



**Diseño de protocolo de validación del sistema computarizado del
Fusiómetro MP80 Mettler Toledo**

Mauricio Toro Vasco

Informe de práctica presentado para optar al título de Bioingeniero

Modalidad de Práctica
Semestre de Industria o Práctica Empresarial

Asesor
Javier Hernando García Ramos, Magíster (MSc) en Ingeniería

Universidad de Antioquia
Facultad de Ingeniería
Bioingeniería
Medellín, Antioquia, Colombia
2024

Cita	Toro Vasco [1]
Referencia	[1] Toro Vasco, “Diseño de protocolo de validación del sistema computarizado del Fusiómetro MP80 Mettler Toledo”, Trabajo de grado profesional, Bioingeniería, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia, 2024.
Estilo IEEE (2020)	



Centro de Documentación Ingeniería (CENDOI)

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano: Julio César Saldarriaga Molina

Jefe departamento: John Fredy Ochoa Gómez.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

Este Proyecto va dedicado a la docente Ana María Torres, la cual confió en mí y en mi trabajo. Y que gracias a todo el aprendizaje brindado durante mi periodo académico me hizo ser el profesional que soy, con una gran capacidad de análisis e interés por siempre ser mejor.

Agradecimientos

Agradezco a los asesores Javier García y Lina Rios por su disposición y brindar su conocimiento para el correcto desarrollo y ejecución de este proyecto de prácticas, de igual forma a Laboratorios Laproff por brindarme la oportunidad y espacio para la realización del proyecto, a todo el personal y compañeros de trabajo por los aportes realizados para mi crecimiento profesional y personal

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	8
ABSTRACT	9
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVOS	14
A. Objetivo general	14
B. Objetivos específicos	14
III. MARCO TEÓRICO	15
IV. METODOLOGÍA	17
V. RESULTADO	20
VI. CONCLUSIONES	31
VII. RECOMENDACIONES	31
REFERENCIAS	33

LISTA DE TABLAS

TABLA I. DOCUMENTACIÓN ASOCIADA A LOS PRERREQUISITOS DE LA VALIDACIÓN	19
TABLA II. PRUEBA DE CALIFICACIÓN DE DISEÑO (DQ)	23
TABLA III. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (IQ)	24
TABLA IV. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (OQ)	25
TABLA V. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (PQ)	27

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1. Metodología para la validación del sistema computarizado del fusiómetro.

18

SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

OMS	Organización Mundial de la Salud
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio
ERU	Especificación de Requerimiento de Usuario
CFR	Código de Regulaciones Federales
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
DQ	Calificación de Diseño
IQ	Calificación de Instalación
OQ	Calificación de Operación
PQ	Calificación de Desempeño
°C	Grados Celsius

RESUMEN

En la industria farmacéutica, el cumplimiento de normativas internacionales, como las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), es crucial para asegurar la calidad y seguridad de los productos. Exigiendo la validación de los equipos y sistemas computarizados utilizados en los procesos de fabricación y análisis. En donde Laboratorios Laproff S.A.S. ha adquirido un fusiómetro MP80 Mettler Toledo para realizar pruebas internas de punto de fusión, punto de ebullición, punto de nube y punto de fusión por deslizamiento para la identificación de materias primas, con el objetivo de mejorar su control de calidad y reducir la dependencia de laboratorios externos. Dado que este equipo posee su propio sistema computarizado, es necesario realizar validación del sistema computarizado para el cumplimiento de las BPL acorde a la Resolución 3619 del 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social con el fin de garantizar que los datos arrojados por el sistema sean reproducibles y representativos, asegurando la validez y confiabilidad de estos. Debido a esto, se diseña el protocolo de validación para el sistema computarizado del fusiómetro MP80 Mettler Toledo, en el cual se revisa la documentación de prerrequisitos, se plantean las pruebas de calificación DQ, IQ, OQ y PQ, se ejecutan dichas pruebas tomando las respectivas evidencias y finalmente se documenta dicho proceso para poder demostrar que el sistema arroja datos confiables, asegurando la integridad de estos, ofreciendo calidad a los productos y, asimismo, seguridad a los pacientes que lo consumen.

***Palabras clave* — Validación del sistema computarizado, Fusiómetro, Materias primas, Industria Farmacéutica.**

ABSTRACT

In the pharmaceutical industry, compliance with international regulations, such as Good Manufacturing Practices (GMP) and Good Laboratory Practices (GLP), is crucial to ensuring product quality and safety. These regulations require the validation of equipment and computerized systems used in manufacturing and analysis processes. Laboratorios Laproff S.A.S. has acquired a Mettler Toledo MP80 melting point apparatus to conduct internal tests for melting point, boiling point, cloud point, and slip melting point for the identification of raw materials, with the goal of improving quality control and reducing reliance on external laboratories. Since this equipment has its own computerized system, it is necessary to perform computerized system validation to comply with GLP according to Resolution 3619 of 2016 from the Ministry of Health and Social Protection. This ensures that the data generated by the system is reproducible and representative, guaranteeing the validity and reliability of the results. Therefore, a validation protocol is designed for the computerized system of the Mettler Toledo MP80 melting point apparatus. The protocol includes a review of prerequisite documentation, the design of qualification tests (DQ, IQ, OQ, and PQ), the execution of these tests with the corresponding evidence collection, and the documentation of the entire process to demonstrate that the system produces reliable data. This ensures data integrity, product quality, and the safety of patients who use the products.

***Keywords* — Computerized system validation, Melting Point Apparatus, Raw materials, Pharmaceutical Industry**

I. INTRODUCCIÓN

En el transcurso de las últimas décadas se han creado una serie de normas para la industria farmacéutica, cuyo objetivo ha sido respaldar la confiabilidad de los productos que estas compañías comercializan, y así poder evitar efectos no deseados a los pacientes que los consumen. Sin embargo, la regulación de los medicamentos no solo implica el cumplimiento de la reglamentación establecida para el producto como tal, sino asimismo todo lo relacionado con estos, como almacenamiento, calidad, efectividad, farmacovigilancia, procesos de fabricación, etc [1].

En Colombia, la reglamentación, que ha sido constituida en el mercado farmacéutico, se basa en algunas normas internacionales como los informes de la OMS acerca de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) [2][3]. Tales documentos resumen una serie de recomendaciones de un grupo internacional de expertos, el cual evalúan todo lo relacionado con la calidad de los medicamentos, enfocándose en la correcta práctica de producción, práctica de análisis en el laboratorio de control y calidad, también pautas provisionales con el fin de la inspección de los fabricantes y personal de laboratorio [3].

Laboratorios Laproff S.A.S., es una empresa que actualmente se encuentra certificada en el informe 37 de la OMS en cumplimiento de BPM, el cual cuenta con alrededor de 178 equipos, destinados a las diferentes etapas de fabricación y análisis para productos farmacéuticos sólidos, líquidos y semisólidos, lo cual deben dar un estricto cumplimiento a la normativa por lo que es sujeto de revisión constante por parte de clientes y entes de control. Además, que por plan estratégico se encuentra actualmente en proceso de renovación tecnológica. Uno de los motivos de dicha estrategia se debe a que requiere de los servicios de terceros para poder cumplir con los procesos de acuerdo con el cronograma establecido, entre los diferentes análisis, la empresa requería servicios de laboratorios de calidad terceros, para obtener la información asociada a punto de fusión, ebullición, entre otros; de las materias primas, como parte de los análisis fisicoquímicos requeridos para la liberación de la materia prima. Por lo tanto, la empresa decidió adquirir un fusiómetro, para realizar pruebas requeridas de manera interna e indirectamente generar ahorros para la empresa. Asimismo, ofrecer más seguridad a los pacientes, mayor calidad de los procesos al realizarlos de forma interna y el cumplimiento de normas.

El sistema de punto de fusión MP80 (fusiómetro Mettler Toledo), es un equipo que permite determinar el punto y rango de fusión, el punto de ebullición, el punto nube y el punto de fusión por deslizamiento de una sustancia o compuesto [4], Este equipo está enfocado para determinar estos puntos a las materias primas, con el objetivo detener una correcta identificación de estas, ya que son requeridas en la fabricación de los productos terminados, si no se cuenta con una correcta identificación de las materias primas podría ocasionar confusiones a la hora de implementar estas materias en la producción, lo cual puede ocasionar efectos no esperados a los pacientes o que el medicamento no produzca el efecto farmacológico esperado. Por otra parte, según la resolución 3619 de 2013, en el anexo técnico N°1 “Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control y Calidad de Productos Farmacéuticos (BPL)” parte uno “Gestión e infraestructura” inciso 5, menciona que todo equipo procesador de datos (sistemas computarizados) debe tener la documentación adecuada y bien detallada que indique los procedimientos para la protección de la integridad de los datos antes, durante y después de los procesos que realice el sistema computarizado [3], es por esto que se requiere realizar la validación del sistema computarizado integrado al nuevo equipo adquirido. Al no realizar este proceso, generaría incumpliendo principalmente de las BPL e indirectamente las BPM. Tal caso, podría generar efectos adversos no esperados a los pacientes consumidores, si el producto sale al mercado. Además de que no se haría cumplimiento de lo que exige el INVIMA que es el ente regulatorio de la empresa, dando paso al no cumplimiento de certificación de BPL.

La solución que se propone es diseñar y realizar el proceso de validación del sistema computarizado de este nuevo equipo (Fusiómetro) de la empresa, que contenga y cumpla con la documentación adecuada, como especificaciones de requerimientos de usuarios (ERU), registro de capacitaciones del personal que manipulará este equipo. Identificar y documentar las novedades que se presenten durante la revisión de prerequisites de la validación, así como la elaboración y aplicación de protocolo e informe de validación con sus respectivas calificaciones de diseño, instalación, operación, desempeño, anexos con sus evidencias en el caso de que sea requerido. Todo esto con el fin, de concluir si el equipo es apto para su uso en el laboratorio y validar todos los procesos asociados al uso del equipo, personal, metodologías de análisis e integridad de datos, para el cumplimiento de las BPL y BPM. Además, de que la metodología ejecutada de este

protocolo podrá ser aplicable para los 86 equipos que cuenten con sistema computarizado, lo cual permitirá el desarrollo y actualización del procedimiento para la validación de sistemas computarizados de los demás equipos que apliquen con esta validación.

II. OBJETIVOS

A. Objetivo general

Diseñar el protocolo de validación del sistema computarizado fusiómetro MP80 para la ejecución de análisis de laboratorio de materias primas de Laboratorios Laproff S.A.S.

B. Objetivos específicos

- Validar el cumplimiento de prerequisites: Checklist, Especificaciones de Requerimiento de Usuario (ERU), manuales de operación, procedimiento operativo, calificación/calibración de equipo, registros electrónicos, listado de usuarios, perfiles de acceso.
- Construir un protocolo de validación el cual incluya los criterios de aceptación para las pruebas de calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ).
- Aplicar el protocolo diseñado para la ejecución de la validación, realizando levantamiento de las evidencias correspondientes.
- Evaluar el cumplimiento de las especificaciones establecidas en el protocolo y generar el informe de validación el cual incluye evidencia documentada que garantice la correcta ejecución, cumplimiento de los criterios de aceptación establecidos y conclusión de validación del sistema.

III. MARCO TEÓRICO

El concepto de calificación se define como la acción de comprobar y documentar cualquier instalación, sistema y equipo que está instalado y/o funciona correctamente. Además, de que estos conduzcan a los resultados esperados [5]. Esta cuenta con 4 etapas que son: Calificación de diseño; la cual es la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas de apoyo, servicios, equipos y procesos se han diseñado acorde a las especificaciones requeridas. Calificación de instalación; La cual es con el fin de asegurar que las instalaciones (maquinaria, servicios, etc.) estén seleccionadas, instaladas y funcionen acorde a lo requerido. Calificación de operación; Verificación documentada de que un sistema o subsistema se comporta según, lo esperado, en todos los rangos de operación preestablecidos. Calificación de desempeño; Verificación documentada de que un equipo o sistema funciona consistentemente y entrega reproducibilidad dentro de especificaciones y parámetros de un proceso específico. Todo el proceso de calificación es una parte de la validación [5].

El concepto de validación se define como un proceso que consiste en evaluar la calidad de un producto, proceso, sistema, servicio o elemento para verificar que cumpla con los requisitos especificados. Esto se realiza mediante la inspección, verificación y pruebas de los productos y procesos, comparando de los resultados esperados con los reales y así verificar que son adecuados para el uso previsto [6]. Dentro de esta evaluación se encuentran los sistemas computarizados, los cual son equipos procesadores de datos, esto es, un conjunto de elementos entrelazados que incluye hardware, software, bases de datos, redes de telecomunicación, hojas de cálculo. Estos son usados para la recolección, procesamiento, almacenamiento y distribución de información de manera eficiente [7].

Teniendo en cuenta lo anterior se encuentra la validación de los sistemas computarizados, esta muchas veces se denomina validación de software, que parte de la confirmación a través de examen y provisión de evidencia objetiva de que las especificaciones del software que se acoplan a las necesidades del usuario y a los usos previstos, Además de que los requisitos particulares implementados a través del software puedan cumplirse de manera consistente [8].

En la industria de farmacéutica, los sistemas computarizados están regulados por la norma CFR 21, parte 11, el cual establece los criterios para los registros y firmas electrónicos, esto con el fin de garantizar la seguridad, integridad y confiabilidad de registros y firmas [9].

Para ello, se implementa un diagrama de V el cual consiste en 3 partes acordes a un plan de validación, estas son: Planeación, Construcción del sistema y Reporte (informe). Dentro de estas partes se encuentra la lectura de documentos como el ERU, especificaciones funcionales y de diseño, la ejecución de DQ, OQ, IQ y PQ [8].

Como reporta (Morales Montecinos J. et al, n.d.) validando un sistema computarizado del espectrofotómetro UV-VIS, concluye que, la validación de sistemas computarizados es importante debido a la creciente automatización de los procesos en las industrias farmacéutica, permitiendo la gran ventaja de la integridad de datos, para evitar errores, cumpliendo con la normativa la CFR parte 11 y las regulaciones aplicables, esto con el fin de que el sistema cuente con la integridad de datos, el audit trail y que el equipo apoye las operaciones de análisis requeridas [10].

IV. METODOLOGÍA

El diseño del protocolo de validación del sistema computarizado del Fusiómetro está compuesto por las siguientes etapas:

A. Revisión de prerequisites.

Inicialmente con el propósito de realizar el diseño del protocolo de validación del sistema computarizado se inició con la revisión y recolección de la documentación denominada “Prerequisites”, los documentos asociados eran: ERU (Especificaciones de Requerimiento de Usuario), check List, evaluación de impacto BPM/BPL y categoría del sistema computarizado, manual de operación estándar del sistema, procedimiento de operaciones estándar, listado de usuarios, perfiles de acceso, registro de capacitación y evaluación, calibración/calificación del equipo, verificación de registros electrónicos, solicitud de Back Up.

B. Elaboración del protocolo de validación del sistema computarizado.

Con la documentación de prerequisites recolectada y revisada, dando cumplimiento a los criterios para la validación, se implementaron para la elaboración del protocolo en las diferentes etapas de calificación.

- Calificación de Diseño (DQ).

Con el fin de verificar si las características y funcionamiento del equipo cumplen para las necesidades de la empresa se tomó en cuenta el ERU y la orden de compra para plantear la prueba de la calificación diseño.

- Calificación de Instalación (IQ).

Para las pruebas relacionadas a la calificación de instalación, parte de que se necesita verificar si el equipo está identificado debidamente en la empresa para este ser trazable en todos los procesos en el que este participe. Por ende, se necesitó del manual de operación estándar del sistema para revisar que componentes posee, los registros de

capacitaciones, listado de usuarios, perfiles de acceso. Todo esto con el fin de plantear las pruebas para la calificación de Instalación.

- Calificación de Operación (OQ).

Para determinar las pruebas de la calificación de operación se partió de la lectura minuciosa del manual de operación estándar del sistema en el cual según las funciones del equipo implementadas en la empresa que serán puestas a prueba, mediante la lectura del manual se identifican dichas funciones y se establecen las pruebas OQ.

- Calificación de Desempeño (PQ).

De acuerdo a procedimiento de operaciones estándar y los registros electrónicos, se plantearon las pruebas para la calificación de desempeño, en donde esta documentación nos relaciona que estudios y como está estandarizado la operación del sistema en el laboratorio de control de calidad de la empresa.

Al finalizar la elaboración del protocolo, este entra en un proceso de revisión y aprobación por parte de Coordinador de Validaciones de Sistema Computarizados y el Jefe de Validaciones y Metrología. Con el fin de seguir con la ejecución de este.

C. Ejecución del protocolo de validación del sistema computarizado.

Teniendo en cuenta el protocolo elaborado, revisado y aprobado, se dispuso a establecer los recursos necesarios para la ejecución de este, en donde se pusieron a prueba todas las pruebas de IQ, OQ y PQ, tomando evidencia fotográfica de cómo se ejecutan estas y que cumplan con el criterio de aceptación establecido. Finalizada la ejecución, se dispuso a la elaboración del informe de validación del sistema computarizado evidenciando el cumplimiento de los criterios de aceptación establecidos en el protocolo, tablas de componentes, conclusiones y anexos, documentando toda evidencia y observaciones de la ejecución del protocolo.

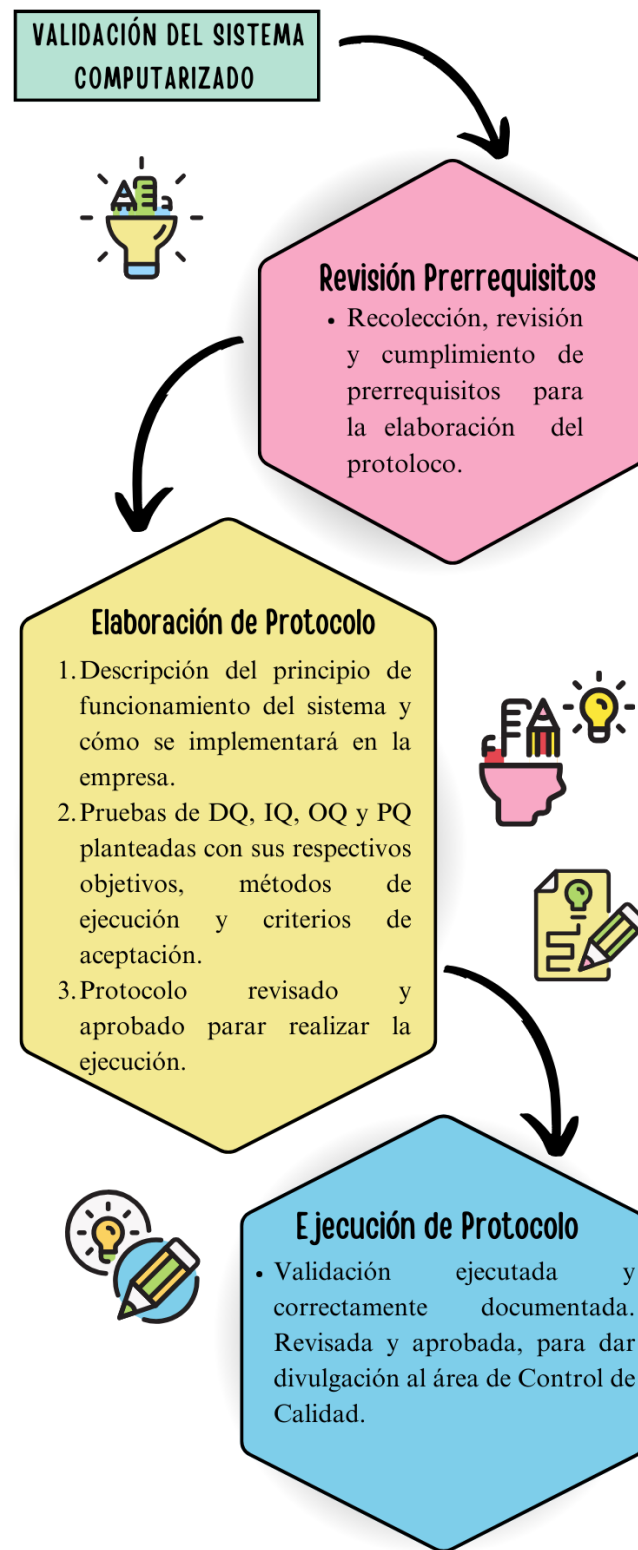


Fig 1. Metodología para la validación del sistema computarizado del fusiómetro.

V. RESULTADO

En la revisión de prerrequisitos se determina la contribución a la validación de la documentación asociada a estos, como se observa en la TABLA I.

TABLA I.
DOCUMENTACIÓN ASOCIADA A LOS PRERREQUISITOS DE LA VALIDACIÓN

Prerrequisitos	Contribución en la validación
ERU (Especificaciones de Requerimiento de Usuario)	Especificaciones que mínimamente debe tener el equipo para que este sea adquirido por la empresa.
Check List	Documentación que da a conocer que fue lo que llevo al realizar la compra y lo entregado a la empresa físicamente.
Evaluación de impacto y categoría	Documento que determina el impacto y categoría tiene el sistema computarizado por el cual se le debe realizar la Validación de este.
Manual de operación estándar del sistema	Documento que permite las instrucciones de cómo funciona, opera y se manipula el equipo.
Procedimiento de operaciones estándar	Documento de la empresa el cual indica cómo se debe usar y limpiar el equipo y como se manejan los datos de los análisis en el laboratorio de control de calidad de la empresa. Con fin de estandarizar el manejo del sistema para todo personal asignado a sus operación.
Listado de usuario	Personal el cual va estar en contacto y operando el sistema.
Perfiles de acceso	Perfiles que tiene el sistema computarizado y que se le asigna a cada usuario según su perfil de cargo en la empresa, con el fin de dar accesos a ciertas actividades y así tener un control del manejo de datos y funcionamiento del sistema.
Registro de capacitación y evaluación	Documentos que demuestra la competencia del personal para el uso correcto del sistema y con el conocimiento de cómo este se implementará en la empresa acorde al procedimiento de operación estándar.
Calibración/Calificación del equipo	Informe de Calificación y Calibración del equipo realizadas por el proveedor en la empresa antes de poner en marcha el equipo, en cual se demuestra el cumplimiento del correcto funcionamiento del sistema y el rango medición en el cual fue calibrado el sistema, ofreciendo la confiabilidad de los resultados arrojados por este.
Verificación de registros electrónicos	Verificar si el sistema emite los registros electrónicos debidos como pdf, videos, archivos Excel, etc. Y que los resultados y parámetros sean acordes entre estos registros.

Solicitud de Back Up	Solicitud para realizar la copia de seguridad de los registros electrónicos generados por el equipo asociados datos, audit trail entre otros archivos del equipo. Y verificar que este sea ejecutado en el tiempo estimado, para corroborar la correcta manipulación según procedimiento de operación estándar y funcionamiento del sistema.
----------------------	--

Al revisar la Evaluación de Impacto y Categoría de Fusiómetro, se encuentra lo siguiente:

IMPACTO BPM/BPL DEL SISTEMA COMPUTARIZADO

- El sistema computarizado permite la operación automatizada y/o manual del equipo de laboratorio el cual tiene impacto directo en la calidad del producto, debido a análisis de materias primas para dar criterio de liberación o rechazo de estas.
- El sistema computarizado permite la parametrización y/o control de variables como temperatura y presión que influyen directamente en los atributos críticos de calidad de las materias primas e indirectamente al producto terminado.
- El sistema computarizado genera, manipula y controla datos que respaldan y/o registran la aprobación o rechazo de materias primas.
- El sistema computarizado genera reportes de resultados de análisis de puntos de fusión, ebullición, opacidad y fusión por deslizamiento de materias primas, con el fin de identificar cada una de ellas.
- El sistema computarizado registra y/o gestiona la trazabilidad de las muestras y los análisis de laboratorio relacionados a la identificación de materias primas.
- El sistema computarizado permite la manipulación de exportación de datos de manera automática a la carpeta de la red.

CATEGORÍA DEL FIRMWARE/SOFTWARE

Categoría 3 – Sistemas no configurables: Son sistema estándar comercialmente disponibles que proveen una solución lista para el negocio o proceso de manufactura. El paquete no es configurado para definir el modelo de negocio o el proceso de manufactura en sí. Estos programas suelen ser herramientas estándar que se implementan tal como

vienen, sin personalización específica. Tales como herramientas estadísticas, visualizadores de paneles de control, software de adquisición de datos sin configuración, entre otros. Aunque estos programas no requieren una personalización específica, estos deben ser sometidos a validación y se debe evaluar el riesgo en la integridad de los datos para determinar la extensión de las pruebas y la documentación necesaria [11].

Teniendo en cuenta dicha evaluación se requiere realizar la validación del sistema, debido a como este tiene una gran participación de la calidad de materias primas e indirectamente el producto terminado y la generación de documentos asociados a estos. Ya que por BPL la validación es crucial para garantizar la integridad, seguridad y confiabilidad de los datos generados por el sistema.

Al revisar cada documento se encuentra algunas novedades y se determinó los planes de acción para dar continuación con el proceso de validación, estas son:

1. En el documento ERU, se menciona que el tamaño de la pantalla del sistema es de 5,7 pulgadas y se menciona que la ampliación de video de este es de 6x. Sin embargo, el manual del sistema menciona que esta cuenta con una ampliación de video de 9x y que el tamaño de la pantalla es de 7,0 pulgadas, debido a que estos documentos no concuerdan se recomienda visitar el laboratorio para verificar estas dos características y tener un conocimiento más claro sobre el Fusiómetro.

Al realizar la visita se mide la pantalla del equipo en el cual se observa que esta mide 7,0 pulgadas, además se observa que el sistema cuenta con un aumento de video de 9x, Aunque las características del sistema son diferentes a las que menciona el documento ERU se da el cumplimiento de especificaciones, ya que estas son superiores a las mencionadas en el documento mencionado.

2. No se encuentra documento Checklist vigente para el Fusiómetro, se reporta la novedad a jefatura con el fin de tomar una decisión al respecto. Desde la jefatura se indica que debido a que para la Calificación de Diseño se toma en cuenta los documento ERU, orden de y la cotización. La ausencia del Checklist no afecta el proceso de validación y esta será soportada por la validación del sistema computarizado, por ende, se continua con el proceso.

3. Se encuentra en la calificación realizada por el proveedor, que el sistema tiene un rango de calibración entre 50,0 °C y 330,0 °C, además se conoce que en el Laboratorio de Control de Calidad se encuentran resultados de análisis con punto de fusión de 45 °C hasta 280 °C. Se concluye que el sistema no abarca todo el rango de medición necesario para los análisis de la empresa. Debido a lo anterior, se comunica al área de Metrología, el cual menciona que no se cuenta con un estándar para abarcar valores menores a 50 °C y que por medio de terceros tampoco se encuentran estándares para este fusiómetro. Por ende, se establece que, para análisis con resultados de especificaciones de mediciones menores a 50 °C, se contrate un laboratorio tercero, el cual tenga las condiciones requeridas para realizarlos.
4. No se cuenta con evidencias de capacitación de algunos usuarios, la cual demuestra la competencia del personal para el uso correcto del sistema.
5. Se evidencia el correcto registro de los análisis donde la información del informe PDF es acorde a la información del archivo de Excel y el video. Sin embargo, no se encuentra informe PDF de algunos análisis, Se recomienda preguntar al Laboratorio de Control de Calidad, con el fin de conocer cuál es el criterio para realizar le informe o si esta novedad es un error del sistema.
6. Se encuentra incumplimiento por parte del personal del Laboratorio de Control de Calidad al no seguir correctamente el procedimiento de operaciones estándar vigente en la empresa, en las cuales se encuentra:
 - a. Una incorrecta ejecución del proceso de verificación rutinaria del equipo, ni una correcta parametrización de este.
 - b. No hay estandarización en el nombramiento de análisis de muestra conllevando a varias carpetas de registros electrónicos de una misma materia prima. Además, se evidencia un incorrecto nombramiento según el procedimiento.
 - c. No hay una correcta indicación para materias primas por que funde por descomposición, ya que no se indica cómo está en el registro electrónico del equipo y cómo queda registrado en el batch de materia prima.

Teniendo en cuentas las novedades 4, 5 y 6 se genera un informe de novedades para el área de Control de Calidad e Investigación y Desarrollo, con el fin de resolver dudas y tomar decisiones del cómo se solucionarán dichas novedades. Al darnos respuesta sobre el informe mencionado, se solicita una reunión de Validaciones y Metrología, Control de Calidad e Investigación y Desarrollo, en la cual se aclaran algunas observaciones mencionadas, se estandariza el nombramiento de los análisis en el equipo, se decide formar una nueva definición de los lineamientos para la operación del sistema, lo cual conlleva realizar nuevamente una capacitación y actualizar la lista de usuarios que operarán el sistema. Además, se genera un plan de trabajo en donde se le asigna una tarea al responsable de cada área en el cual se concreta una fecha de entrega. Todo con el fin de resolver las novedades relacionadas con los prerequisites lo más adecuado y pronto posible. Y así continuar con la elaboración del protocolo de la validación del sistema computarizado.

Calificación de Diseño (DQ)

Con el fin de verificar si las características y funcionamiento del equipo cumplen para las necesidades de la empresa se toma en cuenta el ERU y la orden de compra para plantear la prueba de la calificación diseño observada en la TABLA II.

TABLA II
PRUEBA DE CALIFICACIÓN DE DISEÑO (DQ)

# Prueba DQ	Nombre de la prueba	Criterio de aceptación de la prueba
1	Verificación del diseño del sistema	El sistema computarizado cumple con los requerimientos incluidos en el ERU y corresponde con lo indicado en la orden de compra y/o cotización.

Durante la ejecución de la calificación de diseño se evidencia que el ERU, orden de compra y cotización del sistema requerido cumple con las especificaciones requeridas para las necesidades de la empresa, además, se encuentra que el sistema cuenta con características superiores a las requeridas. Lo cual indica el cumplimiento en la calificación de diseño del sistema, y así permitiendo continuidad a la ejecución de la calificación de instalación.

Calificación de Instalación (IQ)

Para la prueba relacionada a la calificación de instalación, visualizadas en la TABLA III se parte de que se necesita verificar si el equipo está identificado debidamente en la empresa para este ser trazable en todos los procesos en el cual este es implementado, si todas las partes de este están correctamente instaladas y en buen estado. Además, que toda la documentación que se requiere para la operación del sistema en la empresa esté presente como que personal va a operar el sistema y que estos estén capacitados, manuales, informes, certificados, entre otros.

TABLA III
PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (IQ)

# Prueba IQ	Nombre de la prueba	Criterio de aceptación de la prueba
1	Identificación del sistema	El sistema computarizado cuenta con la información necesaria que permita realizar su identificación
2	Requerimientos de instalación del sistema computarizado	Todos los componentes de hardware y software del sistema computarizado deben estar completos y en buen estado, así como cumplir con los requerimientos mínimos establecidos por el fabricante.
3	Verificación documental	Todos los documentos requeridos se encuentran disponibles, correctamente diligenciados y debidamente aprobados.
4	Capacitación de usuarios	Todo el personal que opera el sistema computarizado se encuentra capacitado y evaluado, estos registros coinciden con el listado del personal autorizado para el uso del sistema.

Al ejecutar la calificación de instalación se encuentra que el sistema cuenta con la documentación requerida y aprobada; estos son: manual de operación del sistema, certificado de calibración e informe de calificación realizado por el proveedor. Por otro lado, el sistema también cuenta con la lista de usuarios del personal involucrado con la operación de éste y estos usuarios están debidamente capacitados. También se evidencia que el sistema posee todos sus componentes del hardware y software (ANEXO 1). Sin embargo, se encuentra que el sistema no cuenta con todas

sus identificaciones, en donde le hace falta el código de identificación de metrología; debido a esto, no se puede continuar con el proceso de calificación y se comunica al área de metrología, ya que son los responsables de colocar esta identificación a los instrumentos que requieren calibración. Ya con el código de metrología asignado al sistema, se da el cumplimiento de todas las pruebas de la calificación de instalación y se procede a la ejecución de la calificación de operación.

Calificación de Operación (OQ)

Acorde al manual de operaciones estándar del sistema y las funciones que se implementan del sistema en el Laboratorio de Control de Calidad, se elaboran las siguientes pruebas para la calificación de operación, algunas visualizadas en la TABLA IV. Todas las pruebas relacionadas a la calificación de operación pueden verse en el ANEXO 2.

TABLA IV
PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN (OQ)

# Prueba OQ	Nombre de la prueba	Criterio de aceptación de la prueba
1	Revisión de instrumentos	Todos los instrumentos de medición críticos que hacen parte del sistema computarizado se encuentran calibrados.
4	Control de acceso de sistema	El sistema solo debe permitir el acceso a las diferentes opciones de operación, una vez haya realizado el inicio de sesión registrando el usuario y contraseña correctos, en caso contrario el acceso debe denegarse.
5	Estructura de la interfaz principal	<p>En la pantalla principal de la interfaz del sistema, se deben observar los siguientes elementos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estado total. • Fecha y hora del equipo. • Zona de supervisión del horno. • Zona de accesos rápidos. • Acceso rápido directo o indirecto (en el caso de que haya). • Cuadro de “Iniciar”. • Cuadro de “Datos del usuario”. • Cuadro de “Dar de baja”. • Cuadro de “Manual”. • Cuadro de “Instalación”. • Cuadro de “Resultados”. • Cuadro de “Métodos”.

9	Gestión de usuarios	El listado de usuarios aprobado debe corresponder con la información de los usuarios almacenados en el equipo.
31	Menú Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • Los métodos definidos por el usuario para la lectura de muestras en la rutina deben corresponder con las metodologías analíticas y los procedimientos vigentes. • El sistema en el menú “Métodos” debe permitir la impresión y la visualización del método seleccionado.
39	Lectura de muestras de materia prima	<ul style="list-style-type: none"> • El sistema debe realizar correctamente la lectura de las muestras introducidas en dos de los pozuelos del instrumento. • El sistema debe permitir el ingreso de comentarios de análisis y capilares. • Los registros impresos deben tener relación con los resultados entregados por el equipo, posterior al análisis de muestras.
40	Bloqueo y desbloqueo del instrumento	el equipo al bloquearse debe de continuar con las tareas programadas, bloqueando las opciones o aparatos que requieren contraseña y solo puede ser desbloqueado por el usuario que bloqueo el equipo.
42	Funciones de importación	El sistema debe realizar correctamente la importación de los datos previamente extraídos del sistema.
43	Exportación automática resultados de análisis	<ul style="list-style-type: none"> • El sistema debe exportar correctamente los resultados de análisis por medio de la conexión de red predefinida. • El sistema debe permitir la visualización de los resultados de análisis ejecutados en la rutina.

En la ejecución de las pruebas relacionadas a la calificación de operación no se presentan novedades al ejecutar todas las pruebas, además de que se dan el cumplimiento de todos los criterios de aceptación de las pruebas y el sistema no presenta novedades ni interrupciones. No obstante, durante las pruebas se tienen las siguientes observaciones:

- En la prueba OQ-24 “Submenú Hardware (Sensor de temperatura)” se evidencia el funcionamiento del recordatorio, sin embargo, actualmente esta opción se encuentra desactivada y no permite la modificación de la fecha de ajuste del sensor de temperatura, con el fin de poder establecer la próxima fecha de los próximos ajustes.

- En la prueba OQ-42 “Funciones de importación” se evidencia que le sistema importa los usuarios en el orden en que se encuentran en el archivo exportado y se importa cierta cantidad de estos, es decir, no importa todos los usuarios,

Lo anteriormente mencionado no afecta la validación del equipo y se tiene en cuenta para preguntarle al proveedor para tener más claro sobre estas funciones. Al finalizar la calificación de operación se genera un correo para el área de Control de Calidad para solicitar los recursos requeridos para la ejecución de la calificación de desempeño.

Calificación de Desempeño (PQ)

Según los tipos de análisis de materias primas realizadas en el Laboratorio de Control de Calidad acorde a el procedimiento de operaciones estándar y el manejo de datos y resultados estos, se elaboran las siguientes pruebas relacionadas a la calificación de desempeño, visualizadas en la TABLA V.

TABLA V
PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (PQ)

# Prueba PQ	Nombre de la prueba	Criterio de aceptación de la prueba
1	Verificación equipo	El resultado de análisis del equipo debe estar acorde al rango establecido de los resultados del estándar implementado para la verificación.
2	Lectura de muestras por método Manual	<ul style="list-style-type: none"> • El equipo debe funcionar correctamente sin presentar ningún tipo de complicación, realizando la lectura de muestras por método manual. • Los resultados entregados por el equipo deben cumplir con la temperatura establecida por la USP. • El sistema en el menú “Resultados” debe permitir la visualización de los resultados de la lectura. • El sistema debe imprimir los resultados de la lectura adecuadamente.

3	Lectura de muestras por método Automático (Punto de fusión por deslizamiento y Punto de nube)	<ul style="list-style-type: none"> • El equipo debe funcionar correctamente sin presentar ningún tipo de complicación, realizando el análisis de las muestras. • Los resultados entregados por el equipo cumplen con la temperatura establecida por la USP. • El sistema en el menú “Resultados” debe permitir la visualización de los resultados de la lectura. • El sistema debe imprimir los resultados de la lectura correctamente.
4	Lectura de muestras por método Automático (Punto de ebullición)	<ul style="list-style-type: none"> • El equipo debe funcionar correctamente sin presentar ningún tipo de complicación, realizando correctamente el análisis de las muestras. • Los resultados del punto de ebullición son confiables al aplicar la fórmula de compensación de temperatura del punto de ebullición. • El sistema en el menú “Resultados” debe permitir la visualización de los resultados de la lectura. • El sistema debe imprimir los resultados de la lectura correctamente.
5	Exportación de resultados	Los registros electrónicos deben permitir realizar la trazabilidad de las actividades ejecutadas durante la calificación de desempeño.

En la ejecución de las pruebas PQ en las cuales se hizo acompañamiento a los Analistas de Materia Prima en el Laboratorio de Control de Calidad en la ejecución de los análisis de rutina en las cuales se implemente el sistema del fusiómetro, se verifica el cumplimiento por parte de los analistas en la ejecución del análisis acorde al procedimiento de operaciones estándar y las metodologías de análisis de las materias primas analizadas. Asimismo, se evidencia el correcto diligenciamiento de los formatos y bitácoras asociadas. También se evidencia el correcto funcionamiento del fusiómetro, el cual realiza correctamente las lecturas sin generar intervenciones, dando resultados confiables, los cuales cumplen con las especificaciones. Por otra parte, se corrobora la correcta exportación automática de los resultados arrojados por el sistema, los cuales son acordes a los informes impresos arrojados anteriormente por el sistema en el área de Control de Calidad. Sin embargo, no se logró realizar la prueba PQ-04 (TABLA V) completamente, ya que la Lectura de muestras por método Automático: Punto de fusión por deslizamiento no se ejecutó, debido a que la materia prima Cera Blanca a la cual se le realiza este análisis cuenta con un bajo

ingreso a la empresa. Debido a esto se documenta una desviación en donde se registra lo anterior y se menciona que esta falta no afecta la validación, ya que en la prueba OQ-39 (TABLA IV) se ejecuta este análisis, en donde se contaba con la materia prima mencionada ya liberada. Además, se planea realizar un seguimiento al área de Control de Calidad para rastrear el próximo ingreso de la materia prima y se le realizará un Addendum, para así complementar la validación del sistema computarizado.

Finalizada la validación se entregó la documentación al Coordinador de Validaciones de Sistemas Computarizados y Calificación y posteriormente al Jefe de Validaciones y Metrología, los cuales revisaron la documentación y aprobaron la validación, para finalmente divulgarla al Jefe de Control de Calidad.

Durante el proceso de prácticas se realizaron otras actividades, las cuales fueron:

- Ejecución de calificación de equipos en donde se realizaron pruebas IQ, OQ y PQ de varios equipos como tableteadoras, blisteras, bombas de diafragma, secadores de lecho fluido, envasadoras, mesas rotativas, etiquetadoras, codificadoras, tanques de preparación y almacenamiento, entre otros.
- Acompañamiento y seguimiento de aforos de tanques de preparación.
- Verificación de estado calificado en equipos y estado validado en sistemas computarizados.
- Acompañamiento y ejecución de Checklist para equipos nuevos.
- Acompañamiento en recepción de equipos de producción por mantenimiento correctivo y preventivo evaluando cumplimiento del estado calificado.
- Verificación de estado de equipos, para reporte de novedades y solicitud de intervención durante la ejecución de mantenimiento preventivo acorde al cronograma de mantenimiento vigente del mes.

Todas las actividades mencionadas se les realizó su respectiva documentación ya sea informe, anexos, reportes, archivos planos, reporte de novedades en el caso de que se encuentre algún incumplimiento.

Como aporte para la empresa se deja el archivo “Maestro de Materiales” en el cual indica cuales equipos de planta de producción cuenta con certificados de materiales de partes en contacto con producto, además, se indica que materiales posee cada parte y si estos materiales cumplen o no acorde a normativa para industria farmacéutica. Además, se informa por qué algunos materiales, aunque no estén en la norma, estos cumplen a causa de sus propiedades y funciones para las cuales se implementan en la producción de productos farmacológicos.

VI. CONCLUSIONES

- La validación de sistemas computarizados es un proceso importante y no se debe pasar por alto, ya que demuestra el gran impacto a nivel de manejo de datos en la empresa y de que dicho proceso se realice conforme a la normativa de la resolución 3619 del 2016 del Ministerio de Salud y Protección Social para las Buenas Prácticas de Laboratorio, en donde se debe garantizar que estos datos sean de carácter reproducible y representativo, asegurando la validez y confiabilidad de los resultados.
- Todos los datos que arroje un sistema son importantes, ya que reflejan el funcionamiento del sistema, la correcta o incorrecta manipulación del sistema por parte de los usuarios, las medidas relacionadas a variables como temperatura, presión, humedad, concentración, entre otras que permiten la estructuración de instructivos de manufactura, condiciones adecuadas para la preservación de materias primas o productos terminados, identificación de materias primas o producto terminado, entre otros.
- Debido al gran impacto que estos datos causan, la integridad y protección de estos es indispensable. Ya que la modificación de estos o un dato arrojado, pero no confiable (falso positivo), podría generar consecuencias graves en la empresa y más aún en los pacientes que consumen los medicamentos provenientes de esta. Siempre es importante tener presente que la vida de muchos usuarios depende de estos medicamentos y, por lo tanto, depende de todos los datos y el correcto funcionamiento de los sistemas computarizados, para ofrecer productos seguros e inocuos para los consumidores.
- El diseño del protocolo creado permite documentar y demostrar que el sistema computarizado arroja datos confiables y seguros, además de que demuestra el correcto funcionamiento del sistema y la importancia que tiene para la identificación de materias primas.

VII. RECOMENDACIONES

A finales del mes de septiembre el Fusiómetro MP80 METTLER TOLEDO tendrá la calibración por parte del proveedor, en la cual se recomienda tratar las novedades encontradas en el OQ de la siguiente manera:

- Consultar al proveedor si el sistema computarizado integrado al equipo tiene limitaciones en la importación de usuarios y si este restaura la información en orden según el archivo exportado, esto con el fin de tener mayor claridad sobre el sistema y poder definir un plan de acción en el momento que sea requerido implementar dicha función.
- Informar al área de metrología que evalúe la implementación del recordatorio de la fecha de expiración del sensor de temperatura, en donde se debe dejar indicado una justificación en el caso de que no se vaya a emplear y en el caso de que sí, indicar al proveedor que cada que realice la calibración del sistema, dejar la fecha de la expiración del sensor de temperatura. Con lo anterior el personal de Control de Calidad podrá estar pendiente cuando el sistema arroje la notificación y así avisar al área de metrología para evitar que es sistema computarizado sea operado posterior al vencimiento de la calibración del sensor de temperatura comprometiendo la confiabilidad de los resultados de análisis.

Se recomienda que el equipo de trabajo de la sub área Validaciones de Sistemas Computarizados y Calificaciones, sean capacitados respecto a todos los materiales que se pueden encontrar en contacto con producto, ya que, aunque actualmente se evalúa el cumplimiento en Acero Inoxidable 316L hay muchos otros tipos de materiales (como polímeros, materiales cerámicos y metales) que se utilizan para la fabricación de componentes para los equipos a instalar a nivel de planta de producción cuyas propiedades también deben ser evaluadas, para garantizar que sus contacto con el producto no genere riesgos de contaminación y que sean adecuados para uso en la industria farmacéutica.

REFERENCIAS

- [1] S. Rep et al., “PROGRAMA DE REORGANIZACIÓN, REDISEÑO Y MODERNIZACIÓN DE LAS REDES DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD,” 2003, [Online]. Available: [https://www.minsalud.gov.co/Políticas Farmaceuticas/Política farmacéutica/Documentos soporte/Revisión de la normatividad nacional - Medicamentos.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Políticas_Farmacéuticas/Política_farmacéutica/Documentos soporte/Revisión de la normatividad nacional - Medicamentos.pdf).
- [2] Ministerio de Salud, “Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura,” RESOLUCIÓN NÚMERO 116O 2016, p. 128, 2016.
- [3] Ministerio de Salud, “Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad en productos Farmacéuticos y Guía de Evaluación y se dictan otras disposiciones” RESOLUCIÓN NÚMERO 3619 2013, p. 95, 2016.
- [4] METTLER TOLEDO. (n.d.). “Sistema de punto de fusión MP80 - Descripción general” Available: [//www.mt.com/es/es/home/products/Laboratory_Analytics_Browse/melting-point-apparatus/products/mp80-melting-point-system.htm](http://www.mt.com/es/es/home/products/Laboratory_Analytics_Browse/melting-point-apparatus/products/mp80-melting-point-system.htm)
- [5] Calificación operacional - Alpha metrología. (n.d.). Retrieved April 30, 2024, from <https://alphametrologia.com/calificacion-operacional/>
- [6] Definición de Validación » Qué es, Significado y Concepto. (n.d.). Retrieved April 28, 2024, from <https://conceptoydefinicion.com/definicion-de-validacion-que-es-significado-y-concepto/>
- [7] ¿Qué es un sistema computarizado? - Explainedy. (n.d.). Retrieved April 28, 2024, from <https://explainedy.com/que-es-un-sistema-computarizado/>
- [8] Pérez, R. (2018, April 11). *What is Computer System Validation and How Do You Do It?* Retrieved April 28, 2024, from <https://validationcenter.com/computer-system-validation-how-to/>
- [9] Normativa 21 CFR part 11 | Qué es y cómo cumplirla | ELION. (n.d.). Retrieved April 28, 2024, from <https://www.elion.es/industria/21cfr11/>
- [10] Morales Montecinos, J., Rogelio Valdivia Zúñiga, Q., Valenzuela Venegas, C., Rivera Meza, M., & Gamboa Arancibia, A. (n.d.). IMPLEMENTACIÓN DE VALIDACIÓN DE SISTEMA COMPUTARIZADO EN SOFTWARE DE CONTROL DE ESPECTROFOTÓMETRO UV PARA CUMPLIMIENTO CON NORMATIVA CFR21 EN LABORATORIO DE DESARROLLO ANALÍTICO PARA SYNTHON CHILE LTDA.
- [11] ISPE. 2021 GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. Retrieved 28, 2024, from <https://ispe.org/gamp-5>