



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

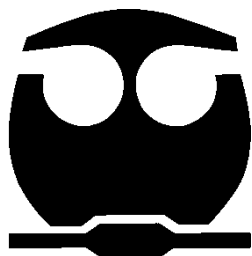
**GUÍA PARA LA VALIDACIÓN EN LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA DE ACUERDO A LOS
LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS EN LA NOM-059 Y EL
CFR 21 PARTE 11**

TESIS

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

PRESENTA

YECTLI FELIPE RUIZ GARCÍA



MÉXICO D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: PROFESOR MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS
VOCAL: PROFESOR GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ
SECRETARIO: PROFESOR FRANCISCO GARCÍA OLIVARES
1ER SUPLENTE: PROFESOR IVÁN ALEJANDRO FRANCO MORALES
2DO SUPLENTE: PROFESOR MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:
FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD UNIVERSITARIA

ASESOR DEL TEMA:

M. EN C. MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

SUSTENTANTE:

YECTLI FELIPE RUIZ GARCÍA

La juventud debe entender su obligación de ser joven, y si es estudiante, darse cuenta que hay otros jóvenes que, como él, tienen los mismos años, pero que no son estudiantes. Y si es universitario con mayor razón mirar al joven campesino o al joven obrero, y tener un lenguaje de juventud, no un lenguaje sólo de estudiante universitario, para universitarios.

Pero el que es estudiante tiene una obligación porque tiene más posibilidades de comprender los fenómenos económicos y sociales y las realidades del mundo; tiene la obligación de ser un factor dinámico del proceso de cambio, pero sin perder los perfiles, también, de la realidad.

De allí, entonces, que es útil que la juventud, y sobre todo la juventud universitaria, no puede pasar por la universidad al margen de los problemas de su pueblo. Que tiene que mirar lo que pasa dentro de su país y más allá de la frontera, y comprender que hay realidades que deben ser meditadas y analizadas.

Ser joven y no ser revolucionario es una contradicción hasta biológica.

-Salvador Allende-

When you walk through a storm, hold your head up high
And don't be afraid of the dark, at the end of the storm
Is a golden sky, and the sweet silver song of a lark

Walk on through the wind, walk on through the rain
Tho' your dreams be tossed and blown
Walk on, walk on, with hope in your heart
And you'll never walk alone, you'll never walk alone

-Oscar Hammerstein II-

La estrella de la esperanza continuará siendo nuestra

-Víctor Jara-

And in the end, the love you take is equal to the love you make

-John Lennon/Paul McCartney-

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus aulas, laboratorios, bibliotecas, museos, espacios culturales y deportivos desde mi ingreso al CCH Sur y durante los estudios de licenciatura en mi amada Facultad de Química, por hacerme sentir orgullosamente Universitario de sangre azul y piel dorada, el pertenecer a la Máxima casa de estudios de Iberoamérica y darme las mayores satisfacciones de mi vida.

A la M. en F. María del Socorro Alpízar Ramos por su apoyo incondicional a lo largo de la realización de este documento, no sólo en la revisión técnica del mismo, sino también por otorgarme parte de su tiempo para escucharme y aconsejarme durante algunos momentos difíciles de mi vida.

Al QFB Roberto González Espinosa por brindarme mi primer acercamiento con la Industria Farmacéutica y la oportunidad de participar en su grupo de trabajo, por su apoyo incondicional antes, durante y después de la realización de este documento. Por encontrar en él a un gran amigo.

A mis compañeros de trabajo: la IBT Denisse Portilla, el IQ Hugo Solís, el QFB Omar González y al QFI Edgar Velazco, por su apoyo incondicional y profunda amistad.

A todos aquellos que de forma directa e indirecta participaron en la realización de este documento.

DEDICATORIAS

A mis padres Felipe de Jesús Ruiz Espinoza y Socorro García Ramos por darme la vida, su amor, cariño, comprensión y lo mejor de ellos, por ser forjadores de lo que ahora soy y pretendo ser, por haber estado a mi lado en momentos de alegría y tristezas, por sentirse orgullosos de mis triunfos y ayudarme a levantar en mis caídas. Esto y todo lo que venga es por ustedes, los amo y adoro.

A mi hermana Citlali Paula Ruiz García, por ser mi compañera de juegos en la infancia, por haber compartido mis alegrías y tristezas, teniendo siempre una palabra de aliento y cariño. Te adoro Citla.

A mi abuelito Felipe Ruiz Martínez †, quién desde el momento en que nací y hasta el momento en que partió hacia el *Mictlán* me dio su cariño y amor incondicional, sintiéndose orgulloso de mí en todo momento. Que a pesar de no poder compartir físicamente este espacio/tiempo, mi amor y recuerdo hacia él perdurará por toda mi vida.

A mi tía Lupita Ruiz por cuidarme y quererme toda mi vida, muchas gracias tía.

A mi amiga Luz Palestina, quién desde que nos conocimos en el CCH Sur me dio su cariño sincero e inquebrantable, teniendo siempre una palabra de aliento, felicitación o regaño. Por enseñarme que en este mundo lleno de inmundicia, aún hay personas y razones para seguir luchando y trabajando. Muchas gracias Pale, muchas gracias por todo.

A mis amigas de la Facultad, quienes me dieron su cariño incondicional en los buenos y malos momentos: Raquel Hernández, Carolina Castillo, Selene Hernández, Guadalupe Bautista, Roxana Hermoso y Araceli Martiñón.

A mis amigos de la Facultad que en realidad son hermanos de tantas y tantas anécdotas: Pável Vázquez, Adrián Castillo, Cristian Florencio, Rodrigo Barquera (Rock), Memo García, Macario Vazquez (Mac), Cristian Federico (Kiko), Oscar Medina, Luis Suriano y Néstor Ocón.

Sin ellas y ellos mi estancia en la Facultad de Química no hubiera sido la misma, por ser constantes, solidarios, inquebrantables y por demostrarme que en las adversidades, los verdaderos amigos están ahí, por compartir conmigo tantos momentos de felicidad y alegrías, a todas y todos gracias.

A Raúl Orduña Picón, su mamá Mary Picón y su papá Raúl Orduña †, por abrirme su corazón y tratarme como a un hermano e hijo. Por haber compartido conmigo algunos de los mejores momentos de mi vida.

A todos aquellos que luchan por un mundo mas justo.

ÍNDICE

CAPÍTULO I	4
OBJETIVOS	4
CAPÍTULO II	5
INTRODUCCIÓN	5
CAPÍTULO III	7
VALIDACIÓN	7
1. INTRODUCCIÓN	7
2. GUÍA PARA LA INDUSTRIA, VALIDACIÓN DE PROCESOS: PRINCIPIOS Y PRÁCTICAS GENERALES	8
2.1. DISEÑO	10
2.2. CALIFICACIÓN	12
2.3. VERIFICACIÓN CONTINUA	14
2.4. LIBERACIÓN CONCURRENTE DE LOTES	17
3. TIPOS DE VALIDACIÓN	18
4. VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ESTÉRILES	19
4.1. CARACTERIZACIÓN DE MATERIAS PRIMAS	19
4.2. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS	20
4.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y CONTROL DE PROCESOS	20
5. VALIDACIÓN DE PROVEEDORES	23
CAPÍTULO IV	24
LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	24
1. MEDICAMENTOS	24
2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS	25
2.1. ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS	28
2.2. METABOLISMO DE FÁRMACOS	29
2.3. EXCRECIÓN DE FÁRMACOS	30
3. DESARROLLO DE MEDICAMENTOS	31
3.1. DESARROLLO DEL FÁRMACO	31
3.2. FASE PRECLÍNICA	32
3.3. FASE CLÍNICA	32
4. FORMULACIONES FARMACÉUTICAS	34
4.1. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN ORAL	35
4.2. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL	38
4.3. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN RECTAL	39
4.4. FORMAS FARMACÉUTICAS DE APLICACIÓN TÓPICA	39
4.5. FORMAS FARMACÉUTICAS DE APLICACIÓN TRANSDÉRMICA	40
4.6. FORMAS FARMACÉUTICAS VÍA RESPIRATORIA	40
5. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN	42
5.1. CÓDIGO DE REGLAMENTOS FEDERALES 21 PARTE 210 (21CFR210)	43
5.2. CÓDIGO DE REGLAMENTOS FEDERALES 21 PARTE 211 (21CFR211)	43

CAPÍTULO V	48
VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS.....	48
1. INTRODUCCIÓN.....	48
2. HISTORIA DE LA VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS	50
3. SISTEMAS COMPUTARIZADOS	55
3.1. CATEGORÍAS DE SOFTWARE	56
3.2. CATEGORÍAS DE HARDWARE	59
4. CICLO DE VIDA DEL SISTEMA COMPUTARIZADO	60
5. MANEJO DE RIESGO.....	67
5.1. DETERMINACIÓN DEL RIESGO	68
5.2. PROCESO DE MANEJO DE RIESGO	69
5.3. EVALUACIÓN DE RIESGO.....	73
6. PROYECTO DE VALIDACIÓN.....	74
6.1. ALCANCE DEL PROYECTO Y DETERMINACIÓN DE LA VALIDACIÓN	74
6.2. PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN	75
6.3. PLAN DEL PROYECTO.....	77
7. PLANEACIÓN	78
7.1. REQUERIMIENTOS DE USUARIO	78
7.2. SELECCIÓN DE PROVEEDORES.....	79
8. DISEÑO Y DESARROLLO	80
8.1. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA	80
8.2. ESPECIFICACIONES FUNCIONALES	81
8.3. ESPECIFICACIONES DE DISEÑO	81
8.4. DEFINICIÓN DE DATOS	82
8.5. MANUALES DE OPERACIÓN	83
8.6. REVISIÓN DE DISEÑO (CALIFICACIÓN DE DISEÑO).....	83
9. COMPROBACIÓN DEL DESARROLLO	84
9.1. MATRIZ DE TRAZABILIDAD (TM).....	84
9.2. MÓDULO DE PRUEBA/INTEGRACIÓN DE PRUEBAS DEL SISTEMA.....	85
10. CONFIGURACIÓN Y CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA	85
10.1. APLICACIONES (SOFTWARE).....	85
10.2. REVISIÓN DEL CÓDIGO FUENTE	86
11. CALIFICACIÓN DEL SISTEMA.....	87
11.1. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (IQ)	87
11.2. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (OQ)	87
11.3. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (PQ).....	88
11.4. PRERREQUISITOS DE OPERACIÓN Y MANTENIMIENTO	89
11.5. REPORTE DE VALIDACIÓN	91
12. LIBERACIÓN DEL SISTEMA.....	92
12.1. CAPACITACIÓN.....	92
12.2. ADMINISTRACIÓN DE DOCUMENTACIÓN.....	93
12.3. ADMINISTRACIÓN DE CAMBIOS.....	93
12.4. ADMINISTRACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN	93
12.5. ADMINISTRACIÓN DE DESVIACIONES	93
13. REGISTROS ELECTRÓNICOS Y FIRMAS ELECTRÓNICAS.....	94

13.1.	REGISTROS ELECTRÓNICOS.....	94
13.1.1.	REGISTRO DEL CICLO DE VIDA.....	96
13.1.2.	AUDIT TRAILS	97
13.1.3.	COPIA DE REGISTROS	97
13.1.4.	MANTENIMIENTO DE REGISTROS	98
13.2.	FIRMAS ELECTRÓNICAS	98
13.2.1.	ATRIBUTOS DE LA FIRMA	99
13.2.2.	CÓDIGOS DE IDENTIFICACIÓN Y CONTRASEÑAS	100
CAPÍTULO VI		102
REGULACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS		102
1.	CÓDIGO DE REGLAMENTOS FEDERALES 21 PARTE 11	104
1.1.	CFR 21 PARTE 11 (1997)	104
1.2.	CFR 21 PARTE 11 (2003)	107
2.	GUÍA PARA LA INDUSTRIA: SISTEMAS COMPUTARIZADOS EN INVESTIGACIONES CLÍNICAS	110
3.	ICH Q9	114
4.	NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059	117
4.1.	NOM-059-SSA1-1993	117
4.2.	PROY-NOM-059-SSA1-2004	118
4.3.	NOM-059-SSA1-2006	121
CAPÍTULO VII		128
ANÁLISIS		128
CAPÍTULO VIII		131
CONCLUSIONES		131
CAPÍTULO IX		133
GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS.....		133
CAPÍTULO X		140
BIBLIOGRAFÍA.....		140

CAPÍTULO I

Objetivos

Elaborar una guía para la validación en la Industria Farmacéutica de acuerdo a los lineamientos establecidos en la NOM-059 y el CFR 21 Parte 11.

CAPÍTULO II

Introducción

La humanidad, a lo largo de su historia ha tenido como necesidad primordial sobrevivir, lo que ha logrado gracias a su capacidad de transformar los recursos naturales en productos útiles para la sociedad a la que pertenecen.

Diversos pueblos descubrieron y emplearon de forma empírica, plantas, animales, minerales para eliminar los padecimientos que le aquejaban, dichos conocimientos eran aprendidos, empleados y transferidos únicamente entre los grupos dominantes de las diversas sociedades humanas.

Es así como el conocimiento de las cualidades curativas de los productos naturales fue un motor de cambio y desarrollo de los pueblos y sociedades. A la par de estos descubrimientos, el hombre creó, inventó y desarrolló sistemas y equipos que facilitaran sus actividades, ello trajo consigo que el conocimiento empírico aprendido a través de los siglos se modificara, fortaleciera y documentara.

Con el paso del tiempo y el uso de la tecnología estos productos fueron conocidos, socializados y empleados mediante formas farmacéuticas – principio activo y excipientes –, desde entonces avances considerables se han alcanzado en el desarrollo clínico, preformulación, síntesis, producción, acondicionamiento, control de calidad, distribución y seguimiento del medicamento. Con la llegada de la era digital, la mayoría de las actividades del ciclo de vida del medicamento se han vuelto automatizadas, para ofrecer ventajas como la reducción de los errores humanos, rechazos y reprocesos de los productos, disminución de tiempo de procesos y por ende los costos ligados a estas actividades.

Dado que en un medicamento se compromete la salud del paciente, es de vital importancia tener control sobre todas las actividades relacionadas, directas e indirectas en su ciclo de vida, ello incluye aquellas donde se emplean sistemas o equipos electrónicos y automatizados.

Diversas han sido las regulaciones en Buenas Prácticas (*Good Practices -GxP-*) surgidas por las entidades sanitarias a nivel mundial, para hacer hincapié sobre la necesidad de contar con sistemas electrónicos calificados, robustos y validados, con el objetivo de demostrar que los medicamentos cumplirán con las especificaciones de seguridad, eficacia, potencia y asegurar la confiabilidad, el procesamiento, manejo y control de datos del mismo, es decir reducir al mínimo el riesgo y daño potencial de producir medicamentos que conlleven a producir un efecto distinto al esperado por el paciente.

Para lograr y mantener el cumplimiento de estas regulaciones es necesaria la adopción de principios, metodologías y actividades dentro del marco de trabajo de los planes de validación y la aplicación de controles adecuados en la operación durante el ciclo de vida del sistema.

CAPÍTULO III Validación

1. Introducción

Desde principios de los años 60, la *Food and Drug Administration* (FDA) es la dependencia de los Estados Unidos de Norteamérica encargada de vigilar el cumplimiento de la regulación jurídica y científica necesaria para salvaguardar la salud pública. Su misión es garantizar la seguridad y efectividad de alimentos, medicamentos de uso humano y veterinario, dispositivos médicos, cosméticos, a través del establecimiento y cumplimiento de regulaciones que exigen una alta calidad de los productos.

En México, la entidad gubernamental facultada en la regulación de los insumos para la salud es la Secretaría de Salud, a través de la Comisión de Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la cual es la encargada de vigilar el cumplimiento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y de las Normas Oficiales Mexicanas que de ella se desprenden, con el objetivo de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos que se producen, acondicionan, distribuyen y consumen en el país.

Desde mediados de 1970 la validación ha ejercido una influencia importante en el aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos. La validación es en esencia, la recolección sistemática de datos (evidencia documentada), basada en juicios científicos de que el proceso está dentro de los parámetros especificados y por ende, dará resultados dentro de las especificaciones predeterminadas.¹

Múltiples son los objetivos, entre ellos demostrar que el producto previsto, fabricado, acondicionado y distribuido cumplirá con las especificaciones de seguridad, eficacia y potencia marcadas en las diversas regulaciones, tanto nacionales como internacionales, vía cumplimiento de las Buenas Prácticas de

¹ Haider, Syed Imtiaz (2002), *Validation Standard Operating Procedures: a step-by-step guide for achieving compliance in the pharmaceutical, medical device, and biotech industries*.

Fabricación (*Good Manufacturing Practices -GMP-*), el Plan Maestro de Validación (*Validation Master Plan -VMP-*) y los Procedimientos Normalizados de Operación (*Standard Operating Procedures -SOP-*). Beneficios adicionales, incluyen el aseguramiento de la Calidad, proporcionando confianza en los productos, reduciendo las quejas del cliente y por ende reduciendo los costos, por el descenso de los procesos de re inspección y rechazo de producto.²

En los sistemas informáticos, la validación asegura la confiabilidad en el procesamiento, manejo y control de datos del sistema.

2. Guía para la industria, Validación de Procesos: Principios y Prácticas Generales

La primera guía general sobre la Validación de Procesos fue emitida por la FDA en 1987 con el nombre de *Guideline on General Principles of Process Validation*. Desde entonces se ha obtenido experiencia adicional a la regulada en ese momento.

El proceso de validación es un requisito fundamental en las Buenas Prácticas de Fabricación de los productos farmacéuticos (*Current Good Manufacturing Practices -cGMP-*). La *Guideline on General Principles of Process Validation* analiza la validación de procesos que son considerados por la FDA como parte de un programa de validación. Si bien los conceptos son amplios, tiene una aplicación general que las empresas farmacéuticas pueden emplear con éxito como una guía de validación de procesos. Aunque las necesidades de la validación de procesos varía en función de la naturaleza del producto (por ejemplo, estériles y no estériles) y de la complejidad del proceso.

El aseguramiento de la calidad del producto se obtiene a partir de un estricto control de múltiples factores que afectan al proceso, tal como la calidad de

las piezas y materiales, productos y diseño de procesos adecuados, controles del proceso durante el mismo proceso y al final del mismo.²

En noviembre de 2008, la FDA emite una nueva guía general de la Validación de Procesos, con el nombre de *Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices*, la cual sustituye a la de 1987, mostrando las ideas más recientes acerca del proceso de validación y es coherente con los principios básicos introducidos por primera vez en la guía de 1987. Esta guía también ofrece recomendaciones orientadas a la utilización de los avances tecnológicos en la industria farmacéutica, así como la aplicación de gestores de riesgos, sistemas de calidad, herramientas y conceptos.

El principio básico del aseguramiento de calidad es garantizar que el fármaco y/o medicamento producido debe ser apto para su consumo, ello implica el saber de antemano que se cumplen con las siguientes condiciones:

- Calidad, seguridad y eficacia del producto, las cuales son diseñadas o construidas para el producto.
- La calidad no puede ser asegurada por el hecho de hacer una inspección o ensayo en producto en proceso o producto terminado.
- Se debe controlar cada fase del proceso, para asegurar que el producto final cumple con las características de diseño y atributos de calidad incluida en los requerimientos.

La Validación se define como la *obtención y evaluación de datos, desde la fase de diseño del proceso hasta la producción, estableciendo evidencias científicas de que el proceso es capaz de proporcionar constantemente productos de calidad.*³ La validación involucra una serie de actividades que tienen lugar a lo largo del ciclo de vida del producto o proceso, el proceso de validación consta de 3 etapas:

² FDA (1987), *Guideline on General Principles of Process Validation*

³ FDA (2008), *Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices*.

- *Diseño*. Está basado en los conocimientos adquiridos a través del desarrollo y el escalamiento de procesos.
- *Calificación*. Durante esta etapa el diseño será confirmado al ser capaz de satisfacer y hacer reproducible el proceso.
- *Verificación continua*. Se tendrá la garantía de que el proceso sigue bajo control.

Antes de que cualquier producto sea distribuido para su consumo, el fabricante deberá contar con un alto grado de aseguramiento en la ejecución de los procesos, de tal forma en que los medicamentos o productos se ajusten a los atributos relativos a identidad, potencia, calidad y pureza. El éxito de la Validación depende de la información y el conocimiento del proceso. Este conocimiento y comprensión es la base para el establecimiento de los controles apropiados durante el proceso de fabricación:

- *Conocer las fuentes de variación*
- *Detectar la presencia y grado de variación*
- *Conocer el impacto de la variación durante el proceso y las características del producto.*
- *Control de las variaciones acorde al riesgo que representa para el proceso y para el producto.*

2.1. Diseño

El diseño es la actividad donde se define el proceso de fabricación que refleja el patrón que se deberá seguir en la producción y control de los registros. El objetivo de esta etapa es esbozar un proceso adecuado para la fabricación para ofrecer un proceso consistente que cumpla con las características críticas de calidad.

Generalmente, si bien el diseño en etapas tempranas no necesita ser realizado bajo condiciones de *cGMP*, deben ser conducidos de acuerdo a los

principios del método científico, incluyendo las buenas prácticas de documentación. Esta recomendación satisface las guías ICH para la industria emitidas por la FDA, *Q10 Pharmaceutical Quality System* (Sistemas de calidad para la industria). Las decisiones y justificación de los controles se deben documentar suficientemente e internamente revisarlos para verificar y preservar su valor para su uso posterior en el ciclo de vida del proceso y del producto. Sin embargo hay excepciones como en el caso de productos estériles, en donde se tiene un impacto directo en la seguridad del medicamento, se deben realizar bajo condiciones de *cGMP*, incluso cuando hablamos de las primeras fases de desarrollo.

Las actividades de desarrollo del producto proporcionan la llave de entrada a la etapa del diseño, tal como la forma de dosificación, características de calidad y el procedimiento general de fabricación. La funcionalidad y las limitaciones del equipo se deben considerar, así como la variabilidad debida a los distintos componentes, los operadores, condiciones ambientales y los sistemas de medición. Los modelos a escala piloto se pueden emplear para estimar la variabilidad del sistema.

El diseño es un acercamiento eficaz del control del proceso es independiente del conocimiento y comprensión del proceso obtenido. El Diseño de Experimentos (*Design of Experiments -DOE-*) puede ayudar a desarrollar conocimiento de las interacciones multifactoriales, entre las variables y las salidas resultantes. Las herramientas del Análisis de Riesgo (*Risk Analysis -RA-*) se pueden utilizar para reducir al mínimo el número de experimentos mientras que potencializan el conocimiento obtenido. Los estudios del diseño de experimentos pueden ayudar a establecer los parámetros de calidad del componente entrante, parámetros del equipo y características de calidad del material en proceso.

Es esencial que las actividades y estudios resultantes den por resultado la comprensión del proceso o sistema y estén documentadas. La documentación debe reflejar la base de las decisiones tomadas sobre el sistema o proceso,

deberán documentar las variables estudiadas para la operación del sistema e identificar las variables analizadas en el proceso.

Los controles para asegurar la fabricación del producto pueden consistir en el análisis del material, equipo o sistemas de los puntos significativos del proceso para asegurar el objetivo de la operación y la calidad de salida. Se deberá tener especial atención al proceso con límites de operación y la supervisión dentro del proceso (*in process*) donde las propiedades del producto no son fácilmente cuantificables debido a las limitaciones de muestreo o detección o cuando los productos intermedios o de degradación no pueden ser caracterizados e identificados adecuadamente. Estos controles se deberán incluir en la documentación de producción y control de calidad.

2.2. Calificación

Durante la fase de calificación en la validación de procesos, el diseño del sistema o proceso será confirmado si es reproducible. Esta etapa tiene dos elementos (1) la facilidad del diseño y la calificación de operación (OQ) del equipo o sistema y (2) la calificación de desempeño (PQ). Durante esta etapa, se cumplirán con los lineamientos *cGMP* y la correcta finalización de esta etapa es necesaria para la liberación del producto o sistema.

Las acciones orientadas a demostrar que el sistema es adecuado para los procesos se lleva a cabo durante la calificación, las cuales serán efectuadas durante un proceso normal de trabajo. La calificación del equipo incluye generalmente las siguientes actividades:

- Selección de materiales de construcción del sistema o equipo, revisión de principios y características de funcionamiento apropiadas en el uso específico.

- Verificar que los sistemas y los equipos estén contruidos e instalados de acuerdo a las especificaciones de diseño, la capacidad, funciones apropiadas, conexiones correctas y calibración.
- Verificar que los sistemas y los equipos funcionen de acuerdo a los requisitos de proceso en todos los rangos de operación. Esto debe incluir probar las funciones de los sistemas o equipos durante la producción concurrente y deberá incluir el paro y arranque del proceso durante la producción concurrente.

La calificación del equipo se puede cubrir mediante un plan individual o como parte de un proyecto. El plan debe considerar los requisitos de uso y puede incorporar el análisis de riesgos para dar prioridad a ciertas actividades como el identificar niveles de acceso y la documentación de las actividades de validación. El plan de validación deberá identificar:

1. Los estudios o las pruebas a realizar.
2. Los criterios apropiados para evaluar los resultados.
3. El calendario de actividades de calificación.
4. Las responsabilidades.
5. Los procedimientos para documentar y aprobar la calificación.

También se deberán incluir los requisitos de la empresa para la evaluación de cambios. Las actividades de calificación se deben documentar y resumir en un informe con los criterios y conclusiones del plan.

La Calificación de Desempeño (PQ) es el siguiente paso del proceso de calificación, combina la instalación, el equipamiento (por separado) y el personal capacitado, los controles y los componentes del sistema. Una Calificación de Desempeño exitosa confirmará el diseño durante un proceso de trabajo funcional acorde a lo esperado.

El éxito en esta etapa es fundamental durante el ciclo de vida tanto del producto farmacéutico como de los sistemas relacionados con el mismo y deberá

completarse antes de que el fabricante comience la distribución del mismo o de la liberación de uso del sistema. Es importante mencionar que los datos de laboratorio y los estudios experimentales proporcionan una seguridad adicional.

La Calificación de Desempeño (PQ) se debe basar en el conocimiento científico sólido y la comprensión del proceso que se lleva a cabo. La acumulación de todos los datos pertinentes (por ejemplo, el diseño de experimentos de laboratorio, pruebas en plantas piloto y producción comercial) deberá ser empleado para establecer las condiciones de fabricación de la Calificación de Desempeño (PQ).

En el caso de productos farmacéuticos, el fabricante tendrá que considerar el efecto del escalamiento, sin embargo, no es necesario experimentar con todos los rangos de operación durante la producción comercial si se garantiza esto mediante datos experimentales.

2.3. Verificación Continua

El objetivo de la tercera etapa de la validación es asegurar que el proceso sigue estando bajo control (un estado validado) durante el ciclo de vida del fármaco o sistema. Un sistema o sistemas para detectar salidas imprevistas del proceso diseñado son esenciales en esta etapa. El cumplimiento con los requisitos de las *cGMP*, específicamente la recolección y análisis de la información y datos sobre el funcionamiento del proceso, permitirá la detección de desviaciones durante el proceso. La evaluación deberá determinar las medidas a tomar para evitar que el proceso se encuentre fuera de control.

Se deberá contar con un programa para la recolección y el análisis del producto y los datos del proceso relacionados con la calidad del producto⁴. Los datos recogidos deberán incluir tendencias del proceso y calidad de los materiales

⁴ FDA (2007), **21CFR211.180 (e)**, in *21 CFR parts 210 and 211: Amendment to the Current Good Manufacturing Practice Regulations for Finished Pharmaceuticals*.

o componentes entrantes (materias primas), material en proceso y producto terminado. Los datos deberán ser revisados y comprendidos mediante análisis estadísticos por el personal calificado. La información obtenida deberá verificar que los puntos críticos de calidad están siendo controlados a través del proceso. Los procedimientos deben guardar una relación estrecha con los datos individuales así como la detección de desviaciones durante el proceso.

Se deberán recopilar los datos de producción para evaluar la estabilidad y capacidad del proceso, la unidad de calidad deberá revisar esta información. Si están ejecutados correctamente, esta información se puede emplear para identificar la variabilidad en el proceso y/o producto, alertando al fabricante de cómo el proceso puede ser mejorado. Un buen diseño y desarrollo del proceso deberá determinar variabilidades significativas y establecer su detección, el control y/o estrategias apropiadas para hacer frente a ellas, así como límites de las alarmas. Sin embargo en un proceso es probable encontrar fuentes de variación que no fueron detectadas previamente a la exposición del proceso a las condiciones de trabajo habituales. Es por ello que el uso de herramientas estadísticas y otras técnicas cualitativas, se pueden emplear para detectar la variación, caracterizarla y determinar su causa.

La FDA con la intención de regular las buenas prácticas de fabricación de los productos farmacéuticos, se dio a la tarea de presentar el Código de Reglamentos Federales 21 Parte 210 y 211 (21CFR210&211), en donde establece la verificación continua y/o el muestreo en los niveles establecidos durante el proceso de calificación, hasta que se cuenten con los datos suficientes disponibles para generar estimaciones significativas de la variabilidad. La variación se puede detectar por:

- las quejas del cliente,
- los resultados fuera de especificaciones,
- los informes de desviación del proceso,
- las variaciones del proceso de producción,

- expediente maestro,
- expedientes de ingreso de materia prima y
- los informes de acontecimientos adversos.

Los errores de los operadores se deberán seguir o investigar para:

- medir la calidad del programa de entrenamiento,
- identificar modificaciones al proceso por parte del operador,
- y buscar el expediente maestro de proceso y/o las mejores del proceso,

que podrían ayudar a reducir el error ligado al desempeño del operador.

La unidad de calidad se deberá reunir periódicamente con el personal de producción para la evaluación de los datos, discusión de tendencias o desviaciones en el proceso, y coordinación para la corrección o acciones a seguir por parte de producción. Los datos obtenidos durante esta etapa pueden sugerir mejoras y/o optimizaciones del proceso o del producto, controles de proceso, componentes o características de las materias primas en proceso. Una descripción del cambio previsto, un análisis justificado del cambio, un plan para llevar a la práctica y la aprobación por parte de la unidad de calidad antes de efectuar cualquier acción deberá estar documentada.⁵

Dependiendo de la significancia inherente a la calidad del producto, las modificaciones pueden permitir la ejecución de actividades de calificación adicional y actividades relacionadas.

El mantenimiento de las instalaciones, de las utilidades, y del equipo es otro aspecto importante de la calificación que se debe mantener bajo supervisión constante para garantizar que el proceso se mantiene bajo control. Una vez establecido, el estado calificado debe verificarse mediante la vigilancia rutinaria, el

⁵ FDA (2007), 21CFR211.100, in *21 CFR parts 210 and 211: Amendment to the Current Good Manufacturing Practice Regulations for Finished Pharmaceuticals*.

mantenimiento, procedimientos de calibración y horarios⁶. Los datos deberán ser evaluados periódicamente para determinar si se efectúa una recalificación y el nuevo alcance. La frecuencia de la calibración y mantenimiento se debe ajustar con base en los comentarios de estas actividades.

2.4. Liberación concurrente de lotes

En la mayoría de los casos, la calificación de desempeño (PQ) debe completarse antes de la distribución comercial de un producto. En situaciones especiales, la calificación de desempeño (PQ) puede ser diseñada para liberar un lote para su distribución antes de la finalización de la calificación. Las conclusiones sobre el proceso de fabricación se deberán mostrar cuando se ha completado la calificación y los datos son evaluados por completo.

La FDA espera que la liberación simultánea se emplee raramente. La liberación concurrente podría ser apropiada para procesos empleados con poca frecuencia debido a demanda reducida del producto, con procesos de bajo volumen de producción (ej. los radiofármacos) y la elaboración de lotes necesarios para satisfacer la escasez.

Se deberá supervisar la distribución de lotes para facilitar la respuesta rápida a las quejas de los clientes, para poder ser evaluadas rápidamente y determinar la causa raíz del problema y si el proceso debe ser mejorado o modificado. Se recomienda que cada lote debe ser sometido a las pruebas de estabilidad, y que los datos del ensayo sean evaluados con prontitud para garantizar la rápida detección y solución de problemas.

⁶ FDA (2007), 21CFR211 subparts C and D, in 21 CFR parts 210 and 211: Amendment to the Current Good Manufacturing Practice Regulations for Finished Pharmaceuticals.

3. Tipos de Validación

En términos generales y de acuerdo a la FDA los procesos de validación incluyen la calificación de diseño (DQ), Calificación de Instalación (IQ), Calificación de Operación (OQ), y Calificación de Desempeño (PQ) siendo clasificados en:

- *Validación Retrospectiva.* Está basada en la producción histórica acumulada, los ensayos, control y demás información de un producto que ya se encuentra en producción y distribución. Los datos históricos deben contener suficiente información para proporcionar una descripción profunda de cómo el proceso ha estado funcionando y de si el producto ha cumplido con sus especificaciones. La validación retrospectiva no podrá ser viable si los datos no fueron recogidos de forma pertinente de manera que permita un análisis adecuado.
- *Validación Prospectiva.* También llamada *Validación Anticipada*, se lleva a cabo previamente a la distribución de un nuevo producto, o donde las revisiones puedan afectar las características del producto, antes de que un producto hecho bajo un proceso de fabricación revisado sea liberado para su distribución. Si los resultados son aprobados, se permite el lanzamiento del producto.
- *Validación Concurrente.* Es un subconjunto de la validación Prospectiva y se conduce con la intención de que el producto fabricado sea distribuido durante el estudio de validación. La Validación Concurrente es factible cuando los ensayos no destructivos son adecuados para verificar que los productos cumplen con las características predeterminadas y los atributos de calidad.⁷

⁷ FDA (1997), *Medical Device Quality Systems Manual (Good Manufacturing Practice/Quality Systems)*

4. Validación de Procesos no Estériles

La validación asociada a las regulaciones *GxP* tiene diversas aplicaciones tanto en control de calidad, como en el análisis, en la producción, así como en la producción de estériles. El objetivo es presentar un punto de vista general de la validación de procesos de formas farmacéuticas sólidas, ya que cada proceso tiene sus propias particularidades y consecuentemente el diseño para cada proceso es distinto.

En la validación de procesos no estériles que se forman de la base de los programas de validación prospectiva:

- a) Definición de los atributos deseables del producto farmacéutico y/o sus componentes.
- b) Establecimiento de límites o desviaciones
- c) Determinación de controles o parámetros de prueba que deberán ser medidos o probados.
- d) Estudios de iniciación para establecer el control o límites de atributos que tienen influencia en el producto, proceso, calidad y ejecución.

Estos criterios representan una secuencia lógica de actividades que acompañan al desarrollo de un producto farmacéutico. El inicio de una validación de procesos involucra:

- caracterización de materias primas,
- validación de métodos analíticos,
- definición de variables y control de procesos,

4.1. Caracterización de Materias Primas

Se deberán caracterizar los principios activos y excipientes, sus propiedades físicas, fisicoquímicas y químicas, por ejemplo: tamaño de partícula,

solubilidad, densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo, humedad, etc.

La importancia de esta actividad radica en la prevención de desviaciones ocasionadas por diferencias entre proveedores, condiciones de transporte y condiciones de almacenaje (calor, humedad, oxígeno y luz). Cada una de las pruebas realizadas deberá seguir las regulaciones *GxP*, y estar documentadas.⁸

4.2. Validación de Métodos Analíticos

Es importante que los métodos utilizados en la validación de procesos aseguren la calidad y diseño de la forma farmacéutica, los siguientes parámetros se consideran esenciales:

- exactitud,
- precisión del método,
- variación entre operadores, entre instrumentos y equipos, así como entre laboratorios.

4.3. Definición de variables y control de procesos

Las variables y los controles pueden ser definidos por medio de los cambios y modificaciones al proceso durante el desarrollo del mismo y determinar las variables o controles que pueden ser manejados y asegurar de esta forma la producción consistente de un producto o un intermediario. La mayor parte de la información se obtiene durante la preformulación, y pueden existir entradas adicionales al proceso que se generan durante el desarrollo de la formulación, desarrollo del proceso y durante el escalamiento. Algunos elementos que pueden considerarse en esta determinación son:

⁸ Cervantes, M^a de Lourdes (2003), *Validación de Procesos*, Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.

- a) La obtención experimental para determinar el rango numérico de cada parámetro como por ejemplo: dureza de la tableta, asegurarse de que es reproducible lote a lote o en serie de lotes para en consecuencia alcanzar una friabilidad aceptable, desintegración y disolución confiables.
- b) Establecimiento de los límites de cada una de las especificaciones para un parámetro determinado, basado en una serie de datos tratados estadísticamente, para determinar los valores permitidos y las desviaciones, así como los rangos entre los cuales pueden ser aceptables.
- c) Determinación de las condiciones permitidas de variación y de la posibilidad de que modificaciones en el proceso no generen cambios de especificaciones en el producto final.
- d) Calificar cada uno de los equipos que participan en el proceso y en el control de cada una de las operaciones con la finalidad de asegurar las condiciones de operación.

Una vez determinadas las variables y los controles, se deben llevar a cabo pruebas que aseguren que el producto fabricado bajo estas condiciones, genera un producto que cumple con las especificaciones preestablecidas en forma consistente. Cada producto y forma farmacéutica que se produce tiene sus propias particularidades, sin embargo en general se pueden mencionar las siguientes pruebas durante la validación del proceso de fabricación de formas farmacéuticas sólidas.

- a) Contenido de humedad
- b) Uniformidad de contenido
- c) Dureza
- d) Friabilidad
- e) Desintegración y/o disolución
- f) Variación de peso
- g) Distribución de partícula

En el caso de validación de tabletas se muestra el siguiente diagrama:

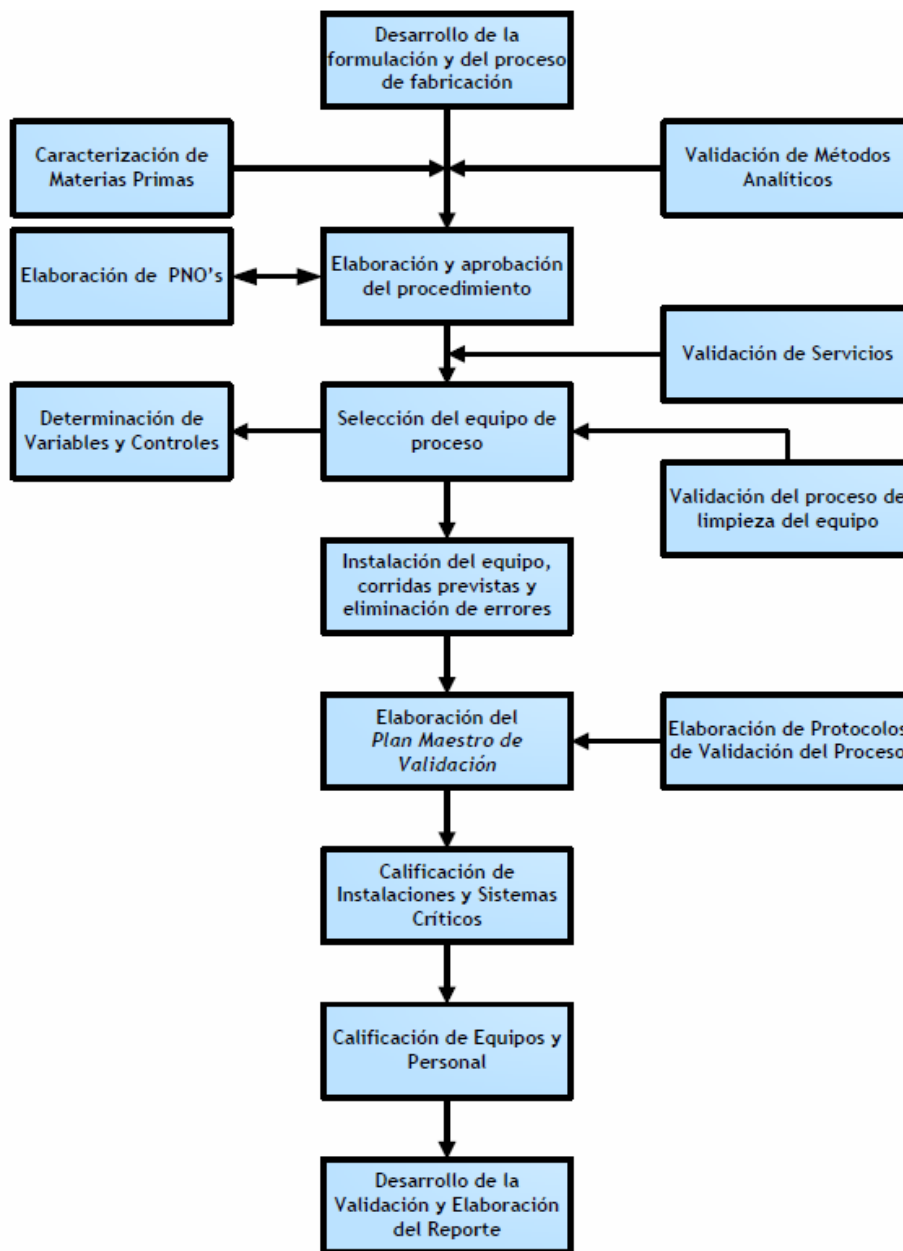


Figura 1

Diagrama de flujo de la Validación General de un proceso de formas farmacéuticas sólidas

En el caso de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, la validación del proceso así como las operaciones unitarias, requieren de los mismos pasos, aunque difieren en varios aspectos como pH, solubilidad o coeficiente de partición, dependiendo de la forma farmacéutica.

Lo esencial en la validación de procesos es el conocimiento de cada una de las etapas que lo conforman, así como las variables y controles de cada una de ellas, y por ende de la materia prima a utilizar.

5. Validación de Proveedores

Existen diversos tipos de proveedores; fabricantes, maquiladores y distribuidores, tanto nacionales como internacionales, muchos de los cuales son comunes a las diversas empresas que se desempeñan en la industria farmacéutica nacional.

Los proveedores deben entregar junto con los productos, los certificados de análisis de los mismos. En la práctica actual de la industria existen los siguientes mecanismos para la aprobación de proveedores:

- a) Evaluación continua, lote a lote de los insumos, evaluados contra farmacopeas oficiales (FEUM, USP, BP, EP) o especificaciones internas.
- b) Verificación de los datos reportados en un certificado de análisis del proveedor.
- c) Referencias o recomendaciones de otros laboratorios o casas matrices.
- d) Auditorías de calidad a proveedores y evaluación de muestras.

CAPÍTULO IV

La Industria Farmacéutica

1. Medicamentos

De acuerdo a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos⁹, un fármaco es toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

Un medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

Los medicamentos se clasifican por su:

A. Forma de preparación:

- I. *Magistrales*. Cuando sean preparados conforme a la fórmula prescrita por un médico,
- II. *Oficinales*. Cuando la preparación se realice de acuerdo a las reglas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, y
- III. *Especialidades Farmacéuticas*. Cuando sean preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la industria químico-farmacéutica.

⁹ DOF (2008), *Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos*

B. Naturaleza:

- I. *Alopáticos*. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas, y se encuentre registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para Medicamentos Alopáticos,
- II. *Homeopáticos*. Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio que sea elaborado de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, en las de otros países u otras fuentes de información científica nacional e internacional, y
- III. *Herbolarios*. Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional.

2. Mecanismo de Acción de los Medicamentos

Uno de los más importantes conceptos de los actuales estudios farmacológicos es el del receptor. Los farmacólogos han demostrado que cantidades muy pequeñas tenían cambios profundos en los sistemas fisiológicos. De igual forma cambios muy pequeños en la composición química de dichas sustancias podrían conducir a grandes diferencias en su actividad. Ello condujo a la idea que las células pueden leer la información química y traducirlas a un efecto fisiológico.

Los receptores de fármacos, pueden existir de diferentes formas en la superficie de la célula como proteínas, enzimas, canales iónicos, membranas de transporte, ADN y proteínas citosólicas.¹⁰

Desde el punto de vista numérico, las proteínas forman la clase más importante de los receptores de fármacos. Esto incluye a los receptores de hormonas, factores de crecimiento, factores de transcripción, neurotransmisores, enzimas de vías metabólicas (ej. acetilcolinesterasa, dihidrofolato reductasa, etc), proteínas involucradas en procesos de transporte (ej. Na⁺,K⁺-ATPasa) y proteínas estructurales (ej. Tubulina).

Un grupo importante de receptores de fármacos consiste en proteínas que sirven normalmente como receptores para los ligantes reguladores endógenos (ej, hormonas y neurotransmisores). Muchos fármacos actúan en tales receptores y son a menudo selectivas.

La absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco implica su paso a través de la membrana celular. Las características de un fármaco que predicen su movimiento y disponibilidad en los sitios de acción son el tamaño y forma de la molécula, grado de ionización, solubilidad relativa en lípidos en forma ionizada y no ionizada, unión con suero y proteínas.¹¹

Las membranas celulares son relativamente permeables al agua por difusión o por flujo resultado de las diferencias osmóticas a través de la membrana, este flujo de agua puede llevar con ella las moléculas del fármaco. Sin embargo las proteínas ligadas a las moléculas del fármaco son demasiado grandes y polares para que se produzca este tipo de transporte, por ello generalmente el movimiento transmembranal se limita generalmente al fármaco sin ligando.

¹⁰ Kenakin, Terry.; et al (2006), *A Pharmacology Primer 2nd Edition*, Elsevier Inc., USA.

¹¹ Goodman & Gilman's, (2006), *The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition*, The McGraw-Hill Companies, Inc, USA

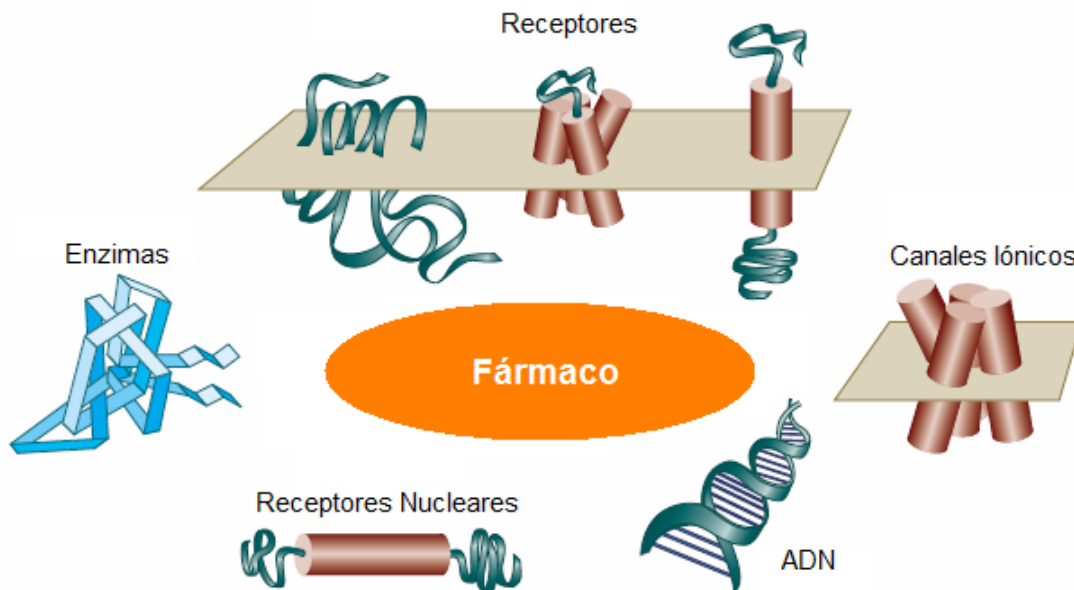


Figura 2

Blancos potenciales del fármaco. Las moléculas pueden afectar la función de numerosos componentes celulares en el citosol y la superficie de la membrana. Hay múltiples familias de receptores que atraviesan la membrana celular, permitiendo haya comunicación con el interior de la célula.¹²

El cruce del fármaco se efectúa mediante un proceso pasivo o por mecanismos que implican la participación activa de los componentes de la membrana. En el transporte pasivo, la molécula del fármaco penetra generalmente por difusión a lo largo de un gradiente en virtud de la solubilidad en lípidos. Dicha transferencia es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración a través de la membrana para el coeficiente de partición lípido-agua del fármaco y para el área de superficie de la membrana al fármaco. El mayor coeficiente de partición, la más alta concentración del fármaco en la membrana y la más rápida, es su difusión. Después de que el estado estacionario es alcanzado, la concentración del fármaco permeable es la misma en ambos lados de la membrana si el fármaco es no electrolito. Para los compuestos iónicos las concentraciones en el estado estacionario dependen del gradiente electroquímico para el ión y de las diferencias en el pH a través de la membrana,

¹² Kenakin, Terry.; et al (2006), *A Pharmacology Primer 2nd Edition*, Elsevier Inc., USA.

lo cual puede influir en el estado de ionización de la molécula en cada lado de la membrana.

Los fármacos que se unen a los receptores fisiológicos y simulan los efectos reguladores de los compuestos endógenos de la señalización se llaman *agonistas*. Otros fármacos se unen a los receptores sin un efecto regulador, pero su unión bloquea la unión de *agonistas endógenos*. Estos compuestos, con una acción no simulatoria puede producir efectos útiles por inhibición de la acción de los agonistas (ej, competición de sitios de unión de los agonistas) se denominan *antagonistas*. Los agentes que son parcialmente eficaces como los agonistas se llaman a *agonistas parciales*, y los que establecen al receptor en su conformación inactiva se llaman *agonistas inversos*.¹³

2.1. Absorción y distribución de fármacos

La absorción es el movimiento del fármaco desde su lugar de administración en el compartimento central y la medida en que esto ocurre. Para las formas de dosificación sólidas, la absorción requiere primeramente de la disolución de la tableta o de la cápsula, liberando el fármaco.

La *Biodisponibilidad* es el término empleado para indicar el grado de fraccionamiento al cual una dosis de un fármaco alcanza su sitio de acción o de un fluido biológico a partir de la cual el fármaco tiene acceso a su sitio de acción. Por ejemplo un fármaco administrado por vía oral debe ser absorbido primero en el estómago y el intestino, sin embargo esto puede estar limitado por las características de la forma farmacéutica y de las propiedades fisicoquímicas del fármaco.¹⁴

¹³ Goodman & Gilman's, (2006), *The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition*, The McGraw-Hill Companies, Inc, USA

¹⁴ Goodman & Gilman's, (2006), *The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition*, The McGraw-Hill Companies, Inc, USA

El fármaco pasa a través del hígado donde el metabolismo y la excreción biliar pueden ocurrir antes de que el fármaco se incorpore a la circulación sistémica. Por ende, una fracción de la dosis administrada y absorbida será inactivada antes de que pueda llegar a la circulación y ser distribuida a los sitios de acción. Si la capacidad metabólica o de excreción del hígado es grande, la biodisponibilidad será reducida considerablemente (el llamado efecto de primer paso). Esta disminución en la biodisponibilidad está en función del sitio anatómico en donde ocurre la absorción; otros factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden influenciar la biodisponibilidad.

Posterior a la administración y absorción, un fármaco se distribuye en los líquidos intersticiales e intracelulares. Inicialmente el hígado, riñón, cerebro y otros órganos con alta irrigación reciben la mayor parte del fármaco, mientras que la distribución en músculo, piel y tejido graso es más lenta. Esta segunda fase de la distribución puede requerir de varios minutos antes de que el fármaco en tejido blando esté en equilibrio con la sangre.

2.2. Metabolismo de fármacos

El metabolismo de los fármacos o de otros metabolitos xenobióticos en metabolitos más hidrofílicos es esencial para la eliminación del cuerpo, así como para la finalización de su actividad biológica y farmacológica. Las reacciones de biotransformación generan metabolitos más polares, que se excretan fácilmente del cuerpo. Sin embargo, en algunos casos, genera metabolitos con potente actividad biológica o propiedades tóxicas. El metabolismo de fármacos o las reacciones de biotransformación se clasifican como Fase I o de funcionalización y reacciones de conjugación o Fase II.

Las reacciones de Fase I generalmente resultan en la pérdida de la actividad farmacológica, aunque hay ocasiones en donde la actividad se conserva o se mejora. Los pro-fármacos son compuestos farmacológicamente inactivos

diseñados para maximizar la cantidad de la especie activa que alcanza su sitio de acción.

Las reacciones de Fase II producen la formación de un enlace covalente entre el grupo funcional del metabolito del compuesto de Fase I y derivados del ácido glucurónico, sulfatos, glutatión, aminoácidos o acetatos.

Los sistemas enzimáticos implicados en las reacciones de Fase I están situados sobre todo en el retículo endoplásmico, mientras que los sistemas enzimáticos de conjugación de Fase II se encuentran principalmente en el citosol. Estas reacciones de biotransformación son realizadas por las isoformas del Citocromo P450 (CYPs) y por una amplia variedad de transferasas.¹⁵

2.3. Excreción de Fármacos

Los fármacos son eliminados del cuerpo sin cambios mediante el proceso de excreción o convertirlos en metabolitos. Los órganos que excretan dichos fármacos, eliminan compuestos más polares de forma más eficiente que las sustancias con alta solubilidad en lípidos. Los fármacos solubles en lípidos no se eliminan tan fácilmente hasta que son metabolizados en compuestos más polares.

El riñón es el órgano más importante de excreción de fármacos y sus metabolitos. Las sustancias excretadas en las heces son principalmente aquellas que no se absorben mediante la ingestión oral del fármaco, ya sea excretado por vía biliar o directamente en el tracto intestinal y que no ha sido reabsorbido. La excreción de los fármacos en leche materna es importante, por los potenciales efectos farmacológicos no deseados en el lactante. La excreción por los pulmones es importante principalmente para la eliminación de anestésicos gaseosos.

¹⁵ Goodman & Gilman's, (2006), *The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition*, The McGraw-Hill Companies, Inc, USA

3. Desarrollo de Medicamentos

En la industria farmacéutica, el descubrimiento de fármacos es un proceso orientado y gestionado. El proceso puede dividirse en tres fases principales:

- I. Desarrollo del Fármaco
- II. Desarrollo Preclínico
- III. Desarrollo Clínico

3.1. Desarrollo del Fármaco

Históricamente los productos naturales, derivados fundamentalmente de plantas y hongos han demostrado ser una fuente fructífera de nuevos agentes terapéuticos, es por ello que muchas empresas farmacéuticas se dedican activamente a generar y probar colecciones de productos naturales. La principal desventaja de los productos naturales es que con frecuencia son moléculas complejas que son difíciles de sintetizar o de modificar mediante síntesis química convencional; en consecuencia, la optimización de los compuestos resulta difícil y la producción comercial muy cara.

Generalmente el desarrollo de nuevos fármacos se basa en la mejora de un fármaco ya en uso, mediante el conocimiento biológico, basado en un profundo conocimiento de los mecanismos de la enfermedad y de las vías de señalización química. Una vez decidido el objetivo bioquímico o proteína funcional (receptores, enzimas, proteínas transportadoras, etc.) se desarrolla un sistema de evaluación que permita medir la actividad de la proteína diana (generalmente la forma humana). Actualmente se tiene la tendencia de emplear la *química combinatoria*, la cual permite la fabricación simultánea de familias formadas por cientos de compuestos relacionados.

Los compuestos principales constituyen la base para la *optimización del compuesto principal*. El objetivo de esta fase consiste en identificar uno a uno los fármacos candidatos adecuados para un desarrollo posterior con base en los estudios de actividad y evolución temporal del compuesto *in vivo*, comprobar la

aparición de efectos secundarios obvios. Aproximadamente sólo uno de cada cuatro proyectos tiene éxito en cuanto a la elección de un fármaco candidato, pudiendo extenderse el proceso de 2 a 5 años.

3.2. Fase Preclínica

Durante la fase preclínica el nuevo compuesto debe satisfacer los siguientes requisitos antes de ser probado en seres humanos:

- *Pruebas farmacológicas*, para comprobar que el fármaco no produce ningún efecto adverso potencialmente peligroso o grave.
- *Pruebas toxicológicas*, para eliminar la genotoxicidad y determinar la dosis no tóxica máxima del fármaco. Los animales de experimentación tratados de esta forma se examinan de forma minuciosa, tras su sacrificio al final del experimento, en busca de datos histológicos o bioquímicos de lesión tisular.
- *Pruebas farmacocinéticas*, con estudios LADME (Liberación, absorción, metabolismo, distribución y eliminación) en animales de laboratorio.
- *Desarrollo químico y farmacéutico*, para valorar la viabilidad de la síntesis y la purificación a gran escala, la estabilidad del compuesto en diversas condiciones y el desarrollo de una formulación adecuada para los estudios clínicos.

3.3. Fase Clínica

Los estudios realizados en animales de laboratorios no son suficientes para determinar si un fármaco determinado tendrá las características deseadas de eficacia y seguridad en poblaciones humanas, es por ello que durante el proceso de Desarrollo Clínico se efectúan 4 fases distintas:

Fase I. Los ensayos en Fase I representan la primera exposición del fármaco a humanos, se realizan en un pequeño grupo de voluntarios sanos (comúnmente entre 20 y 80 individuos) cuyo objetivo es comprobar la seguridad, tolerancia, propiedades farmacocinéticas y los efectos farmacodinámicos del fármaco en estudio.

Fase II. Se efectúan en grupos de pacientes (normalmente entre 100 y 300) y están diseñados para valorar la eficacia en la situación clínica, constituyendo además una prolongación de los estudios en Fase I para incluir pacientes y voluntarios sanos. Cuando se estudian nuevos objetivos terapéuticos, no es hasta que se ha completado la Fase II del ensayo cuando el equipo puede valorar si la hipótesis inicial es correcta o no.

Fase III. Durante esta fase se lleva a cabo ensayos aleatorizados y doble ciego definidos, generalmente realizados en forma de ensayos multicéntricos en 1000 a 3000 pacientes, con el objetivo de comparar el nuevo fármaco con las alternativas habitualmente utilizadas. Estos ensayos son muy costosos, difíciles de organizar y a menudo tardan años en completarse, especialmente si el tratamiento está diseñado para retrasar la progresión de una enfermedad crónica. Al final de la Fase III, el fármaco es remitido a las principales autoridades reguladoras para obtener el permiso de comercialización. El dossier requerido consiste en una recopilación masiva y detallada de todos los datos preclínicos y clínicos obtenidos. Cabe señalar que dos terceras partes de las solicitudes son aprobadas para su comercialización.

Fase IV. Los estudios en Fase IV comprenden la vigilancia posterior a la comercialización, la cual es obligatoria, diseñada para detectar cualquier efecto adverso poco frecuente o a largo plazo derivado de la actualización del fármaco en el contexto clínico en muchos miles de pacientes. Ello puede

implicar la limitación de la utilización del fármaco en determinados grupos específicos de pacientes o incluso el retiro del mercado.¹⁶

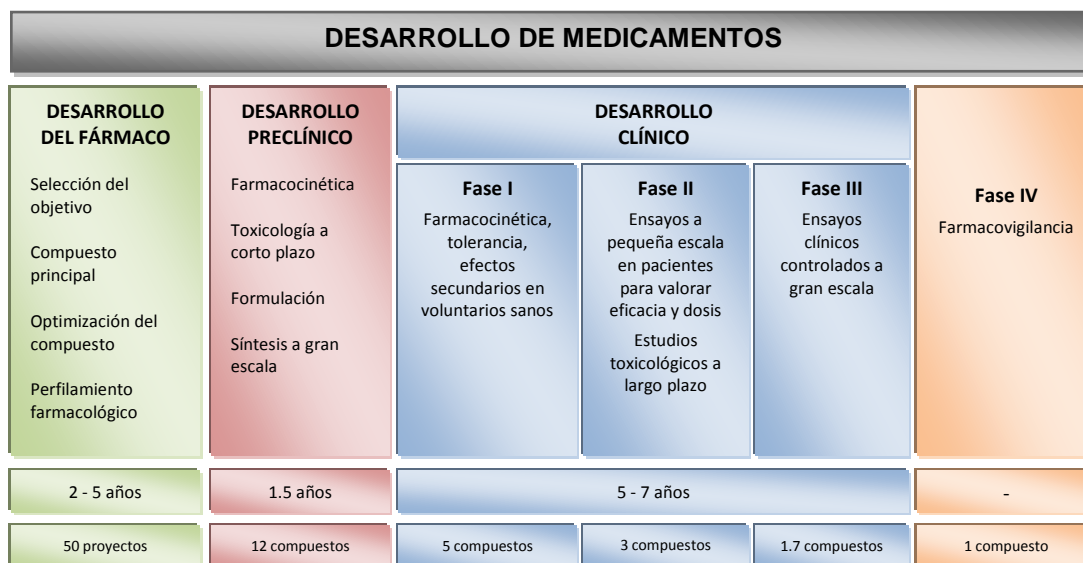


Figura 3
Fases de desarrollo de un nuevo fármaco

4. Formulaciones Farmacéuticas

La formulación elegida para el fármaco no es al azar. El objetivo principal es liberar al fármaco en el órgano donde se desea que ocurran los beneficios.

Pudiendo alcanzar:

- un inicio relativamente rápido del efecto;
- altas concentraciones locales;
- concentraciones sistémicas relativamente bajas, evitando la toxicidad.¹⁷

Varias propiedades fisicoquímicas del fármaco deben ser medidas. Por ejemplo el valor del pKa del fármaco o de los excipientes, el valor del pH del fármaco en solución acuosa, el valor del $\log P$ que es el valor del coeficiente de partición entre el octanol/agua, la solubilidad del fármaco en solución, el tamaño de partícula, etc.

¹⁶ Rang, H.P.; et al (2004), *Farmacología 5ª Ed*, Elsevier España

¹⁷ Edwards, Lionel D.; et al (2007), *Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine 2nd Edition*, JohnWiley & Sons Ltd.

4.1. Formas Farmacéuticas de administración Oral

La vía oral es la forma más empleada en la administración de fármacos, esta vía se subdivide en líquidas y sólidas, las cuales presentan ventajas y desventajas.

Líquidas. En ellas se encuentra el fármaco en solución, por ende no presenta problemas de disgregación o de disolución en el tracto digestivo, lo que manifiesta un efecto terapéutico más rápido, sin embargo presenta desventajas a las condiciones del tracto y jugos digestivos. Algunas de las formas farmacéuticas son los jarabes (principalmente para compuestos hidrosolubles), suspensiones y emulsiones (para compuestos con baja solubilidad) y elíxires (soluciones hidroalcohólicas empleadas para solubilizar compuestos miscibles en etanol y no en agua).

Estas formas farmacéuticas, pueden contener excipientes adicionales para la conservación, estabilidad, sabor, reguladores de pH, solubilizantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes.

Sólidas. Son las formas farmacéuticas más comunes, presentan una mayor estabilidad química debido a la ausencia de agua (fabricación por vía seca y compresión directa). Presenta la ventaja de enmascarar sabores desagradables (en el caso de las tabletas recubiertas o grageas) e incluso regular la liberación del principio activo mediante mecanismos como el recubrimiento entérico o la liberación osmótica.

Tabletas. Son formas farmacéuticas sólidas que contienen en cada unidad, uno o varios principios activos. Generalmente se obtienen por compresión de los excipientes con el principio activo. Se administran por vía oral ya sea por deglución, aunque en algunos casos se deben disolver previamente en agua (en el caso de las tabletas efervescentes) o bien en la cavidad bucal ello con el fin de disolverse cerca de la mucosa de la boca.

Las tabletas pueden clasificarse en:

- *Tabletas no recubiertas.* Se obtienen por compresión simple y están compuestas por el principio activo y excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes).
- *Tabletas de capas múltiples.* Se obtienen por múltiples compresiones de varios núcleos superpuestos. Esta forma farmacéutica se emplea para administrar dos o más fármacos incompatibles entre sí o bien para ejercer una liberación prolongada de alguno de los fármacos.
- *Tabletas recubiertas o grageas.* Generalmente se emplea azúcar o algún polímero que se descompone al llegar al estómago. El recubrimiento sirve para proteger al fármaco del aire y la humedad o en algunos casos, enmascarar sabores, olores y colores desagradables.
- *Tabletas entéricas o gastroresistentes (Liberación Modificada).* Estas tabletas con recubrimiento entérico resisten las secreciones ácidas del estómago, disgregándose por acción de las condiciones básicas del intestino delgado. Se emplean generalmente para proteger al principio activo de las condiciones ácidas del estómago o bien para proteger a la mucosa gástrica de ciertos fármacos que la pueden irritar.
- *Tabletas de liberación retardada o sostenida (Liberación Modificada).* Estos sistemas ejercen un control sobre la liberación del fármaco en el organismo, existen diversas presentaciones en el mercado tales como el TIMERx (el cual emplea la liberación del fármaco por la acción de la presión osmótica del agua a la matriz), el RINGCAP (la cual es una tableta tipo matriz con bandas insolubles, las cuales van a controlar la liberación del fármaco mediante el control de superficie), el SMARTRIX (que emplea tabletas multicapas con diferentes patrones logrando distintos perfiles de liberación), entre otras.

- *Tabletas efervescentes.* Se emplea un granulado de ácido cítrico y bicarbonato de sodio, al contacto con el agua, se forma anhídrido carbónico el cual va disgregando la tableta y liberando el principio activo.

A continuación se muestran las 3 vías más comunes de elaboración de tabletas: vía húmeda, vía seca y compresión directa (figura 4):

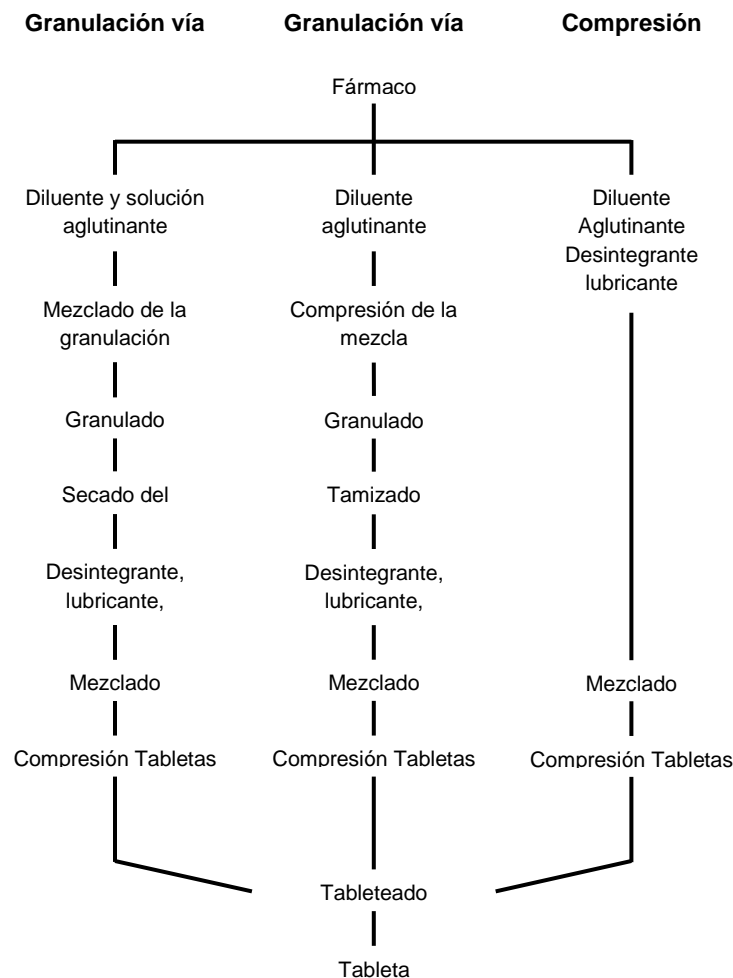


Figura 4
Vías de fabricación de Tabletado¹⁸

¹⁸ Griffin, John P.; et al (2006), *The Textbook of Pharmaceutical Medicine 5th Edition*, Blackwell Publishing.

Cápsulas. Son formas farmacéuticas de consistencia sólida formada por un receptáculo duro o blando, generalmente de gelatina. El contenido de la cápsula contiene el principio activo sólido, líquido o en gel. Las cápsulas se pueden encontrar en las siguientes formas:

- *Cápsulas duras.* Constituidas por una cabeza y cuerpo.
- *Cápsulas blandas.* Constituidas por una sola pieza
- *Cápsulas de liberación modificada.* Pueden ser de 1 ó 2 piezas integrando por ejemplo un cuerpo insoluble y una cabeza soluble, modificando la liberación del fármaco. La liberación modificada se da con formulación del polvo, granulado, o pellet que se encapsula.

4.2. Formas Farmacéuticas de administración Parenteral

Las formas farmacéuticas parenterales son formulaciones estériles destinadas a ser inyectadas o implantadas dentro del cuerpo, por la vía de administración la totalidad del principio activo llega al torrente sanguíneo evitando el efecto del primer paso.

La biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía parenteral depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de la forma farmacéutica y de las características de la zona de inyección.

- *Intravenosa.* Proporciona un efecto inmediato del fármaco y una dosificación precisa sin problemas de biodisponibilidad. Puede presentar problemas de incompatibilidad entre dos principios activos administrados conjuntamente por la misma vía.
- *Intraarterial.* Empleado en la administración de quimioterapias, permite obtener una concentración máxima del fármaco en la zona tumoral.
- *Intramuscular.* Se emplea para fármacos que no se absorben por vía oral. Esta vía es empleada generalmente para la administración de

medicamentos de absorción lenta y prolongada como las penicilinas o preparados hormonales.

- *Subcutánea.* Con características similares a la intramuscular, pero al ser una zona menos vascularizada, la velocidad de absorción es mucho menor. Esta es la vía de administración empleada generalmente para la administración de insulina.

4.3. Formas Farmacéuticas de administración Rectal

La vía rectal puede emplearse para conseguir efectos locales o sistémicos. La vía rectal se emplea como una alternativa a la vía oral o a la vía parenteral, ya que la absorción vía recto es irregular, incompleta y puede producir irritación de la mucosa rectal.

Supositorios. Formas farmacéuticas semisólidas, de forma cónica y redondeada en un extremo. Tienen una longitud de entre 3-4 cm y un peso de 1-3 g. Cada unidad debe contener un principio activo que no sea irritante a la mucosa rectal y tener un punto de fusión menor a 37°C para facilitar la liberación del fármaco

Otras. Además de los supositorios, los cuales son las formas farmacéuticas rectales más comunes, existen cápsulas rectales y ungüentos rectales.

4.4. Formas Farmacéuticas de aplicación Tópica

La tópica es otra vía de administración de fármacos, los cuales van desde formas líquidas, sólidas, semisólidas, la cual va a depender de las características del fármaco, los excipientes y el estado de la piel o mucosas en donde se administrará.

Líquidas. Algunas formas farmacéuticas líquidas de aplicación tópica son las gotas oftálmicas aplicadas directamente sobre la mucosa del ojo, otras formas farmacéuticas son las gotas nasales y óticas.

Semisólidas. Aplicadas generalmente sobre la piel y en algunos casos sobre las mucosas de los ojos. Estas presentaciones incluyen los ungüentos, las cremas y los geles.

Sólidas. Se aplican directamente sobre la piel en el caso de los polvos dérmicos.

4.5. Formas Farmacéuticas de aplicación Transdérmica

Los sistemas transdérmicos son formas de dosificación ideales para administrar un fármaco vía transdérmica a una velocidad programada o bien durante un tiempo establecido. Los parches son los dispositivos empleados para esta vía de administración. Están constituidos por una lámina protectora externa, un depósito del principio activo y una membrana microporosa que permite la liberación continua del fármaco mediante un mecanismo de difusión pasiva. La ventaja de estos dispositivos es que administra niveles terapéuticos constantes en plasma. Sin embargo presenta desventajas como la lenta difusión del principio activo, otro inconveniente es que este tipo de sistemas solo son útiles para un limitado número de fármacos, de características liposolubles y de peso molecular bajo, capaces de atravesar el estrato córneo.

4.6. Formas Farmacéuticas vía Respiratoria

En múltiples ocasiones se emplea la vía respiratoria o inhalatoria para conseguir una acción local del fármaco en diversos padecimientos respiratorios, consiguiendo una acción rápida del fármaco y la disminución de sus efectos adversos. En múltiples ocasiones la vía inhalatoria es utilizada con el fin de que el fármaco alcance la circulación sistémica por la alta vascularización de la zona respiratoria, evitando el efecto del primer paso.

Existen diversos dispositivos empleados para la administración del principio activo vía respiratoria:

Aerosoles. Son dispositivos que contienen soluciones o suspensiones con un principio activo, envasado en un sistema a presión, que al momento de accionar la válvula, se produce la liberación del principio activo por el impulso de un agente propelente.

Nebulizadores. Dispositivos que al pasar una corriente de aire generan partículas uniformes y muy finas del principio activo (que se encuentra líquido) en un gas.

Inhaladores. Se liberan partículas ultra finas a partir del medicamento en estado sólido, de forma sincrónica con la inspiración, con la fuerza generada por la inhalación arrastra el fármaco.

Tabla 1			
Información básica de las rutas de administración más comunes ¹⁹			
Ruta	Ventajas	Desventajas	Producto
Parenteral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis exacta al 100% ▪ Adecuada para pacientes inconscientes ▪ Inicio rápido, especialmente después de la administración intravenosa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dolorosa ▪ Difícil de auto administrar ▪ Requiere de personal capacitado. ▪ Costoso proceso de producción 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Soluciones, emulsiones, implantes.
Oral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fácil de administrar ▪ Conveniente en pacientes conscientes ▪ Aceptable ▪ Sin dolor ▪ Auto administración posible 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inapropiado durante el vómito ▪ Problemas potenciales de estabilidad del fármaco ▪ Interacciones con la comida ▪ Baja disponibilidad ▪ El paciente debe ser constante 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Soluciones, jarabes, suspensiones, ▪ Emulsiones, polvos, ▪ granulados, capsulas, tabletas
Rectal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evita los problemas de estabilidad en el tracto gastrointestinal ▪ Sin efecto del primer paso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poco popular e inconveniente. Mala absorción ▪ Irritación 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Supositorios, enemas (soluciones, suspensiones, emulsiones) fomentos, cremas.

¹⁹ Griffin, John P.; et al (2006), *The Textbook of Pharmaceutical Medicine 5th Edition*, Blackwell Publishing.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Útil si no es posible la administración oral. 		
Inhaladas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fácil y conveniente ▪ Efectos sistémicos o locales ▪ No hay efecto del primer paso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Irritación de la mucosa ▪ El paciente debe estar capacitado. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gases, aerosoles (soluciones, suspensiones, polvos)
Tópica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fácil y conveniente ▪ No hay efecto del primer paso ▪ Efectos sistémicos o locales 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Irritación de la piel ▪ Solo disponible para algunos fármacos ▪ La absorción es afectada por el sitio de aplicación. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Soluciones, lociones, spray, geles, ungüentos, cremas, polvos, parches.
Oftálmica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solo acción local 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Irritación del ojo, difícil mantenimiento de las soluciones 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Soluciones, ungüentos, inyecciones.
Vaginal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efectos sistémicos o locales (hormonas) ▪ Sin efecto del primer paso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poco conveniente ▪ Difícil absorción ▪ Irritación de las paredes vaginales 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cremas, ungüentos, espumas, tabletas.

5. Buenas Prácticas de Fabricación

En Estados Unidos el *Code of Federal Regulations (CFR)*, también llamado Código de Reglamentos Federales es una codificación general y permanente de las normas publicadas en el Registro Federal por los departamentos ejecutivos y agencias del Gobierno Federal de los Estados Unidos. El título 21 del CFR está reservado para las normas de la *Food and Drug Administration (FDA)*.²⁰

Con la necesidad de fomentar la innovación y el desarrollo de nuevas tecnologías para la fabricación de medicamentos, la FDA ha implementado las *Current Good Manufacturing Practices (cGMP)* o también llamadas Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Dichas normatividades se encuentran en el CFR 21 en su parte 210 (21CFR210) correspondiente a las buenas prácticas de fabricación, en fabricación, acondicionamiento, embalaje o disposición; y también en el CFR21 en su parte

²⁰ FDA (2008) , **About CFR**

211 (21CFR211) correspondiente a las buenas prácticas de fabricación para producto final.²¹

5.1. Código de Reglamentos Federales 21 Parte 210 (21CFR210)

Establece las regulaciones mínimas y los métodos, las instalaciones o los controles que se utilizarán para la fabricación, acondicionamiento, embalaje o disposición para asegurar que el fármaco cumple con los requisitos de ley en cuanto a seguridad, identidad, potencia, pureza e inocuidad. Cabe señalar que el 21CFR210 se muestra mas como una introducción del 21CFR211.

Incluye una serie de definiciones tales como lote (*batch*), producto farmacéutico (*drug product*), material en proceso (*in-process material*), unidad de control de calidad (*quality control unit*), muestra representativa (*representative sample*), criterio de aceptación (*acceptance criteria*), entre otras, las cuales son importantes para el Código de Reglamentos Federales 21 parte 211 (21CFR211).²²

5.2. Código de Reglamentos Federales 21 Parte 211 (21CFR211)

Al igual que en el 21CFR210, se establecen las regulaciones mínimas para la elaboración de medicamentos administrados a seres humanos o animales, tales regulaciones incluyen una unidad de control de calidad que tendrá la responsabilidad y la autoridad para aprobar o rechazar todos los componentes, contenedores, material de embalaje, etiquetado y la autoridad para revisar los registros. La unidad de control de calidad contará con instalaciones de laboratorio

²¹ FDA (2007), *21 CFR parts 210 and 211: Amendment to the Current Good Manufacturing Practice Regulations for Finished Pharmaceuticals; Companion Document to the Direct Final Rule.*

²² FDA (2005), *21 CFR parts 210: Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs.*

adecuadas, dicha unidad se encargará de aprobar o rechazar los medicamentos, para asegurarse de que no se han producido errores, o en el caso de que se hallan cometido, que sean plenamente investigados.

- *Equipos automatizados, mecánicos y electrónicos (21CFR211.68)*

Los equipos automatizados, mecánicos, electrónicos u otros tipos de equipo incluyendo computadoras o sistemas relacionados que desempeñen una función, pueden usarse en la manufactura, proceso, envase y manejo de medicamentos. Si tales equipos son usados, deberán ser calibrados, inspeccionados o verificados rutinariamente de acuerdo a los programas escritos diseñados para asegurar el desempeño apropiado. Así como los registros de tales verificaciones de calibración deberán ser mantenidos.

Se deberá contar con los controles apropiados de las computadoras o sistemas relacionados, para asegurar que los cambios en la producción maestra y el control de registros son realizados y aprobados sólo por el personal autorizado. Las entradas y salidas de las computadoras o sistemas relacionados de fórmulas u otros registros o datos serán verificadas para comprobar su exactitud. El grado y frecuencia de la verificación de las entradas/salidas se basará en la complejidad y confiabilidad de las computadoras o sistemas relacionados. Se mantendrá un archivo de respaldo con datos que fueron introducidos a la computadora o sistemas relacionados excepto los cálculos realizados en conexión con el laboratorio de análisis, aquellos que son eliminados por las propias computadoras o por otro proceso automatizado. En tales casos se mantendrá un registro escrito del programa con los datos validados. Se deberá conservar una copia en el disco duro o sistemas alternativos, diseñados para asegurar que el respaldo de datos es exacto y completo y que está asegurado en contra de alteración, eliminación o pérdida.

- *Pruebas, aprobación o rechazo de componentes, contenedores de medicamentos y cierres (21CFR211.84)*

Las muestras serán examinadas y deberán probar lo siguiente:

Cada componente se probará para dar confianza con todas las especificaciones apropiadas escritas como: identidad, pureza y potencia. En lugar de tales pruebas por el fabricante, puede aceptarse un informe de análisis del proveedor del componente, provisto de al menos una prueba específica de identidad realizada por el fabricante, y con conocimiento de que el fabricante establece la confiabilidad del análisis del proveedor a través de una apropiada validación de los resultados de prueba del proveedor a intervalos apropiados.

Los contenedores y cierres se probarán de conformidad con todos los procedimientos escritos apropiados. En lugar de tales pruebas por el fabricante, puede aceptarse del proveedor un certificado de prueba, seguro de que al menos la identificación visual es realizada en contenedores/cierres por el fabricante y seguro que el fabricante establece la confiabilidad de los resultados de prueba del proveedor a través de la validación de los resultados de prueba del proveedor a intervalos apropiados.

- *Muestreo y pruebas de materiales en proceso y medicamentos (21CFR211.110)*

Para asegurar la uniformidad del lote y la integridad de los medicamentos, los procedimientos escritos estarán establecidos y con seguimiento que describa controles en proceso y pruebas o exámenes deberán ser realizados en muestras apropiadas de materiales en proceso de cada lote. Estos procedimientos de control serán establecidos para monitorear la salida y validar el desempeño de aquellos procesos de manufactura que pueden ser los responsables de causar variabilidad en las

características de los materiales en proceso y del medicamento. Los procedimientos de control serán incluidos, pero no limitados a lo siguiente:

- Variación de peso de comprimidos y cápsulas
- Tiempo de desintegración
- Adecuación de mezclado para asegurar uniformidad y homogeneidad
- Tiempo y velocidad de disolución
- Claridad, integridad o pH de soluciones

Las especificaciones en proceso, válidas para estas características, serán consistentes con las especificaciones finales del medicamento y se derivarán de un promedio de procesos, aceptables previamente y con la estimación de la variabilidad del proceso donde sea posible, determinada por la aplicación de procedimientos estadísticos donde sea apropiado. El examen y las pruebas de las muestras asegurarán que el medicamento y los materiales en proceso cumplen con las especificaciones.

Los materiales en proceso serán analizados para asegurar su identidad, potencia, calidad y pureza; posteriormente serán aprobados o rechazados por la unidad de control de calidad, durante el proceso de producción, por ejemplo, al inicio o final de fases significativas o bien después de largos periodos de almacenamiento. Dichos materiales serán identificados y controlados mediante un sistema de cuarentena diseñado para prevenir su uso en manufactura u operaciones de proceso para los cuales son inadecuados.

- *Control de contaminación microbiológica (21CFR211.113)*

Se establecerán y seguirán los procedimientos escritos diseñados apropiadamente para prevenir la presencia de microorganismos en medicamentos que no sean estériles. Los procedimientos escritos, diseñados para prevenir la contaminación biológica de medicamentos estériles, se establecerán y seguirán e incluirán la validación de procesos.

○ *Registros de laboratorio (21CFR211.194)*

La exactitud, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos de prueba empleados por la empresa estarán establecidos y documentados. Los registros de laboratorio incluirán datos completos derivados de todas las pruebas necesarias para asegurar el cumplimiento con las especificaciones establecidas y estándares, incluyendo exámenes y ensayos.

Dichas especificaciones deberán incluir una declaración de cada método usado en la prueba de la muestra, la declaración indicará la localización de los datos que establecen que el método usado en la prueba reúne estándares apropiados de exactitud y confiabilidad como se aplicó al producto probado. Si el método aprobado está en la revisión de la *United States Pharmacopeia (USP)*, *National Formulary*, *Association of Official Analytical Chemist*, *Boof of methods* o en otra referencia estándar reconocida, o está detallada en la solicitud aprobada de un nuevo fármaco y el método referido no está modificado. La conveniencia de todos los métodos de prueba usados serán verificados bajo condiciones reales de uso.

CAPÍTULO V

Validación de Sistemas Computarizados

1. Introducción

La automatización se ha vuelto parte de nuestras vidas diarias. Es inexorable el ascenso de los sistemas computarizados, por ende es considerado como parte fundamental de las inversiones de nuevas tecnologías en las empresas farmacéuticas y organismos encargados del cuidado de la salud, ello para mejorar la eficiencia y la competitividad.

Cuando la tecnología se asocia a proyectos y actividades de alto riesgo en la seguridad, producción y control de medicamentos es indispensable tener control sobre los sistemas electrónicos para asegurar que los resultados que arrojen sus mediciones son confiables, de calidad, han sido validados y bien documentados. Con ello se aseguran que los medicamentos o dispositivos médicos cumplan con las diversas regulaciones GxP (donde la x es la práctica correspondiente) tales como:

- GaMP *Good Automated Manufacturing Practice*
- GCDMP *Good Clinical Data Management*
- GCP *Good Clinical Practice*
- GDP *Good Distribution Practice*
- GITP *Good Information Technology Practice*
- GLP *Good Laboratory Practice*
- cGMP *Current Good Manufacturing Practice*
- GMP *Good Management Practice*
- GMiP *Good Microbiological Practice*
- GPP *Good Pharmacy Practice*

Los sistemas de cómputo han sido implementados en la industria farmacéutica con la promesa de brindar ventajas competitivas. Algunos de los beneficios incluyen:

- Controles de calidad incorporados para asegurar que el proceso se sigue correctamente, reduciendo los errores humanos y la necesidad

de inspeccionar para conocer la calidad de los fármacos y productos relacionados. Esto reduce los rechazos, el reproceso, y llamadas de atención.

- Estandarización de las prácticas de producción para construir vías constantes de trabajo, de tal forma que facilite el movimiento de productos de desarrollo a producción y entre los sitios de producción. Esto es cada vez más importante en las empresas con múltiples sitios de fabricación y la racionalización de sus operaciones.
- Reducción del costo de ventas por remoción de actividades sin valor agregado (inspecciones de calidad, excepciones de dirección, reproceso y destrucción)
- Aumentar la velocidad a través de la cadena productiva, reduciendo los errores, tiempos de espera en el proceso y mejorando la agenda programada.
- Eliminación de esfuerzos duplicados mediante el establecimiento de registros maestros electrónicos (*electronic master records*) para así evitar la necesidad de presentar información en varios formatos y que deben ser controlados.²³

En el siguiente diagrama se ejemplifican algunas de las fases del ciclo de vida del medicamento que están directamente relacionadas con sistemas electrónicos y sistemas automatizados:

²³ Wintage, Guy.; et al (2004), *Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies*, Interpharm/CRC Press LLC



Figura 5

Fases de un medicamento y sus relaciones con los sistemas electrónicos

Los procesos de validación de sistemas computarizados promovidos dentro de la industria farmacéutica y del cuidado de la salud, mediante las regulaciones GxP, adoptan el principio básico:

- Definir que es lo que se debe hacer (plan).
- Definir como hay que hacerlo (especificaciones, procedimientos y recursos).
- Hacer, controlando cualquier cambio (control de cambios).
- Establecer si el resultado final era el pensado originalmente (verificación).
- Proveer evidencia que demuestre esto (Audit Trail).

2. Historia de la Validación de Sistemas Computarizados

Si bien las Prácticas de Fabricación datan de principios del siglo XX, el concepto GxP fue instigado por la Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization - WHO*-) en 1967. Para 1979 la FDA publicó la versión final (en ese entonces) de las Buenas Prácticas de Laboratorio (*Final Good Laboratory Practice -GLP-*) junto con la versión actual de las Buenas Prácticas de Fabricación (*Current*

*Good Manufacturing Practice -cGMP-*²⁴, también conocido como el *Blue Book* (libro azul, porque de ese color era la pasta del empastado).

Durante ese periodo se comenzó a discutir el proceso de fabricación – validación (ahora conocido como validación de procesos).²⁵ Ambas regulaciones incluyeron conceptos como la validación de procesos críticos y sistemas y definiendo la validación como el acto de documentar cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o conducción del sistema para obtener resultados esperados. Cabe señalar que los países más interesados en el desarrollo de estas regulaciones fueron los Estados Unidos, la Comunidad Europea, Australia, Japón, Suiza y Canadá.

A finales de la década de 1980, se implementó el concepto de Calificación de Instalación (*Installation Qualification -IQ-*), Calificación de Operación (*Operational Qualification -OQ-*) y Calificación de Desempeño (*Performance Qualification -PQ-*) en la validación de sistemas de cómputo. Este enfoque fue seleccionado en parte por el beneficio mutuo entre la industria y la FDA. Era de esperarse que la FDA aceptaría la aprobación de la validación de sistemas de cómputo porque se había familiarizado y aceptado el concepto de la Calificación de Instalación (IQ), de Operación (OQ) y Desempeño (PQ). Dentro de la industria, la aplicación de la IQ, OQ y PQ a la validación de sistemas de cómputo era el primer reto.²⁶

Las regulaciones de la FDA han cambiado desde finales de los 80's, muchos de los documentos ahora brindan soporte verificando los sistemas de calidad. Cabe señalar que muchos otros países tienen como requerimiento la validación de sistemas de cómputo en las regulaciones GxP.

²⁴ Wintage, Guy.; et al (2004), ***Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies***, Interpharm/CRC Press LLC

²⁵ FDA (1983), ***Guide to Inspection of Computerized System in Drug Processing***

²⁶ Budihandojo, Rory, et al (2007), ***A Perspective on Computer Validation***, Pharmaceutical Technology

En 1991, se estableció el Foro de Validación de Sistemas Computarizados de la Industria Farmacéutica de Reino Unido (*The U.K. Pharmaceutical Industry Computer System Validation Forum - PICSVF*-) para facilitar el intercambio del conocimiento acerca de la validación y promover el desarrollo de una guía para la validación de proyectos de sistemas computarizados. Ello para comprender e implementar las diversas interpretaciones y requisitos en la ejecución de las prácticas GxP. La guía fue un esfuerzo de colaboración entre las diversas empresas farmacéuticas desarrollando un prototipo de guía llamada V-MAN (*Validation Management*) que fue distribuido como esbozo dentro del Reino Unido y Europa. La primera edición (versión 1.0 impresa) fue lanzada en 1994 y la edición en CD (versión 2.0) fue lanzada bajo el auspicio de ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineers*) en 1996.²⁷ A partir de este momento la PICSVF fue renombrada como el Foro GAMP y la guía correspondiente se conoce como guía GAMP. La guía incluyó un número de procedimientos de validación para ser usados como base para desarrollar procedimientos finales.

La llamada *Key Practice* (práctica clave) fue documentada por el Comité de Validación de Sistemas de Cómputo de PhRMA (*Pharmaceutical Research and Manufacturing Association*), identificando los cambios de paradigmas entre 1986 y 1997. Identificando dos cambios fundamentales, el primero un movimiento de arquitecturas de sistemas de cómputo “cerrados” a “abiertos”; el segundo, fue la necesidad de un ciclo de vida para la validación independientes de las diferentes metodologías usadas por el proyecto. El ciclo de vida de la validación tuvo que ser descrita en términos de entradas, procesos y salidas (planes, actividades y reportes). Se tuvo a bien enfocar especial atención en fases críticas como las pruebas y definir los responsables de las prácticas.²⁸ Los nuevos conceptos incorporados eran el análisis de riesgo, administración de retención y disposición

²⁷ U.K. GAMP Forum (1996), *Supplier Guide for Validation of Computer Systems in Pharmaceutical Manufacture*, Second Version, ISPE.

²⁸ Gringonis, G.J., et al (1997) *Validation Key Practices for Computer Systems Used in Regulated Operations*, Pharmaceutical Technology.

de registros, planeación de la reingeniería, el reemplazo o retiro de un sistema de cómputo.

La tercera edición de la guía GAMP fue publicada en 1998. Ampliando los requisitos que debería de cumplir el proveedor y enfatizando la necesidad de alcanzar con éxito las actividades de validación. En esta edición de la GAMP, incluyó las *Key Practices* derivadas de PhRMA, además de incluir material nuevo relacionado con el *bug* (error de software) del año 2000, introducción del *X-model* basado en los Software COTS (*Commercial Off-The-Shelf*), validando los sistemas de control de proceso (procedimientos y listas de comprobación).²⁹

Para 1999, durante el foro GAMP se publicó el proyecto de guía para la validación de infraestructura IT (*Information Technology*) y la PDA (*Parenteral Drug Association*) publicó un documento sobre la calificación en red (*Network Qualification*).³⁰ Ambas entidades convinieron que la infraestructura como tal no se debe validar pero sí calificar el soporte de las aplicaciones validadas. Las áreas que podían necesitar mayor atención eran la administración de configuración, controles de cambio y la calificación de instalación.

En ese mismo año la PDA publicó el Reporte Técnico # 31 sobre la validación de sistemas computarizados de adquisición de datos de laboratorio, donde incluía temas clave como la escalabilidad y el manejo de riesgo.³¹

Dos años después, en diciembre de 2001 el Foro GAMP publicó la cuarta edición de su guía, la GAMP 4.³² Esta nueva edición describe el cuerpo de la Validación de Sistemas Computarizados: principios y prácticas clave de la validación, y como un nivel conceptual puede ser aplicado para determinar el grado y el alcance de la validación para los diversos tipos de sistemas,

²⁹ U.K. GAMP Forum (1998), **Supplier Guide for Validation of Computer Systems in Pharmaceutical Manufacture**, GAMP 3.

³⁰ Crosson, J.E., et al (1999), **Network Management in an FDA-Regulated Environment**, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology,

³¹ PDA (1999), **Validation and Qualification on Computer Laboratory Data Acquisition System**, Technical Report 31, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology.

³² GAMP 4 (2001), **Guide for Validation of Automated System**, ISPE

asegurando que la validación sea escalable. El marco estratégico incluye un sistema de soporte, racionalizado y revisión de los procedimientos de administración de calidad de los sistemas computarizados. Divide los procedimientos en tres categorías: administración, desarrollo y operación.

Otra incorporación de la GAMP 4 consiste en el número de módulos para la implementación de la validación de sistemas computarizados (módulos de buenas prácticas). Los módulos incluyen la validación de sistemas globales, validación del sistema de control de proceso, validación de sistemas analíticos del laboratorio, calibración y cumplimiento de la infraestructura.

Como era de esperarse, las actividades de validación tuvieron avances significativos durante los siguientes años, por ello en febrero de 2008, fue lanzada la GAMP 5 con el nombre *A Risk-based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*³³, que es actualmente la última guía sobre la validación de sistemas computarizados *GxP*. Esta guía proporciona un marco rentable en las buenas prácticas de sistemas computarizados en uso y con cumplimiento de las diversas regulaciones.

Incorpora algunos cambios con respecto a la versión anterior, tales como el manejo de riesgo, centrandó especial atención en los sistemas computarizados con impacto en la seguridad del paciente, calidad del producto y la integridad de los datos, reconoce la mayoría de los sistemas computarizados basados en la configuración de paquetes.

Cabe señalar que la GAMP 5 se ha alineado con los conceptos y terminología desarrollada de forma reciente en la industria, incluyendo las guías ICH Q8, Q9 y Q10: estableciendo expectativas para la aplicación de un enfoque basado en el riesgo, para el desarrollo de fármacos y un apoyo para la fabricación en sistemas de calidad de la industria farmacéutica. Esta guía también se encuentra en concordancia con la *FDA cGMPs for the 21st Century initiative and associated guidance promoting science-based risk management*.

³³ GAMP 5 (2008), *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*, ISPE

El alcance de las guías GAMP aplica a los sistemas computarizados empleados de manera regular en las Buenas Prácticas de Fabricación (*Good Manufacturing Practice -GMP-*), Buenas Prácticas Clínicas (*Good Clinical Practice -CGP-*), Buenas Prácticas de Laboratorio (*Good Laboratory Practice -GLP-*), Buenas Prácticas de Distribución (*Good Distribution Practice -GDP-*) y regulaciones sobre dispositivos médicos. Esta guía provee un enfoque que se adecua para todos los tipos de sistemas, enfocándose en aquellos basados en productos configurables y estándar.

Cabe señalar que la guía GAMP tiene amplio conceso y es empleada como texto de referencia por la mayoría de las autoridades regulatorias interesadas en la validación de sistemas de cómputo, incluyendo a las FDA y la MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) del Reino Unido.

3. Sistemas Computarizados

De acuerdo a la *American National Standard for Information Systems* (ANSI), un sistema de cómputo, es una unidad funcional, consistiendo en una o más computadoras y dispositivos periféricos asociados a la entrada y salida y un software asociado que emplea el almacenamiento común para todo o parte de un programa y también para todo o parte de los datos necesarios para la ejecución de un programa³⁴; para escritura o lectura de un programa; manipulación de datos, incluyendo operaciones aritméticas y operaciones lógicas; y la ejecución de programas que se pueden modificar durante la ejecución de los mismos.

La GAMP 5 además de incluir los términos de hardware y software, toma en cuenta los componentes de red (*network*), los cuales en conjunto controlarán la documentación asociada a las actividades en la industria farmacéutica y entidades relacionadas con el cuidado de la salud.

³⁴ FDA, *Glossary of Computerized System and Software Development Terminology*.

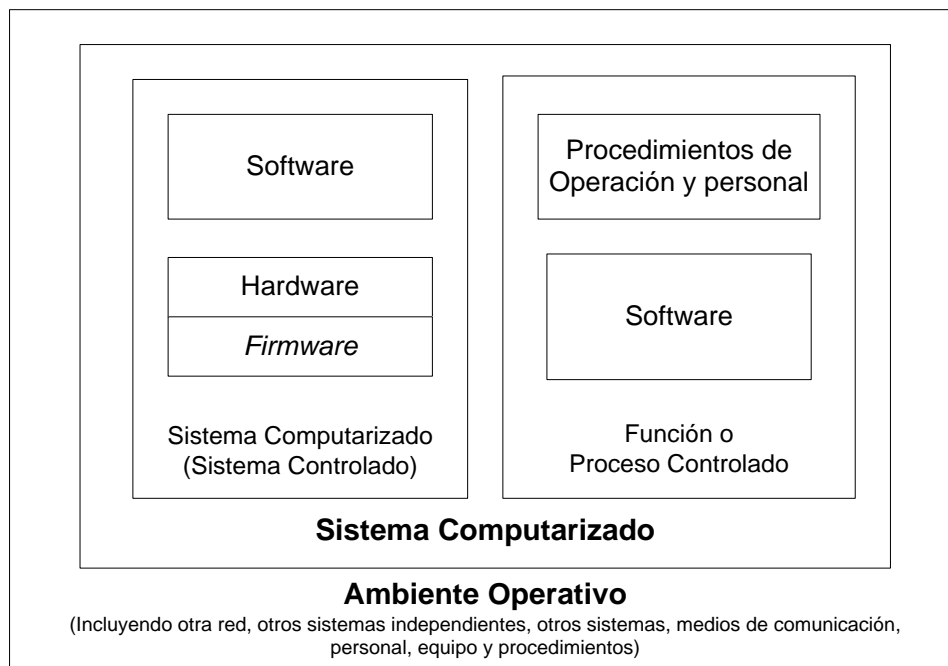


Figura 6

Modelo de Sistema Computarizado de acuerdo a GAMP 5³⁵

3.1. Categorías de Software

Las características de un sistema computarizado, y por ende sus requerimientos de validación, se pueden describir en términos del hardware y software. La GAMP 4 define cinco categorías en los sistemas de computarizados. Estas categorías están diseñadas para hacer poco probable que algún software caiga fuera de ellas:

- *GAMP Software Categoría 1: Sistemas Operativos*

Esta categoría define a los sistemas operativos comerciales, los cuales incluyen OS/2 y Microsoft Windows, los cuales son un conjunto de programas o software destinados a controlar y organizar la comunicación entre el usuario y la computadora, tomar el control de las herramientas instaladas en la computadora. Los sistemas operativos no son susceptibles a una validación en específico, debido a que no se cuenta con el código fuente, sin embargo se trata de versiones comerciales

³⁵ GAMP 5 (2008), *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*, ISPE

cuyas características han sido probadas, retadas y empleadas ampliamente.

- *GAMP Software Categoría 2: Firmware*

El *Firmware* (soporte lógico inalterable) corresponde a un bloque de instrucciones de programa para un fin específico³⁶, son los comandos básicos que permiten al hardware realizar las actividades que el usuario indique. El Firmware se encuentra incorporado en los chips de los instrumentos, controladores y periféricos.

Debido a su forma, el *Firmware* no es accesible al usuario, sin embargo hay una tendencia actualmente a hacer códigos que puedan ser actualizados empleando herramientas de instalación llamadas *flash upgrade*.

Ejemplos del firmware incluyen instrumentos como balanzas, potenciómetros, espectrofotómetros, lector de código de barras y verificadoras de peso.³⁷

- *GAMP Software Categoría 3: Paquetes estándar de Software*

Son aquellos que están comercialmente disponibles, corresponden a aquel software cuya configuración está predeterminada (*Non-Configured Product*), están programados para ejecutar una actividad en un ambiente, limitado por la programación del sistema, el usuario debe adaptarse a las herramientas que el sistema le brinda (por ejemplo, nombre de archivos, directorio/estructura de carpetas). Los ejemplos incluyen paquetes estadísticos y software para el control de instrumentos de laboratorio, como el HPLC.

³⁶ GAMP 4 (2001), *Guide for Validation of Automated System*

³⁷ Wintage, Guy.; et al (2004), *Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies*

- *GAMP Software Categoría 4: Paquetes de Software Configurable*
 Proveen al usuario de una interfase que permite la configuración de herramientas directamente relacionadas a un proceso en específico. Incluye un software con configuración definida y módulos que permiten la modificación de requisitos particulares. Ejemplos de Software comercial configurable incluyen SCADA, DCS, MES, LIMS, MRPII. El software base y su configuración se deben manejar como un software de categoría 3 y categoría 4, respectivamente.

- *GAMP Software Categoría 5: Paquetes de Software por encargo*
 Este software es elaborado a la medida o con base en las necesidades específicas de una compañía o de un grupo pequeño de usuarios. Los ejemplos de software por encargo, incluyen el código para la migración de datos, el código para reportes, y el código para la interfase.

Cabe señalar que en la GAMP 5, se dio un cambio significativo en varias de las categorías.

La Categoría 1 (Sistemas Operativos) ha sido ampliada para incluir software de infraestructura, incluyendo componentes tales como administradores de bases de datos, middleware (el cual es un software de conectividad que permite el funcionamiento de aplicaciones distribuidas sobre plataformas heterogéneas). Incluye las herramientas para el manejo de la infraestructura, tales como el monitoreo del funcionamiento de la red y programación de lotes.

En la Categoría 2, perteneciente al *Firmware*. Debido a las mejoras en el *firmware*, éste se ha vuelto tan complejo que no se distingue funcionalmente como un software.³⁸

La Categoría 3, llamada en la GAMP 4 Software Estándar fue renombrada en la GAMP 5 como Producto no Configurado. Los productos no configurados se refieren a la configuración que se necesita reconocer en el proceso del negocio.

³⁸ GAMP 5 (2008), *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*

Con respecto a las clasificaciones 4 y 5 de la GAMP 5 continúan sin cambio alguno con respecto a la GAMP 4.

3.2. Categorías de Hardware

La GAMP 5 define 2 categorías de Hardware empleado por la mayoría de las compañías farmacéuticas:

- *GAMP Hardware Categoría 1: Componentes estándar del Hardware*

La mayoría del Hardware usado por las compañías entra dentro de esta categoría.

Los componentes del Hardware estándar deben ser documentados incluyendo los detalles del fabricante o proveedor y número de versión. La correcta instalación y conexión de los componentes debe ser verificada. El modelo, número de versión y cuando esté disponible, el número de serie, del Hardware pre-ensamblado debe ser registrado. El Hardware pre-ensamblado no deberá ser desarmado. En tales casos los detalles del Hardware deberán ser tomados de la hoja de datos del Hardware u otro material de especificación.

- *GAMP Hardware Categoría 2: Componentes (construidos) de Hardware personalizado*

Estos requisitos son adicionales a los de los componentes de Hardware estándar. Elementos del Hardware personalizado cuentan con Especificaciones de Diseño y por ende necesita ser sometido a pruebas de aceptación. El enfoque de evaluación del proveedor podría ser basado en el riesgo y documentado. En la mayoría de los casos, el Audit Trail se debe realizar para el desarrollo del Hardware personalizado. El montaje del sistema requiere la compatibilidad para confirmar la verificación de los componentes del hardware interconectado. Cualquier

configuración de hardware puede ser definida en el diseño y la documentación verificada.³⁹

4. Ciclo de Vida del Sistema Computarizado

La validación es el proceso que cierra completamente el ciclo de vida de un sistema computarizado, debiendo incluir las etapas de planeación, especificación, programación, prueba, operación, revisión, modificación y del retiro. La figura 7 ilustra las especificaciones generales, diseño y proceso de verificación descritos en la ASTM (*American Society for Testing and Materials*) E2500⁴⁰, la cual es empleada en la GAMP 5.

La implementación del ciclo de vida de la validación del sistema computarizado es ahora un sistema establecido en las guías GAMP, descrito también en el *U.K. National Computing Centre and Department of Trade Industry* en 1987.⁴¹

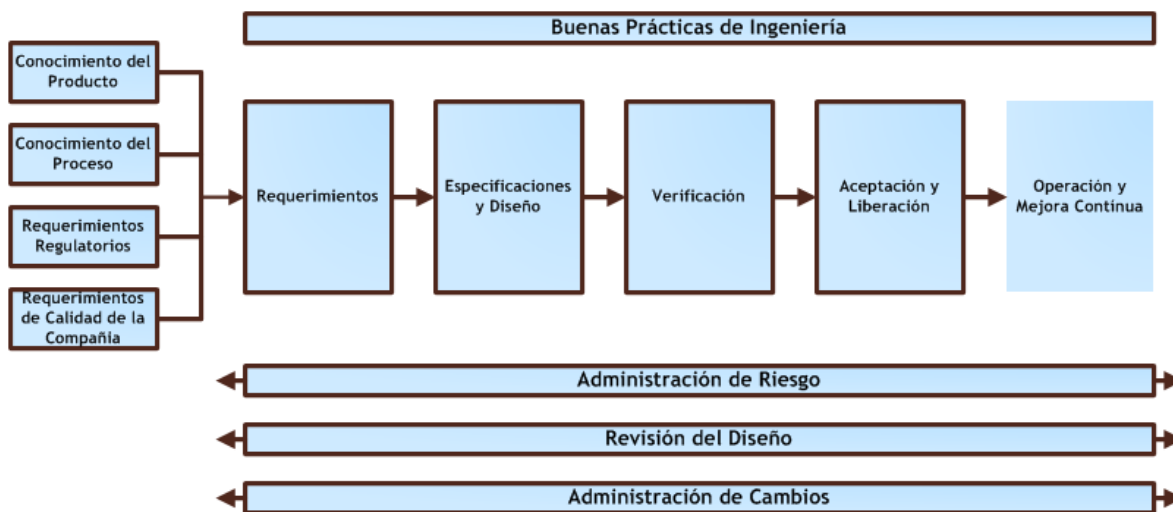


Figura 7

ASTM E2500-07. Guía estandarizada para Especificación, Diseño y Verificación de Sistemas y equipos de Fabricación Farmacéutica y Biofarmacéutica

³⁹ GAMP 5 (2008), *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*

⁴⁰ ASTM en www.astm.org

⁴¹ Andrews, John (2005), *Validating Pharmaceutical Systems: Good Computer Practice in Life Science Manufacturing*

El ciclo de vida de los sistemas computarizados abarcan todas las actividades desde el concepto inicial hasta el retiro, consistiendo en 4 ó más fases:

- Concepto
- Proyecto
- Operación
- Retiro

Durante la fase de concepto, la compañía considera las oportunidades de automatizar uno o más de los procesos del negocio, basado en las necesidades y beneficios. En esta fase, los requerimientos iniciales serán desarrollados y consideradas las soluciones potenciales. De inicio se comprende el alcance, costos y beneficios.⁴²

La fase de proyecto, involucra la planeación, evaluación y selección de proveedores, configuración (o codificación de aplicaciones configurables), que conduzcan a la verificación y aceptación para su operación, la administración de riesgo es aplicada para identificar, eliminar o reducir los riesgos a niveles aceptables.

La operación del sistema, generalmente, es la fase más extensa y es administrada mediante la definición, ingreso de datos, procedimientos de operación para el personal para tener un entrenamiento apropiado, educación y experiencia, mantener el control (incluyendo la seguridad), aptitud para el uso, y cumplimiento de los aspectos clave. La administración de cambios (control de cambios) del impacto, alcance y complejidad.⁴³

La fase final corresponde al retiro del sistema. Involucrando las decisiones acerca de la retención, migración o destrucción de datos, y la administración de estos procesos.

⁴² GAMP 5 (2008), *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*

⁴³ GAMP 5 (2008), *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*

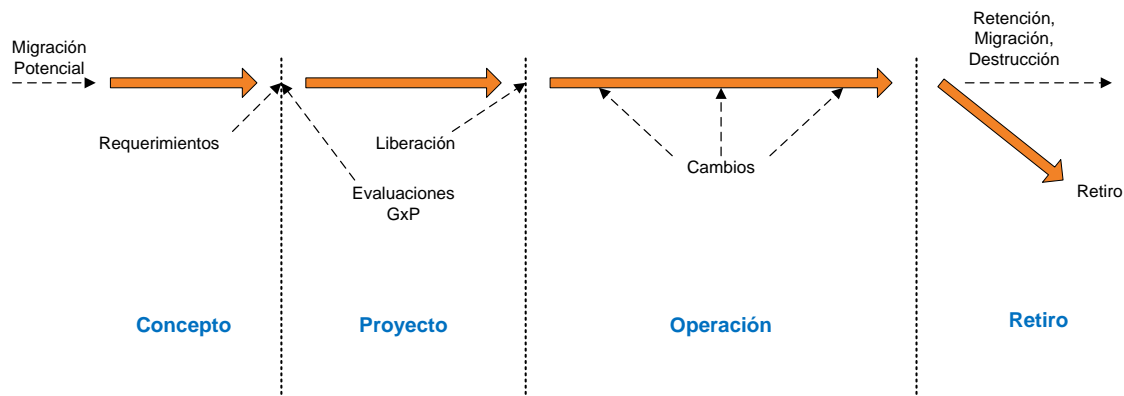


Figura 8

Fases del Ciclo de Vida de los Sistemas Computarizados de acuerdo a GAMP 5

La industria farmacéutica y entidades relacionadas con el cuidado de la salud, han adoptado un ciclo de vida llamado Modelo en V (*V-model*) para los proyectos de validación de sistemas de cómputo. El Modelo en V (figura 9) fue desarrollado para promover la planeación y el diseño con anticipación de las diversas pruebas. Las fases de prueba se realizan mediante secuencias controladas. En teoría, la fase actual (cualquiera que esta sea) debe ser terminada antes de seguir con la siguiente fase. La calificación (pruebas de aceptación) se debe llevar a cabo solamente después de cifrar, configurar y construir el sistema. El diseño no se efectuará hasta contar con los Requerimientos de Usuario (*User Requirements*).⁴⁴

El modelo en V cuenta con las siguientes características:

- Acentúa la planeación para la verificación del sistema de cómputo en cada etapa del proyecto.
- Promueve la verificación de todos los componentes, no solo del sistema
- Promueve la definición de los requerimientos antes de diseñar el sistema y de igual forma, promueve el diseño del software antes de su construcción.
- Define el proceso a desarrollar en el sistema de cómputo, cada componente debe ser probado.

⁴⁴ Wintage, Guy.; et al (2004), *Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies*

- Permite el seguimiento con precisión del proceso; los avances del proyecto siguen una línea de tiempo y la finalización de una fase es el inicio de la siguiente.

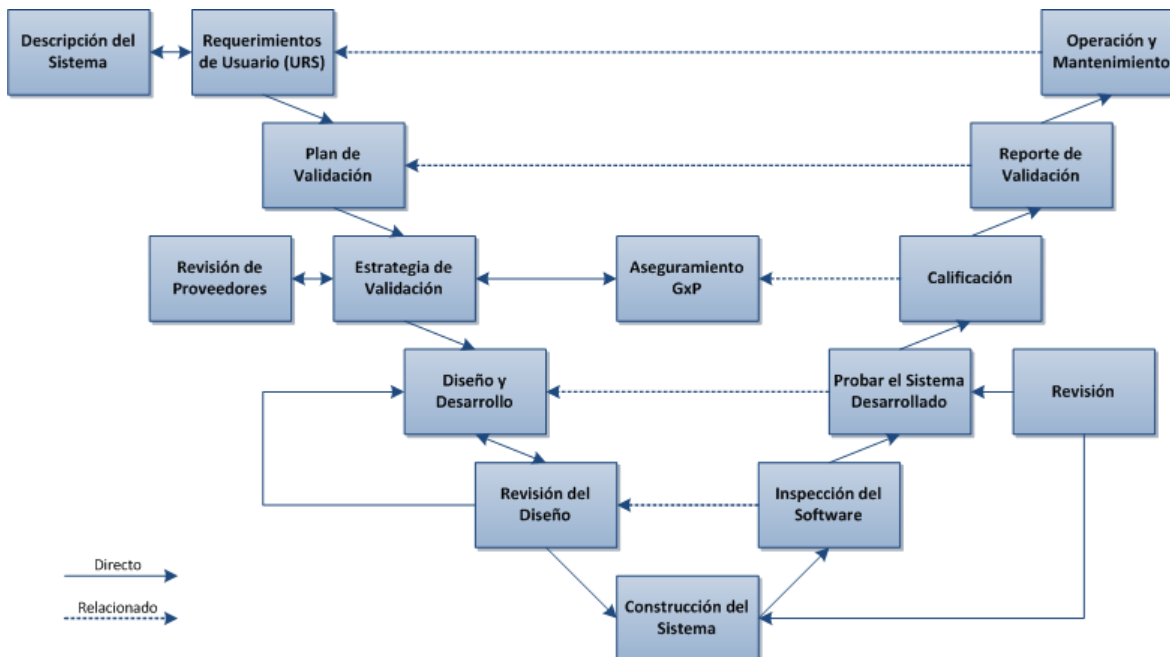


Figura 9

Ciclo de vida en la Validación Prospectiva de Sistemas de Cómputo Modelo en V (V-Model)

Si bien el ciclo de vida se representa como una secuencia de fases, muchas de las actividades se pueden llevar a cabo en paralelo, por ello cuando sea posible hay que tratar de llevar en esta forma las actividades a fin de evitar la demora en las fases críticas del proyecto. Ejemplos prácticos de la validación de sistemas clasificados en la GAMP 5 se muestran a continuación:

- *Software Categoría 3: Productos no configurados*

Para el caso de la categoría 3 (llamado en la GAMP 4 *Software Estándar*), las pruebas del ciclo de vida comprenden: una correcta instalación, pruebas que demuestren la conveniencia de uso y permitan la aceptación del sistema contra los requerimientos y cualquier otra prueba, como resultado de las evaluaciones de riesgo y de los

proveedores.⁴⁵ Las actividades del ciclo de vida para un software categoría 3 se ilustran en la figura 10.

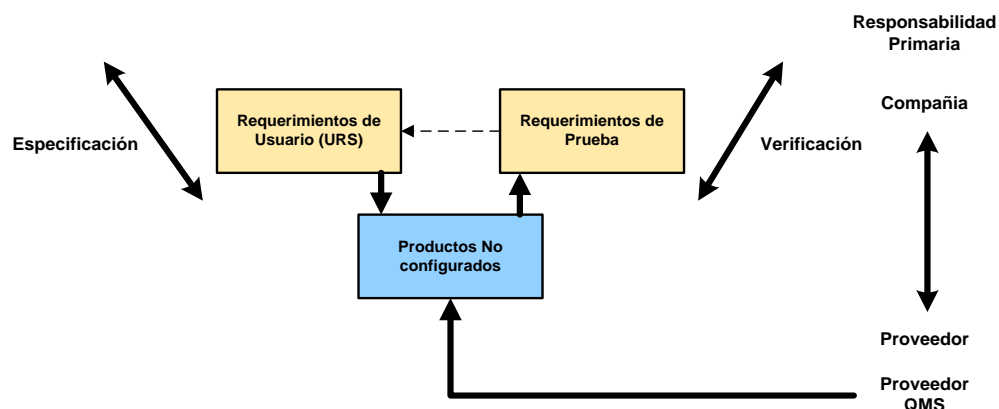


Figura 10
Actividades del ciclo de vida de un Software Categoría 3

○ *Software Categoría 4: Paquetes de Software Configurable*

Las actividades del ciclo de vida de un software de categoría 4, se basan en 3 niveles de especificación y planeación. El número de documentos requeridos para cubrir estos niveles dependen de la complejidad e impacto del sistema. Por ejemplo, para sistemas pequeños con bajo riesgo, las especificaciones funcionales y configuraciones pueden ser incluidos en el mismo documento.

Las pruebas generalmente cubren: la correcta instalación; configuración del sistema; funcionalidad que brinda soporte a un proceso específico del negocio basado en una evaluación de riesgo y del proveedor; pruebas que demuestran la conveniencia del uso intencionado y una aceptación de acuerdo a los requerimientos; cualquier otra prueba como resultado de las evaluaciones de riesgo y de proveedores.

Las compañías deberán decidir los niveles de especificación y verificación y muchas de las fases del proyecto y documentos relacionados.

⁴⁵ GAMP 5 (2008), *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*

Las actividades del proveedor generalmente incluyen: suministro del producto, producción de las especificaciones y especificaciones de prueba, soporte durante la configuración y prueba, documentación para el usuario, entrenamiento, soporte y actividades de mantenimiento.⁴⁶ Las actividades del ciclo de vida para un software categoría 4 se ilustran en la figura 11.

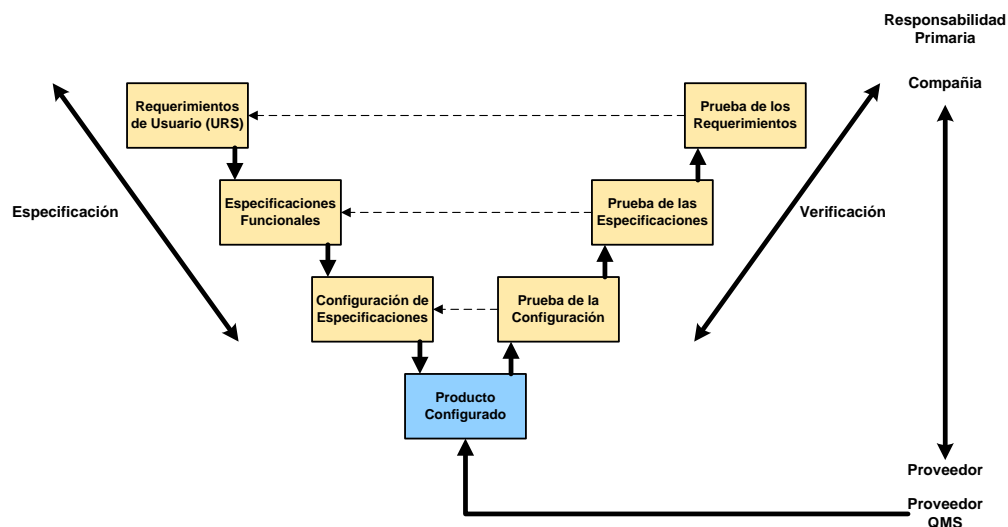


Figura 11
Actividades del ciclo de vida de un Software Categoría 4

○ *Software Categoría 5: Paquetes de Software por encargo*

Para el caso del software categoría 5, las fases del ciclo de vida consisten en 4 niveles de especificación y verificación. Al igual que con el software de categoría 4, el número de documentos requeridos para cubrir estos niveles dependen de la complejidad e impacto del sistema. Las pruebas generalmente cubren: la correcta instalación, funcionalidad y diseño, pruebas que demuestran la conveniencia del uso intencionado y una aceptación de acuerdo a los requerimientos; cualquier otra prueba como resultado de las evaluaciones de riesgo y de proveedores. La compañía debe decidir sobre los niveles de especificación y verificación requeridos, las actividades y documentos del proyecto. Ya

⁴⁶ GAMP 5 (2008), *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*

que el sistema es nuevo, serán realizadas rigurosas pruebas tanto en el diseño como en niveles funcionales.

Generalmente, las actividades del proveedor incluyen la producción de especificaciones y especificaciones de prueba, desarrollo del nuevo software, prueba, documentación para el usuario, entrenamiento, soporte y actividades de mantenimiento. Las actividades del ciclo de vida para un software categoría 5 se ilustran en la figura 12.

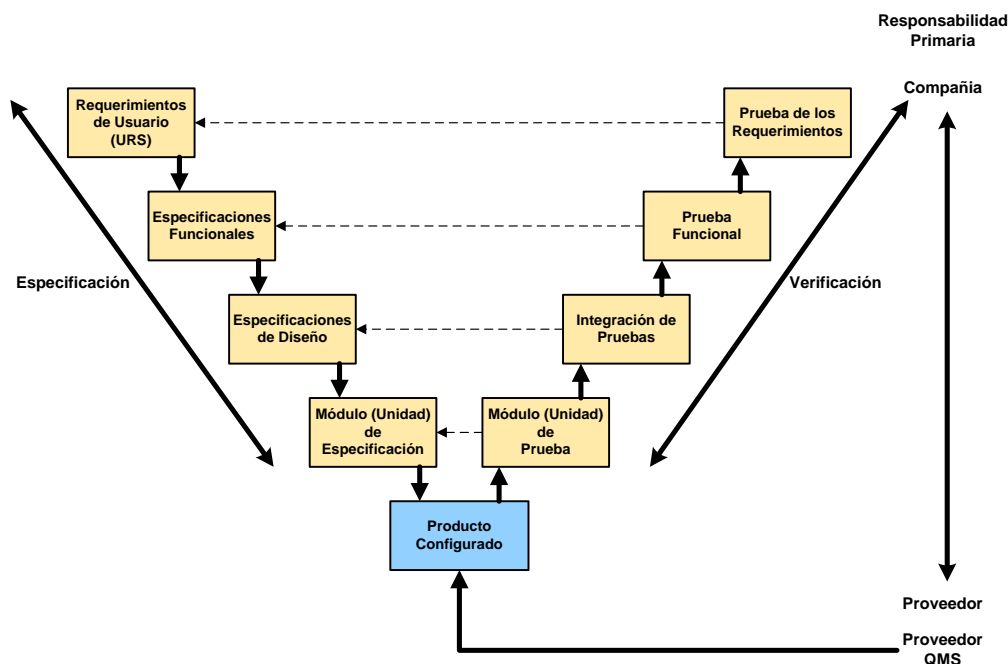


Figura 12
Actividades del ciclo de vida de un Software Categoría 4

Las fases que componen el ciclo de vida deben ser bien definidas con los criterios de entrada y salida, para que cada fase y procedimiento de la verificación aseguren una terminación controlada de la fase que la constituye. La figura 13 muestra las fases del ciclo de vida para llevar a cabo una validación, las actividades y documentos clave.

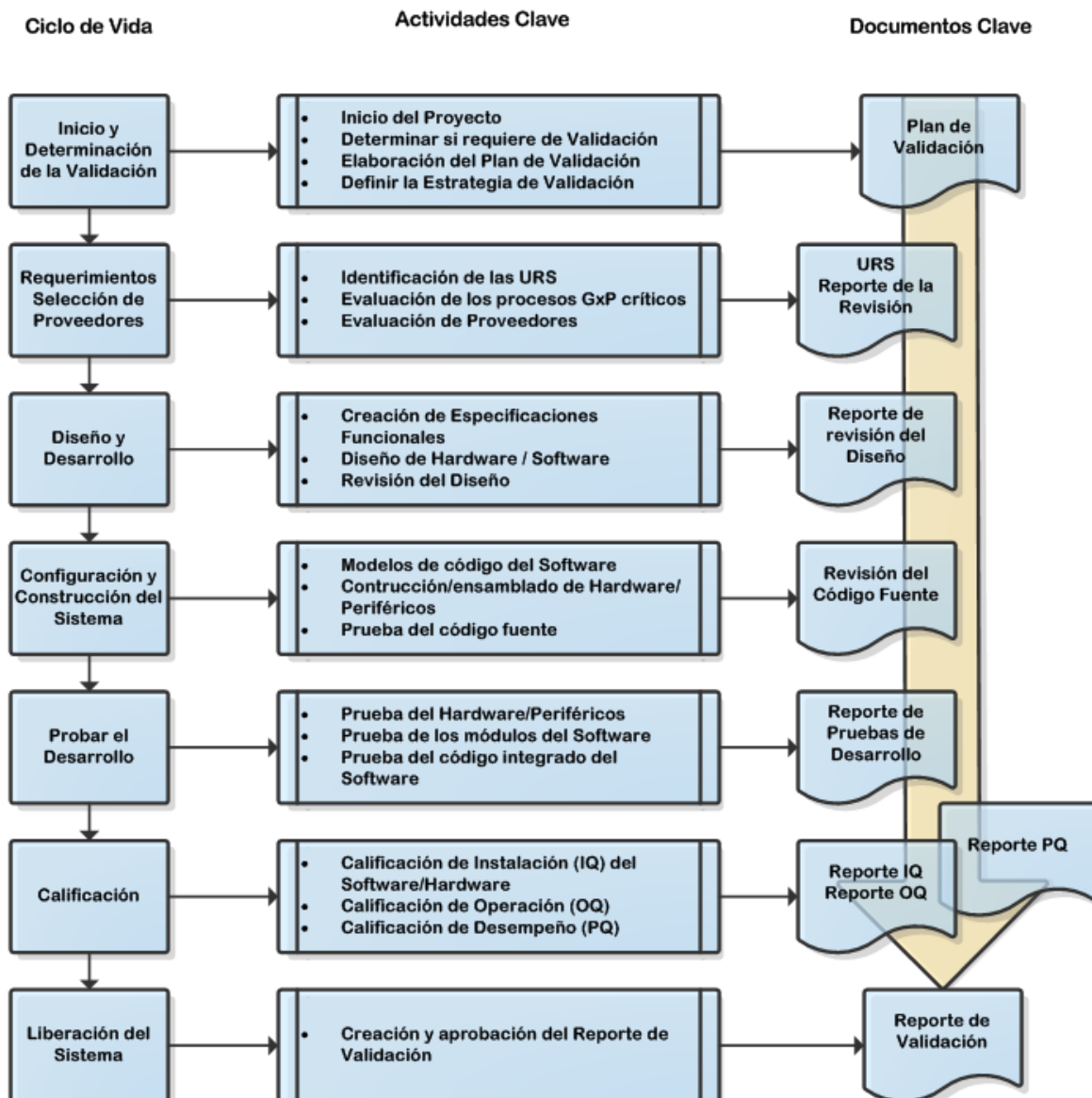


Figura 13
Actividades del ciclo de vida y documentos clave relacionados

5. Manejo de Riesgo

El manejo de riesgo es un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión del riesgo. Es un proceso reiterado empleado en el ciclo de vida de los sistemas computarizados desde el concepto hasta el retiro.⁴⁷

⁴⁷ GAMP 5 (2008), *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*

Para muchas organizaciones, la estructura para la toma de decisiones en la administración de riesgo debe ser definido para garantizar la coherencia en la aplicación en los sistemas y funciones del negocio.

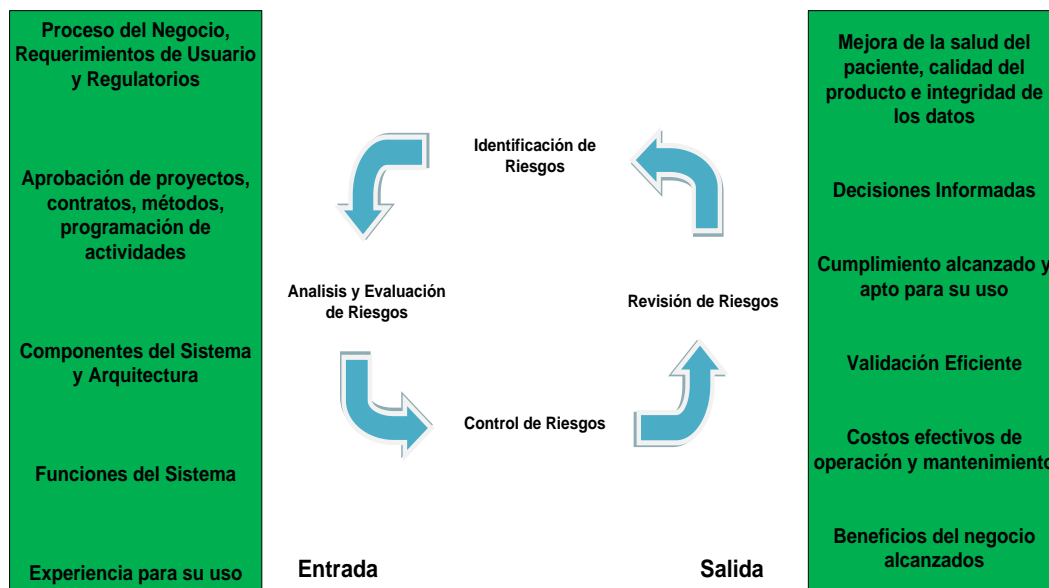


Figura 14

Áreas clave del manejo de riesgos y beneficios de su acercamiento

5.1. Determinación del Riesgo

La determinación del riesgo que plantean los sistemas computarizados requieren del entendimiento común y compartido del:

- Impacto de los sistemas computarizados en la salud del paciente, calidad del producto e integridad de los datos.
- Soporte en el proceso del negocio.
- Requerimientos de Usuario
- Requerimientos regulatorios
- Aprobación del proyecto (contratos, métodos, programación de actividades)
- Componentes del sistema y arquitectura
- Funciones del sistema

El manejo de Riesgos puede ser logrado por:

- Eliminación mediante el diseño
- Reducción a un nivel aceptable
- Una verificación que demuestre que los riesgos han sido manejados a un nivel aceptable.

Los riesgos que no pueden ser eliminados mediante la revisión del diseño, deben ser reducidos hasta un nivel aceptable mediante controles específicos o procedimientos. El uso de controles específicos es de ayuda para reducir la gravedad, disminuir la probabilidad o incrementar la detección.

Un enfoque sistemático se establece para verificar cual riesgo está asociado con el sistema y que ha sido manejado hasta un nivel aceptable. El alcance global de la verificación y el nivel de detalle de la documentación debe basarse en el riesgo de la seguridad del paciente, calidad del producto e integridad de los datos y tomar en cuenta la complejidad y novedad del sistema.⁴⁸

La información necesaria para realizar un análisis de riesgo debe estar disponible, y deben ser consideradas las diferentes fases del ciclo de vida.

5.2. Proceso de Manejo de Riesgo

La Guía ICH Q9 (*Quality Management Risk*) describe sistemáticamente el enfoque del manejo de riesgo de la calidad destinados a la aplicación general dentro de la industria farmacéutica. Definiendo dos principios en el manejo de riesgo:

- La evaluación del manejo de riesgo de la calidad basados en conocimientos científicos y la protección al paciente.
- El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso del manejo de riesgo debe estar en concordancia con el nivel del riesgo.

⁴⁸ GAMP 5 (2008), *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*

En el contexto de los sistemas computarizados, los conocimientos científicos están basados sobre especificaciones del sistema y procesos del negocio que serán soportados.

La Guía identifica algunos términos clave como:

- *Daño*. Deterioro de la salud, incluyendo los que se pueden producir por la pérdida de la calidad de los productos o disponibilidad.
- *Peligro*. Fuente potencial de daño
- *Riesgo*. La combinación de la probabilidad de ocurrencia de daño y la gravedad de ese daño.
- *Grave*. Una medida de las posibles consecuencias de un peligro.

La ICH Q9 describe 5 fases en el proceso de manejo del riesgo como parte integral de la obtención del cumplimiento del sistema (Figura 15):

- Realizar una evaluación inicial de riesgo y determinar la repercusión en el sistema.
- Identificar las funciones con impacto a la seguridad del paciente, calidad del producto e integridad de los datos.
- Realizar un manejo de riesgos funcionales e identificar controles.
- Implementar y verificar los controles apropiados.
- Revisión de los riesgos y monitoreo de controles.

La cual se desarrolla de la siguiente manera:

1. Realizar una evaluación inicial de riesgos y determinar la repercusión en el sistema.

Una evaluación inicial debe ser realizada basada en la comprensión del proceso y riesgo del negocio, requerimientos de usuario, requerimientos regulatorios, entre otros.

Los resultados de esta evaluación inicial incluyen la decisión si el sistema es GxP, además de la evaluación global de impacto del sistema.

Basado en esta evaluación de riesgo inicial y el impacto resultante del sistema, puede que no sea necesario llevar a cabo los pasos subsecuentes del proceso, debido a que el nivel de riesgo puede estar en un nivel aceptable.

2. *Identificar las funciones con impacto a la seguridad del paciente, calidad del producto e integridad de los datos.*

Las funciones que tienen impacto en la seguridad del paciente, calidad del producto e integridad de los datos deben ser identificados, basándose en la información recopilada durante la fase 1, refiriendo las especificaciones relevantes, y tomando en cuenta el enfoque del proyecto, la arquitectura del sistema y la clasificación en categorías de los componentes del sistema.

3. *Realizar un manejo de riesgos funcionales e identificar controles.*

Las funciones identificadas durante la fase 2 deben ser evaluadas tomando en cuenta los posibles peligros, y la manera en que daños potenciales que se derivan de estos riesgos pueden ser controlados.

La decisión en cuanto a si para llevar a cabo una evaluación detallada de las funciones específicas debe tratarse caso por caso y los criterios pueden variar ampliamente. Los criterios pueden incluir:

- Si es crítico en el proceso de soporte
- Impacto específico de la función en el proceso
- Naturaleza del sistema (ej. si es complejo o novedoso)

Identificar los controles apropiados, basados en la evaluación. Un rango de opciones estará disponible para proveer los controles

requeridos dependiendo del riesgo identificado. Estos incluyen, pero no están limitados a:

- Modificación del diseño del proceso
- Modificación del diseño del sistema
- Aplicación de procedimientos externos
- Incremento del detalle y especificaciones
- Incremento en el número y nivel de detalle y revisión del diseño
- Incremento del tamaño o exigencia de las actividades de verificación

4. Implementar y verificar los controles apropiados.

Los controles identificados en la fase 3 deben ser implementados y verificados para garantizar que han sido implementados con éxito. Los controles deben corresponder a los riesgos identificados.

La actividad de verificación debe demostrar que los controles son efectivos en la reducción de riesgos.

5. Revisión de los riesgos y monitoreo de controles.

Durante las revisiones periódicas de los sistemas, se debe verificar que controles siguen siendo eficaces y las medidas correctivas que deben ser adoptadas en caso de encontrarse deficiencias. Se debe considerar:

- Riesgos no reconocidos anteriormente y que estén presentes
- Riesgos identificados anteriormente y que ahora no aplican
- Riesgo asociado estimado con un riesgo que ya no es aceptable
- Que la evaluación original ha sido invalidada (ej. Cambios en la regulación o cambio del sistema).

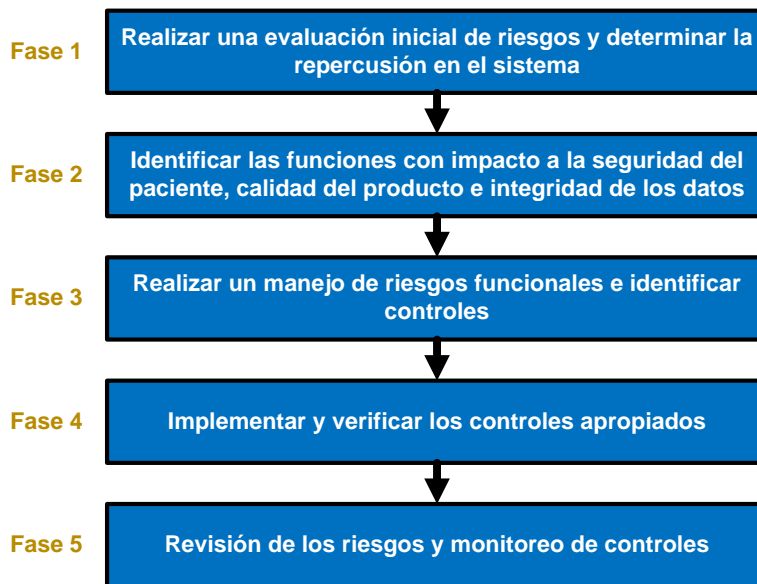


Figura 15
Proceso de Manejo de Riesgo de la Calidad

5.3. Evaluación de Riesgo

Cada uno de los peligros identificados para una función se evalúa en dos fases:

1. Riesgo de impacto en la seguridad del paciente, calidad del producto e integridad de los datos que es representada gráficamente en función de la probabilidad de que se produzca un fallo, lo que le otorga una clase de riesgo.
2. La clase de riesgo se representa gráficamente en función de la probabilidad de que la falla sea detectada antes de que se produzca un daño, dando una clasificación de prioridades de riesgo.⁴⁹

Las prioridades de riesgo sirven de apoyo para enfocar la atención en las áreas donde la compañía está más expuesta a daños. Estas deberían ser consideradas con relación a la tolerancia al riesgo.

⁴⁹ GAMP 5 (2008), *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*

Una aplicación exitosa de este método depende de la capacidad de llegar a un acuerdo sobre el significado de Alto, Medio y Bajo para cada segmento de la evaluación. Estos deben ser considerados específicamente dentro del contexto del sistema en cada proyecto.

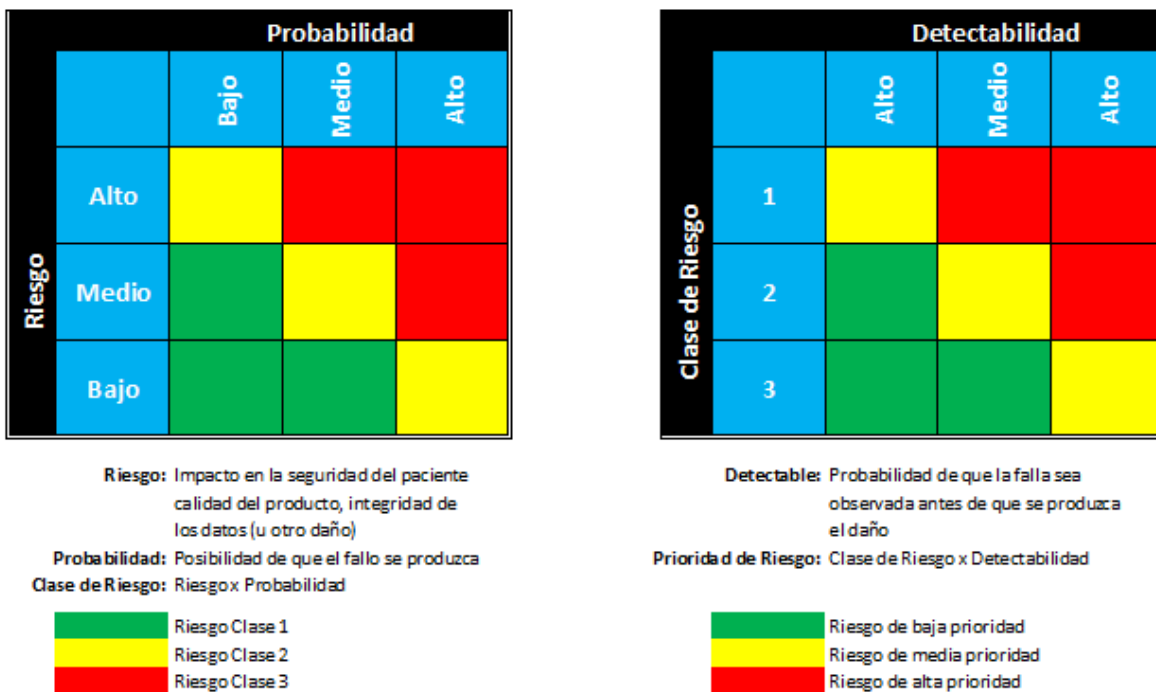


Figura 16 Evaluación de Riesgo⁵⁰

6. Proyecto de Validación

6.1. Alcance del proyecto y determinación de la Validación

Proporciona un resumen ejecutivo justificando el propósito y las ventajas del sistema computarizado propuesto. Los riesgos particulares de la administración del proyecto serán identificados generalmente en esta etapa para poder asegurar el éxito del proyecto.

Los esquemas generales son producidos como parte del proyecto. El esquema mostrado no deberá ser específico para productos de hardware y

⁵⁰ GAMP 5 (2008), *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*

software, sino que debe proporcionar información suficiente para preparar los documentos necesarios para la validación.

El alcance del proyecto solo será durante el desarrollo del mismo, en tanto que los esquemas generales, forman parte de la descripción del sistema y deberá ser mantenido durante la vida operacional del mismo.

En cada uno de los sistemas computarizados se deberá determinar de manera anticipada si se requieren validar o no. Este tipo de determinaciones se deberán realizar periódicamente para cumplir con los cambios en las diversas regulaciones farmacéuticas, poniendo al día al sistema.

Algunas empresas farmacéuticas incluyen la determinación de la validación dentro del plan de validación (*Validation Plan*). La ventaja de tener un documento independiente del otro es que se puede emplear para justificar el porqué algunos sistemas computarizados no se requieren validar.

Durante las auditorías se puede presentar un certificado de validación para demostrar que el sistema se ha validado, sin ahondar en detalles.

6.2. Plan Maestro de Validación

El Plan de validación (*Validation Plan*) es el documento que adapta la filosofía de una industria o empresa, las intenciones y los enfoques empleados para establecer un desempeño en un proyecto específico.

Incluye el registro de estándares, métodos y personal involucrado para asegurar la calidad mediante el desarrollo del sistema y durante su ciclo de vida, establecer la adecuación de los resultados del sistema computarizado. El Plan maestro de Validación (*Validation Master Plan*) se emplea comúnmente para proyectos grandes o validaciones múltiples de sistemas. La planeación de la

validación se debe iniciar lo antes posible, siendo revisada y actualizada a través de las fases posteriores del proyecto.⁵¹

El tamaño del plan debe ser proporcional a la complejidad del proyecto. Cualquier incorporación o eliminación de la documentación para adaptarse a la magnitud y complejidad de un sistema debe ser definida en el plan de validación. La revisión y aprobación debe ser definida dentro de los procedimientos a los que se hace referencia o específicamente dentro del mismo.

En dicho documento se deberá indicar quién es responsable de realizar las diversas actividades durante el desarrollo de la validación. Identificar que sistemas están sujetos a la validación, definir su naturaleza, el grado de inspección y los ensayos previstos en cada sistema, además de una revisión de los protocolos que deberán seguirse para realizar la misma.⁵²

La información contenida en las especificaciones de requerimientos de usuario se usa de manera frecuente para determinar el enfoque básico de la validación que se debe adoptar para los distintos proyectos.

Los planes de Validación deberán de contar con las siguientes características:

- Estructura de la organización del proyecto de cómputo.
- Individuos y/o departamentos responsables.
- Disponibilidad de Recursos.
- Análisis de riesgo.
- Restricciones de Tiempo (el que durará la validación).
- Ciclo de vida del sistema (SLC) y metodología a seguir.
- Entrega de documentos.
- Criterios de aceptación general.
- Desarrollo de un calendario y cronograma.
- Proceso de liberación del sistema.
- Ejemplo de un formato para la documentación.

⁵¹ Wintage, Guy.; et al (2004), *Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies*

⁵² Lopez, Orlando (2006), *Computer Systems Validation*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology

Durante las inspecciones regulatorias, el Plan de Validación se puede presentar mediante un informe de validación o un resumen de la validación para demostrar que se ha validado un sistema computarizado en particular. Este documento provee de detalles adicionales al documento para determinar la validación y al certificado de validación, pero sin apartarse del apoyo a la evidencia de validación. Si el sistema es relativamente pequeño el plan de validación para el sistema se puede incorporar dentro del Plan de Validación.⁵³

6.3. Plan del Proyecto

Se basa en la calendarización del trabajo. Las etapas del ciclo de vida del proyecto se deben especificar con la documentación del mismo, para ello los diagramas de Gantt son importantes, definiendo responsabilidades y calendarización a través del tiempo, siendo usadas a menudo como herramientas administrativas para supervisar el progreso del proyecto, los puntos significantes y las rutas críticas.

Las fases del proyecto pueden sobreponerse siempre y cuando los principios de validación no se vean expuestos. Los puntos significantes del proyecto se incluyen generalmente en el plan de validación comprometiéndose a la ejecución del proyecto previsto y para detener el proyecto cuando éste se convierta en un documento regulatorio. Los Planes de Calidad se establecen para definir los procedimientos, la documentación, los papeles y las responsabilidades que de forma colectiva aseguran la calidad del sistema computarizado.

⁵³ Wintage, Guy.; et al (2004), *Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies*

7. Planeación

7.1. Requerimientos de Usuario

Las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (*User Requirement Specifications*) o URS describen los requisitos de funcionalidad de los usuarios, el nivel de interacción del usuario, la interfase con otros sistemas y equipos, el ambiente de operación y sus limitaciones.

Los requerimientos regulatorios específicos deben incluirse, como por ejemplo los requisitos relativos al uso de los registros y firmas electrónicas. La documentación relacionada con las URS debe:

- Permitir que el desarrollador entienda las exigencias de los usuarios.
- Definir claramente las limitaciones del diseño.
- Proporcionar suficientes detalles para facilitar las pruebas de aceptación.
- Apoyar la operación y mantenimiento del sistema computarizado.
- Anticipar y facilitar el retiro del sistema

Se debe tener especial atención en los requerimientos de usuario, no en los métodos de implementación. Estos, deben ser definidos de forma tal que los requerimientos individuales puedan ser identificados (con criterios de aceptación) para la trazabilidad a través del desarrollo y la ejecución de pruebas.

El análisis de las URS es necesaria para identificar la funcionalidad GxP, los procesos y/o componentes implementados en el sistema computarizado. Estos aspectos del sistema computarizados deben ser el foco de atención durante la validación, especialmente durante la revisión del diseño y la calificación del usuario.

El aseguramiento de las regulaciones GxP pueden ser retenidas hasta que se cuente con las Especificaciones Funcionales. A menudo es útil mostrar un

diagrama con los puntos críticos en el proceso, los sistemas computarizados que brindan apoyo en esos puntos críticos y la forma en que lo realizan.

7.2. Selección de Proveedores

La experiencia de los proveedores que desarrollen el software es necesaria para determinar el nivel de aseguramiento que pueden ofrecer los sistemas contratados, servicios y/o requerimientos de la industria farmacéutica. Estos requerimientos incluyen el cumplimiento regulatorio. Sin importar el origen, los sistemas computarizados y el software deben:

- Ser desarrollados de acuerdo a como fueron definidos en un inicio, documentando su alcance en el ciclo de vida, de tal forma que garanticen la integridad de su estructura, facilitando su comprobación y mantenimiento.
- Ser sometidos a las pruebas adecuadas, siendo liberados acorde a los procedimientos aprobados.
- Ser mantenidos bajo la configuración (si es en forma de ficheros múltiples del código fuente) y el control de cambios del proyecto necesario para introducir cualquier actualización por parte del proveedor ante cualquier deficiencia detectada.⁵⁴

Cabe señalar que regularmente los mismos proveedores realizan revisiones internas. Las revisiones para el software tipo COTS (conocidos en la GAMP 5 como Software Categoría 3: Paquetes estándar de Software) generalmente no son necesarias debido a que este software es sometido a pruebas antes de salir al mercado. El desempeño histórico de un proveedor con una empresa farmacéutica o relacionada con el cuidado de la salud puede ser empleado para determinar si es apropiada una revisión.

La revisión de proveedores debe ser una actividad común dentro del proyecto. Más de una revisión puede ser necesaria para un sistema donde se emplean varios proveedores o subcontratistas. El plan de validación documentará

⁵⁴ Wintage, Guy.; et al (2004), *Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies*

cuales proveedores requieren o no una revisión y cuándo es que esta revisión tiene lugar, en la tabla 2 se muestran las categorías de software y el enfoque de validación que deberá llevar cada uno.

Tabla 2 Categorías de Software (Basadas en GAMP 5)		
Categoría	Tipo de Software	Enfoque de Validación
1	Sistemas Operativos	Registro de la versión (incluidos los Service Pack). Los Sistemas Operativos se probarán indirectamente mediante el uso diario.
3	Paquetes Estándar	Registro de la versión y cualquier ambiente de configuración. Verificar el funcionamiento contra los requerimientos de usuario. Se recomienda revisar al proveedor para aplicaciones críticas y complejas.
4	Paquetes Configurables	Registro de la versión, cualquier parámetro de configuración, cualquier ambiente de configuración. Se recomienda verificar la operación en contra de los requerimientos de usuario. Generalmente se realiza una revisión para las aplicaciones críticas y complejas.
5	Paquetes Encargo	por Determinar la capacidad del desarrollador del software (revisión) y validar el sistema computarizado por completo.

8. Diseño y Desarrollo

8.1. Descripción del Sistema

Es un documento (claro, conciso, exacto y completo) que describe el propósito y función del sistema. Las descripciones del sistema no son necesarias para los sistemas menos complejos, donde solo existen URS o un documento de Especificaciones Funcionales.

La descripción del sistema es un documento útil para presentarlo durante las inspecciones, éste debe estar escrito en un lenguaje no técnico, y debe incluir:

- Un diagrama indicando la posición física del hardware
- Cualquier interfase manual o automática
- Funciones clave indicando entradas o salidas y procesamiento de datos.

Esta información deberá estar contenida junto con el Plan de Validación.

8.2. Especificaciones Funcionales

Describe la funcionalidad del sistema que deberá ser seleccionada o desarrollada satisfaciendo los requerimientos de usuario. Este documento contiene las especificaciones contra las cuales, la operación del sistema será probada y mantenida. Se debe hacer referencia a los productos de software y hardware.

El contenido de las Especificaciones Funcionales (*Functional Specifications*) debe de hacer referencia a las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (URS) para demostrar que se encuentran cubiertas. Las Especificaciones Funcionales no deben ser aprobadas hasta que sean aprobadas las URS correspondientes. Después de que se han liberado las Especificaciones Funcionales, el aseguramiento GxP puede ser actualizado si ha sido preparado en conjunto con las URS.

8.3. Especificaciones de Diseño

Las especificaciones de diseño (*Design Specifications*) son los requisitos del sistema que se le asignan al diseño del software. Definen el hardware y/o software del sistema a detalle permitiendo su construcción. Las consideraciones del diseño incluyen entradas, salidas, manejo de errores, mensajes de alarma, límites, interfase, estructura de los datos valores por default, algoritmos, cálculos y limitaciones del diseño.⁵⁵ Durante el diseño técnico se describe como cada especificación descrita en las especificaciones del sistema a entregar debe ser puesta a prueba. El diseño deberá tener una metodología desarrollada y controles de procesamiento específicos como lo siguientes⁵⁶ :

- Arquitectura del Hardware y Software.
- Estructura de los datos.

⁵⁵ Wintage, Guy.; et al (2004), **Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies.**

⁵⁶ Lopez, Orlando (2006), **Computer Systems Validation**, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology

- Flujo de información.
- Interfases.
- Integrar el diseño junto con el desarrollador.
- Realizar la revisión del diseño. Comprobando si los riesgos previamente identificados fueron solucionados con la solución presentada en el diseño.
- Controles técnicos descritos en el 21CFR11.
- Aprobación de las especificaciones de diseño.
- Revisión del análisis de Riesgo.

Los sistemas más grandes tendrán beneficios de un diseño arquitectónico separado para poder explicar la estructura del sistema y por ende para ayudar a ligar las Especificaciones Funcionales al diseño del Hardware y Software. Para sistemas pequeños y simples esta información se incluye en las Especificaciones Funcionales. La arquitectura del sistema será requerida para la revisión del diseño.

En las Especificaciones de Diseño se puede hacer uso de la documentación que proporciona el proveedor. La información sobre el diseño será utilizada para apoyar la instalación, la puesta en marcha del sistema y la prueba.

Las Especificaciones de Diseño necesitan hacer referencia cruzada con las secciones de las Especificaciones Funcionales, por lo tanto, éstas no deben ser aprobadas antes que las Especificaciones Funcionales. La información detallada del diseño puede ser incluida dentro de las Especificaciones Funcionales, en este caso puede ser llamada una especificación del diseño funcional.⁵⁷

8.4. Definición de Datos

Es necesario definir las estructuras de los datos y su contenido. Los datos actuales que serán cargados en tablas, archivos y bases de datos deben hacer referencia a sus fuentes. Por ello es indispensable que los datos incluyan:

⁵⁷ Wintage, Guy.; et al (2004), *Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies.*

- Cumplimiento con registros y firmas electrónicas (*Electronic Records and Electronic Signatures - ERES*).
- Comprobación de que la entrada de datos es válida.
- Asegurar que los datos introducidos o modificados sean realizados por personal autorizado.
- Que los datos GxP sean verificados independientemente.

La definición de los datos puede estar sustentada en un documento o documentos separados, o bien incorporado en las Especificaciones Funcionales o en las Especificaciones de Diseño. Es necesario tener aprobada la definición de los datos previo a la introducción o carga de los mismos.

8.5. Manuales de Operación

Los manuales de operación deben ser revisados, porque son la base para los procedimientos de uso del equipo y para la calificación del sistema. Los manuales deben de mantenerse actualizados junto con los procesos a los cuales se relacionan, haciendo referencia a los modelos específicos del Hardware y a la versión del Software con la que se está suministrando el equipo.

8.6. Revisión de Diseño (Calificación de Diseño)

La revisión del diseño se realiza para garantizar que todos los requerimientos, funcionales y de diseño, manuales y diagramas han sido elaborados y actualizados en forma adecuada para las pruebas. Las revisiones de diseño para sistemas nuevos o existentes, son referidas a menudo como Calificación de Diseño (*Design Calibration - DS*).

La documentación deberá contar con las siguientes características:

- *Ser clara y concisa.* La documentación se debe entender fácilmente.
- *Completa.* La Matriz de Trazabilidad (*Traceability Matrix*) debe de ser desarrollada para confirmar que los aspectos relevantes de las URS han sido plasmados en las Especificaciones Funcionales y de Diseño.

- *Actual.* Es necesario verificar que la documentación sea actual y que han sido aplicados los controles de cambio requeridos.
- *Comprobable.* Los criterios de aceptación para las diversas pruebas deben ser específicas, medibles, realistas y detectables en las Especificaciones Funcionales y las Especificaciones de Diseño
- *Apropiado para un fin.* Se debe realizar un análisis de riesgo para identificar los problemas potenciales relacionados con la operación del sistema, cómo son y cómo serán manejadas.
- *Uso de Registros/Firmas Electrónicas.* Es necesario confirmar si el software entra en el alcance de la regulación de Registros y Firmas Electrónicas. La revisión del diseño proporciona un mecanismo de retroalimentación en la fase de diseño y desarrollo para perfeccionar o refinar el diseño del sistema antes de iniciar la construcción del sistema. La revisión se puede emplear para adelantar algunos puntos a revisar durante la Calificación.⁵⁸

9. Comprobación del Desarrollo

9.1. Matriz de Trazabilidad (TM)

La Matriz de Trazabilidad (*Traceability Matrix*) es una herramienta que relaciona los Requerimientos de Usuario (URS), con las Especificaciones Funcionales (FS), generalmente son creadas inmediatamente después o en paralelo con las FS. La Matriz de Trazabilidad ofrece un método de rastreo de los URS a través del diseño, del desarrollo y de las fases de calificación. Proporciona la garantía de que todos los requisitos del sistema han sido concluidos en el diseño y probados para verificar su correcto funcionamiento. La Matriz de Trazabilidad puede ayudar a mejorar:

- El alcance de las pruebas.
- Las evaluaciones de impacto ante un cambio
- Soporte durante la evaluación

⁵⁸ Wintage, Guy.; et al (2004), *Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies.*

9.2. Módulo de prueba/Integración de pruebas del Sistema

El módulo de prueba se centra en la verificación de la unidad más pequeña del Software, haciendo uso del diseño del software, especificaciones, rutas y operaciones de entrada de datos. Los límites internos necesitan ser comprobados, todas estas pruebas están destinadas a mostrar los errores dentro del módulo de prueba.

La integración de pruebas es una técnica sistemática empleada para construir un sistema mientras se conducen ensayos para revelar errores asociados con la interfase. El problema es que cuando se descubren los errores, es difícil identificar la causa y por ende especificar la acción correctiva, por ello cuando se efectúan correcciones en estas condiciones, cabe la posibilidad de introducir nuevos errores. Tal prueba fuera de control puede ser peligrosa para la calidad del producto.

El sistema debe ser probado como subsistemas, de esta forma los errores son más fáciles de aislar y de corregir. La prueba del sistema debe incluir:

- Operación del sistema, incluido el modo de fallos
- Secuencias de procesamiento
- Entradas/salidas
- Fórmulas, cálculos y algoritmos
- Condiciones, mensajes y solución de errores.
- Condiciones e intervalos de alarma
- Prueba del código fuente

10. Configuración y Construcción del Sistema

10.1. Aplicaciones (Software)

Las aplicaciones empleadas incluyen todo el software requerido para poner en ejecución a un sistema computarizado. Un inventario del software de uso se debe detallar como parte de las Especificaciones Funcionales, de la arquitectura

del sistema, o del diseño del software, para poder comprobar su instalación como parte de la Calificación de Instalación (IQ).

Los lanzamientos iniciales y subsecuentes del software deben ser usados solamente después de haber sido probados durante un periodo de tiempo. Se recomienda que el software no podrá ser utilizado hasta que haya sido comercializado durante al menos 6 meses. Aquellos productos lanzados por el proveedor que tienen pendientes una evaluación final (la llamada versión beta del software) no deben ser utilizados.

10.2. Revisión del Código Fuente

La revisión del código fuente se debe realizar en un Software, si no existe evidencia de que el proveedor haya revisado el código fuente, asegurando la calidad del producto y sujeto a una revisión durante el desarrollo como parte del ciclo de vida. La decisión y justificación para no realizar una revisión debe ser documentada dentro del plan de validación.

La revisión del código fuente proporciona confianza en la operación del sistema, teniendo como objetivos:

- Verificar una buena programación, cumplimiento con la documentación y revisión de los estándares de programación.
- Determinar el nivel de aseguramiento, mediante el cual el código satisface las especificaciones de diseño, entradas/salidas, fórmulas, algoritmos, mensajes y alarmas.
- Para detectar posibles errores en la codificación
- Para identificar códigos muertos
- Comprobar que las opciones previamente inhabilitadas, puedan ser habilitadas accidentalmente.

11. Calificación del Sistema

11.1. Calificación de Instalación (IQ)

La calificación de instalación (*Installation Qualification -IQ-*) hace un registro de los controles para demostrar que la instalación se ha completado de acuerdo con las especificaciones del sistema, conteniendo:

- Registro de Inventarios (hardware, software, datos, manuales de operación y procedimientos normalizados de operación (PNOs).
- Verificación de los ambientes de operación (ej. suministro de energía, inclusión remota de archivos (*Remote File Inclusion -RFI-*), humedad relativa, temperatura) dependiendo del sistema.
- Diagnóstico de instalación y ejecución del software (*software launch*)

Cabe señalar que los límites del sistema, y por ende el alcance de la Calificación de Instalación (IQ) deben definirse en el Plan de Validación. Se puede hacer uso de la Matriz de Trazabilidad (*Traceability Matrix*) para hacer referencia cruzada con la Calificación de Instalación.

11.2. Calificación de Operación (OQ)

Las pruebas realizadas durante la Calificación de Operación (*Operation Qualification -OQ-*) deben ser diseñadas para demostrar que el sistema computarizado instalado funciona según lo especificado bajo condiciones de operación normales y, cuando sea apropiado bajo condiciones de trabajo reales. No es necesario llevar a cabo pruebas destructivas.

La Calificación de Operación (OQ) solo se llevará a cabo después de haber concluido de forma satisfactoria la Calificación de Instalación (IQ). El alcance de la Calificación de Operación debe ser definido en el Plan de Validación. La calificación debe cubrir:

- La confirmación de funcionalidad por parte del usuario
- Audit Trails de los registros electrónicos
- Uso de firmas electrónicas
- Verificación de la operación y mantenimiento de los PNOs
- Verificación de los planes de continuidad del sistema

En el protocolo se deben definir y ordenar las pruebas individuales mediante las especificaciones de prueba, estas deben ser diseñadas por el proveedor, expertos en evaluaciones GxP, y aquellos que llevaron a cabo las revisiones del diseño del sistema. La Matriz de Trazabilidad se puede emplear para hacer referencia cruzada con la calificación, identificando de forma específica las funciones GxP mediante una evaluación.

11.3. Calificación de Desempeño (PQ)

Las pruebas de la Calificación de Desempeño (*Performance Qualification - PQ*-) deben ser diseñadas para demostrar que el sistema instalado funcione de manera consistente y reproducible. Cabe señalar que el sistema no puede ser liberado hasta haber concluido la calificación con éxito.

La Calificación de Desempeño debe ser llevada a cabo solo después de que se haya concluido la Calificación de Operación. Al igual que la Calificación de Instalación y la Calificación de Operación, el alcance de la Calificación de Desempeño debe ser definida en el Plan de Validación, haciendo necesario:

- Verificar que los registros sean consistentes (ej. Registros de lotes, variantes de etiquetados)
- Verificar que la funcionalidad crítica es reproducible (ej. hacer frente a variaciones del entorno operativo, demostrando la integridad y exactitud de los datos, administrando la disponibilidad, fiabilidad y probabilidad de fracaso sobre la demanda)

Los métodos de trabajo paralelo se crean para complementar la Calificación de Desempeño en caso de que la validación falle o se produzca un fallo catastrófico. Debe desarrollarse una estrategia de apoyo incluyendo la participación manual de métodos de trabajo o cambiar a otro sistema validado, o una combinación híbrida de ambos. Mantener la integridad de los datos es el objetivo y es probable que se haga uso de los actuales planes de continuidad en el negocio. Las especificaciones de prueba de la Calificación de Desempeño deben definir cualquier pedido entre las pruebas individuales. La Matriz de Trazabilidad se actualizará con la Calificación de Desempeño con referencias cruzadas.⁵⁹

11.4. Prerrequisitos de Operación y Mantenimiento

Es necesario garantizar que el funcionamiento y mantenimiento del sistema computarizado estén ya establecidos, y que hayan sido documentados los planes que se han elaborado para garantizar que están en vigor en el momento en que el sistema sea autorizado para su uso.

- *Monitoreo de Desempeño*

Es necesario contar con PNOs para la captura y análisis de datos de rendimiento, los cuales deben ser aprobados antes de la captura de datos. El análisis estadístico deberá realizarse bajo la supervisión de un profesional en estadística para que los resultados se utilicen para apoyar las decisiones GxP. La supervisión de la ejecución podría estar vinculada a un mantenimiento preventivo.

- *Reparaciones y Mantenimiento Preventivo*

El plan de validación puede cubrir las necesidades de mantenimiento para el sistema planeado, en cuyo caso debe ser verificada por la Calificación de Instalación (IQ) y de Operación (OQ). En caso de que este no sea el caso, las siguientes áreas se abordarán en el marco del Informe de Validación:

- El uso de repuestos recomendados
- Frecuencia de rutina de Pruebas y Calibración

⁵⁹ Wintage, Guy.; et al (2004), *Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies.*

El PNO debe abarcar las actividades de mantenimiento, las cuales deben ser aprobadas antes de que el sistema se utilice.

- *Actualizaciones y parches*
Los PNOs para las actualizaciones, y parches deben ser aprobados antes de que estos cambios se efectúen en el sistema.
- *Mantenimiento de Datos*
Los PNOs apoyar la administración y el control de la integridad de los datos deben ser aprobados antes de que el sistema se utilice. Procedimientos incluirán un control de cambios.
- *Copias de Seguridad y Recuperación de Datos*
Los PNOs apoyar la administración y el control de la integridad de los datos deben ser aprobados antes de que el sistema se utilice. Los procedimientos incluirán un control de cambios.
- *Archivo y Recuperación de Datos*
La retención y recuperación de software, datos, documentación y registros electrónicos deben ser especificadas, probadas y aprobadas en el PNO antes de que se desee usar el sistema.
- *Planificación de la Continuidad*
Los procedimientos de Planificación de la Continuidad y el apoyo a los planes de continuidad del negocio (planes de recuperación de desastres y planes de contingencia) se deben especificar, probar y aprobar antes de que se desee hacer uso del sistema.
Los Planes de Continuidad del Negocio generalmente deben estar preparados para un negocio o una zona de operaciones en lugar un plan individual para los distintos sistemas de cómputo. Es probable que la única manera de verificar el plan ir a través de una variedad de escenarios de desastre. Los escenarios deberán incluir fallas catastróficas del hardware y software, incendios, inundaciones o rayos. Medios alternativos de operación deben estar disponibles en caso de fallo crítico de datos si es necesario a corto plazo (por ejemplo, en el caso de recalls de un fármaco).

- *Administración de Seguridad*
Los PNOs para la administración de seguridad (incluyendo el añadir y eliminar usuarios autorizados, el virus de la gestión, y las medidas de seguridad física) se debe especificar, probar y aprobar antes de que el sistema esté listo para su uso.
- *Contratos y Acuerdos de Servicio*
Los contratos comerciales y acuerdos de servicio y apoyo para el funcionamiento de los sistemas deben establecerse antes de su uso.
- *Procedimientos de Usuario*
Los procedimientos para operar y mantener los sistemas computarizados deben ser especificados, aprobados, y, cuando sea posible, antes de usar los sistemas estarán aprobados para su uso. Los proyectos deben tratar de utilizar y, por tanto, dentro de los procedimientos de prueba de usuario las actividades de calificación. Este enfoque ofrece la oportunidad de que los usuarios finales ayuden a realizar pruebas en conjunto con el personal encargado de la calificación. Esto puede ser a menudo coordinado como un ejercicio de entrenamiento. Los Procedimientos de usuario pueden ser refinados por los usuarios finales en la preparación para la liberación del sistema.
- *Disponibilidad del Software y Documentación de Referencia*
El software y la documentación desarrollada relevante deben estar disponibles cuando se realice una auditoría. Los acuerdos de acceso al software deben establecerse. La matriz de trazabilidad se empleará para vincular las actividades de operación y mantenimiento.

11.5. Reporte de Validación

Un Reporte de Validación debe estar preparado para la conclusión de las actividades prescritas en el Plan de Validación. En caso de que existan desviaciones de la validación del Plan o incidentes no resueltos, estos deben ser documentados y justificados. En caso de que las cuestiones no resueltas sigan siendo críticas, el sistema no se puede considerar validado o adecuarse a los fines.

El Reporte de Validación de un sistema no debe ser aprobado hasta que todos los documentos pertinentes se definan en el marco de su plan de validación y se hayan aprobado. La aprobación del Reporte de validación marca la finalización del proceso de validación. El informe de validación, por lo tanto, debe incluir una confirmación de los sistemas computarizados están validados y aptos para el propósito.

Algunos productos farmacéuticos y cuidado de la salud prepararán lo que se denomina un resumen de validación. Este es realmente el Reporte de validación que se ha descrito anteriormente, pero con poco detalle. El concepto de validación de un Informe de Síntesis se puede tomar como un paso más en la forma de un certificado de validación. Este se limita a afirmar que es un sistema validado, y especifica una fecha de revisión para el mismo. Mientras que un certificado de validación podría ser presentado a un inspector de reglamentación como una prueba de validación, esto probablemente sólo como símbolo, el inspector debe solicitar información más detallada. El esfuerzo para producir y mantener los certificados de validación debe ser calculado cuidadosamente.

12. Liberación del Sistema

12.1. Capacitación

El personal que lleve a cabo el proyecto deberá estar capacitado. Los usuarios deberán recibir la capacitación antes de emplear el sistema. La capacitación debe realizarse de forma oportuna, para ello se debe de desarrollar un plan de capacitación, en donde se mostrarán los elementos relevantes del sistema, haciendo hincapié sobre el funcionamiento, uso y manejo del mismo. Entre los requisitos de la capacitación, se encuentran los exámenes periódicos sobre el funcionamiento, uso y manejo del sistema.

12.2. Administración de Documentación

La documentación y los registros deben ser revisados previamente a su aprobación y mantenidos mediante controles de cambio. Correcciones a la documentación y registros no deben ocultar el contenido original. Todas las modificaciones deben estar firmadas y fechadas. Los documentos adjuntos y los registros deben ser especificados como tales.

Los datos crudos (datos experimentales) deberán ser adjuntados a los documentos, los cuales deben estar claramente detallados, firmados y fechados.

12.3. Administración de Cambios

Se deben establecer controles de cambios para el software, hardware, datos y documentación. Los controles de cambio son empleados después de la liberación del sistema. Cualquier modificación en el sistema debe ser justificada y gestionada ante el responsable de administración de cambios.

12.4. Administración de la Configuración

Deberá de establecerse un sistema para documentar y controlar las versiones del software y hardware, a través del desarrollo, ensayo y uso del sistema. La administración de la configuración necesita vincular las diferentes versiones del software y hardware en particular los datos y versiones de los documentos. Los cambios del software, hardware, datos y documentación pueden ser independientes.

12.5. Administración de Desviaciones

Los detalles de las desviaciones en el proyecto deben registrarse mediante la descripción de las circunstancias en la que se observó la desviación y el nombre del personal que registra la desviación. Los registros son necesarios para la

adopción de medidas correctivas o bien la justificación para no llevar a cabo medidas correctivas.

13. Registros Electrónicos y Firmas Electrónicas

Muchos países han introducido regulaciones acerca del uso de registros electrónicos y la equivalencia legal de las firmas electrónicas con las firmas manuscritas. Los Registros y Firmas Electrónicas (también llamado ERES por las siglas de *Electronic Records and Electronic Signatures*) están contempladas en el CFR 21 parte 11, Registros Electrónicos y Firmas Electrónicas y en la NOM 059-SSA1-2006 en el apartado 14.6 Correspondiente a la Validación de Sistemas Computarizados.

13.1. Registros Electrónicos

Los registros electrónicos son definidos como todos aquellos registros empleados para la revisión/decisión de las actividades GxP.⁶⁰ Actualmente la FDA es la entidad que ha publicado (y de ahí han hecho referencia otras regulaciones) las regulaciones correspondientes a los registros electrónicos, identificando a los registros y los controles necesarios.

La FDA ha sugerido que los análisis de riesgo sean empleados para identificar el impacto que los registros pueden tener en la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos y por ende en la salud del paciente, requiriendo necesariamente un manejo especial para preservar la integridad de los datos.

⁶⁰ Wintage, Guy.; et al (2004), *Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies.*

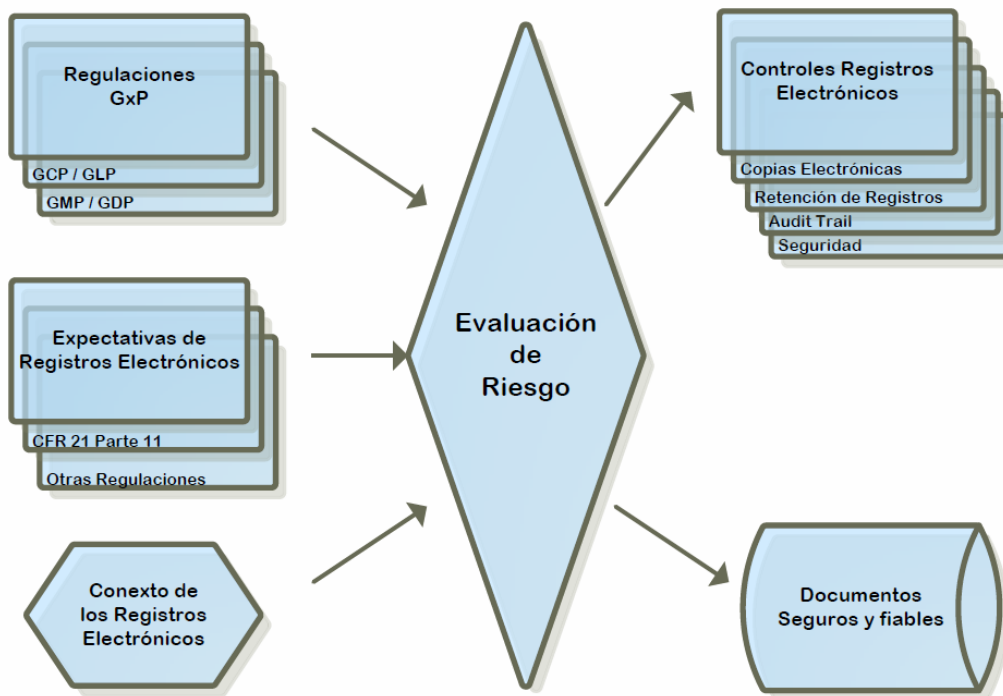


Figura 17
Evaluación de Riesgo de Registros Electrónicos

El proceso descrito en la Figura 17 puede ser empleado para identificar todos los registros empleados y los controles específicos. El nivel de control debe ser medido de acuerdo a la importancia del registro. La validación del sistema computarizado es lo único necesario para los registros de bajo riesgo. Los controles técnicos y procesales particulares serán necesarios para tratar registros de alto riesgo.

El proceso de evaluación de riesgo, puede llevarse a cabo mediante el análisis del tipo de riesgo y determinar si son registros GxP o no GxP, y a continuación, la aplicación de controles rigurosos y criterios de probabilidad de detección.

La probabilidad se verá influida por el grado de error humano en la forma en que se ingresa el registro y la forma en que es empleado. Una vez comprendidos los fallos, el diseño de los controles adecuados puede ser introducido.

13.1.1.Registro del Ciclo de Vida

El análisis de los datos crudos debe ser conducido para identificar la creación y mantenimiento de los registros electrónicos.

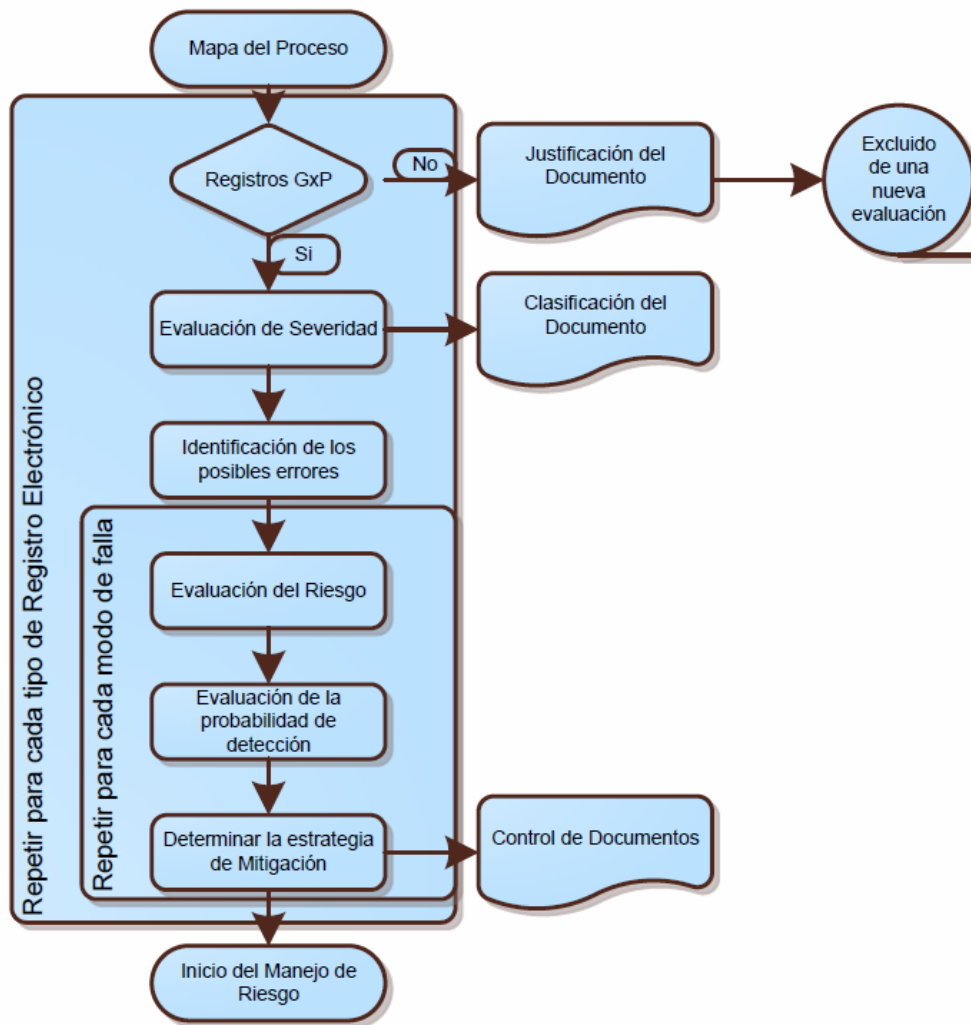


Figura 18
Proceso de Evaluación de Riesgo de los Registros Electrónicos

Los registros electrónicos son creados cuando los componentes de los datos crudos son procesados y guardados en medios perdurables. Desde este punto, los registros electrónicos requieren de Audit Trails para ser mantenidos. Ejemplos de datos electrónicos crudos usados para el cumplimiento de los registros electrónicos incluyen los cálculos usados para determinar el rango de potencia de una muestra, la lectura individual de una autoclave, etc.

Es importante apreciar que algunos datos deben ser transitorios y nunca deben ser almacenados en medios perdurables mientras que otros datos pueden ser procesados para derivar datos antes de ser procesados. Cabe señalar que los sistemas que manejan datos transitorios están excluidos del CFR 21 parte 11. Estos sistemas adquieren y almacenan temporalmente los datos en los archivos que no tienen acceso alguno, sino como parte del flujo de trabajo normal.

Los almacenamientos temporales (comúnmente llamados buffers) incluyendo archivos temporales no pueden ser considerados datos transitorios si las modificaciones a los datos por parte del usuario son permitidas.

13.1.2.Audit Trails

El Audit Trail de un sistema debe indicar explícitamente quien y cuando creó, modificó o eliminó un registro. En las regulaciones de la FDA se sugiere que los Audit Trails se pueden emplear para determinar si los registros son acreditados.

Se recomienda tener disponible el Audit Trail durante todo el periodo de retención de los registros y protegido de cualquier tipo de alteración. Debe ser posible establecer el valor actual y todos los valores posteriores mediante el uso del Audit Trail. Prácticas de trabajo normal (procedimientos incorporados en el sistema) debe impedir que el contenido del Audit Trail sea alterado sin autorización. El Audit Trail debe estar disponible con sus registros electrónicos en un formato legible, a fin de facilitar su revisión.

13.1.3.Copia de Registros

Durante el curso de una inspección, debe ser posible proveer una copia completa y correcta del expediente electrónico, en forma electrónica y en forma impresa (legible para el ser humano), otra opción es presentarlo en formato ASCII.

En general, las bases de datos pueden resolver los requisitos individuales de las inspecciones tanto como los archivos impresos. Sin embargo, puede que

los sistemas empleados funcionen únicamente de acuerdo a las especificaciones de la empresa y no necesariamente a las del inspector. Esto también aplica para formatos y medios empleados para transmitir datos en forma electrónica. Para ello, cada caso deberá ser estudiado de forma individual.

13.1.4. Mantenimiento de Registros

La Organización Mundial de la Salud sugiere que los registros electrónicos deben ser almacenados y protegidos mediante la transferencia a cintas magnéticas, microfilm, impresas en papel u otros medios ⁶¹

Los periodos de retención de los registros electrónicos deben ser iguales a los registros en papel equivalentes. Durante el periodo de retención, los registros almacenados deben estar disponibles. Ello implica a los registros almacenados en medios electrónicos y no a los electrónicos.

13.2. Firmas Electrónicas

El propósito de una firma electrónica es contar con una aplicación computarizada que permita a un usuario autorizar un registro electrónico (ej, autor, revisión, prueba, comentario, etc). Las firmas electrónicas se pueden basar en tecnología, biométrica, no biométrica o tecnología digital. Un ejemplo de firma no biométrica es el uso de un User ID y de una contraseña. Ejemplos de firmas biométricas son las huellas dactilares, geometría de la mano, exploración de retinas. Las firmas digitales pueden basarse en las llaves criptográficas del usuario. ⁶²

Es importante tener en cuenta, que sin embargo, la mayoría de las instrucciones sobre firmas manuscritas, no fueron escritas en previsión de los requisitos de firma electrónica. Por ejemplo, en el CFR 21 parte 211 no especifica como requiere las firmas en las investigaciones y expedientes.

⁶¹ World Health Organization (2000), *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*

⁶² Wintage, Guy.; et al (2004), *Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies.*

Se recomienda un análisis para identificar los puntos de control adecuados para las firmas electrónicas. No todas las firmas manuscritas o iniciales necesitan ser incorporadas como firmas electrónicas. En muchos casos, las firmas e iniciales se han implementado para facilitar la identificación de un individuo.

Por lo tanto, la disponibilidad de la información del Audit Trail puede eliminar la identificación de usuarios, empleando ejemplos históricos de las firmas manuscritas e iniciales. Un ejemplo es el uso de iniciales para actividades no significativas del registro. Solo en actividades importantes o críticas será necesaria la firma.

13.2.1. Atributos de la Firma

Las firmas electrónicas deben ser asignadas únicamente a una persona y no deben ser reasignadas a otra. Antes de autorizar la asignación de una firma electrónica, la compañía debe identificar al individuo. Si una persona deja la empresa, la firma no es transferible.

El uso de la firma debe ser mediante medios técnicos (controlados por un sistema computarizado) y procesos apropiados:

- Puede ser empleado solo por el usuario.
- Debe estar protegida contra falsificación
- Puede ser protegido por el dueño contra la utilización por otro usuario
- Puede estar relacionada con los datos, de modo que cualquier cambio en los mismos puede ser detectable.

Además, la creación de la firma no debe alterar el registro firmado, o evitar que tales expedientes sean presentados al firmante antes del proceso de firma. Las firmas electrónicas se deben verificar con la firma actual para tener certeza de que ésta sea auténtica. Cualquier diferencia detectada, debe ser alertada inmediatamente.

El proceso mismo de la verificación de firma debe permitir que el contenido de los registros sea establecido de forma confiable y de cualquier cambio relevante será detectado. Los registros electrónicos deben tener la información siguiente, siendo visible cada vez que sea impreso el registro:

- Nombre del firmante
- Fecha y hora de la firma
- Razón de la firma (ej. revisión o liberación de un producto)

Los mensajes vía e-mail no deben ser empleado para autorizar actividades GxP y aprobar documentación GxP a menos que el sistema de e-mail se encuentre validado.

13.2.2. Códigos de Identificación y Contraseñas

La administración de firmas electrónicas debe estar basada en la combinación de un User – ID y de una contraseña diseñada de tal manera que el uso erróneo de una firma electrónica requiera la participación de al menos dos personas. Solamente el dueño de la firma debe saber la combinación.

- *User-ID*
 Es la identidad personal. Esta es asignada a un único usuario que puede registrar su entrada desde el teclado, mediante una tarjeta o un lector de código de barras.
- *Contraseñas*
 El secreto de la contraseña es fundamental para la integridad de la firma (en este caso corresponde a una no biométrica). Las contraseñas deben ser construidas y ser mantenidas. Deben ser memorizadas y ser cambiadas de forma regular. Se recomienda incluir:
 - Una contraseña de longitud mínima de al menos 6 caracteres.
 - Mezcla de caracteres alfanuméricos

Los PNO's deben especificar la acción a tomar si se sufre la pérdida de las contraseñas, las tarjetas de identificación o similares. El acceso que

provee el software debe reacción a los intentos múltiples de acceder con una contraseña inválida, enviando una alarma a la persona responsable para llevar a cabo una investigación, tomar las acciones apropiadas y registrar el evento.

Algunas empresas requieren que sus contraseñas sean modificadas cada 3 meses, sin embargo no hay una entidad reguladora para forzar cambios de contraseña en intervalos particulares.

Se debe asegurar que el uso no autorizado de una combinación de User-ID/contraseña para una firma electrónica es detectado por el sistema y que las autoridades de la empresa serán notificadas inmediatamente. El asegurar que el dueño del sistema no permite el mal uso, debe ser parte de las actividades de validación.

Si un usuario autorizado mecanografía incorrectamente una contraseña, después de tres intentos el sistema debe ser capaz de bloquear al usuario y registrar el incidente. De igual forma, si un usuario firma en un área donde no está autorizado, el sistema debe registrar este evento.

CAPÍTULO VI Regulación de Sistemas Computarizados

Mejoras significativas fueron llevadas a cabo en la validación de sistemas computarizados durante las últimas décadas del siglo XX. El libro Azul (*Blue book*) de la FDA de 1983 fue el primer impulso para la implementación de las regulaciones sobre Buenas Prácticas de Fabricación. En los años subsecuentes a la publicación del Libro Azul, las autoridades regulatorias expidieron adiciones y cambios en la regulación existente, especialmente en lo referente a dispositivos médicos. Sin embargo estas regulaciones no tenían un efecto significativo para asegurar el cumplimiento oportuno de los sistemas computarizados.

Sin embargo en agosto de 1997, la FDA publicó el CFR 21 parte 11 (21CFR11), el cual es un cambio en el nivel de cumplimiento de los sistemas computarizados. En 2003 la FDA publica una nueva versión del CFR 21 parte 11 basado en un enfoque del riesgo, dicho documento lleva el título de Guía para la Industria: Parte 11, Registros Electrónicos; Firmas Electrónicas - Alcance y Aplicación (*Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application*). Este documento representa la regulación actual en relación a la validación de sistemas computarizados.

Cabe señalar que en mayo de 2007, la FDA publicó una nueva Guía para la Industria: Sistemas Computarizados empleados en investigación clínica (*Guidance for Industry: Computerized System used in Clinical Investigations*), sin embargo este documento solo aplica a las entidades encargadas del desarrollo e investigación clínica, y puede ser tomado solo como referencia en las actividades de la industria farmacéutica.

Para muchos países los sistemas de regulación fueron basados en otras guías, buscando fundamentalmente la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia, sin embargo los requisitos técnicos comenzaron a divergir hasta un punto que en la industria se llevaban a cabo duplicidad de métodos, desperdiciando tiempo y recursos.

Con esta urgencia de racionalizar y armonizar los requerimientos regulatorios en 1980 se impulsó por parte de la Unión Europea (antes Comunidad Europea) el desarrollo de un nuevo marco regulatorio, debido a que se estaba creando un mercado único para los productos farmacéuticos.

Al mismo tiempo tuvieron lugar discusiones bilaterales entre Europa, Japón y Estados Unidos, sobre la posibilidad de armonizar las regulaciones, siendo hasta 1989 cuando se comenzó a materializar los planes de armonización.

En abril de 1990 en Bruselas con representantes de las entidades regulatorias de la industria de Europa, Japón y los Estados Unidos, discutiendo las implicaciones y términos de referencia más amplios. Es así como en octubre de 1990 se lleva a cabo la Conferencia Internacional sobre armonización de los requerimientos para registro de los productos farmacéuticos para uso Humano (ICH) el cual es un proyecto único con expertos de la industria farmacéutica para discutir aspectos científicos y técnicos en el registro del producto.

El propósito de las guías ICH es hacer recomendaciones de tal forma que se alcance la mayor armonización en la interpretación, el uso de criterios técnicos y los requisitos para el registro de productos con el fin de reducir o eliminar la necesidad de duplicar las pruebas llevadas a cabo durante la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos.

La armonización tiene como objetivo es el uso apropiado de los recursos humanos, animales, materiales, y la eliminación de recursos innecesarios en el desarrollo y disponibilidad global de nuevos medicamentos manteniendo la calidad, seguridad, eficacia y las regulaciones para proteger la salud.

La ICH Q9 (*Quality Management Risk*) corresponde al manejo de riesgo de la calidad de los productos farmacéuticos, involucrando de forma indirecta a los sistemas computarizados y el manejo que deben tener éstos en el proceso específico en donde se desempeñan.

En México, las regulaciones referentes a la validación de sistemas computarizados son incipientes, carentes de toda posibilidad de ser homologadas con las regulaciones a nivel internacional, debido entre muchas razones, a la falta de claridad de los requerimientos para la validación de los sistemas computarizados, el uso de terminología ambigua y la carente actualización de los controles específicos que se deben tener en la industria farmacéutica.

Un ejemplo es la NOM-059-SSA1 de 1993, en donde no se contemplan aspectos relacionados a la validación y uso de sistemas computarizados, dicha norma fue vigente hasta diciembre de 2008, cuando fue publicada en el Diario Oficial de la Federación la NOM-059-SSA1-2006, sustituyendo a la anterior.

Si bien la NOM-059-SSA1-2006, contempla la validación de sistemas computarizados, carece de una visión integral de las necesidades que tiene la industria farmacéutica, ya que solo está limitada a regular el qué, pero no el cómo validar un sistema computarizado.

Carece también de una metodología para analizar el impacto de un sistema con respecto a otro y el análisis de riesgo de cada sistema, debido a que la cantidad y profundidad de las actividades del proceso de validación dependerán del tamaño y el impacto del sistema en el ciclo de vida del producto.

1. Código de Reglamentos Federales 21 Parte 11

1.1. CFR 21 Parte 11 (1997)

Con el objetivo de modernizar la regulación y el cumplimiento de las industrias, en 1997 la FDA, introdujo el Código de Reglamentos Federales 21, Parte 11 (21 CFR 11), con la intención de regular los criterios de aceptación de los registros y firmas electrónicas.⁶³

⁶³ FDA (1997), *21 CFR 11: Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule*.

Dispuso los criterios para hacer equivalentes los registros electrónicos con los registros en papel y las firmas electrónicas con las firmas manuscritas.

Incluyó los conceptos: Biometría, sistema cerrado, sistema abierto, firma digital, registro electrónico, firma electrónica y firma manuscrita.

Describe los controles que deberán tener los sistemas cerrados, el acceso a los sistemas estará controlado por los responsables del contenido de los registros electrónicos. Los controles incluyen medidas destinadas a garantizar la integridad de las operaciones del sistema y la información almacenada en dicho sistema. Estos controles incluyen medidas destinadas a garantizar la integridad de las operaciones del sistema y la información almacenada en el sistema, dichas medidas incluían la:

- a) Validación,
- b) la capacidad de generar copias completas y precisas de los registros,
- c) protección de registros de archivos,
- d) el uso de *Audit Trails* generados por la computadora,
- e) uso de controles adecuados sobre los sistemas de documentación y
- f) el determinar que personas son las encargadas de desarrollar, mantener y emplear los registros y firmas electrónicas, tienen la educación, formación y experiencia para desempeñar las tareas asignadas.

También se establecieron los controles para sistemas abiertos, el uso de documentos cifrados y el uso apropiado de firmas digitales para garantizar las normas de registro de autenticidad, la integridad de la misma y la confidencialidad.

Las firmas electrónicas deberán estar vinculadas con los respectivos registros del firmante, nombre y fecha, a fin de que las firmas no puedan ser eliminadas, copiadas o transferidas para falsificar un registro electrónico. Cada firma electrónica deberá ser única y no deberá ser reutilizada o reasignada a otra persona.

En el caso que la firma electrónica no se base en la biometría del usuario, se deben emplear al menos dos componentes diferentes para garantizar su validez, los cuales deberán ser un código de identificación y una contraseña. Estos mecanismos empleados para garantizar la integridad del sistema, son obligatorios solo para los dueños del sistema.

El uso de códigos de identificación en combinación con contraseñas son controles empleados para garantizar la seguridad e integridad del sistema. Los controles deberán incluir las siguientes características:

- a) Cada código y contraseña se debe mantener de tal forma que no hayan dos individuos con la misma combinación de código de identificación y contraseña.
- b) Las personas que emplean los códigos y contraseñas deben asegurarse de revisar y recordar periódicamente las mismas.
- c) La pérdida de herramientas de gestión (código y contraseña) deberá tener un seguimiento para retirar el acceso en caso de pérdida, robo, extravío de fichas, tarjetas u otros dispositivos que soportan o generan códigos de identificación o contraseñas.
- d) El monitoreo deberá ser utilizado para impedir el uso indebido de contraseñas y/o códigos, con el fin de detectar e informar sobre cualquier intento de uso de los mismos.
- e) Aquellos dispositivos que brindan soporte o generan códigos de identificación o contraseñas, deberán ser probados inicialmente y de forma periódica para garantizar el buen funcionamiento y que no han sido alterados de forma no autorizada.

Cabe señalar que esta regulación no solo aplicó para la industria farmacéutica, sino para aquellas empresas reguladas por la FDA.

1.2. CFR 21 Parte 11 (2003)

En agosto de 2003, la FDA publica la Guía para la Industria: Parte 11, Registros Electrónicos y Firmas Electrónicas (coloquialmente llamado CFR 21 parte 11)⁶⁴ proporcionando una orientación para los registros en formato electrónico que son creados, modificados, mantenidos, recuperados o transmitidos.

La FDA considera la parte 11 que sea aplicable a los registros, firmas o formatos electrónicos:

- Si los requerimientos lo sugieren, los registros pueden ser mantenidos en formato electrónico y no en formato impreso. Por otro lado, los registros (y firmas asociadas) que no tienen la obligación de ser mantenidos en formato electrónico y son mantenidos, no aplica la parte 11.
- En la realización de una regulación de actividades, los registros deben ser mantenidos en formato electrónico y en formato impreso.

En el caso de las actividades de Validación, recomienda tomar en cuenta el impacto y la capacidad de los sistemas de cumplir con los requerimientos. Se debe considerar el impacto de los sistemas sobre la exactitud, fiabilidad, integridad, disponibilidad y autenticidad de los registros y firmas.

Recomienda que el enfoque de la validación sea sobre una base justificada y documentada de la evaluación de riesgos y el daño potencial del sistema de calidad, la calidad del producto y la integridad de los registros.

Una consideración importante es la recomendación para consultar la guía de principios Generales de Validación de Software (*General Principles of Software Validation*) y también la GAMP 4.

⁶⁴ FDA (2003), *Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application*

La FDA hace una orientación acerca del Audit Trail del sistema, señalando que si bien no hay un criterio de requisitos del documento, como por ejemplo fecha, hora o secuencia de eventos en particular, esto puede ser importante para garantizar la fiabilidad y confianza de los registros. Se recomienda basar la decisión de aplicar la necesidad de un Audit Trail sobre una evaluación de riesgos y la determinación de posibles efectos sobre la calidad y seguridad del producto y la integridad de los registros. El Audit Trail puede ser apropiado cuando el usuario espera crear, modificar o eliminar registros en un ambiente operativo.

Durante una inspección por parte de la FDA, la agencia recomienda la facilitación de copias de documentos electrónicos para:

- La producción de copias de los registros en formatos portátiles comunes cuando los registros sean mantenidos.
- Uso de conversiones automáticas y métodos de exportación o en su caso hacer copias de formatos comunes (ejemplos de este tipo de formatos incluye, pero no se limitan a PDF, XML ó SGML)

La manera de mantener los registros se basa en los requerimientos y es justificada y documentada mediante una evaluación de riesgos y la determinación del valor de los registros a través del tiempo.

La FDA no se opone al archivar los registros en formato electrónico o no electrónico, microfilm, microfichas, u otro medio electrónico estándar (PDF, XML o SGML). Los registros en papel y documentos electrónicos pueden coexistir mientras se cumplan con los requisitos, contenido y significado de los registros que se conservan.

Es importante señalar que la regulación de la parte 11 del 2003 es actualmente la legislación aplicable a los sistemas computarizados empleados en la industria farmacéutica.

El Código Federal de Regulaciones 21 Parte 11 presenta una serie de puntos a cumplir con respecto a los Registros Electrónicos:

Registros Electrónicos Parte B	
11.10 Controles para Sistemas Cerrados	
(a)	Validación de los sistemas para asegurar la exactitud, confianza, consistencia y la capacidad de distinguir los registros no válidos o modificados.
(b)	Capacidad de generar copias exactas y completas de ambos registros de forma legible y en formato electrónico, adecuados para su inspección, revisión.
(c)	Protección de registros para permitir su correcta recuperación a lo largo del periodo de retención de registros.
(d)	Limitar el acceso al sistema a usuarios autorizados
(e)	Uso de un seguro, generado por el equipo de cómputo un registro independiente de la fecha y hora del acceso al sistema y de la creación, modificación o eliminación de los registros electrónicos.
(f)	Uso del sistema operativo para cumplir con los controles permitidos, los pasos y medidas, según proceda.
(g)	Uso de puntos de control para garantizar que solo los usuarios autorizados puedan hacer uso del sistema, firmar electrónicamente, tener acceso a una aplicación, sistema de entrada o salida y modificación de un registro.
(h)	Uso de dispositivos para determinar la validez de la fuente de entrada de datos.
(i)	Los usuarios que pueden desarrollar, mantener o usar registros/firmas electrónicas tienen la educación, formación y experiencia para llevar a cabo las tareas asignadas.
(j)	Establecer por escrito a las personas responsables, en virtud de sus firmas electrónicas, con el fin de disminuir la falsificación.
(k)	Uso de controles para los sistemas de documentación: (1) Control sobre la distribución, acceso y uso de documentación para el funcionamiento y mantenimiento del sistema. (2) Revisión y controles de cambios para mantener el <i>Audit Trail</i> de los documentos.
11.30 Controles para Sistemas Abiertos	
(a)	Procedimientos y controles para garantizar la autenticidad, integridad y confidencialidad del sistema. Incluir medidas adicionales a las de 11.10, como documentos cifrados y uso de firmas digitales.
11.50 Firmas	
(a)	Los documentos con firma electrónica contienen la siguiente información asociada: (1) Nombre (2) Fecha y hora (3) Autor, revisión o aprobación
(b)	Los documentos electrónicos deben incluir la información legible, tal y como se define en el punto relativo 11.50a.
11.70 Firmas Relacionadas	
(a)	Se debe asegurar que las firmas manuscritas y electrónicas, no pueden ser extraídas, copiadas o transferidas.
Registros Electrónicos Parte C	
11.110 Requerimientos Generales	
(a)	La firma electrónica será única e intransferible.
(b)	Verificaciones individuales se llevarán a cabo antes de la firma electrónica
(c)	Certificar por escrito que la firma electrónica es equivalente a una firma manuscrita.
11.200 Componentes y controles de Firmas Electrónicas	
(a)	La firma electrónica no está basada en enlaces biométricos (1) Emplean dos componentes de identificación distintos: (i) La firma electrónica ejecuta todos los componentes, posteriormente solo ejecuta un componente. (ii) Cuando la firma electrónica no se ejecute durante un periodo continuo, todos los componentes de la firma electrónica se utilizarán. (2) La emplea solo el auténtico propietario. (3) Colaboración de dos o más personas para prevenir el uso por un usuario no

	auténtico.
(b)	Las firmas electrónicas basadas en registros biométricos están destinadas a garantizar que no puedan ser empleadas por otros, mas que por el auténtico propietario.
11.300 Controles para códigos y contraseñas	
(a)	No hay dos individuos con la misma combinación de código y contraseña.
(b)	Los códigos y contraseñas son revisadas periódicamente (caducidad de contraseñas)
(c)	En caso de pérdida, seguir el procedimiento para retirar la autorización de códigos o contraseñas por vía electrónica.
(d)	Detectar y anunciar de forma inmediata cualquier intento de uso no autorizado al sistema de seguridad.
(e)	Asegurarse que funciona correctamente y no ha sido alterada.

2. Guía para la Industria: Sistemas Computarizados en Investigaciones Clínicas

Esta guía fue desarrollada para regular el uso de sistemas computarizados en investigaciones clínicas. Aplica para los registros en forma electrónica y los sistemas computarizados empleados para crear, modificar, mantener, archivar, recuperar o transferir datos clínicos que requieren ser mantenidos o presentados ante la FDA.⁶⁵

Debido a que estos datos son necesarios para la reconstrucción y evaluación del estudio para determinar la seguridad de aditivos de alimentos, la efectividad y seguridad de nuevos medicamentos para uso humano o veterinario, dispositivos médicos.

Las recomendaciones que proporciona la FDA son las siguientes:

A. *Protocolos de Estudio*

Se deberán elaborar protocolos específicos para cada sistema, en el cual se deberá identificar cada paso que el sistema emplea para crear, modificar, mantener, archivar, recuperar o transmitir datos.

B. *Procedimientos Normalizados de Operación*

Deberán existir procedimientos específicos y controles de los sistemas de cómputo para crear, modificar, mantener o transmitir

⁶⁵ FDA (2007), *Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations*

documentos electrónicos. Los procedimientos normalizados de operación (PNO's) deberán mantenerse en el sitio para su uso por el personal asignado o bien tener acceso de forma remota a los archivos electrónicos. Así mismo, deberán ponerse a disposición de la FDA para su inspección.

C. Documentación

Cuando las observaciones originales se introducen en un sistema de cómputo, el documento electrónico es el documento fuente. Cuando los documentos fuente se transfieren de un sistema a otro, o se introducen directamente vía acceso remoto, una de las copias deberán permanecer en el lugar donde se generan los datos, las copias deberán ser creadas en el mismo momento que la entrada de datos y deberán preservarse en un formato apropiado, tales como XML, PDF o formato impreso.

D. Medidas de Seguridad Internas

1. Acceso Limitado

El acceso deberá limitarse solo a personas autorizadas (21 CFR 11.10d). Se recomienda que cada usuario tenga una cuenta individual. El usuario deberá acceder con esa cuenta al inicio de la sesión, el ingreso de información (incluidos los cambios) a los registros electrónicos y la salida del sistema al finalizar el ingreso de datos. El sistema deberá estar diseñado para limitar el número de registros y el número de intentos para registrar un acceso no autorizado.

Los usuarios deberán trabajar solo con su contraseña y no deberán compartirla con los demás. El sistema no debe permitir que una persona al ingresar al sistema proporcione a otra persona acceso al sistema. Se recomienda que las contraseñas deben ser modificadas en periodos de tiempo establecidos.

2. Audit Trails

Es importante hacer un seguimiento a los registros electrónicos de los cambios realizados a la información. El uso de *Audit Trails* ayuda a garantizar que solo se autorizó la adición, eliminación o modificación de los documentos electrónicos, permitiendo el aseguramiento de la calidad, la integridad de los datos y el cumplimiento de la legislación. El Audit Trail debe describir cuando, quién y la razón de modificación del documento electrónico.

La necesidad de *Audit Trails* se justifica en el riesgo que rodea el uso del sistema, la probabilidad de que la información pueda verse

comprometida y vulnerable. Es por ello que los usuarios no deben ser capaces de modificar las medidas de seguridad empleadas en el seguimiento del registro de cambios electrónicos.

3. **Fecha/Hora**

Se deben establecer controles para garantizar que la fecha y hora del sistema es correcto. La capacidad de modificar la fecha y hora deberá limitarse solo a personal autorizado, este personal deberá ser notificado si se detecta alguna diferencia. Cualquier cambio deberá estar documentado.

Los formatos de fecha y hora, deberán incluir año, mes, hora y minuto y fomentar la sincronización con los sistemas de estandarización de la *U.S. National Institute of Estándar and Technology*.

E. Medidas de Seguridad Externas

Además de las medidas de seguridad internas, se deberán tener medidas externas para restringir el acceso al sistema de cómputo. Se deberá mantener un registro acumulativo del acceso por el personal autorizado, sus cargos, así como la descripción de privilegios de acceso. Estos controles de acceso deberán llevarse a cabo para prevenir, detectar y reducir los efectos de virus, worms (gusanos) u otro software potencialmente perjudicial.

F. Otras Características

a. Ingreso de Datos

Se recomienda el uso de anuncios, marcas u otra ayuda para fomentar el uso coherente de la terminología y alertar al usuario cuales son los datos que están fuera de las especificaciones. Se debe evitar lo más posible la programación automática en la introducción de campos (entradas por defecto).

b. Recuperación de Datos

El sistema deberá estar diseñado para la recuperación de los datos. La reconstrucción de la fuente de documentación es un punto esencial, deberá describir y explicar como la gestión y obtención de los datos, así como la manera en que fueron capturados. No es necesario el reprocesamiento de los datos de un estudio que puede ser reconstruido a partir de la documentación disponible.

c. Confianza en el Sistema de Documentación

Para cada estudio, se debe identificar que software y hardware se emplearán en la creación, modificación, mantenimiento, conservación, recuperación o transferencia de datos. Esta documentación aunque no es requerida por la FDA, deberá conservarse en el sitio o mediante acceso remoto como parte del estudio.

d. Controles del Sistema

Los formatos electrónicos empleados en la creación y conservación de los documentos electrónicos, deberán estar diseñados para proteger la pérdida de datos. Se deberá contar con suficientes copias de seguridad y realizar periódicamente dichas copias, a fin de garantizar la calidad e integridad de los datos.

Los registros deberán guardarse en un lugar seguro, especificado en el PNO (SOP), las copias deberán estar separadas de los registros originales.

e. Controles de Cambio

Se debe mantener la integridad de los datos y protocolos al momento de efectuar cambios en el sistema de cómputo, tales como actualizaciones de software, parches de seguridad o rendimiento, reemplazo de componentes o instrumentos nuevos. Los cambios en el sistema deberán ser evaluados y algunos ser validados en función del riesgo que representa, aquellos que superen los límites de operación establecidos o cambios en el diseño de especificación deberán ser validados. Todos los cambios en el sistema deberán estar documentados.

G. Capacitación de Personal

Aquellos que emplean sistemas de cómputo se deben asegurar de que los usuarios que desarrollan, mantienen o usan los equipos cuenten con la formación y experiencia necesaria para llevar a cabo las tareas asignadas (21 CFR 11.10 (i)). La formación deberá ser proporcionada a los usuarios en las operaciones específicas en relación a los sistemas que van a emplear. La capacitación deberá ser proporcionada por personal calificado permanentemente.

3. ICH Q9

La ICH Q9 (*Quality Management Risk*)⁶⁶ define el riesgo como la combinación de la probabilidad de ocurrencia de daños y la gravedad de ese daño. Sin embargo, la aplicación del manejo del riesgo entre las diversas partes interesadas es difícil porque cada uno de los interesados percibe diferentes daños potenciales. En relación a los productos farmacéuticos, aunque hay una gran variedad de partes interesadas, incluidos pacientes y médicos, así como el gobierno y la industria, la protección de los pacientes por la gestión de riesgo en la calidad debe ser considerado de importancia primordial.

La fabricación y uso de medicamentos, incluidos sus componentes, implica necesariamente un cierto grado de riesgo. Es importante comprender que la calidad del producto se debe mantener durante todo el ciclo de vida del producto de tal manera que los atributos que son importantes para la calidad de los fármacos (medicamentos) siguen siendo coherentes con los utilizados en los estudios clínicos. Un método eficaz en el manejo de riesgo en la calidad puede garantizar la alta calidad del fármaco proporcionando un medio proactivo de detección y control de posibles problemas de calidad durante el desarrollo y la fabricación.

El uso del manejo de riesgo en la calidad puede mejorar la toma de decisiones si se plantea un problema de calidad. La eficacia en el manejo de riesgo en la calidad puede facilitar la correcta toma de decisiones, puede proporcionar una mayor garantía de los reguladores de la capacidad de una empresa para hacer frente a los riesgos potenciales y puede afectar a la amplitud y el nivel de regulación directa de la supervisión.

Establece los principios y ejemplos de herramientas para el manejo de riesgo en la calidad que puede ser aplicado a diferentes aspectos de la calidad farmacéutica. Estos aspectos incluyen desarrollo, fabricación, distribución, y la inspección y presentación / examen de procesos a lo largo del ciclo de vida del

⁶⁶ ICH (2003), **Q9: Quality Risk Management**

medicamento, transporte de medicamentos, productos biológicos y biotecnológicos (incluyendo el uso de materias primas, disolventes, excipientes, el envasado y el etiquetado).

Incluye dos principios importantes en el manejo de riesgo:

- La evaluación del riesgo debe tener un fundamento científico vinculado con el conocimiento y, en última instancia a la protección del paciente,
- El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación de la calidad del riesgo en el proceso de gestión debe estar en consonancia con el nivel de riesgo.

Las actividades del manejo de riesgos generalmente, pero no siempre, es llevada a cabo por equipos interdisciplinarios. Cuando los equipos se forman, deben incluir expertos de las áreas apropiadas (por ejemplo, la unidad de calidad, desarrollo de negocios, ingeniería, asuntos regulatorios, producción, ventas y marketing, jurídicos y clínicos), además de personas que tienen conocimiento acerca del manejo de riesgo en la calidad.

Debe incluir procesos sistemáticos para coordinar, facilitar y mejorar la toma de decisiones con respecto al riesgo. El proceso de manejo de riesgo puede incluir los siguientes pasos:

- Definir el problema y / o riesgo en cuestión, incluida la hipótesis pertinente e identificar el potencial de riesgo .
- Reunir información de antecedentes y / o datos sobre el riesgo potencial, daño a la salud humana, impacto relevante para la evaluación del riesgo.
- Identificar un líder y los recursos necesarios.
- Especificar una calendarización, resultados y el nivel apropiado de toma de decisiones.

Posterior a estos pasos, se debe llevar a cabo una Evaluación de Riesgos, consistiendo en la identificación de los peligros, el análisis y la evaluación de

riesgos asociados con la exposición a dichos riesgos. Una herramienta para definir el riesgo (s) es plantear tres preguntas sencillas:

- ¿Qué puede ir mal?
- ¿Cuál es el riesgo (probabilidad) que salga mal?
- ¿Cuáles son las consecuencias (gravedad)?

Una vez realizada la Evaluación de Riesgos, se debe llevar a cabo el Control de Riesgos en donde se incluye la toma de decisiones para reducir y / o aceptar los riesgos. El propósito es reducir el riesgo a un nivel aceptable. La cantidad de esfuerzo utilizado por el riesgo de control debe ser proporcional a la importancia del riesgo. La toma de decisiones puede usar diferentes procesos, incluyendo análisis de costo-beneficios, para comprender el nivel óptimo de control de riesgos.

La reducción del riesgo se centra en los procesos de mitigación o prevención de riesgos. La reducción de los riesgos podría incluir acciones adoptadas para mitigar la gravedad y la probabilidad de daño. La aplicación de medidas de reducción de riesgos puede introducir nuevos riesgos en el sistema o aumentar la importancia de otros riesgos. Por lo tanto, podría ser conveniente revisar la evaluación del riesgo para identificar y evaluar cualquier posible cambio en el riesgo después de la aplicación de un proceso de reducción de riesgo.

La aceptación de riesgo puede ser una decisión formal de aceptar el riesgo residual o puede ser una decisión pasiva en la que los riesgos no son especificados. Para algunos tipos de daños, incluso la mejor calidad de prácticas de gestión de riesgos podría no eliminar totalmente los riesgos. La especificación de los niveles de riesgo aceptables dependerá de múltiples parámetros debiendo ser definidos caso por caso.

Cabe señalar que la metodología empleada en el análisis de riesgo descrita en la ICH Q9 es retomada por la GAMP 5.

4. Norma Oficial Mexicana NOM-059

En México, todas las actividades de la industria farmacéutica está regulada por la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1, de *Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*. En ella se encuentran los requisitos mínimos a llevar a cabo para el proceso de los medicamentos comercializados en el país, con el objetivo de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor.

La NOM-059, ha evolucionado desde su primera publicación, incluidos los requerimientos que deben de cumplir los sistemas electrónicos y la validación de los mismos. Dichas evoluciones serán evaluadas a continuación.

4.1. NOM-059-SSA1-1993

La NOM-059-SSA1-1993 publicada en el DOF el 31 de julio de 1998, define los procesos de validación como la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos⁶⁷.

En dicha norma, se incluye el apartado 9 correspondiente a los controles de fabricación donde se establecen los lineamientos a cumplir en la validación.

9.11. Validación

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

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

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

⁶⁷ NOM-059-SSA1-1993

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

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

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

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

Cabe señalar que en la NOM-059-SSA1- 1993, no estaba contemplada la validación de sistemas electrónicos.

4.2. PROY-NOM-059-SSA1-2004

Incluye algunos aspectos sobresalientes acerca de la validación, definiendo algunos conceptos que son ampliamente empleados en la validación de sistemas electrónicos.

Análisis de riesgo, al método para evaluar y caracterizar los parámetros críticos de la funcionalidad de un equipo o proceso.

Aseguramiento de calidad, al conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

Calificación, a la evaluación de las características de los elementos del proceso.

Calificación de la ejecución o desempeño, a la verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, conectados juntos, pueden rendir efectiva y reproduciblemente, basados en el método del proceso y la especificación del producto aprobados.

Calificación de la instalación, a la verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, instalados o modificados, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante.

Calificación del diseño, a la verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipo es conveniente para el propósito proyectado.

Calificación operacional, a la verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo instalados o modificados, rinden como se esperaba durante los rangos de operación anticipados.

Especificación, a la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

Plan Maestro de Validación, al documento que especifica la información para la validación de la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas

Revalidación, a la repetición de la validación del proceso para proveer un aseguramiento de que cambios en el proceso/equipo introducidos de acuerdo con los procedimientos de control de cambios no afecten adversamente las características del proceso y la calidad del producto.

Validación, a la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

Validación del proceso, a la evidencia documentada de que el proceso, operado dentro de parámetros establecidos, puede rendir efectiva y reproduciblemente para producir un producto médico que satisfaga sus especificaciones determinadas y atributos de calidad.

Así mismo incluye el Apartado 14 correspondiente a la Validación⁶⁸, describiendo detalladamente el proceso y los controles necesarios para llevarla a cabo. En dicho apartado indica que es un requerimiento que los fabricantes de medicamentos determinen qué actividades de validación son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares. Deberá utilizar un enfoque de análisis de riesgos para evaluar el ámbito y grado de validación.

⁶⁸ PROY-NOM-059-SSA1-2004

Todas las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computacionales (que impacten en la calidad del producto) deben estar calificados y los métodos de limpieza y analíticos deben validarse al inicio de la operación y terminados antes de la liberación de un producto.

La planeación de las actividades deberán de llevarse a cabo mediante la integración de todas estas en un Plan Maestro de Validación (VMP) o equivalente, indicando las características del documento, incluyendo los procesos, empaques, limpieza, acondicionamiento, métodos analíticos, sistemas críticos, proveedores y los programas o aplicaciones computacionales que impactan a la calidad del producto.

El PMV deberá incluir la política de validación, la estructura organizacional, un resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos a validar, un formato definido para protocolos y reportes, la planeación y programación, controles de cambios y referencia a otros documentos existentes.

El proceso de Calificación es otro punto contemplado durante la validación, el cual indica que la primera etapa del proceso de validación de las nuevas instalaciones, sistemas o equipos es la *Calificación de Diseño (CD)*, la *Calificación de la Instalación (CI)* debe realizarse en instalaciones, sistemas y equipo nuevo o modificado, recopilando y cotejando las instrucciones de operación, trabajo y los requerimientos de mantenimiento del proveedor.

La Calificación Operacional (CO) incluye las pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que el equipo cumple con las especificaciones de diseño. Se incluyen las pruebas con especificaciones superiores e inferiores y las condiciones del “peor caso”.

La calificación de Ejecución o Desempeño (CE) se llevará a cabo, posterior al cumplimiento de la calificación de la instalación (CI) y la calificación operacional (CO). Cuando sea necesario y previa justificación podrá realizarse

simultáneamente con la CO. La calificación de desempeño deberá incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeña de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos.

En el apartado 14.8 hace referencia directa a los Sistemas Computacionales, sin embargo no menciona nada al respecto de registros electrónicos, firmas electrónicas, niveles de acceso o controles de los mismos.

14.8 Sistemas computacionales.

14.8.1 Deben validarse los sistemas y aplicaciones computacionales relacionados con:

14.8.1.1 Transferencias de materiales y producto.

14.8.1.2 Disposición de materiales y producto.

14.8.1.3 Control de procesos y análisis.

14.8.1.4 Control de sistemas críticos.

4.3. NOM-059-SSA1-2006

Esta última actualización a la norma, incluyó algunos cambios (CA) y definiciones adicionales (DA) a las descritas en el PROY-NOM-059-SSA1-2004, lo cual brinda herramientas extras para la validación de los sistemas electrónicos, entre las cuales tenemos:

Análisis de riesgo (CA), al método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.

Biometría (DA), al método para verificar la identidad de una persona basado en una medida de sus características físicas o en las acciones repetitivas en las cuales sus características y/o acciones son ambas únicas de esa persona.

Calificación de la ejecución o desempeño (CA), a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

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

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

Calificación operacional (CA), a la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.

Firma Electrónica (DA), a la recopilación de datos de computadoras de cualquier símbolo o serie de símbolos ejecutados, adoptados y certificados para que sea legalmente equivalente a su firma en manuscrito.

Firma en Manuscrito (DA), al nombre escrito o marca legal de un manuscrito individual hecho por la persona y ejecutado o adoptado con la intención de autenticar por escrito en una forma permanente.

Plan Maestro de Validación (CA), al documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se establecen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.

Registro Electrónico (DA), al conjunto de información que incluye datos electrónicos (texto, numérico, gráfico) que es creado, modificado, mantenido, archivado, restaurado o transmitido a través de un sistema computarizado.

Sistema Computarizado (DA), a cualquier equipo, proceso u operación que tenga acoplada una o más computadoras y un software asociado, o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones.

Sistema Computarizado Abierto (DA), al ambiente en el cual el acceso al sistema no está controlado por las personas responsables por el contenido de los registros que están en el mismo.

Sistema Computarizado Cerrado (DA), al ambiente en el cual el acceso al sistema es controlado por personas responsables por el contenido de los registros electrónicos en el mismo.

Cabe señalar que algunas definiciones como *Revalidación* y *Validación del proceso* fueron eliminadas del apartado de definiciones

En el Apartado 14 correspondiente a la Validación ⁶⁹, describe detalladamente el proceso y los controles necesarios para llevarla a cabo, indicando que es un requerimiento que los fabricantes de medicamentos determinen qué actividades de validación son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares además de emplear un enfoque de análisis de riesgos para evaluar el ámbito y grado de validación.

Las actividades de Validación deberán estar integradas en un Plan Maestro de Validación (PMV), incluyendo los métodos analíticos, sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto, sistemas críticos, calificación de producción y acondicionamiento, procesos o métodos de limpieza, procesos de producción (incluyendo otros procesos como la esterilización, para el caso de productos estériles) y procesos de empaque primario y acondicionado.

En el PMV se deberán indicar la vigencia, alcance, objetivos, mantenimiento del estado validado y en los casos en que se requiera, por la magnitud del proyecto, la creación de PMV separados.

Se establece la creación de un protocolo en el cual se especifica como se llevará a cabo la validación: pasos críticos, programa de seguimiento de actividades y criterios de aceptación. Dicho documento deberá ser revisado por los responsables del proceso o sistema y aprobado por el responsable de la Unidad de Calidad, previa ejecución de las pruebas.

Una vez ejecutadas las pruebas correspondientes, se deberá generar un reporte que haga referencia cruzada al protocolo de validación, reuniendo los resultados obtenidos, comentarios acerca de cualquier desviación o no conformidad observada, mencionando las conclusiones necesarias e incluyendo los cambios necesarios recomendados para corregir las deficiencias. De igual forma que con el protocolo, éste deberá ser revisado y aprobado por el responsable de la Unidad de Calidad.

⁶⁹ NOM-059-SSA1-2006

La primera etapa del proceso de validación de las nuevas instalaciones, sistemas o equipos es la *Calificación de Diseño (CD)*, la *Calificación de la Instalación (CI)* debe realizarse en instalaciones, sistemas y equipo nuevo o modificado, recopilando y cotejando las instrucciones de operación, trabajo y los requerimientos de mantenimiento del proveedor.

La Calificación Operacional (CO) deberá incluir las pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que el equipo cumple con las especificaciones de diseño. Se incluyen las pruebas con especificaciones superiores e inferiores y las condiciones del “peor caso”.

La calificación de Desempeño (CE) se llevará a cabo, posterior al cumplimiento de la calificación de la instalación (CI) y la calificación operacional (CO). Cuando sea necesario y previa justificación podrá realizarse simultáneamente con la CO. La calificación de desempeño deberá incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeña de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos.

Un avance importante de la NOM-059-SSA1-2006 es la incorporación de regulación referente a registros electrónicos, firmas electrónicas, niveles de acceso o controles de los sistemas, elementos clave de la validación de sistemas computacionales especificados en el apartado 14.6 de la Norma.

14.6 Validación de Sistemas Computacionales

14.6.1 Deben validarse los sistemas y aplicaciones computacionales relacionados con:

14.6.1.1 Transferencias de insumos y producto.

14.6.1.2 Disposición de insumos y producto.

14.6.1.3 Control de procesos y análisis.

14.6.1.4 Control de sistemas críticos.

14.6.2 Cuando un sistema o aplicación computarizado genere registros electrónicos y/o emplee firmas electrónicas, los requerimientos descritos en el numeral 14.6.4 deben ser considerados en la validación.

14.6.3 No aplica a los registros en papel que son o han sido transmitidos por medios electrónicos, siempre y cuando no sirvan para tomar decisiones o se usen para realizar actividades reguladas basadas en estos documentos.

14.6.4 Registros y firmas electrónicas.

14.6.4.1 Son considerados registros electrónicos:

14.6.4.1.1 Los documentos y registros requeridos en el contenido de esta y otras normas aplicables que son creados, modificados, mantenidos, archivados, recuperados y/o transmitidos a través de sistemas electrónicos.

14.6.4.2 Cuando se utilicen sistemas electrónicos para la creación, modificación, mantenimiento, archivo, recuperación y/o transmisión de registros electrónicos deberán establecerse procedimientos y controles diseñados para asegurar la autenticidad, integridad y cuando aplique confidencialidad de los registros electrónicos, y para asegurar que las firmas electrónicas no puedan ser declaradas como no genuinas. Los procedimientos y controles deben incluir lo siguiente:

14.6.4.2.1 La validación de los sistemas para asegurar la exactitud, confiabilidad, funcionalidad, consistencia y la habilidad para distinguir entre registros inválidos o alterados.

14.6.4.2.2 La habilidad de los sistemas o aplicaciones computacionales para generar copias de los registros exactas y completas, legibles tanto en su versión manual como electrónica, que permitan su inspección, revisión y copia.

14.6.4.2.3 La protección de los registros, que permita su recuperación en forma rápida y exacta durante todo el periodo de conservación de éstos.

14.6.4.2.4 El permitir el acceso al sistema únicamente a personas autorizadas.

14.6.4.2.5 El uso de procesos de auditoría de rastreo seguros, generados por computadora, para registrar en forma independiente el acceso al sistema de los empleados, así como las acciones que creen, modifiquen o borren registros electrónicos.

14.6.4.2.6 Cotejos operacionales del sistema para obligar que los pasos y eventos ocurran en la secuencia establecida.

14.6.4.2.7 Los cotejos para asegurar que solamente personas autorizadas puedan utilizar el sistema, firmar electrónicamente un registro, acceder la operación del dispositivo de entrada y salida del sistema computarizado, modificar un registro o realizar la operación manual.

14.6.4.2.8 La determinación de que las personas que desarrollan, mantienen o utilizan sistemas de firmas/registros electrónicos tienen la capacidad, adiestramiento y experiencia para llevar a cabo sus tareas asignadas.

14.6.4.3 Para el caso de firmas electrónicas:

14.6.4.3.1 Deben contener la información asociada con la firma que claramente indiquen el nombre en letra de molde de la persona que firma, la fecha y hora de cuando fue ejecutada la firma y el propósito asociado con la misma.

14.6.4.3.2 Estas deben ser únicas para cada persona y cuando se dé el caso de un cambio, ésta no debe repetirse o reasignarse a otra persona.

14.6.4.3.3 Cuando el uso de firmas electrónicas sea adoptado, se debe establecer la fecha a partir de la cual las firmas electrónicas son vigentes y equivalentes a las firmas en manuscrito, para lo cual es necesaria una certificación en una forma u hoja de papel y firmada con una firma en manuscrito.

14.6.4.3.4 Las firmas electrónicas que no estén basadas en biométricas deberán:

14.6.4.3.4.1 Emplear al menos dos elementos distintos tales como un código de identificación y una contraseña.

14.6.4.3.4.2 El ingreso de una persona a un sistema de acceso controlado deberá realizarse con todos los elementos de la firma electrónica indicados en el numeral anterior; los accesos subsecuentes durante la misma sesión podrá realizarlos con uno de los elementos.

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

14.6.4.3.5.1 El mantenimiento de cada combinación de código de identificación y contraseña de manera tal que ninguna otra persona tenga la misma combinación.

14.6.4.3.5.2 El aseguramiento de que la emisión de los códigos de identificación y contraseñas sea revisada, renovada o revisada periódicamente.

14.6.4.3.5.3 Contar con procedimientos aprobados para el caso de contingencias tales como fichas, tarjetas y otros dispositivos perdidos, hurtados o desaparecidos que lleven o generen información de códigos de identificación o contraseñas para emitir reemplazos temporales o permanentes utilizando controles adecuados y rigurosos.

14.6.4.3.5.4 Mecanismos de protección de las transacciones para evitar el uso no autorizado de contraseñas y/o códigos de identificación, y para detectar e informar de manera inmediata y urgente a la Unidad del sistema de seguridad y, cuando sea apropiado, a la gerencia del establecimiento de cualquier intento de su uso no autorizado.

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

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

CAPÍTULO VII

Análisis

Entre las actividades necesarias para lograr y mantener el cumplimiento de las regulaciones GxP es necesaria la adopción de principios, metodologías y actividades dentro del marco de trabajo de los planes de validación y la aplicación de controles durante el ciclo de vida del sistema computarizado.

Las actividades del ciclo de vida del sistema computarizado involucra la determinación de las necesidades de validación del sistema, el alcance del mismo y la planificación de cómo se llevarán a cabo las actividades de validación.

Aunado a la determinación de las actividades de validación, es necesario el estudio y la determinación del riesgo que conlleva el uso del sistema, los posibles fallos que puede traer, las consecuencias de estos; el análisis y la implementación de actividades de remediación para eliminar o disminuir los riesgos hasta un nivel aceptable.

La profundidad de las actividades de validación dependerá de las características e impacto del sistema. Sin embargo de manera general, el ciclo de vida del sistema inicia con la planeación misma del sistema, identificación y elaboración de los requerimientos de usuario (URS).

El inicio de las actividades de diseño y desarrollo incluyen la elaboración de las Especificaciones Funcionales (FS), las cuales hacen referencia directa a las URS, demostrando si el sistema desarrollado cubrió con las necesidades especificadas por el usuario. Otra actividad es la elaboración de las Especificaciones de Diseño (DS), los cuales son los requisitos del sistema que se le asignan al diseño del software, permitiendo su construcción. Una vez concluidas estas actividades es necesaria la revisión del diseño o comúnmente llamada Calificación de Diseño (DQ), garantizando que los requerimientos funcionales, de diseño, manuales, y diagramas han sido elaborados de forma adecuada.

Una herramienta ampliamente empleada es la Matriz de Trazabilidad (TM), la cual relaciona los Requerimientos de Usuario (URS) con las Especificaciones Funcionales (FS), garantizando que todos los requisitos del sistema han sido concluidos en el diseño y probados para verificar su correcto funcionamiento.

La fase siguiente es la construcción del sistema por parte del desarrollador, una vez concluida, el sistema será puesto a prueba mediante la Calificación del Sistema. Estas actividades incluyen la Calificación de Instalación (IQ), Calificación de Operación (OQ) y Calificación de Desempeño (PQ).

La Calificación de Instalación (IQ) está diseñada para obtener registros de los controles, demostrando que la instalación ha sido completada de forma satisfactoria. La correcta instalación es necesaria para poder continuar con las siguientes actividades, las cuales no podrán ser llevadas a cabo si no se ha satisfecho con esta fase.

La Calificación de Operación (OQ) está diseñada para demostrar que el sistema instalado funciona según lo especificado bajo condiciones de operación normales y cuando sea necesario bajo condiciones de trabajo.

La Calificación de Desempeño (PQ) está diseñada para demostrar que el sistema funciona de forma consistente, robusta y reproducible.

Una vez concluida la fase de calificación, es necesario emitir el reporte de validación correspondiente, el cual debe documentar las posibles desviaciones encontradas. El Reporte de Validación debe ser aprobado solo después de contar con los documentos definidos en el marco del plan de validación y que hayan sido aprobados previamente. Con la aprobación del reporte de validación, formalmente concluye el proceso de validación.

Para la liberación del sistema, es necesario llevar a cabo la capacitación del personal y la administración de documentación correspondiente, la administración de la configuración y de desviaciones.

Las firmas y registros electrónicos son parte importante de algunas regulaciones internacionales, tomando gran importancia debido a que para garantizar el éxito de las actividades GxP, se debe contar con un registro en el cual se pueda tener certeza de los resultados, de que no haya sido modificado o eliminado. Ello puede ser garantizado si se tiene un control sobre los usuarios y contraseñas asignados a cada uno de ellos, teniendo un registro de quien, como, cuando y donde realizó una modificación.

CAPÍTULO VIII

Conclusiones

Las actividades GxP son de alto impacto en la industria farmacéutica, estas comprenden aquellas tareas ligadas con la investigación clínica, la fabricación, el control del producto en el laboratorio, el control microbiológico, el manejo y distribución de datos, entre otras.

El uso de sistemas computarizados en las múltiples actividades GXP dentro de la industria farmacéutica es ampliamente distribuido, dichos sistemas confieren herramientas que facilitan las diversas tareas por realizar para mejorar la eficiencia y competitividad de las empresas.

Sin embargo cuando este tipo de sistemas están íntimamente relacionados con actividades de alto riesgo donde está involucrada la salud del paciente, es indispensable tener control sobre los mismos, para asegurar que las mediciones obtenidas a partir de estos sistemas son confiables, manteniendo en todo momento la calidad, seguridad e integridad del producto.

Existen regulaciones ligadas a las actividades GxP emanadas de las entidades sanitarias a nivel mundial, en ellas se hace hincapié sobre la necesidad de contar con sistemas calificados, que se comporten de manera robusta y que estén validados. Debido a que los sistemas computarizados están presentes durante todo el ciclo de vida del medicamento, desde la fase de investigación y desarrollo, producción, acondicionamiento, control químico, estabildades, distribución y seguimiento del producto, estas regulaciones están destinadas a garantizar la confianza en la obtención, procesamiento, manejo, distribución y control de datos, reduciendo al mínimo los riesgos y el daño potencial que puede traer al medicamento y por ende a la salud del paciente.

El desarrollo de esta guía de validación toma en cuenta las regulaciones más recientes sobre los sistemas GxP de las entidades sanitarias de la FDA y la SSA; y las recomendaciones generadas por otras guías como las GAMP y la ICH Q9 y Q10, además de describir de manera detallada las actividades

correspondientes a la validación de los sistemas computarizados empleados en la industria farmacéutica.

CAPÍTULO IX

Glosario de Términos y Abreviaturas

ANSI

Siglas en inglés del Instituto Nacional Americano de Estándares
(*American National Standards Institute*)

IEEE

Siglas en inglés del Instituto de Ingenieros Eléctricos y Electrónicos
(*Institute of Electrical and Electronic Engineers*)

EPA

Siglas en inglés de la Agencia de Protección Ambiental
(*U.S. Environmental Protection Agency*)

FDA

Siglas en inglés de la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos
(*U.S. Food and Drug Administration*)

NOM

Siglas de la Norma Oficial Mexicana, de los Estados Unidos Mexicanos

SSA

Siglas de la Secretaría de Salud, de los Estados Unidos Mexicanos.

DOF

Siglas del Diario Oficial de la Federación, de los Estados Unidos Mexicanos.

Audit Code [IEEE]

Una revisión independiente del código fuente por una persona, equipo o herramienta para verificar el cumplimiento de la documentación de diseño del software y estándares de programación. La exactitud y eficiencia también puede ser evaluada.

Audit Trail [FDA]

Es un proceso de captura de los detalles de la adición, eliminación o modificación de la información de un documento electrónico, sin borrar el registro original. El *Audit Trail* facilita la reconstrucción de los detalles relativos al documento electrónico.

Aseguramiento de Calidad (QA) [ANSI/IEEE]

Modelo planificado y sistemático de todas las acciones necesarias para proporcionar la confianza adecuada de que el artículo se ha establecido en conformidad con los requerimientos técnicos.

Buenas Prácticas Clínicas (GCP)

Pauta en la que los ensayos clínicos son diseñados, implementados y reportados de modo de manera que exista la garantía de que los datos son confiables y que los derechos, integridad y confidencialidad de los autores están protegidos.

Buenas Prácticas de Distribución (GDP)

Es parte del aseguramiento de calidad, asegurando que los productos sean almacenados, transportados, manejados bajo condiciones estables.

Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP)

Se refiere a los procesos y las condiciones de organización bajo los cuales los estudios en el laboratorio son planeados, realizados, supervisados, registrados y reportados para mantener la calidad y la confiabilidad de los datos de las pruebas generados.

Buenas Prácticas de Fabricación (GMP)

Parte del aseguramiento de calidad, garantizando que los productos sean producidos y controlados constantemente de acuerdo a los estándares de calidad apropiados para el uso intencionado.

Calificación de Desempeño (PQ) [EPA]

Verificación documentada el sistema relacionado con el proceso se desempeña según lo previsto a través de rangos representativos de operación anticipados.

Calificación de Diseño (DQ) [GAMP]

Verificación sistemática y formal de los requerimientos definidos durante la especificación y que son cubiertos completamente con éxito o aplicación.

Calificación de Instalación (IQ) [FDA]

Confianza de que el equipo del proceso establecido y los sistemas auxiliares (incluyendo sistemas computarizados) cumplen con los códigos de diseño de intención aprobados y que son considerados adecuados para las recomendaciones del fabricante.

Calificación de Operación (OQ) [FDA]

Confianza de que el equipo de proceso establecido y los subsistemas (incluyendo sistemas computarizados) son consistentemente capaces de funcionar dentro de los límites y tolerancias establecidos.

Ciclo de Vida del Sistema

Periodo de tiempo que comienza desde cuando se hace la recomendación del sistema, hasta cuando el sistema ya no está disponible para su uso o es retirado.

Código Fuente [GAMP]

Programa de computadora original en formato legible para el humano (lenguaje de programación), que debe traducirse en forma legible por la máquina antes de ser ejecutado por la computadora. El código fuente debe ser reunido, ajustado o interpretado de otra forma antes de que pueda ser ejecutado por una computadora.

Contraseña

Cadena de caracteres utilizada para autenticar una identidad. El conocimiento de la contraseña que está asociado a un ID de usuario se considera una prueba de autorización para el uso de las capacidades asociadas con el ID de usuario.

Copia Certificada [FDA]

Es una copia del original en la que se ha verificado la información, según lo indica la fecha de la firma, es una copia exacta con los mismos atributos e información que el original.

Criterio de Aceptación [FDA]

Son las especificaciones del producto y los criterios de aceptación/rechazo, niveles de calidad aceptable e inaceptable, asociados con un plan de muestreo, que son necesarias para tomar una decisión para aceptar o rechazar un lote o lotes.

Criterios de Aceptación [ANSI/IEEE]

Los criterios que un software debe cumplir para llevar a cabo una fase de prueba o para lograr las exigencias de entrega.

Especificaciones de Prueba

Un conjunto de pruebas, condiciones de ejecución y resultados esperados desarrollados para un objetivo particular, como el ejercicio de un programa o la verificar cumplimiento con un requerimiento específico

Evaluación de Riesgo

Enfoque sistemático para identificar los fallos potenciales en un proceso y cuantificar el riesgo que representa.

Firmware

La combinación del equipo con el hardware, por ejemplo un circuito integrado; datos e instrucciones de la computadora que reside como solo lectura en el software de un dispositivo. Este software no puede modificarse por un proceso computarizado

GxP

Abreviatura mundial destinada a cubrir las GMP, GCP, BPL y otras buenas prácticas dentro de un contexto regulado.

Hardware [FDA]

Equipo físico (que compone un sistema computarizado), en comparación con programas, procedimientos, regulaciones y documentación asociada.

Ingrediente Activo [FDA]

Cualquier componente que se destina a proporcionar actividad farmacológica o de otro tipo de efecto directo en el diagnóstico, cura, atenuación, tratamiento, prevención de enfermedades o afectación de la estructura o cualquier función del cuerpo humano u animales. El término incluye los componentes que pueden someterse a modificaciones químicas del medicamento y estar presentes en el producto farmacéutico en una forma modificada destinada a proporcionar una actividad específica o efecto.

Lote [FDA]

Cantidad específica de un medicamento u otro material uniforme y de calidad, dentro de límites especificados, el cual es producido en un solo proceso durante el mismo ciclo de fabricación.

Periférico [GAMP]

Hardware desplegado para ampliar la capacidad de la plataforma de hardware. Incluye impresoras, módems, teclados, pantallas y escáneres.

Producto Farmacéutico [FDA]

Forma de dosificación final, por ejemplo, tabletas, capsulas, solución, etc., que contiene un fármaco como ingrediente activo generalmente, pero no necesariamente, en asociación con otros ingredientes activos. El término también

incluye la forma de dosificación final que no contiene un ingrediente activo, pero que está destinado a ser usado como placebo.

Prueba de Aceptación [IEEE]

Pruebas realizadas para determinar si un sistema cumple con sus criterios de aceptación y para determinar si el cliente acepta el sistema.

Red [GAMP]

Una red es un sistema de comunicación de datos que une o más sistemas computarizados y dispositivos periféricos. Consiste en el cableado, el hardware de red y el software de comunicaciones.

Registro

Consiste en la información, sin importar el medio, detallando la transacción del negocio. Incluyen todos los libros, papeles, mapas, fotografías, materiales legibles por una máquina, y otros materiales documentales, sin importar la forma física o las características.

Revisión del Código [IEEE]

Reunión en la que se presenta el código del software para el personal de proyectos, a los administradores, usuarios, clientes u otros interesados para comentar o aprobar.

Reporte de Validación [GAMP]

Reporte donde se resumen los resultados y las conclusiones de las pruebas de validación.

Revalidación [FDA]

Relativo a los cambios en el software; la revalidación significa validar el cambio mismo, la evaluación de la naturaleza del cambio para determinar las repercusiones potenciales y la ejecución de las pruebas de regresión necesarias.

Sistema de Cómputo [FDA]

Sistema que incluye hardware, software y documentos asociados, que puede crear, modificar, mantener, guardar, recuperar o transmitir en forma digital la información relacionada.

Registros Electrónicos [FDA]

Cualquier combinación de texto, gráficas, datos, audio, imágenes u otra información representadas en forma digital que es creada, modificada, mantenida, archivada, recuperada, o distribuida por un sistema computarizado.

Sistema [ANSI]

Personal, máquinas y métodos organizados para lograr funciones específicas.

Sistema

Entidad compuesta, en cualquier nivel de complejidad, de personal, procedimientos, materiales, herramientas, equipo, instalaciones y software. Los elementos de esta entidad compuesta se usan junto con el entorno operativo o de apoyo, para llevar a cabo una determinada tarea o propósito por alcanzar.

Sistemas Automatizados [GAMP]

Consiste en un hardware, software y componentes de red, junto con funciones de control y documentación asociada. Incluyen equipos de laboratorio, control de procesos, equipo de fabricación, ensayos clínicos, administración de datos y administración de documentos.

Sistema Computarizado [ANSI]

Unidad funcional que consiste en una o mas computadoras y dispositivos de entrada y salida periféricos asociados y software asociado, que utiliza el almacenamiento común para todas o parte de un programa y también para todos o parte de los datos necesarios para la ejecución del programa; ejecuta programas escritos por el usuario o diseñados por el usuario; realiza manipulación de los datos designados por el usuario, incluyendo operaciones aritméticas y operaciones lógicas y que puede ejecutar programas que se modifican así mismos durante su ejecución. Un sistema computarizado puede ser una unidad autónoma o puede constituir en varias unidades interconectadas.

Sistema Computarizado GxP

Sistema computarizado que realiza operaciones reguladas que necesitan ser controladas formalmente en virtud de la regulación aplicable.

Software [GAMP]

Colección de programas, rutinas y subrutinas que controlan la operación de un sistema computarizado.

URS [GAMP]

Una especificación de requerimiento del usuario describe que es lo que el sistema tiene que hacer, incluyendo al menos un conjunto de criterios o condiciones a cumplir.

Validación

Evidencia documentada que provee un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico consistentemente producirá un producto determinado con sus especificaciones y atributos de calidad.

En los sistemas computarizados, es el proceso de manejo de datos y control de funciones de un sistema, y el producto de salida de un sistema.

Validación Concurrente [FDA]

En algunos casos, un producto farmacéutico o dispositivo médico debe ser fabricado individualmente o en una sola ocasión. Los datos obtenidos durante el proceso de fabricación y ajuste se pueden emplear en combinación con las pruebas a los productos, para demostrar que cumple con todas las especificaciones y características de calidad.

Validación Prospectiva [FDA]

Validación realizada antes de la distribución de un producto nuevo, o un producto hecho bajo un proceso de fabricación sujeto a revisión, donde las revisiones pueden afectar las características del producto.

Validación Retrospectiva [FDA]

Validación de un proceso de un producto (medicamento) sobre la base de la producción acumulada, ensayos y control de datos.

Validación Retrospectiva

Evidencia documentada de que un sistema realiza las actividades para las que fue diseñado y construido con base a un análisis de la información histórica.

CAPÍTULO X

Bibliografía

1. Andrews, John; et al. (2005), ***Validating Pharmaceutical Systems: Good Practice in Life Science Manufacturing***; Taylor & Francis Group, USA.
2. Budihandojo, Rory ; et al. (2007), ***A Perspective on Computer Validation, Pharmaceutical Technology***; Jul 2007; 31, 7, Pharmaceutical News Index pg. 86
3. Cervantes, M^a de Lourdes; et al. (2003), ***Validación de Procesos***, Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., pp. 14 – 16.
4. Crosson, J.E. et al (1999), ***Network Management in an FDA-Regulated Environment***, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 53(6) November/December
5. Diario Oficial de la Federación (2008), ***Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos***.
<http://www.cddhcu.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf>
6. Edwards Lionel D.; et al. (2007), ***Principles and Practice of Pharmaceutical Medicine, 2nd Edition***, JohnWiley & Sons Ltd., England, pp 53
7. FEUM (2008), ***Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, México***, Secretaría de Salud.
8. GAMP 4 (2001), ***Guide for Validation of Automated System***, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE).
9. GAMP 5 (2008), ***A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems***, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE).
10. Goodman & Gilman's (2006), ***The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition***, The McGraw-Hill Companies, Inc, USA.
11. Griffin, John P.; et al (2006), ***The Textbook of Pharmaceutical Medicine 5th Edition***, Blackwell Publishing, USA, pp 89, 97.
12. Gringonis, G.J., et al (2002), ***Validation Key Practices for Computer Systems Used in Regulated Operations***, Pharmaceutical Technology, 21(6).

13. Haider, Syed Imtiaz (2002), **Validation Standard Operating Procedures: a step-by-step guide for achieving compliance in the pharmaceutical, medical device, and biotech industries**, CRC Press LLC, Section Val 200.10, p 4.
14. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, **ICH Q9 Quality Risk Management**,
<http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/ICHQ9Step4QRM.pdf>
15. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, **About ICH**,
<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
16. Kenakin, Terry (2006), **A Pharmacology Primer 2nd Edition, Theory, Application and Method**, Elsevier Inc, USA, pp 3 - 4.
17. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 (1998), **Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos**.
18. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004 (2005), **Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998)**.
19. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 (2008), **Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998)**.
20. Lopez, Orlando; et al. (2006), **Computer System Validation**, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 1:1, 707 – 713
21. PDA (1999), **Validation and Qualification on Computer Laboratory Data Acquisition System**, Technical Report 31, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 53(4), July/August
22. Rang, H.P.; et al. (2004), **Farmacología 5^a Ed**, Elsevier España S.A., España, pp 747 – 750.
23. U.K. GAMP Forum (1996), **Supplier Guide for Validation of Computer Systems in Pharmaceutical Manufacture**, Second Version, International Society for Pharmaceutical Engineers, La Hague.

24. U.K. GAMP Forum (1998), **Supplier Guide for Validation of Computer Systems in Pharmaceutical Manufacture**, Third Edition - GAMP 3, International Society for Pharmaceutical Engineering, La Hague
25. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (1983), **Guide to Inspection of Computerized System in Drug Processing**
http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/csd.html
26. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (1987), **Guidance for Industry: Guideline on General Principles of Process Validation**
<http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm>
27. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (1997), **21 CFR Part 11: Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule.**
http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/part11/FRs/background/pt11finr.pdf
28. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (2003), **Guidance for Industry Part 11, Electronic Records: Electronic Signatures – Scope and Application**
<http://www.fda.gov/Cder/guidance/5667fnl.pdf>
29. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (2007), **Guidance for Industry: Computerized System used in Clinical Investigations**
<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04d-0440-gdl0002.pdf>
30. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (2005), **21 CFR part 210 Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs.**
<http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm#210.2>
31. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (2005), **21 CFR parts 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals**
<http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm#210.2>
32. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (2008), **About 21 CFR**
<http://www.fda.gov/cdrh/aboutcfr.html>

33. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (2008), ***Glossary of Computerized System and Software Development Terminology***
http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/gloss.html
34. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (2008), ***Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices***
<http://www.fda.gov/cder/guidance/8019dft.pdf>
35. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (1997), ***Medical Device Quality Systems Manual (Good Manufacturing Practice/Quality Systems)***
<http://www.fda.gov/cdrh/qsr/contnt.html>
36. World Health Organization (2000), ***WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, 32nd WHO Technical Report***, Geneva.
37. Wintage, Guy (2004), ***Computer System Validation: Quality Assurance Risk Management, and Regulatory Compliance for pharmaceutical and healthcare companies***, Interpharm/CRC Press LLC, USA.