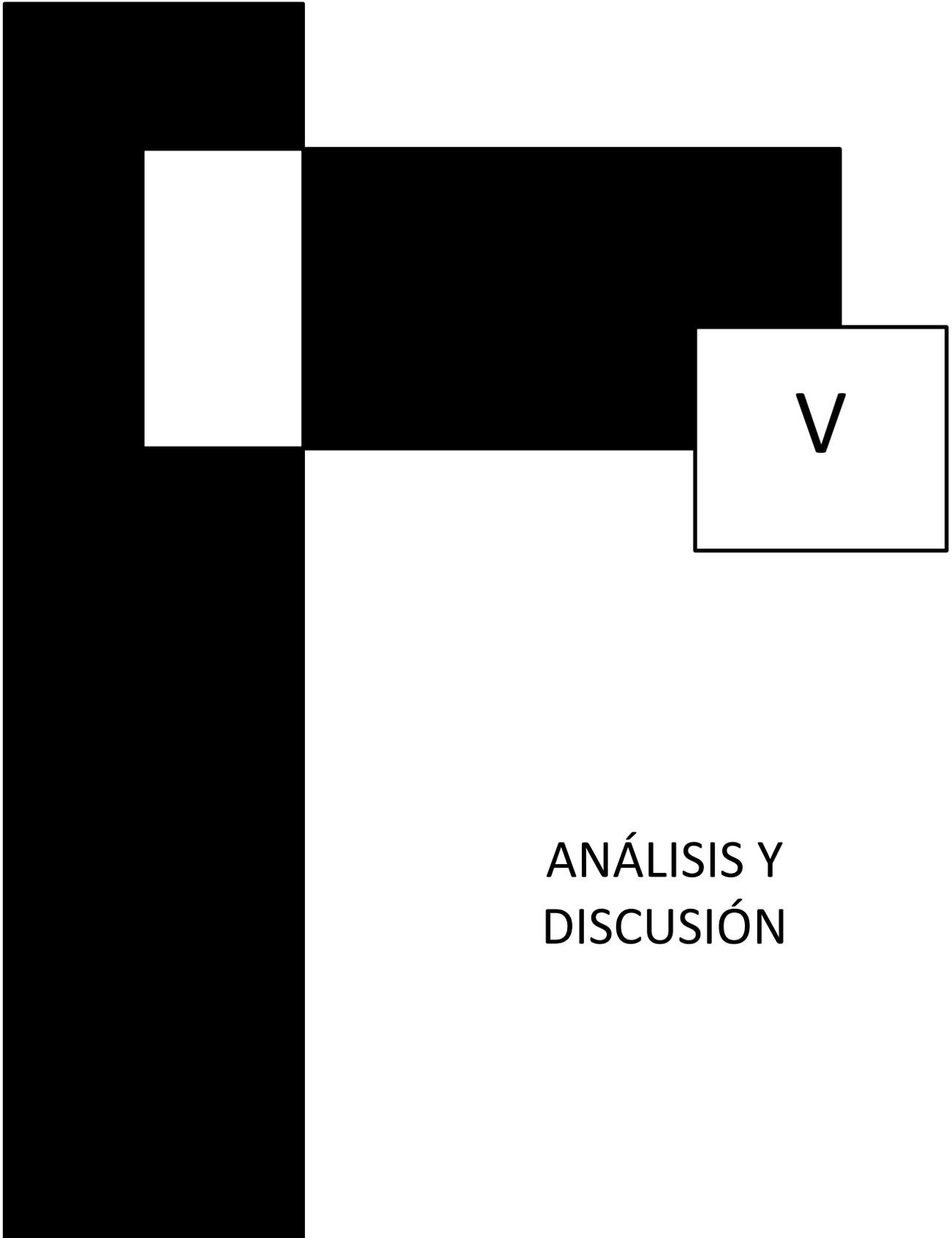
La evaluación periódica debe tener todas las fuentes relevantes de información y datos que demuestran la sustentabilidad del funcionamiento de Sistema Computarizado, incluyendo, pero no necesariamente limitado con:

- ✦ Cambios de Software/Hardware
- ✦ Análisis de tendencia
- ✦ Error y reporte de discrepancias
- ✦ Registros de incidentes
- ✦ Retrabajos/reprocesos
- ✦ Fracasos de procesos
- ✦ Fracasos de productos
- ✦ Quejas de cliente

Además, la evaluación continua debe dirigir lo siguiente a través del procedimiento de revisión periódica:

- ✦ Auditables para la validación del ciclo de vida del Software y documentos
- ✦ Procedimientos/registros:
 - Control de cambio
 - Control de configuración
 - Control de documentos
 - Procedimientos de trabajo locales

- Seguridad de sistema (sistemas cerrados y abiertos)
- Los datos tienen copia de seguridad de integridad
- Registro de datos en archivo/retención/recuperación (registros electrónicos y la copia de papel)
- Planes de contingencia
- Revalidación
- Decomiso/retiro



ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Podríamos definir a los Sistemas Computarizados como un proceso u operación integrada con un sistema informático y los procesos que utilizan las funciones realizadas por los sistemas informáticos; donde un sistema informático es un grupo asociado de componentes de Hardware y Software diseñados y ensamblados para realizar una función específica o grupo de funciones.

Durante los últimos años nuestro país ha mantenido cierta estabilidad en cuanto a las normas regulatorias que tienen que ver con la Industria Farmacéutica, sin embargo dicha estabilidad no ha sido acompañada de otras acciones para que este sector crezca de manera necesaria en aspectos relacionados con la calidad en sus producciones farmacéuticas, así como en el desarrollo de nuevas guías que contribuyan a un posicionamiento de México a nivel mundial en el sector.

Es necesario subrayar que en México es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud Federal; la encargada de los temas que tienen que ver con regulación, control y fomento sanitario de la industria farmacéutica, como es la fabricación, distribución, regulación, almacenamiento y venta de medicamentos en todo el territorio nacional.

En este contexto, la industria farmacéutica en México asume la necesidad de actualizar sus estándares de regulación sanitaria, ya que en comparación con países desarrollados de la Unión Europea, Asia y América; los nuestros son insuficientes para colocarnos al nivel de esas potencias mundiales, esto debido a que contamos con normas de bajo alcance acompañadas de una falta de guías nacionales para el desarrollo pleno de la industria farmacéutica, sobre todo entendiendo la importancia de la constante actualización en el ámbito regulatorio en este ramo de la salud pública nacional.

De esta forma, podemos afirmar que la regulación actual en la industria farmacéutica se ha vuelto insuficiente ya que la COFEPRIS no ha llevado a cabo acciones para complementar los procesos de regulación y de esta forma, mantener un estatus de desarrollo en comparación con países avanzados. Actualmente las Normas Oficiales Mexicanas son poco específicas ya que se limitan a conceptos, descripciones, condiciones y mantenimiento referente a la producción de medicamentos en México, sin embargo no cuenta con las guías del cómo se deben de llevar a cabo todos estos pasos.

La NOM-059-SSA1-2013 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos” es la base para la industria farmacéutica que a su vez hace referencia a algunas otras para complementar el sistema normativo dentro de la industria farmacéutica:

- NOM-072-SSA1-2012, “Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios”
- NOM-073-SSA1-2005, “Estabilidad de fármacos y medicamentos”
- NOM-164-SSA1-2013, “Buenas prácticas de fabricación para fármacos”
- NOM-220-SSA1-2012, “Instalación y operación de la farmacovigilancia”
- NOM-241-SSA1-2012, “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos”
- NOM-253-SSA1-2012, “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”

Dichas normas mantienen la necesidad de generar guías nacionales complementarias para que la industria farmacéutica tenga bases que colaboren a su mejora, esto con el objeto de tener un panorama claro del sector en nuestro país. En América, Asia y la Unión Europea; además de normas que indican qué se debe tener en cuanto a normatividad se refiere, se han elaborado guías del cómo se deben de elaborar los requerimientos establecidos, además existen organizaciones internacionales que han creado guías que se pueden adoptar para mantener el estatus de vigencia y actualización; tal es el caso de Canadá, quien ha adoptado las guías Pharmaceutical Inspection Convection / Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC’s) dentro de su régimen de legislación para la industria farmacéutica.

El presente trabajo se ha desarrollado bajo criterios regulatorios de países como Japón, Brasil, Canadá, Unión Europea y Estados Unidos, así como algunas instituciones no gubernamentales dedicadas a la industria farmacéutica como son la Organización Mundial de la Salud (OMS), International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) y PIC's; en donde se encuentran las pautas para la comprensión de cómo llevar a cabo la validación de sistemas computarizados bajo regímenes de buenas prácticas de fabricación, de ingeniería y calidad.

Esta investigación tratando de cubrir la necesidad de complementación en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2012, ha descrito y explicado los requerimientos mínimos necesarios para llevar a cabo una validación bajo un Sistema Computarizado, que entre otras acciones, que necesita llevar a cabo; se encuentran: las validaciones necesarias para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez de los procesos.

De esta forma es necesario aclarar que dicha norma sólo describe la necesidad de generar validaciones oportunas que deben contener como mínimo: un Plan Maestro de Validación (PMV), no obstante, carece de alguna guía de cómo llevar a cabo una Validación de Sistemas Computarizados, sobre todo cuando resulta fundamental para posicionar a nuestro país en este sector que, dicho sea de paso, a nivel mundial la industria farmacéutica se posiciona como un mercado con grandes posibilidades de crecimiento y beneficio para las sociedad en el mundo.

Algunos países y sus organismos que han tenido buenos resultados en cuanto a la aplicación de sus guías son:

Estados Unidos de América cuenta con la Food and Drug Administration (FDA), uno de los organismos más completos de su ramo, esto porque contiene las guías dentro de su CFR 21 en relación a la industria farmacéutica y en específico, una guía para la validación de sistemas computarizados.

En el caso de la Unión Europea, ésta cuenta con la European Medicines Agency (EMA), que cuenta con un vasto documento para llevar a cabo la Validación en Sistemas Computarizados. Es necesario aclarar que gracias a la homologación de esta zona geográfica, es posible un mayor control sobre este tipo de procesos.

En el caso Japón, que a nivel internacional es uno de los países más competitivos, ya cuenta con un sistema de legislación de la industria farmacéutica, además de contar con una guía que hace referencia a los sistemas computarizados.

En nuestro continente, Brasil es un país que ha generado un sistema de calidad de manera exponencial, ya que desde hace algunos años y a la fecha, ha demostrado un crecimiento de la industria farmacéutica, además de la creación de una guía para la validación de sistemas computarizados que se encuentra disponible en su página web de ANVISA.

Mucha de las guías que han creado los países para regular la industria farmacéutica, han sido hechas gracias al apoyo de algunos sistemas internacionales que apoyan a los sistemas de salud. Uno de los principales participantes en la elaboración de estas guías tomando como referencia a los sistemas computarizados, es la ISPE, organismo especialista en sistemas ingenieriles enfocados a la industria farmacéutica; además de la OMS, organismo que se debe de tomar en cuenta desde el inicio, han establecido una serie de pautas para la realización de sistemas computarizados en beneficio tanto de los países en vías de crecimiento, como de los países que hoy se consolidan como potencias en el sector de los medicamentos a nivel mundial.

El principal objetivo del presente trabajo es señalar cuales de los sistemas regulatorios que existen en la actualidad son los más importantes, qué especialistas y organismos apoyan estos sistemas computarizados; así como la interpretación con relación a los conceptos, bases y generalidades que deben hacer los principales actores relacionados con el tema, esto con el objetivo de eficientar los procesos en materia de calidad y de esta forma beneficiar al sector farmacéutico en el país.

Además de reconocer los conceptos principales enfocados a la Validación de Sistemas Computarizados, se trata de que se reconozcan las fases de está, desde la adquisición, hasta planeación, definición y desarrollo de especificaciones, calificación del sistema computarizado y del proceso farmacéutico, evaluación continua y el retiro del sistema.

Una vez diferenciando cada uno de los pasos generados para la exitosa validación de sistemas computarizados, se explica a su vez cada uno de los requerimientos mínimos necesarios y cómo se conforma cada documento y pruebas relacionadas a la validación del sistema computarizado y del proceso en cada fase según el avance de la validación.

La última fase de la validación en la regulación del sector farmacéutico es de suma importancia para verificar que el proceso no ha tenido desviaciones que puedan generar inconsistencias dentro del proceso y que por ello, se fabriquen medicamentos de mala calidad ocasionando la posibilidad de causar sanciones, reprocesos y retrabajos que causen mayores costos a las empresas y/o laboratorios un sector tan relevante para el país.

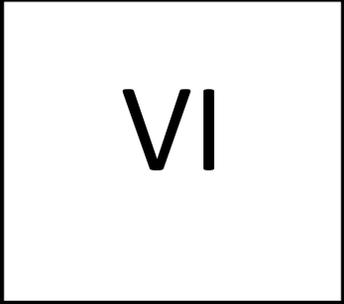
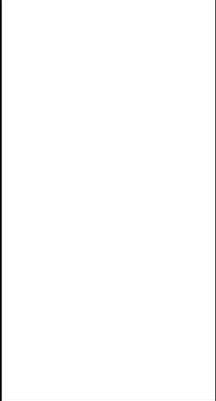
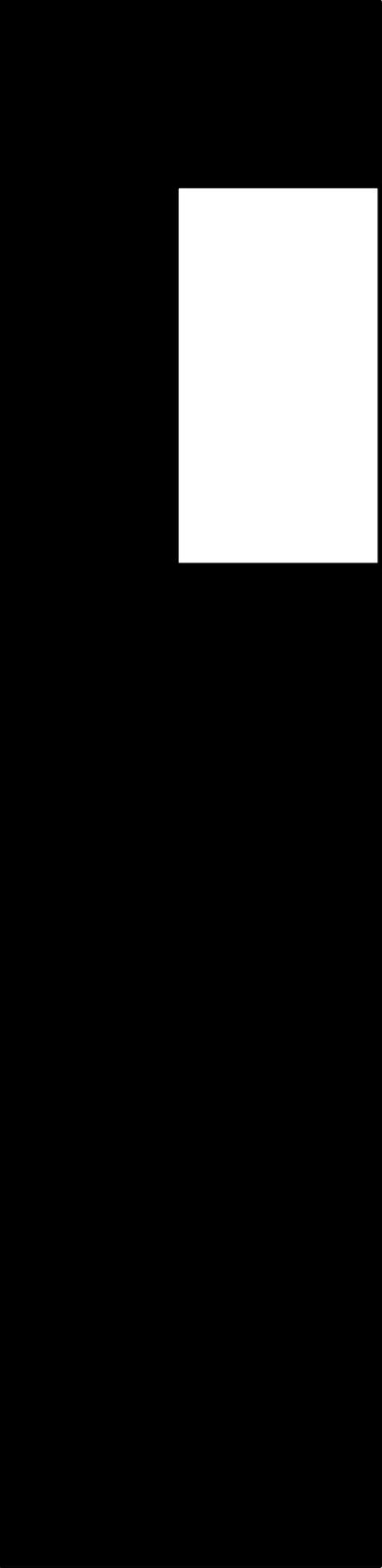
Dentro de todas las fases de la validación del sistema computarizado y al finalizar está, se encontraran las ventajas y desventajas de la implementación del sistema, donde se pretende encontrar principalmente:

Ventajas:

- Mejora de la calidad
- Aseguramiento de la calidad de medicamentos
- Cumplimiento regulatorio
- Minimizar errores humanos

Desventajas:

- Requiere recursos materiales y económicos de la organización
- Falta de especialistas
- Implementación complicada por cambios tecnológicos
- Tiempos de actualización del Software y Hardware

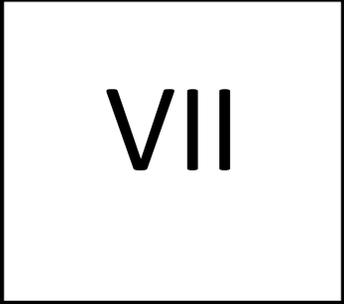
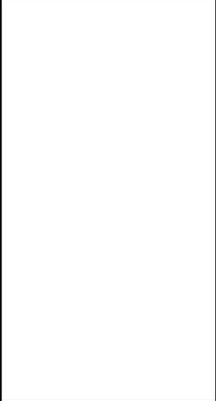
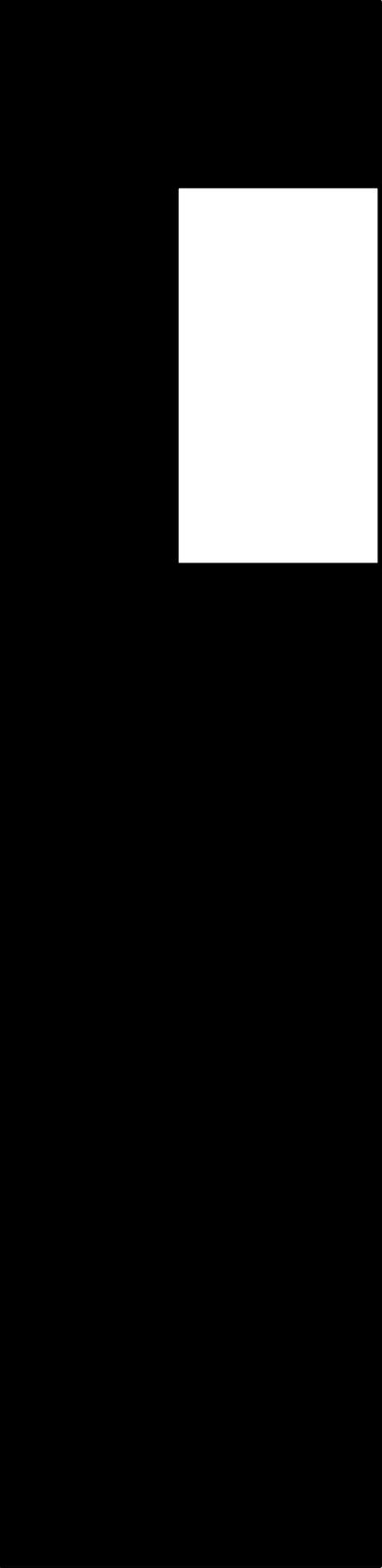


VI

CONCLUSIONES

La Validación de Sistemas Computarizados es un tema de novedad en México, sin embargo países desarrollados ya cuentan con guías desde hace algunos años para su aplicación por la industria farmacéutica. Analizar los requerimientos regulatorios nacionales e internacionales para el desarrollo de la industria farmacéutica nacional, apoyara el desarrollo como parte de una mejora continúa para poder posicionarse como un país vigente y actualizado en regulaciones sanitarias para competición a nivel internacional.

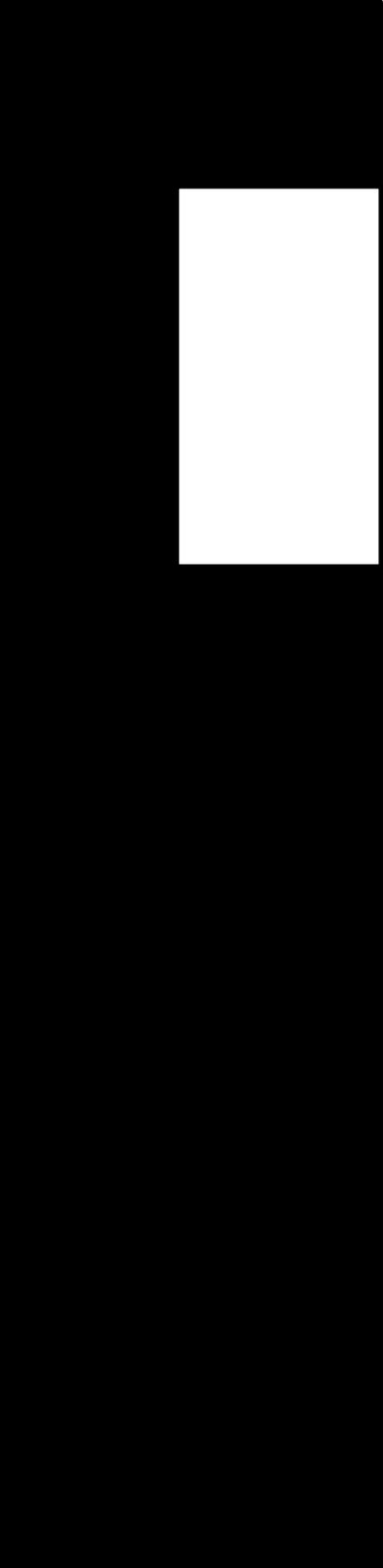
Dicho que el presente trabajo es presentado como bibliográfico, el usuario encontrara los requerimientos mínimos necesarios para llevar a cabo una Validación de Sistemas Computarizados basándose en alcances de los requerimientos de las regulaciones nacionales e internacionales que nos ayudaran a comprender los conceptos, descripciones y terminologías relacionadas con la Validación de Sistemas Computarizados pudiendo llevarla a cabo de forma definida en todas sus fases de su desarrollo, diferenciándolas y explicándolas. Por lo cual durante el presente trabajo se llevó a cabo un análisis de todas las partes del desarrollo de la Validación de Sistemas Computarizados pudiendo así planear y definir las fases de la Validación de Sistemas Computarizados desde la adquisición, planeación, especificaciones, diseño, desarrollo, calificaciones, evaluación y retiro del sistema explicando y diferenciando detalladamente como se desarrolla cada una de las fases, bajo un sistema de Buenas Practicas de Fabricación, Calidad e Ingeniería.



VII

ABREVIACIONES

Abreviación	Nombre completo
API	Active Pharmaceutical Ingredients / Ingredientes Activos Farmacéuticos
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria
A	Answers / Respuestas
BPx	Buenas Practicas (Documentación, Laboratorio, Fabricación, Almacenamiento.)
BPF	Buenas Practicas de Fabricación
CFR	Código Federal de Regulaciones
COFEPRIS	Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios
CAPA	Corrective Action Preventive Action / Acciones Correctivas Acciones Preventivas
DQ	Desing Qualification / Calificación de Diseño
DOF	Diario Oficial de la Federación
EMC	Electromagnetic compatibility / Compatibilidad Electromagnética
EMI	Electromagnetic Interference Emission / Emisión de Interferencias Electromagnéticas
ERES	Electronic Records Electronic Signatures / Firmas Electrónicas Registros Electrónicos
EC	European Commission / Comisión Europea
EMA	European Medicines Agency /Agencia Europea de Medicamentos
EU	European Union / Unión Europea
FAT	Fabrication Acceptance Test / Pruebas de Aceptación de Fábrica
FDA	Food and Drug Administration / Administración de Medicamentos y Alimentos
FDS	Functional Desing Specification / Especificación de Diseño Funcionales
GEP	Good Engineering Practice / Buenas Practicas de Ingeniería
HW	Hardware
HACCP	Hazard Analysis and Critical Control Points / Análisis de Riesgo y Puntos Críticos de Control
HAZOPS	Hazard and Operability Studies / Estudios de Operatividad y Riesgos
HC	Health Canada /Salud de Canadá
IQ	Installation Qualification / Calificación de Instalación
ICH	Internacional Conference on Harmonitation / Conferencia Internacional sobre Armonización
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering / Sociedad Internacional para Ingeniería Farmacéutica
NOM	Norma Oficial Mexicana
OQ	Operation Qualification / Calificación de Operación
OMS	Organización Mundial de la Salud
PQ	Performance Qualificatió / Calificación de Desempeño
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme / Convención de Inspección Farmacéutica y Sistema de cooperación de Inspección Farmacéutica
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency / Agencia Farmacéutica y Dispositivos Médicos
PMV	Plan Maestro de Validación
PyID	Piping and Instrumentation Diagrams / Diagramas de Proceso e Instrumentación
PNO	Procedimiento Normalizado de Operaciones
PAT	Process Analytical Technnology / Tecnología de Procesos Analíticos
Q	Question / Preguntas
RFI	Radio Frequency Interference / Interferencias de Radio Frecuencias
SFP	Secretaria de la Función Publica
SSA	Secretaria de Salud
SAT	Sito Acceptane Test / Pruebas de Aceptación en Sitio
SW	Software
TIC	Tecnologías de la Información y Comunicación
USP	United State Pharmacopeial / Farmacopea de los Estados Unidos
URS	User Requiriment Specification / Especificación de Requerimientos de Usuario



VIII

GLOSARIO

Aplicación. Software instalado sobre una plataforma definida / Funcionalidad específica proveída por el Hardware.

Aplicación. Software instalado sobre una plataforma/hardware definido que provee especificaciones de funcionalidad.

Backup. Copia de una base de datos o de software que se encuentren en los medios de comunicación externa capaz de garantizar la restauración cuando sea necesario.

Ciclo de vida. Todas las fases de la vida del sistema desde los requerimientos iniciales hasta el retiro del sistema e incluye el diseño, especificación, programación, pruebas, instalación, operación y mantenimiento.

Ciclo de vida. Todas las fases en la vida del sistema desde los requerimientos iniciales hasta el retiro, incluyendo diseño, especificación, programación, pruebas, instalación, operación y mantenimiento.

Decomiso: Corresponde a las actividades para controlar la retirada del sistema.

Desviaciones. Cualquier evento no planeado que ocurra al sistema computarizado y puede poner en riesgo la calidad y/o seguridad del medicamento.

Dibujo. Modelado y arquitectura del sistema.

Disposición. Los datos, documentos, software y hardware pueden ser destruidos en diferentes periodos. Los documentos y los datos no se pueden quitar hasta alcanzar el periodo de retención del registro como se especifica en las BPx.

Firmware. Sistema operacional interno del equipo.

Hardware. Todas las partes tangibles de un sistema informático; sus componentes son: eléctricos, electrónicos, electromecánicos y mecánicos.

Infraestructura de Tecnología de la información. Hardware y Software, tales como el Software de Red y sistemas de funcionamiento, lo que hace posible que la aplicación funcione.

Interface. Relación entre sistemas que permiten enviar y recibir entre sí electrónicamente, automáticamente o manualmente.

Plataforma comercial de software. Software disponible en el mercado, cuya aptitud para el uso es demostrado por un amplio espectro de usuarios.

Propietario del proceso. Personal Responsable para el proceso del negocio.

Propietario del sistema. Personal responsable de la disponibilidad y mantenimiento de un Sistema Computarizado y la seguridad de los datos que residen sobre este sistema.

Proveedor. Responsable del desarrollo del sistema computarizado y/o validación pudiendo ser una empresa de tercería o el departamento interno de la empresa.

Rastreabilidad. Capacidad del sistema para detectar y registrar cualquier cambio en los datos, especificando su contenido, incluyendo fecha, hora, usuario, campo modificado, parámetro original, parámetro nuevo y punto de acceso de donde se realizó la acción.

Red local. Red de comunicación lógica dentro de un área limitada, normalmente dentro de la empresa.

Red remota. Red de comunicación que integra áreas geográficamente separadas.

Requerimiento de Usuario. Requerimientos que deben describir lo funcional o no funcional del sistema, que sean comprensibles para los usuarios sin conocimientos técnicos detallado.

Sistema computarizado personalizado. Sistema computarizado diseñado individualmente para adaptarse a un proceso en específico.

Sistema computarizado. Consiste de un Hardware y Software y sus componentes de redes de comunicación, junto con sus funciones controlados y su documentación asociada.

Software estándar. Arquitectura del sistema y funciones predispuestas por el proveedor para cumplir criterios del proceso o aplicación por defecto, también conocido como Software de plataforma.

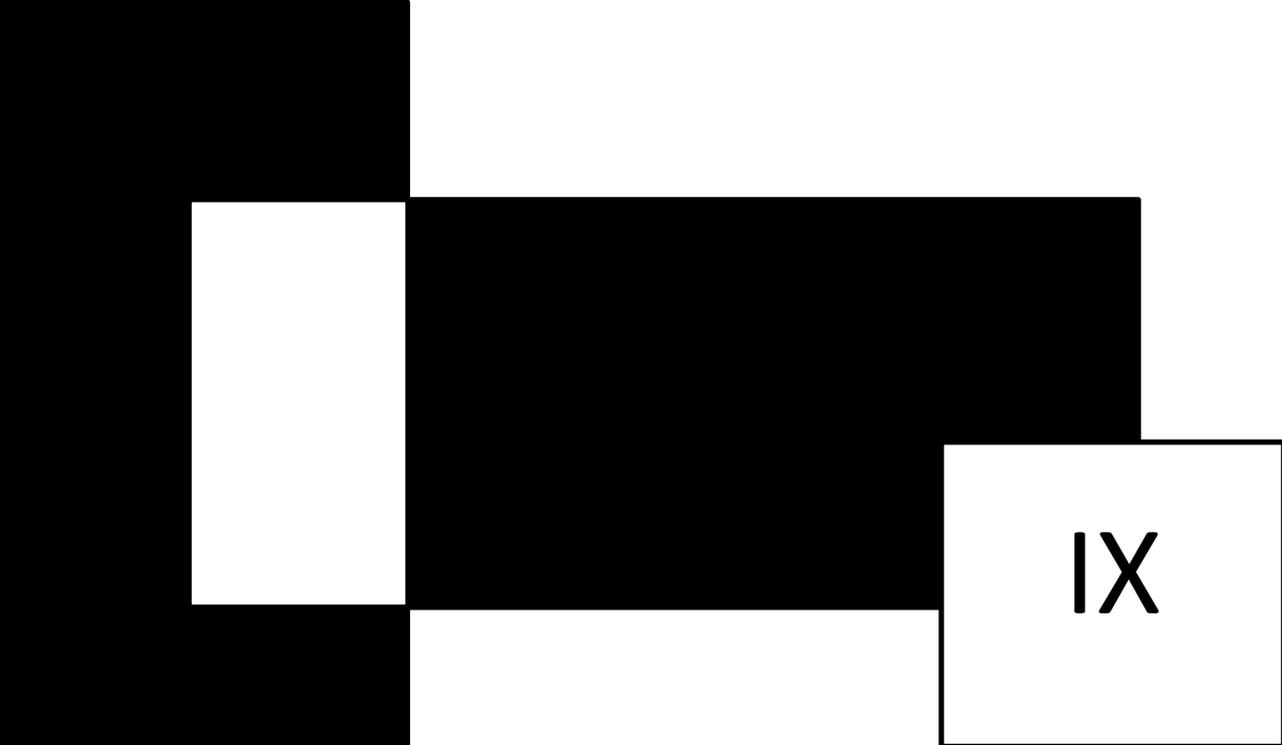
Software. Equipamiento lógico o soporte lógico de un sistema informático, que comprende el conjunto de los componentes lógicos necesarios que hacen posible la realización de tareas específicas, en contraposición a los componentes físicos que son llamados hardware.

Terceros. Partes no gestionadas por la directamente por el titular de fabricación y/o importación.

Usuario del proceso. Persona responsable para empleo del proceso.

Usuario del sistema. Persona responsable para la disponibilidad y mantenimiento del sistema computarizado y para la seguridad de los datos que residen sobre el sistema.

Validación. Evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.



IX

REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO), supplementary Training modules: Validation, water, air handling systems-validation (part 5): Computerized system validation (2013).
2. World Health Organization (WHO), Annex 4, Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products: Main Principals (2003).
3. Comisión Federadal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).
4. U.S. FDA, CFR Title 21 Part 210–211. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. *Code of Federal Regulations, the Office of the Federal Register National Archives and Records Administration, Printing Office, Washington* (2012).
5. U.S. FDA, Complying with 21 Part. 11. Electronic Records and Electronic Signatures Version 1. *Good Practice and Compliance for Electronic Records and Signatures*, (2012).
6. U.E. EMA, Annex 11: Computerized Systems. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. (2011).
7. Japan, PMDA, Guideline on Management of Computerized Systems for Marketing Authorization Holders and Manufacturers of Drugs and Quasi-drugs, (2011).
8. Japan, PMDA, Questions and Answers (Q and A) regarding Guideline on Management of Computerized Systems for Marketing Authorization Holders and Manufacturers of Drugs and Quasi-drugs (2011).
9. Brasil, ANVISA, Guía de validación de sistemas computarizados. (2010).
10. Brasil, ANVISA, Preguntas y Respuestas sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, Resolución RDC N.17/2010. (2010).
11. SOP Validation, section VAL 1000.00. Agilent Technologies (2010).
12. James Agalloco and Frederick J. Carleton. Validation of pharmaceutical processes, Third edition, Section VIII, Computerized system. (2008).
13. Robert A. Nash and Alfred H. Watcher. Pharmaceutical Processes Validation, third edition, Chapter 16, Computer System Validation. (2003).
14. ISPE, Baseline Pharmaceutical Engineering Guide for New and Renovated Facilities: Volume 5 Commissioning and Qualification, First Edition. *ISPE* (2001).
15. ISPE, GAMP 4. Guide for Validation of Automated Systems. *ISPE* (2008).
16. General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff. *U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Center for Biologics Evaluation and Research* (2002).
17. World Health Organization (WHO). Good Manufacturing Practices for active pharmaceutical ingredients (bulk drug substances). In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations* (2003).
18. World Health Organization (WHO), Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos; “por una regulación farmacéutica eficaz como garantía de seguridad, eficaz y calidad”, Ginebra (2003).
19. Ian Sommerville. Ingeniería del software, Pearson educación, 7 edición, Madrid, (2005).
20. Canada, HC, Annexes 11 au guide des bonnes pratiques de fabrication pour les produits pharmaceutiques (2007).
21. Tecnologías de la Información y Comunicaciones y Seguridad de la información, Secretaria de la Función Pública (2012).
22. PIC/S Good Practices for Computerized Systems in regulated GxP environments (PI 011-03) (2007).
23. PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (2007).
24. USP 32 – NF 27, General Chapter 1058, Analytical Instrument Qualification (2012).
25. ICH, Q2 (R1), Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (2005).
26. ICH, Q7, Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (2005)
27. ICH, Q9, Quality Risk Management (2005).
28. ICH, Q10, Pharmaceutical Quality System (2005).
29. AOAC, How to Meet ISO 17025 Requirements for Methods Verification, 2007 USP 32 – NF 27, General Chapter 1225, Validation of Compendial Methods (2012).
30. ANSI/ISA-95.00.01-2000, Enterprise-Control System Integration Part 1: Models and Terminology.

31. Guy Wingate, Computer System Validation: Quality Assurance, Risk Management and Regulatory Compliance for Pharmaceutical and Healthcare (2004).
32. Ronald C. Branning, Good Computer Validation Practice: Common Sense Implementation (2004).
33. SENN, James A. Análisis y Diseño de Sistemas de Información. Segunda Edición. Editorial Mc Graw-Hill. México (1992).