



Validación de Sistemas Computarizados

SISTEMAS DE VALIDACIÓN TÉRMICA
EN SUDAMÉRICA

Autor: Emerson Aparecido Miguel-Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2582-1182> – 15/11/2021

Palabras clave: validación, buenas prácticas de fabricación, seguridad, sistemas computarizados

Introducción

Con los rápidos avances de la ciencia y la tecnología dentro de las industrias de las Ciencias de la Vida, las agencias de salud de América del Sur continúan actualizando y definiendo reglamentaciones y pautas en torno a los requisitos básicos para el desarrollo, fabricación y distribución de fármacos, medicamentos y dispositivos. El compendio de reglamentaciones y pautas emitidos en todos los países, tienen por objeto garantizar que se respete el uso de prácticas seguras en el desarrollo de actividades que acrediten la seguridad y eficacia de los medicamentos para la protección de los pacientes. A través de las agencias reguladoras, continúa desarrollándose un conjunto adoptado de reglamentaciones más cohesivo (PIC/S, OMS, ISO, etc.) en torno a áreas como la Validación y las Calificaciones. Estas reglamentaciones brindan pautas integrales sobre los pasos y acciones necesarios para certificar la conformidad de los procesos, equipos y sistemas. La validación de sistemas computarizados, CSV, forma parte de esta cadena de actividades en la que podemos incluir los sistemas utilizados para la práctica de la validación térmica. Contar con proveedores que reconozcan su papel en el desarrollo de software que pueda brindar datos precisos, confiables y documentados con integridad, y al mismo tiempo promover actividades complementarias basadas en la ciencia es fundamental para comprender y tener un control total de estos sistemas a lo largo de su ciclo de vida. Este artículo tiene como objetivo proporcionar información importante y descripciones específicas de las principales etapas, fundamentos, clasificación de software y hardware relacionados con la validación de sistemas computarizados, y su impacto en los sistemas y actividades de validación térmica.

Reglamentaciones CSV en Sudamérica

Varias agencias reguladoras y sus profesionales se esfuerzan por seguir caminos que guíen la metodología regulatoria, contribuyendo a que los procesos garanticen menor variabilidad, mayor seguridad e incluso mejor calidad del producto final con la máxima protección del paciente. Las agencias reguladoras de América del Sur continúan mejorando sus metodologías regulatorias y sistemas de inspección, con el fin de contribuir a estos objetivos y elevar el mercado sudamericano

para la globalización en la producción farmacéutica. Gran parte de este esfuerzo ha sido influenciado por los lineamientos de empresas multinacionales de América del Norte, Europa y Asia, lo que ha contribuido a una migración hacia mejores conceptos internacionales para inspección y auditoría. Como resultado de los cambios, se adoptaron varias pautas nuevas de control de calidad farmacéutica que ayudaron a estandarizar los procesos, la toma de decisiones sobre la metodología de validación y la evaluación de riesgos.

En Brasil, la agencia reguladora de buenas prácticas de fabricación, ANVISA, destaca que estas pautas son ampliamente utilizadas para validar un proceso, una metodología, un procedimiento de limpieza e incluso calificar los diversos equipos utilizados (ANVISA IN47, 2019). Así, la actividad de validación tiene la definición de ser la prueba documental de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema opera y funciona correctamente, y su ejecución conduce a los resultados esperados (ANVISA RDC 301, 2019).

El presente artículo evaluó y sintetizó algunos de los requisitos de las buenas prácticas de fabricación en algunos países de América del Sur, como Argentina (ANMAT), Chile (ANM), Colombia (INVIMA), Brasil (ANVISA) y Perú (ANM), a través del compendio de los organismos reguladores en cada uno de ellos para el desarrollo de la metodología de validación en sistemas computarizados en cuanto al uso de sistemas o aparatos para una actividad específica de validación térmica.

Los sistemas computarizados, que se definen como todos los sistemas que incluyen entrada de datos, procesamiento electrónico y salida de información para ser utilizados para el reporte o control automático, también requieren una atención especial, siendo considerados sistemas críticos de apoyo y cuentan con documentos específicos para que los profesionales los sigan (ANMAT 3602, 2018, ANVISA RDC 301, 2019, ANM 021-2018-AS, 2018 e INVIMA 1160, 2016).

En Brasil, la Validación de Sistemas Informatizados tiene ahora un enfoque propio bajo la mirada de la Instrucción Normativa 43 de ANVISA, que "Prevé Buenas Prácticas de Fabricación complementarias para los sistemas computarizados utilizados en la fabricación de

Medicamentos" y tiene como objetivo adoptar las pautas de Buenas Prácticas de Fabricación relacionadas con sistemas del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica, (PIC/S), como requisitos complementarios a seguir en la fabricación de medicamentos además de la RDC 301 (2019).

La Normativa Argentina desarrollada por ANMAT, que señala los procedimientos a seguir en el Anexo VI de la guía nacional de buenas prácticas de fabricación. Desde enero de 2008, ANMAT (Argentina) y enero de 2021, ANVISA (Brasil) integran el PIC/S, una iniciativa internacional para la inspección de buenas prácticas farmacéuticas que cuenta con 54 miembros participantes. Entre las recomendaciones descritas en su compendio, se cita el requisito de confirmación de validación de sistemas informáticos previsto para su uso en diversos procesos y con actividades incluidas en las etapas de calificación de los procesos de validación. La Figura 1 muestra la representatividad del PIC/S en el mundo y su participación en América del Sur, que hasta el momento tiene como países miembros a Argentina y Brasil.

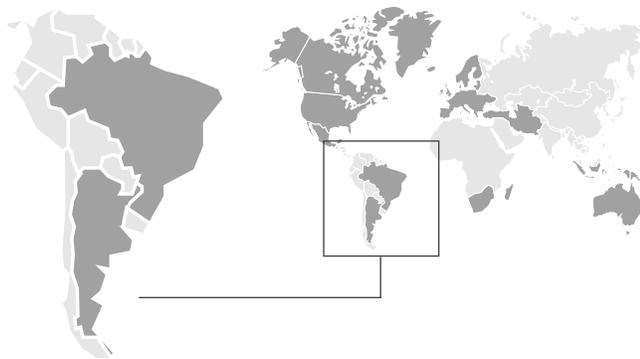


Figura 1 – Países miembros del PIC/S alrededor del mundo con un enfoque en América del Sur | Fuente: Kaye

Las actividades específicas de calificación del desempeño de los equipos se desarrollan en gran medida con el uso de equipos de cómputo e instrumentación, utilizados para la recolección de datos, cálculos estadísticos e incluso la generación de informes detallados de magnitud de procesos críticos y sensores utilizados para validar que el equipo es apto para su propósito. La práctica de calificar el desempeño de este equipo, también conocida como Validación Térmica, incluye el monitoreo de parámetros críticos del proceso como temperatura, presión, humedad relativa, intensidad de la luz, etc., para validar el desempeño del proceso como se muestra en la figura 2. Se



Figura 2 – Ejemplo de equipo térmico a calificar

Fuente: Kaye, istockphoto

gún la Asociación Brasileña de Normas Técnicas, ABNT, esta actividad específica en la industria ganó fuerza hace décadas y el mercado cuenta actualmente con aparatos altamente sofisticados, de gran precisión, seguros y protegidos contra ajustes que invalidarían los resultados medidos (ABNT NBR 16.328, 2014).

La elección de aparatos de proveedores que conocen las necesidades de la industria farmacéutica y han desarrollado sus dispositivos teniendo en cuenta la importancia de la precisión de los datos, la repetibilidad, la generación de informes y la protección es fundamental para todos sus esfuerzos de validación.

La práctica de validación térmica, en general, además de ser obligatoria en gran número de los procesos farmacéuticos (en la tabla 1 se muestran ejemplos de equipos, procesos y cantidades a medir validados térmicamente), indudablemente contribuye a una menor variabilidad en el proceso, mayor seguridad e incluso mejor calidad en el producto final.

Equipo	Proceso	Etapa de participación	Cantidad medida
Cadena de frío (cámaras frigoríficas, refrigeradores, congeladores)	Envasado de materias primas, reactivos, productos terminados	Producción (formulación), control de calidad, distribución	Temperatura
Cámaras de estabilidad/ fotoestabilidad	Envasado de producto terminado o parcialmente producido sin el envase final	Control de calidad	Temperatura, humedad relativa, intensidad de la luz
Tanques y reactores	Mezclado, reacciones	Producción (formulación), esterilización	Temperatura
Esterilizadores (autoclaves)	Esterilización, descontaminación, tratamiento térmico	Producción (formulación), control de calidad y etapa final (producto terminado)	Temperatura, presión
Incubadora	Incubación, crecimiento	Control de calidad	Temperatura
Secadores por congelación	Liofilizado, esterilización	Producción (formulación)	Temperatura, presión
Hornos y túneles de esterilización en seco/ despirogenización	Esterilización, despirogenización	Producción, control de calidad	Temperatura
Water bath	Incubación, tratamiento térmico	Control de calidad	Temperatura

Tabla 1 – Ejemplo de aplicación de validación térmica en equipos de la industria farmacéutica

Fundamentos de CSV y pasos de un sistema de validación térmica

ANMAT (Argentina) a través de la disposición 3602/2018 en su anexo VI, dispone sobre los requisitos básicos que evalúan los riesgos, el personal involucrado, los proveedores de los sistemas y servicios, así como cada paso a probar al utilizar sistemas computarizados como parte de las actividades reguladas por las Buenas Prácticas de Fabricación. ANVISA (Brasil) a través de la Guía n°33 busca contribuir con la comprensión de todos los pasos a desarrollar para una CSV. En ambos documentos, estos dos países pretenden interiorizar el contenido de la guía “GAMP5” de la ISPE (Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica), que se encuentra en su versión 5 publicada en 2008. La ISPE fue fundada en 1980 por miembros

de la industria norteamericana, y hoy cuenta con participantes de todo el mundo, y los países sudamericanos pueden beneficiarse de sus aportes, siendo el GAMP 5 el documento base para entender la CSV. La interacción de los usuarios y los diversos niveles de funcionamiento con los sistemas informáticos, se afirma aún más con la integración con el PIC/S, más específicamente a través de la guía PI 011-3, de septiembre de 2007. Finalmente, otra referencia que es muy relevante en el tema es la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) 21 CFR parte 11, que establece que los registros electrónicos y las firmas electrónicas se tratan de la misma manera que los registros en papel y las firmas manuscritas. Las empresas reguladas que cuenten con algún documento o registro en formato electrónico deben cumplir con la norma, y este punto se encuentra descrito en los documentos de la

resolución 1160 del INVIMA (Colombia) y en el ítem 5.66, sección V (sistemas críticos de apoyo) del Decreto Supremo ANM 021- 2018-AS (Perú) como puntos destacados debido a cuestiones sobre el acceso, manipulación, trazabilidad de datos confidenciales y firmas electrónicas al hacer uso de sistemas computarizados. En la Tabla 2, se describen los principales documentos abordados para una CSV evaluada en este artículo; sin embargo, se desta-

ca el hecho de que no fue posible investigar si en el continente sudamericano existen otros documentos de impacto en este proceso y que podrían contribuir a la mejora de la práctica señalada en la CSV.

Más recientemente, se ha puesto un enfoque significativo en las pautas de "Integridad de datos" en torno a la protección y el almacenamiento de datos.

Documento	Título	Publicación	Agencia/País
3602/2018 (DI-2018-3827-APN-ANMAT)	Buenas Prácticas de Fabricación Guía para Fabricantes, Importadores/Exportadores de Medicamentos para Uso Humano	19/04/2018	ANMAT/Argentina
Exento 159	Actualiza la norma técnica n°127, denominada "norma técnica de buenas prácticas de fabricación", aprobada por el decreto n°28 exento, de 2012	11/04/2013	MS-ANM/Chile
1160	Resolución 1160 de 2016. Buenas Prácticas de Fabricación para Medicamentos: Principios fundamentales	10/04/2016	INVIMA/Colombia
021-2018-AS	Manual de Buenas Prácticas de Fabricación para Productos Farmacéuticos	20/08/2018	ANS-ANM/Peru
Guide No 33	Guía para la validación de sistemas computarizados	14/04/2020	ANVISA/Brasil
IN43	Dispone sobre Buenas Prácticas de Fabricación complementarias a los sistemas informáticos utilizados en la fabricación de medicamentos	21/08/2019	ANVISA/Brasil
PI 011 3	Buenas Prácticas para Sistemas Informáticos en Ambientes Regulados "GxP"	25/09/2007	PIC'S/Suiza
21 CFR part 11	Guía para la Industria Parte 11, Registros Electrónicos; Firmas Electrónicas — Alcance y Aplicación	08/2003	FDA/EUA
GAMP 5	Un enfoque basado en el riesgo para los sistemas computarizados que cumplen con GxP	02/2008	ISPE/EUA

Tabla 2 – Referencias evaluadas para el desarrollo de CSV en países de América del Sur

Los conceptos clave de una CSV para comenzar y comprometerse con las diversas actividades y pasos pueden ser:

- » **Comprensión de procesos y productos:** Las referencias se preocupan de que los usuarios tengan un conocimiento detallado, basado en la ciencia, del proceso y del producto en el que están involucrados. Solo así será posible preparar los documentos iniciales para la toma de decisiones a la hora de elegir un sistema para la práctica de validación térmica;
- » **Enfoque de ciclo de vida dentro de los sistemas de gestión de calidad:** Es necesario realizar actividades de forma sistemática desde la concepción del sistema hasta su retiro, y se espera que a medida que se adquiera mayor conocimiento sobre el sistema durante su uso, se permita la mejora continua del proceso y del sistema. La Figura 3 demuestra las principales fases del ciclo de vida de un sistema informático, señalando las principales etapas. El ICH (Conferencia Internacional sobre Armonización), entidad reconocida a nivel mundial por sus contribuciones a la armonización en los procesos farmacéuticos en más de 25 años de existencia, también puede contribuir a comprender el paso a paso de un ciclo de vida a través de la guía Q12 (ICH Q12), siendo una valiosa referencia para ampliar el campo de visión de manera macro a los procesos.

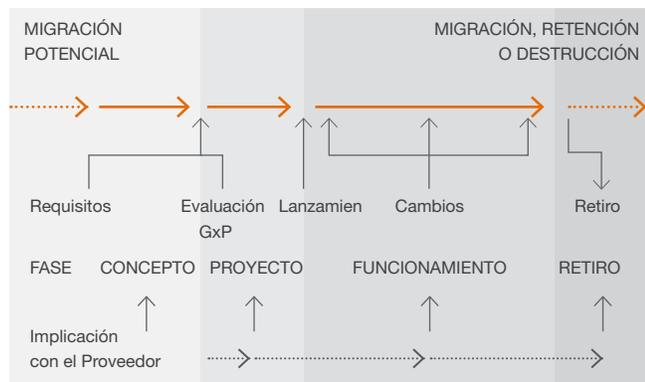


Figura 3 – Las fases del ciclo de vida de un sistema computarizado

Fuente: Guía nro. 33 ANVISA.

- » **Actividades de ciclo de vida escalables:** Debe desarrollarse de manera que garantice la seguridad del paciente, la calidad del producto y la integridad de los datos recopilados por el sistema de validación térmica. También señala cuestiones como la complejidad del sistema frente a la innovación, la evaluación del proveedor y el impacto comercial del sistema.

- » **Aprovechar la participación de los proveedores:** Las empresas deben seleccionar los proveedores de sistemas de validación térmica con especial atención, ya que estos proveedores pueden ayudar en el desarrollo inicial de los pasos, desde los requisitos del usuario en la etapa de gestión de riesgos. La competencia y la confianza del proveedor deben considerarse elementos esenciales durante la selección del producto, lo que refuerza la importancia de una buena alianza durante toda la actividad.
- » **Gestión de riesgos en materia de calidad (basada en la ciencia):** Dado que este ítem actualmente es de amplia aplicación en la industria según la disposición 3602/2018 de ANMAT (Argentina) y la RDC 301/2019 de ANVISA (Brasil), a continuación se abordará con más detalle, contextualizando así en este punto un proceso sistemático de evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos asociados a los procesos a los que el sistema de validación térmica dará resultados para la toma de decisiones. El GAMP 5 es una herramienta cualitativa de análisis de gestión que contribuye de manera única como punto fundamental para el desarrollo de un análisis de riesgo en cuanto al impacto directo o indirecto, datos almacenados y entendimiento en cuanto a los componentes del sistema de validación térmica. No obstante, cabe destacar que la división de tareas con un equipo multidisciplinar y la colaboración mutua en todos los niveles de la jerarquía de la empresa son fundamentales para alcanzar el objetivo principal.

Enfoque de gestión de riesgos

El análisis de riesgo se puede definir como un conjunto de preguntas para evaluar la probabilidad de que ocurra un efecto adverso por parte de un agente, ya sea físico, químico, biológico, procesos industriales, tecnológico, proceso natural, etc., y cuál es la gravedad de estos efectos, analizando también que pueden ocurrir no solo pérdidas de producción, sino también efectos adversos relacionados con la salud, enfermedad e incluso la muerte del empleado o cliente/paciente (MOLAK, 1997).

La ICH Q9, indicada en la disposición 3602/2018 de ANMAT (Argentina), estructuró la evaluación de riesgos requerida en todas las actividades de fabricación, en cada paso. La industria farmacéutica, a través de los sistemas de calidad, hace evidente que la gestión de riesgos de calidad es un componente crítico para tener un sistema de gestión de calidad eficaz y esto no excluye los sistemas utilizados

para la actividad de validación térmica. Se entiende por riesgo la combinación de la probabilidad de que se produzca un daño, la gravedad que dicho daño pueda causar y la facilidad o no para detectarlo. Sin embargo, la forma de insertar este análisis es compleja porque debe llegar a un entendimiento compartido entre varios actores, pues lo que puede ser probable y grave para uno, no necesariamente lo será para el otro, teniendo o no herramientas para detectarlo, por esta razón debe ser debidamente evaluado por un comité específico y multidisciplinario.

A lo largo del ciclo de vida de las instalaciones, equipos, procesos y medicamentos, la gestión de riesgos debe ser abordada en referencia al impacto que tiene, individual y colectivamente, en la calidad del producto final (ANVISA RDC 301). Comúnmente, se utiliza el análisis de riesgos, con la aplicación de la herramienta FMEA (Análisis modal de fallos y efectos). FMEA puede entenderse como una metodología sistemática que permite la identificación de fallas potenciales de un sistema, proyecto y/o proceso con el objetivo de minimizar o eliminar los riesgos asociados antes de que tales fallas ocurran (BASTOS, 2006). La ICH Q9 presenta varias herramientas que individualmente o en conjunto ayudan a identificar, contener, mitigar y controlar los riesgos potenciales y que deben aplicarse para evaluar un sistema de validación térmica.

Las actividades de producción tienen, por naturaleza, algún tipo de riesgo asociado al proceso, que puede impactar en mayor o menor medida en la calidad, inocuidad y eficacia del producto final, que como se indicó tiene un impacto directo a través de las decisiones que se toman con base en los resultados del seguimiento realizado por los aparatos de validación térmica. Cualquier riesgo y/o desviación de calidad que pueda ocurrir en cualquier etapa de la producción debe ser contenido, mitigado y controlado, aunque nunca haya ocurrido. Para cualquier riesgo que involucre la calidad del producto, la protección del medio ambiente, la salud del operador y/o del paciente, se vuelve fundamental su identificación, evaluación, comunicación y control para su mitigación.

Dentro de todas estas perspectivas de control y gestión de riesgos, asumimos que es vital extender este tema al enfoque de validación térmica, asociándolo y fusionándolo con las herramientas disponibles, porque uniremos todos los extremos de este complejo, extenso, detallado, e interconectado camino de producción, distribución y dispensación de medicamentos, todo con el objetivo principal de salvar vi-

das. Por tanto, es claro que la actividad de validación térmica, con el uso de los sistemas informáticos disponibles en el mercado, inicia su proceso de validación incluso antes de la visualización de sus herramientas operativas, pues si no es posible asegurar que el sistema cumple con todos los puntos abordados por el análisis de riesgos, su uso será inviable.

Pasos clave para la CSV de un sistema de validación térmica

Los principales pasos señalados en el compendio evaluado, que contribuirán a obtener garantía sobre el funcionamiento de un sistema de validación térmica, que se ejemplifican en la figura 4, pueden ser, pero no se limitan a:

- » **Calificación del diseño o proyecto (QbD o QP):** Documento destinado a probar que las instalaciones, sistemas y equipos nuevos o renovados han sido desarrollados y diseñados en correspondencia con las buenas prácticas de fabricación y que son adecuados para el propósito para el que fueron diseñados. Se aplica cuando las instalaciones, sistemas y equipos no han sido construidos al momento de su evaluación, de modo que pueda prevenirse a nivel documental y no a nivel físico.
- » **Especificación de requisitos del usuario:** Este documento pretende contener la estrategia completa para la actividad CSV y contiene al menos los puntos objetivo, responsabilidades, descripción del sistema e interfaces, estrategia y alcance de validación, procedimiento y supuestos, criterios de aceptación, programa de control de cambios, programa de manejo de desviaciones, mantenimiento del estado validado y gestión de la documentación. El sistema de validación térmica debe estar cubierto en este documento.



Figura 4 – Sistema de Validación Térmica | Fuente: Kaye

- » **Plan Maestro de Validación (MVP):** Este documento pretende contener la estrategia completa para la actividad CSV y contiene al menos los puntos objetivo, responsabilidades, descripción del sistema e interfaces, estrategia y alcance de validación, procedimiento y supuestos, criterios de aceptación, programa de control de cambios, programa de manejo de desviaciones, mantenimiento del estado validado y gestión de la documentación. El sistema de validación térmica debe estar cubierto en este documento.
- » **Análisis de riesgos (AR):** Como se ha comentado anteriormente, tiene un papel fundamental, siendo considerado por algunos profesionales como una de las fases más importantes del proceso de CSV.
- » **Especificación técnica funcional (FTS):** Contiene los datos específicos del funcionamiento del sistema, en esta etapa se señala con más detalle los componentes del sistema objetivo y necesarios para la práctica de validación térmica.
- » **Calificación de la instalación (IQ):** Consiste en la verificación documentada de que el sistema, tal como está instalado, cumple con el proyecto aprobado y las recomendaciones de su fabricante. Este documento generalmente lo desarrolla el proveedor del sistema de validación térmica.
- » **Calificación de funcionamiento (OQ):** Consiste en la verificación documentada de que el sistema realiza sus funciones según lo planificado dentro de los rangos de funcionamiento preestablecidos. Al igual que con IQ, comúnmente lo desarrolla el fabricante del sistema de validación térmica.
- » **Calificación de Desempeño (PQ):** Consiste en la verificación documentada de que el sistema realiza sus funciones de manera efectiva y reproducible de acuerdo con las especificaciones aprobadas, pero para un sistema de validación térmica, que no tiene el papel de participar en un proceso de transformación en la cadena de producción, muchos profesionales consideran que su desarrollo es necesario solo para seguir su uso en procesos de rutina, por un período corto predeterminado, sin ninguna adición a las pruebas ya realizadas en el OQ, lo que puede confundir en cuanto a su propósito o incluso ser descartado de los pasos de CSV. El fabricante del sistema de validación térmica puede contribuir a definir las pruebas y el período de evaluación para el desarrollo de este elemento, pero generalmente el usuario final es quien define la estrategia a utilizar en función de su rutina de validación y el equipo disponible.
- » **Matriz de trazabilidad:** Documento desarrollado para

que los requisitos se aborden y sean rastreables a las respectivas especificaciones de diseño/funcionales y sus verificaciones. Esta actividad se enfoca en aspectos críticos para la seguridad del paciente, la calidad del producto y la integridad de los datos. Al igual que el MVP, también debe incluir el sistema de validación térmica.

- » **Inventario:** Documento tipo hoja de cálculo que integra todos los sistemas utilizados en la industria con información del área responsable, versión, estado del CSV, entre otros puntos disponibles.
- » **Informe final:** Al igual que con todas las actividades de calidad en una industria farmacéutica, el sistema de calidad farmacéutica debe emitir y controlar un informe concluyente sobre el CSV. Los elementos del informe pueden ser análisis de riesgo, protocolos de prueba, desviaciones, evaluación de los resultados encontrados, control de cambios, matriz de trazabilidad, anexos o adendas para demostración de datos de respaldo de las pruebas utilizadas como evidencia de ejecución, referencias utilizadas, tales como manuales del fabricante, pautas, documentos técnicos en general.

En otros compendios como el Exento 159 de ANM (Chile) de abril de 2013, encontramos en el Apéndice 5 del Anexo 1 los siguientes pasos para CSV y que también se deben aplicar para los sistemas de validación térmica:

- » Especificación del sistema
- » Especificación de funcionamiento
- » Seguridad
- » Copias de seguridad
- » Validación (hardware y software)

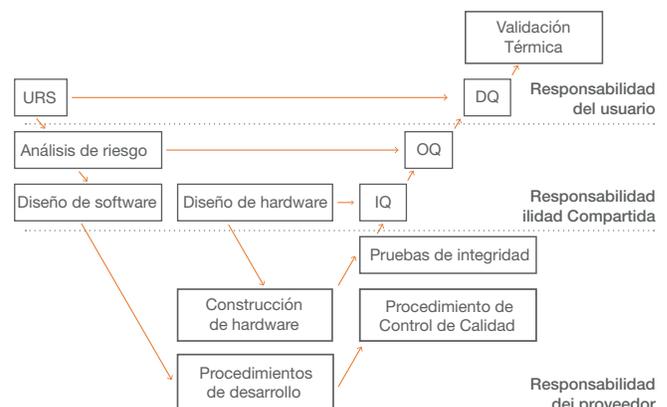


Figura 5: Diagrama de flujo sugerido de pasos de control y desarrollo de CSV para sistemas de validación térmica para la industria farmacéutica

En este documento, el Instituto de Salud Pública del Ministerio de Salud de Chile desarrolla algunos de los principales puntos señalados en este trabajo con una gran cantidad de detalles útiles para el cumplimiento de las buenas prácticas para CSV.

Como se muestra, varias áreas y profesionales confluyen en el desarrollo del CSV, la responsabilidad puede ser compartida o exclusiva del usuario dentro de la industria, pero la participación del proveedor es fundamental para probar y verificar que la empresa que está adquiriendo el sistema de validación térmica no tiene acceso. Así, se sugiere, a través de la figura 5, que se cree un diagrama de flujo que resuma los pasos, secuencias y responsabilidades para una mejor visualización del involucramiento de todos los miembros.

Clasificación de los sistemas computarizados

Para este documento, abordaremos las categorías de software 3, 4 y 5, "productos no configurados", "productos configurados" y "aplicaciones personalizadas", y las categorías de hardware 1 y 2, "componentes de hardware estándar" y "componentes de hardware integrados personalizados", de los sistemas informáticos extraídos de GAMP 5, que se han simplificado de la siguiente manera:

» **Categoría de software 3: productos no configurados:** Considerada por muchos como la categoría de los sistemas de validación térmica, esta categoría se destaca como software con funciones listas para usar que se utilizan generalmente. En esta categoría, el software no puede configurarse para una posible personalización por parte del usuario, pero en un sistema de validación térmica puede haber una función que puede considerarse configurable, que está relacionada con los cálculos de letalidad para los ciclos de desinfección, esterilización y despirogenización. Esto se debe a que los sistemas de validación térmica están diseñados para abordar una serie de procesos de esta naturaleza y el usuario debe recibir una formación específica para desarrollar esta actividad de amplia aplicación en el ámbito hospitalario, alimentario y farmacéutico. El tratamiento de esta categoría se resume en un enfoque de ciclo de vida simplificado, la evaluación del proveedor debe basarse en la gestión de riesgos, los requisitos del usuario se desarrollan centrándose en los aspectos fundamentales del uso.

No hay necesidad de especificaciones funcionales y de diseño, y la verificación consiste en una sola fase de prueba; sin embargo, se deben desarrollar procedimientos operativos estándar y capacitación, así como análisis de riesgos, calificación de la instalación, funcionamiento y rendimiento. Un proveedor/fabricante como "Kaye" (una empresa de Amphenol Advanced Sensors), que cuenta con gran experiencia en el desarrollo de sistemas de validación térmica y que realiza importantes aportes a nivel mundial con el desarrollo de software de acuerdo a estándares técnicos internacionales de gran impacto, presenta, más adelante, atributos de evidencia documental tales que hacen de este sistema un fuerte candidato para caer también en la categoría 4, donde los niveles de requisitos para el sistema son más altos.

- » **Categoría de software 4 – Productos configurados:** Como su nombre lo indica, en esta categoría la industria farmacéutica puede configurar el sistema para un proceso de negocio específico, por lo que se requieren especificaciones funcionales y de diseño, pero pueden provenir del fabricante, pero la empresa regulada debe tener documentación completa que asegure la trazabilidad de las especificaciones funcionales y sus respectivas pruebas. Se requiere un enfoque de ciclo de vida, una evaluación del proveedor basada en el riesgo y una demostración del sistema de gestión de calidad del proveedor, que explique por qué los sistemas de Kaye cumplirían con estos requisitos, ya que existen documentos que respaldan este marco. Se desarrollan pruebas para demostrar que su aplicación está diseñada en un entorno de prueba y producción basado en riesgos, así como procedimientos para mantener el cumplimiento y la idoneidad para el uso y la gestión de datos.
- » **Categoría de software 5 – Aplicaciones personalizadas:** Son productos desarrollados específicamente para la industria farmacéutica; por lo tanto, todos los niveles de documentación y prueba son aplicables, lo que hace que esta actividad sea más compleja que las otras categorías.
- » **Categoría de hardware 1: componentes de hardware estándar:** La mayor parte del hardware utilizado en la industria farmacéutica entra en esta categoría, al igual que los sistemas de validación térmica. Los componentes de hardware estándar deben documentarse, incluidos los detalles sobre el proveedor, quien para la actividad de validación térmica es directamente responsable

del mantenimiento y el servicio durante la vida útil del producto. En esta categoría, la gestión de la configuración y el control de cambios debe ser desarrollado por el usuario.

- » **Categoría de hardware 2 – Componentes de hardware integrados personalizados:** Los sistemas de categoría 5 para software suelen tener hardware que cae en esta categoría y en esta actividad se aplica una especificación de diseño (DS) además de los controles de categoría 1 y está sujeta a pruebas de aceptación, una auditoría con el proveedor para el desarrollo de hardware personalizado y gestión de configuración y control de cambios.

Importancia e impacto de la CSV de un sistema de validación térmica

Por lo tanto, además de demostrar la precisión, la repetibilidad y la idoneidad instrumental para las mediciones en los diversos entornos y equipos mencionados anteriormente en la práctica de la validación térmica, los sistemas deben garantizar a las autoridades reguladoras que son responsables del control y protección de información valiosa sobre los procesos evaluados, y también que tienen base documental, como se muestra en la Tabla 3, para respaldar que todos los puntos vitales en esta práctica fueron desarrollados y probados adecuadamente antes de lanzar el sistema para su uso.

Item	Documento	Enfoque del documento
1	Documento de control de calidad	Control de documentos de calidad, políticas e implementación, certificación de calidad
2	Procedimientos de desarrollo	Control de diseño y gestión de proyectos y especificación funcional
3	Procedimientos de control de calidad	Procedimiento del plan de prueba y caso de prueba de control de calidad
4	Documentos de lanzamiento	Documentos de lanzamiento, certificación de control de calidad del producto y otra información del producto
5	Documentación de prueba de control de calidad	Documentos de prueba funcional de todos los componentes del sistema (software/hardware/firmware)
6	Protocolo de calificación de la instalación	Plan de prueba de la instalación indicado al usuario final
7	Protocolo de calificación de funcionamiento	Plan de prueba operacional indicado al usuario final
8	Documentos de referencia de validación	Compilado de todos los documentos enumerados anteriormente

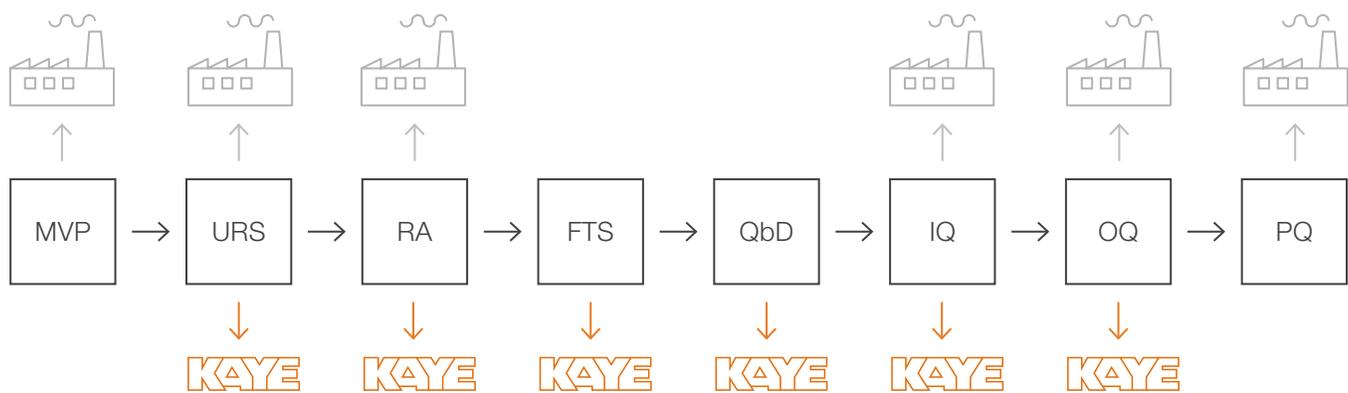
Tabla 3 – Parte del documento de desarrollo de CSV de Kaye

Los distintos pasos a realizar pueden y deben contar con la participación del proveedor del sistema de validación térmica, así, la figura 6 ilustra en qué documentos y actividades, más específicamente, es necesaria la participación del proveedor del sistema de validación térmica, ya sea en alianza con la industria o individualmente por parte del proveedor o la industria, que con base en la ciencia, tiene una participación fundamental en este proceso de elaboración de documentos que sustentan cada una de las actividades señaladas:

- » MVP – Plan Maestro de Validación Especificación de requisitos del usuario
- AR – Análisis de riesgos
- » FT/FS – Especificaciones funcionales y técnicas funcionales

- » QbD – Calificación por diseño
- » IQ – Calificación de la instalación

Otro punto para discutir en este proceso es la precisión de medición de estos aparatos, es un punto muy importante, además puede favorecer o no procesos con desviaciones graves si no tienen el nivel correcto de asertividad en sus lecturas. Para este requisito, la norma técnica de la Asociación Brasileña de Normas Técnicas, ABNT (Brasil), en su documento NBR 16.328 de 2014, señala el error máximo de todos los componentes involucrados en los sistemas de validación térmica cuando se utilizan sensores de temperatura y el error máximo obtenido durante la calibración de presión y humedad. Esta especificación debe ser respetada de acuerdo con la tabla 4.



Responsabilidad de la Industria Farmacéutica



Responsabilidad del proveedor del sistema de validación térmica

Figura 6 – Actividades para CSV del sistema de validación térmica y la participación de los desarrolladores de documentos en conjunto o individualmente

Cantidad medida	Tipo de dispositivo	Error admisible por NBR 16.328	Comentarios
Temperatura	Termopar tipo T	0,3°C	Error total (junta fría, convertidor analógico a digital, linealidad, estándar de medición de temperatura media térmica y de trabajo)
Humedad	Transmisores de humedad de tipo capacitivo	3% RH	El transmisor debe estar calibrado en bucle
Presión	Transmisores de señal en voltios o miliamperios	0.8% de la escala completa en el rango de 4kPa a 100kPa	El transmisor debe estar calibrado en bucle

Tabla 4 – Especificaciones técnicas para sensores en sistemas de validación térmica

Para procesos críticos como esterilización y despirogenización, el incumplimiento de estos ítems puede resultar en una catástrofe inconmensurable por su impacto en la aprobación de etapas de producción parcial o terminal de inyectables, que tienen entre sus criterios de aceptación los resultados de cálculos de letalidad, F0 y/o FH (cálculos matemáticos para estipular el nivel de muerte de microorganismos - F0, o nivel de destrucción de endotoxinas – FH) señalados en normas técnicas como la ISO 17. 665- 1:2006

e ISO 20.857:2010. Estos valores, si son erróneos por error o inexactitud en su lectura, influyen negativamente en la toma de decisiones, ya que la conversión realizada a través de la lectura de temperatura para el F0 o FH está fuertemente impactada por errores de calibración o falta de especificación técnica para tal fin. La Tabla 5 muestra el impacto en el cálculo de F0 y FH considerando errores de lectura de hasta 1°C para procesos de esterilización por vapor o calor seco en base a los lineamientos de las normas técnicas citadas.

Temperatura de referencia para la esterilización por vapor	Letalidad, F0 acumulada (minutos)	Lectura con error de 1°C	Error en cálculo de letalidad, F0 acumulada (minutos)	Temperatura de referencia para esterilización por calor seco	Letalidad, FH acumulada (minutos)	Lectura con error de 1°C	Error en cálculo de letalidad, FH acumulada (minutos)
121,1°C	1,00	122,1°C	1,26	160°C	1,00	161°C	1,12
121,1°C	2,00	122,1°C	2,52	160°C	2,00	161°C	2,24
121,1°C	3,00	122,1°C	3,78	160°C	3,00	161°C	3,37
121,1°C	4,00	122,1°C	5,04	160°C	4,00	161°C	4,49
121,1°C	5,00	122,1°C	6,29	160°C	5,00	161°C	5,61
121,1°C	6,00	122,1°C	7,55	160°C	6,00	161°C	6,73
121,1°C	7,00	122,1°C	8,81	160°C	7,00	161°C	7,85
121,1°C	8,00	122,1°C	10,07	160°C	8,00	161°C	8,98
121,1°C	9,00	122,1°C	11,33	160°C	9,00	161°C	10,1
121,1°C	10,00	122,1°C	12,59	160°C	10,00	161°C	11,22
Porcentaje error total en letalidad			25,90%	Porcentaje error total en letalidad			10,87%

Tabla 5 – Simulación de error de lectura de 1°C en sistemas de validación térmica para cálculos de F0 en procesos de exposición de 10 minutos

Conclusión

Cuando se evalúan los documentos normativos y de orientación en todo el mundo, especialmente en los países de América del Sur, queda claro que los sistemas de validación térmica deben ajustarse a las prácticas de CSV debido a su apoyo a los procesos críticos y su impacto en la toma de decisiones al participar en el monitoreo y el lanzamiento de equipos utilizados en diversas esferas de la producción de medicamentos y productos farmacéuticos.

Las etapas de CSV deben ser conocidas tanto por los responsables de esta actividad como por los usuarios de los sistemas, quienes contribuyen en determinadas etapas de esta actividad. Los fundamentos de CSV, así como el dominio de la automatización de procesos, las categorías de software y los requisitos normativos actuales son indispensables. Además, la gestión de riesgos debe evaluar elementos como el ciclo de vida, la trazabilidad, el plan maestro de validación, el inventario del sistema computarizado, los requisitos del usuario, la selección de proveedores y las especificaciones funcionales y de diseño.

Igualmente importante es la selección del proveedor del sistema de validación térmica, que debe ser eficiente, eficaz y demostrar un alto grado de cooperación y confianza al ofrecer un producto que cumpla con los requisitos de integridad de datos, recopilación y confiabilidad de registros para cumplir con 21 CFR Parte 11 y los requisitos de integridad de datos. La capacidad del proveedor de estar al tanto de los lineamientos actuales y basar su desarrollo, prueba y documentación para respaldar esos requisitos puede proporcionar a la empresa el apoyo equivalente a una auditoría in situ en las instalaciones del proveedor, lo cual es difícil en la mayoría de las situaciones, pero puede ser probado por este suplemento adecuadamente desarrollado. Existen procesos en la actividad de validación térmica que tienen un alto grado de complejidad, como esterilización, liofilización y despirogenización, entre otros, que pueden verse altamente impactados por la precisión, confiabilidad, herramientas de cálculo/análisis de los aparatos de medición. Estos sistemas pueden influir en los resultados del análisis concluyente y afectar negativamente la calidad del producto final si no cuentan con la especificación correcta, perjudicando así el negocio y poniendo en riesgo la salud de los pacientes.

Referencias

ABNT NBR 16.328:2014. Esterilización de Productos Sanitarios – Procedimiento de prueba para medir la temperatura, presión y humedad en equipos.

ARGENTINA. ANMAT. de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano de 19 de abril de 2018 – 3602/2018.

BASTOS, A. L. A. FMEA (Análisis modal de fallos y efectos) como herramienta de prevención de calidad en productos y procesos – una evaluación de la aplicación en un proceso productivo de maquinado de engranajes. Fortaleza, 2006.

BRASIL. ANVISA. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Resolución de la Junta Colegiada - RDC 301 N° 301, de 21 de agosto de 2019. Dispone sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos.

BRASIL. ANVISA. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Instrucción Normativa - IN N° 43, de 21 de agosto de 2019. Dispone sobre las Buenas Prácticas de Fabricación complementarias a los sistemas informáticos utilizados en la fabricación de medicamentos.

BRASIL. ANVISA. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Instrucción Normativa - IN N° 47, de 21 de agosto de 2019. Prevé Buenas Prácticas de Fabricación complementarias a las actividades de calificación y validación.

BRASIL. Ministerio de Salud, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Anvisa es aprobada para Cooperación en Inspección Farmacéutica – PIC/S. Disponible: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-e-aprovada-para-cooperacao-em-inspecao-farmacautica-2013-pic-s>. Acceso em: 06/06/2021

BRASIL. ANVISA. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Guía para la Validación de Sistemas Informáticos. Guía N° 33/2020 - Versión 1.

CHILE. ANM. Instituto de Salud Pública de Chile. Agencia Nacional de Medicamentos. Norma Técnica Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria

COLOMBIA. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Resolución 1160 de 2016. Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos: Principios Fundamentales.

FDA. Orientación para la industria Parte 11, Registros electrónicos/Firmas electrónicas – Alcance y Aplicación. Agosto de 2003.

ISPE. GAMP 5 – Un enfoque basado en el riesgo para sistemas informáticos compatibles con GxP. 2008.

ICH Q9. Gestión de Riesgos en materia de Calidad. 09 de noviembre de 2005.

ICH Q12. Consideraciones técnicas y regulatorias para la gestión del ciclo de vida de productos farmacéuticos. 20 de noviembre de 2019.

ISO 17.665-1:2006. Esterilización de productos para el cuidado de la salud – Calor húmedo Parte 1: Requisitos para el desarrollo, validación y control rutinario de un proceso de esterilización de dispositivos médicos.

ISO 20.857:2010. Esterilización de productos para el cuidado de la salud – Calor seco – Requisitos para el desarrollo, validación y control rutinario de un proceso de esterilización de dispositivos médicos.

KAYE INSTRUMENTS. <https://www.kayeinstruments.com/en/about-us/information/kaye-amphenol>. Acceso: 12 de julio de 2021.

MOLAK, V. Fundamentos de Análisis y Gestión de Riesgos. Boca Raton: Lewis Publishers, 1997.

PERÚ. ANM. Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Decreto Supremo 021-2018- AS de 20 de agosto 2018.

PIC/S. Guía de Buenas Prácticas para Sistemas Informáticos en Ambientes Regulados "GxP" (PI 011-3). Setiembre de 2007. (disponible en <http://www.picscheme.org>)