

ANEXO 5

CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

Principio

Este Anexo describe los principios de calificación y validación que son aplicables a las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos utilizados para la fabricación de medicamentos y puede ser, asimismo, utilizado como una orientación suplementaria para los principios activos según Parte B de la presente Disposición.

Es un requisito de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación el que los fabricantes controlen los aspectos críticos de sus operaciones particulares mediante la calificación y la validación a lo largo del ciclo de vida del producto y del proceso. Los fabricantes deben planificar las actividades de validación de manera tal que aseguren el cumplimiento de las exigencias regulatorias y la consistencia de los procesos y la seguridad y calidad de los productos.

Cualquier cambio planificado de las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos que pueda afectar a la calidad del producto, debe documentarse formalmente y debe evaluarse el impacto sobre el estado validado o sobre la estrategia de control.

Los sistemas informatizados utilizados para la fabricación de medicamentos también deben validarse, de acuerdo con los requisitos del Anexo VI. Asimismo, deben tenerse en cuenta los conceptos y las orientaciones pertinentes expuestas en ICH Q8, Q9, Q10 y Q11.

General

Debe emplearse un enfoque de la gestión de riesgos para la calidad a lo largo de todo el ciclo de vida de un medicamento. Como parte de un sistema de gestión de riesgos para la calidad, las decisiones sobre el ámbito y el alcance de la calificación y de la validación deben basarse en una evaluación de riesgos justificada y documentada de las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos.

La validación retrospectiva ya no se considera un enfoque válido.

Los datos que respaldan los estudios de calificación y/o de validación, los cuales hayan sido obtenidos de fuentes externas a los programas propios de los fabricantes, podrán utilizarse siempre que este enfoque se haya justificado y exista una garantía suficiente de la existencia de sistemas de control adecuados durante todo el proceso de adquisición de tales datos.

1. ORGANIZACIÓN Y PLANIFICACIÓN DE LA CALIFICACIÓN Y DE LA VALIDACIÓN

1.1. Todas las actividades de calificación y de validación deben planificarse y debe tenerse en cuenta el ciclo de vida de las instalaciones, de los equipos, de los servicios, de los procesos y del producto.

1.2. Las actividades de calificación y de validación deben llevarse a cabo exclusivamente por personal cualificado, formado adecuadamente y con experiencia. El equipo responsable de realizar la validación debería representar a diferentes departamentos involucrados en las actividades a calificar/validar. Deben seguir procedimientos aprobados.

1.3. El personal responsable de calificación y de validación, dependiente del sistema de calidad definido por la empresa, puede no ser un gerente de calidad o un responsable de garantía de calidad. Sin embargo, debe haber una supervisión apropiada de la unidad de calidad sobre la totalidad del ciclo de vida de la validación.

1.4. Los elementos claves del programa de calificación y de validación de la planta deben definirse con claridad y documentarse en un Plan Maestro de Validación (PMV) o en un documento equivalente.

1.5. El PMV o documento equivalente debe definir el sistema de calificación y/o de validación e incluir, como mínimo, la información, o hacer referencia a la misma, sobre los siguientes aspectos:

- i. Política de calificación y de validación;
- ii. Estructura organizativa, incluidos los roles y las responsabilidades sobre las actividades de calificación y de validación;
- iii. Resumen de las instalaciones, los equipos, los sistemas y los procesos de la planta de producción y el estatus de calificación y de validación;
- iv. Gestión de los controles de cambios y de las desviaciones para la calificación y la validación;
- v. Orientación sobre el desarrollo de los criterios de aceptación; análisis estadísticos a aplicar;
- vi. Referencias a los documentos existentes;
- vii. La estrategia de calificación y de validación, su vigencia incluida la recalificación, cuando sea de aplicación.
- viii. Formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes.
- ix. Planificación y calendario.

1.6. Cuando se trate de proyectos grandes y complejos, la planificación adquiere una mayor importancia y la elaboración de planes de validación independientes puede mejorar la claridad.

1.7. Se debe utilizar un enfoque de gestión de riesgos para la calidad para las actividades de calificación y de validación. Las evaluaciones de riesgos deben repetirse, si se requiere, a la luz de un mayor conocimiento y comprensión provenientes de cualquier cambio durante la fase del proyecto o durante la producción comercial. Debe estar claramente documentada la manera en que las evaluaciones de riesgos se usan para apoyar las actividades de calificación y de validación.

1.8. Deben incorporarse los controles adecuados al trabajo de calificación y de validación para asegurar la integridad de todos los datos obtenidos.

2. DOCUMENTACIÓN, INCLUIDO EL PMV

2.1. Las Buenas Prácticas de Documentación son importantes para apoyar la gestión del conocimiento a lo largo de todo el ciclo de vida del producto.

2.2. Todos los documentos generados durante la calificación y la validación deben ser aprobados y autorizados por el personal cualificado, de acuerdo a lo definido en el sistema de calidad farmacéutico.

2.3. En los proyectos de validación complejos, se debe definir con claridad la interrelación entre los distintos documentos.

2.4. Se deben elaborar protocolos de validación que definan los sistemas, los atributos y los parámetros críticos, y los criterios de aceptación asociados.

2.5. Los documentos de calificación se pueden combinar, cuando sea apropiado, por ejemplo, la calificación de la instalación (del inglés *Installation Qualification*, IQ) y la calificación de operación (del inglés *Operational Qualification*, OQ).

2.6. Cuando los protocolos de validación y demás documentación sean suministrados por un tercero que provee los servicios de validación, personal apropiado de la planta de producción debe confirmar su idoneidad y el cumplimiento con los procedimientos internos, antes de su aprobación. Los protocolos de dicho tercero pueden ser complementados con documentación y/o protocolos de prueba adicionales antes de su uso.

2.7. Cualquier cambio importante del protocolo aprobado producido durante la ejecución del mismo, como por ejemplo, de los criterios de aceptación, parámetros de funcionamiento, etc., debe documentarse como una desviación y justificarse científicamente.

2.8. Los resultados que no cumplan los criterios de aceptación previamente definidos, deben registrarse como una desviación, e investigarse completamente, de acuerdo con los procedimientos operativos estandarizados relacionados. Se analizarán en el informe las posibles consecuencias para la validación.

2.9. Se deben incluir en el informe la revisión y las conclusiones de la validación, y los resultados obtenidos se deben resumir contrastándolos con los criterios de aceptación. Cualquier cambio posterior de los criterios de aceptación debe justificarse científicamente y se debe realizar una recomendación final como resultado de la validación.

2.10. Se debe autorizar la liberación de manera formal para la realización de la siguiente etapa del proceso de calificación y de validación por el personal responsable pertinente, o bien como parte de la aprobación del informe de validación o bien como un documento resumido independiente.

2.10.1 La aprobación condicional para proceder a la realización de la siguiente etapa de calificación puede emitirse cuando ciertos criterios de aceptación o ciertas desviaciones no se hayan abordado plenamente, y exista una evaluación documentada, en la que se concluya que no hay un impacto significativo sobre la siguiente actividad.

2.11 Para resumir, los requerimientos relacionados con la Documentación asociada con la validación /calificación incluyen:

- Procedimientos operativos estándares (en inglés SOP's)
- Especificaciones
- Plan Maestro de Validación (PMV)
- Protocolos de calificación y reportes
- Conclusiones

3. ETAPAS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPOS, INSTALACIONES, SERVICIOS Y SISTEMAS.

3.1. La calificación debe estar completa antes de iniciar las actividades de validación.

3.1.1 En las actividades de calificación deben considerarse todas las etapas, desde el desarrollo inicial con los requerimientos de usuario hasta la finalización del uso del equipo, la instalación, el servicio o el sistema.

A continuación se indican las principales etapas y se proponen algunos criterios, que podrían incluirse en cada etapa (aunque esto depende de las circunstancias individuales de cada proyecto y podrían ser diferentes en cada caso):

Especificación de los requisitos de usuario (del inglés *User Requirements Specification*, URS)

3.2. La especificación de los equipos, las instalaciones, los servicios o los sistemas debe definirse en una URS y/o en una especificación funcional. Los elementos esenciales de la

calidad deben ser elaborados en esta etapa y cualquier riesgo de las BPF debe minimizarse hasta un nivel aceptable. El URS debe ser un punto de referencia a lo largo de todo el ciclo de vida de la calificación.

Calificación del diseño (del inglés *Design Qualification, DQ*)

3.3. El siguiente elemento en la calificación de equipos, instalaciones, servicios o sistemas es la DQ, donde se debe demostrar y documentar que el diseño cumple con las BPF. Durante la fase de calificación del diseño se deben verificar las URS.

Pruebas de aceptación en fábrica (del inglés *Factory Acceptance Testing, FAT*) y Pruebas de aceptación en planta (del inglés *Site Acceptance Testing, SAT*)

3.4. El equipo, especialmente si incorpora una tecnología novedosa o compleja, se puede evaluar, si procede, antes de la entrega, en la instalación del proveedor.

3.5. Antes de su instalación, se debe confirmar, en la instalación del proveedor, que el equipo cumple con la URS y/ o la especificación funcional, si procede.

3.6. Cuando sea apropiado y esté justificado, la revisión de la documentación y algunas de las pruebas pueden realizarse durante la etapa FAT u otras etapas, sin la necesidad de repetirlas durante la ejecución de la IQ/ OQ en la propia planta de producción, siempre que se pueda demostrar que la funcionalidad no se ve afectada por el transporte y la instalación del equipo.

3.7. Las pruebas FAT deben complementarse con la ejecución de las pruebas SAT tras la recepción del equipo en la planta de producción.

Calificación de la instalación (del inglés *Installation Qualification, IQ*)

3.8. La IQ se debe realizar en el caso de equipos, instalaciones, servicios o sistemas.

3.9. La IQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

- i. Comprobación de que la instalación de los componentes, los instrumentos, los equipos, las conexiones y los servicios es conforme con los planos y especificaciones de ingeniería;
- ii. Verificación de la correcta instalación según los criterios previamente definidos;
- iii. Recopilación y cotejo de las instrucciones de funcionamiento y de trabajo del proveedor y de las exigencias de mantenimiento. Comprobación de la existencia de especificaciones, esquemas, manuales, listados de los componentes y detalles del proveedor;
- iv. Calibración del instrumental;
- v. Verificación de los materiales de construcción.

Calificación de operación (del inglés *Operational Qualification, OQ*)

3.10 La OQ normalmente se realiza después de la ejecución de la IQ, pero dependiendo de la complejidad del equipo, puede llevarse a cabo como una calificación de la instalación y de operación (IOQ) conjunta.

3.11 La OQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

- i. Pruebas que se hayan desarrollado a partir del conocimiento sobre los procesos, los sistemas y los equipos, para asegurar que el sistema opera en concordancia con lo diseñado;

- ii. Pruebas para confirmar los límites de funcionamiento máximos y mínimos y/ o las condiciones representativas del “peor caso” incluyendo funcionamiento de alarmas de corresponder.
- iii. Verificación de la calibración de los instrumentos, de corresponder.

3.12 La conclusión de una OQ de forma satisfactoria debe permitir la finalización y aprobación de los procedimientos estándares de trabajo y de limpieza, la formación de los operarios y la definición de las exigencias sobre el mantenimiento preventivo.

Calificación de desempeño /ejecución del proceso (del inglés *Performance Qualification, PQ*)

3.13 Normalmente la PQ debe efectuarse una vez concluidas satisfactoriamente la IQ y la OQ. Sin embargo, en ciertos casos puede ser apropiado realizarla junto con la OQ o la validación del proceso.

3.14 La PQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

- i. Pruebas, empleando materiales de producción, o producto simulado, que hayan demostrado tener un comportamiento equivalente, en condiciones normales de funcionamiento, al de los tamaños de lote considerados como “peor caso”. Se debe justificar la frecuencia del muestreo utilizada para confirmar que el proceso está controlado;
- ii. Las pruebas deben cubrir el rango de funcionamiento del proceso previsto, salvo que se disponga de pruebas documentadas procedentes de las fases de desarrollo que confirmen los rangos de funcionamiento.

4. RECALIFICACIÓN

4.1. Se deben evaluar los equipos, las instalaciones, los servicios y los sistemas, con una frecuencia apropiada, para confirmar que permanecen en un estado de control. La frecuencia de la recalificación puede estar determinada en base a factores tales como análisis de resultados de la calibración, verificación y mantenimiento.

4.2. Cuando se requiera una recalificación y ésta se deba ejecutar en un periodo de tiempo específico, dicho período debe estar justificado y los criterios de evaluación definidos. Además, se debe evaluar la posibilidad de que se produzcan pequeños cambios conforme al avance del tiempo.

5. Calibración y verificación

5.1 La calibración y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos, de corresponder, usados en producción y control de calidad deben programarse a intervalos regulares.

5.2 El personal responsable de realizar la calibración y el mantenimiento preventivo debe poseer la cualificación y formación adecuada a sus responsabilidades.

5.3 El programa de calibración debe estar disponible y debe proveer la información relacionada a las personas responsables, la frecuencia de realización con sus intervalos y las acciones a realizar con sus respectivos registros. La información relacionada a los estándares de calibración a utilizar, los límites de aceptación y acciones a realizar en caso de identificar problemas se detallarán en los protocolos propios de cada instrumento o equipo.

5.3.1 El programa de mantenimiento preventivo debe estar disponible. Debe incluir descripción de las actividades a realizar en tiempo y forma para el funcionamiento estable del equipo/instrumento/servicio. Se deben mantener los registros correspondientes y se debe iniciar un desvío en caso de no cumplimiento de la actividad.

5.4 Los registros de la calibración deben incluir la identificación de los estándares usados (por ejemplo nacionales, regionales o internacionales) y su certificación correspondiente.

5.5 Los instrumentos, equipos y otros dispositivos deben estar codificados y rotulados indicando el estatus de la calibración, la fecha de la siguiente recalibración.

6. VALIDACIÓN DEL PROCESO - CONSIDERACIONES GENERALES

6.1. Las exigencias y principios esbozados en esta sección son aplicables a la producción de todas las formas farmacéuticas. Estos cubren la validación inicial de los procesos nuevos, la validación posterior de los procesos modificados, la transferencia de procesos entre plantas de producción y la verificación de los procesos en curso. Está implícito en este Anexo, que debe estar disponible un proceso de desarrollo del producto robusto, que posibilite efectuar una validación del proceso satisfactoria.

6.2. El enfoque, incluido en este Anexo, debe aplicarse para vincular el desarrollo del producto y el proceso de fabricación. Las actividades deben asegurar la validación del proceso de producción comercial y el mantenimiento del proceso en un estado de control durante la producción comercial rutinaria.

6.3. Los procesos de producción pueden desarrollarse utilizando un enfoque tradicional o un enfoque de verificación continua. Sin embargo, independientemente del enfoque utilizado, debe demostrarse que los procesos son robustos y se debe garantizar una calidad constante del producto, antes de que cualquier producto sea liberado al mercado. Los procesos de producción en los que se utiliza el enfoque tradicional deben someterse a un programa de validación prospectiva, siempre que sea posible, antes de la certificación del producto. La validación retrospectiva solamente es aceptable para procesos ya establecidos y será inadecuada cuando se han producido cambios recientes en la composición de producto, en los procedimientos de elaboración o en el equipamiento empleado.

6.4. La validación del proceso de nuevos productos debe cubrir todas las concentraciones que se pretende comercializar y todas las plantas de producción. Se podría justificar el “*bracketing*” para nuevos productos basándose en un conocimiento amplio del proceso desde la etapa de desarrollo, en conjunción con un programa de verificación en curso apropiado.

6.5. En la validación del proceso de productos que son transferidos de una planta de producción a otra o dentro de la misma planta de producción, el número de lotes de validación podría reducirse utilizando el enfoque de “*bracketing*”. Sin embargo, debe estar disponible el conocimiento existente sobre el producto, incluido el contenido de la validación anterior. Se puede usar el enfoque de “*bracketing*”, si estuviera justificado, para las diferentes concentraciones, tamaños de lote, presentaciones y tipos de envases.

6.6. Para la transferencia de productos a otra planta de producción, el proceso de producción y los controles deben cumplir con la autorización de comercialización. Si fuera necesario, se deben presentar las modificaciones de la autorización de comercialización pertinentes.

6.7. La validación del proceso debe establecer si todos los atributos de calidad y los parámetros de proceso, que se consideran importantes para garantizar el estado validado y una calidad del producto aceptable, pueden alcanzarse de forma constante mediante el proceso. Se debe documentar claramente la base sobre la cual los parámetros de proceso y los atributos de calidad se identificaron como críticos o no críticos, teniendo en cuenta los resultados de la evaluación de riesgos.

6.8. Normalmente los lotes fabricados para la validación del proceso deben ser del mismo tamaño que los lotes a escala comercial previstos, y debe justificarse el uso de cualquier otro tamaño de lote.

6.9. Los equipos, las instalaciones, los servicios y los sistemas utilizados para la validación del proceso deben estar calificados. Los métodos analíticos estarán validados para su uso previsto.

6.10. Para todos los productos, independientemente del enfoque utilizado, el conocimiento sobre el proceso obtenido a partir de los estudios de desarrollo o de otras fuentes, debe estar accesible para la planta de producción, salvo que se justifique lo contrario, y constituir la base para las actividades de validación.

6.11. En la fabricación de los lotes de validación del proceso, debe estar involucrado el personal de producción, de desarrollo o de transferencia procedente de otras plantas de producción. Los lotes deben ser fabricados solamente por personal cualificado de conformidad con las BPF, utilizando documentación aprobada. Para facilitar la comprensión del producto, se espera que el personal de producción esté involucrado en la fabricación de los lotes de validación.

6.12. Los proveedores de materias primas y de materiales de acondicionamiento críticos deben estar calificados antes de la fabricación de los lotes de validación. De lo contrario, se debe documentar una justificación, basada en la aplicación de los principios de gestión de riesgos para la calidad.

6.13. Es especialmente importante que, con el objetivo de confirmar una estrategia de control del proceso determinada, se disponga del conocimiento subyacente del proceso para la justificación del espacio de diseño y para el desarrollo de cualquier modelo matemático, en caso de ser utilizados.

6.14. En el caso de que se vayan a liberar al mercado los lotes de validación, esto debe estar previamente definido. Las condiciones en las que estos lotes se hayan fabricado deberán cumplir plenamente los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación de la validación, cualquier criterio de la verificación del proceso continua (si se utiliza) y con la autorización de comercialización.

6.15. La Validación debe ser realizada para:

- a- nuevos fabricantes, productos, equipos, servicios y sistemas, procesos y procedimientos;
- b- a intervalos de tiempo periódicos y predeterminados y
- c- cuando se realicen cambios mayores

6.15.1 Los fabricantes deben identificar que trabajos de validación son necesarios realizar para asegurar que los aspectos críticos de las operaciones están apropiadamente bajo control. Los cambios significativos de locales, equipos y procesos que pueden afectar o estar relacionados con la calidad del producto deben estar validados. Un análisis de riesgo debe ser aplicado para determinar el alcance y extensión de la validación requerida.

6.15.2 La Revalidación periódica puede ser sustituida con evaluaciones periódicas de datos e información complementaria demostrando que el estado validado o calificado sigue manteniéndose en el transcurso del tiempo evaluado.

Validación concurrente del proceso

6.16. En circunstancias excepcionales, cuando exista una sólida relación beneficio-riesgo para el paciente, puede ser aceptable el no haber completado un programa de validación antes de dar comienzo a la producción rutinaria y podría utilizarse la validación concurrente. Sin embargo, la

decisión de llevar a cabo una validación concurrente debe estar justificada, documentada en el PMV para su conocimiento y contará con la aprobación de personal autorizado.

6.17. Cuando se haya adoptado un enfoque de validación concurrente, deben existir los suficientes datos que avalen la conclusión de que el lote de producto es uniforme y cumple con los criterios de aceptación definidos. Los resultados y la conclusión deben estar documentados formalmente y deben estar disponibles para la persona cualificada autorizada antes de la certificación y liberación del lote.

Validación tradicional del proceso

6.18. En el enfoque tradicional, se fabrica un número de lotes de producto terminado en condiciones de rutina para confirmar su reproducibilidad.

6.19. El número de lotes fabricados y el número de muestras tomadas deben basarse en los principios de gestión de riesgos para la calidad, deben permitir establecer el rango normal de variación y las tendencias, y deben proporcionar los datos suficientes para la evaluación. Cada fabricante debe determinar y justificar el número de lotes necesario para demostrar, con un alto nivel de seguridad, que el proceso es capaz de proporcionar de manera consistente un producto de calidad.

6.20. Sin perjuicio de lo establecido en el punto 6.19, en general, se considera aceptable que la validación del proceso pueda estar constituida por un mínimo de tres lotes consecutivos, producidos en las condiciones de rutina y acotados en el tiempo para proveer consistencia. Puede estar justificado un número alternativo de lotes, teniendo en cuenta si se usan métodos estándares de fabricación y si ya se utilizan productos o procesos similares en la planta de producción. Puede ser necesario complementar el ejercicio de validación inicial de tres lotes con datos adicionales obtenidos de lotes posteriores, como parte de un ejercicio de verificación en curso del proceso.

6.21. Debe prepararse un protocolo de validación del proceso que defina los parámetros de proceso críticos (del inglés *Critical Process Parameters*, CPP), los atributos de calidad críticos (del inglés *Critical Quality Attributes*, CQA) y los criterios de aceptación asociados, los cuales deben basarse en los datos de desarrollo o en el conocimiento documentado del proceso. Los Controles a tiempos determinados en la línea (*in-line*), dentro del proceso (*on-line*) o fuera de la línea (*at-line*) pueden ser usados para monitoreo del desempeño del proceso y la calidad del producto. Los resultados de los atributos de calidad de los materiales de partida o componentes, controles en proceso, productos intermedios, graneles y productos terminados deben registrarse. Se debe incluir la verificación de los atributos, parámetros y puntos finales de cada etapa, realizar estudios de tendencias de los controles de calidad y parámetros críticos de proceso.

6.22. Los protocolos de validación de proceso deben incluir, entre otros aspectos, los siguientes:

- i. una breve descripción del proceso y una referencia al Documento/Registro Maestro de Producción respectivo; incluyendo parámetros de operación, límites del proceso y componentes (materia prima)
- ii. las funciones y responsabilidades;
- iii. un resumen de los CQAs a investigar;
- iv. un resumen de los CPPs y sus límites asociados;
- v. un resumen de otros atributos y parámetros (no críticos) que serán investigados o monitoreados durante la actividad de validación y las razones de su inclusión;
- vi. la lista de los equipos/instalaciones que se van a utilizar (incluidos los equipos de medición/monitoreo/registro) junto con su estado de calibración y calificación;
- vii. los métodos analíticos a utilizar y su validación, según corresponda;

- viii. los controles en proceso propuestos con los criterios de aceptación y la razón o razones por las cuales se selecciona cada control en proceso;
- ix. los ensayos adicionales a realizar con los criterios de aceptación;
- x. el plan de muestreo y el fundamento de éste (muestras a tomar, quién, dónde, cuándo, cómo, cuantas y qué cantidad o tamaño);
- xi. los métodos para registrar y evaluar los resultados; con descripción de los modelos estadístico a utilizar;
- xii. proceso de certificación y liberación de lotes.

6.22.1 Puede ser útil el uso de un diagrama de flujo con todas las operaciones y controles del proceso a ser validado. Cuando un análisis de riesgo se realice para una etapa los pasos previos y siguientes de la operación deben estar considerados. Se pueden realizar y registrar modificaciones al diagrama de flujo, cuando sea apropiado, las que se incluirán como parte de la documentación de validación.

Verificación continua del proceso

6.23. En el caso de productos diseñados por un enfoque de calidad por diseño (del inglés *Quality by Design*, QbD), donde se ha demostrado científicamente durante la fase de desarrollo que la estrategia de control establecida proporciona un alto grado de garantía de que se obtiene un producto de calidad, se puede, utilizar la verificación continua del proceso como una alternativa a la validación tradicional del proceso.

6.24. Debe definirse el método por el cual se verificará el proceso. Debe haber una estrategia de control, basada en el conocimiento científico, para los atributos requeridos de los materiales entrantes, atributos de calidad críticos y parámetros de proceso críticos, que confirmen la consecución del producto. Esto también debe incluir una evaluación periódica de la estrategia de control. Se pueden utilizar como herramientas la tecnología analítica de procesos, (del inglés *Process Analytical Technology*, PAT, controles y monitoreo en línea (in - line), dentro de la línea (on - line) y fuera de la línea (at - line) que aseguran el control del proceso durante la manufactura), y el control estadístico correspondiente. Cada fabricante debe determinar y justificar el número de lotes necesarios para demostrar, con un alto nivel de seguridad, que el proceso es capaz de proporcionar de manera consistente la calidad del producto.

6.25. Los principios generales establecidos en los ítems 6.1 a 6.15 siguen siendo aplicables en este caso.

Enfoque híbrido

6.26. Puede aplicarse un enfoque híbrido entre el enfoque tradicional y el enfoque de la verificación continua del proceso, cuando haya una cantidad sustancial de conocimiento y de entendimiento del producto y del proceso procedente de la experiencia adquirida durante la producción y de los datos históricos de lotes.

6.27. Este enfoque también puede usarse para cualquier actividad de validación a realizar como consecuencia de cambios o durante la verificación continua del proceso, incluso aunque el producto fuera inicialmente validado utilizando un enfoque tradicional.

Verificación en curso del proceso durante el ciclo de vida

6.28. Los siguientes puntos (6.28 al 6.32) son aplicables a los tres enfoques para los procesos de validación mencionados anteriormente, es decir, tradicional, verificación continua e híbrido.

6.29. Los fabricantes deben realizar el monitoreo de la calidad del producto para asegurar el mantenimiento de un estado de control durante todo el ciclo de vida del producto con una evaluación de las tendencias relevantes del proceso.

6.30. La frecuencia y el alcance de la verificación en curso del proceso deben revisarse periódicamente. En cualquier momento a lo largo de todo el ciclo de vida del producto, puede ser adecuado modificar los requisitos teniendo en cuenta el nivel de comprensión actual del proceso y de su comportamiento.

6.31. La verificación en curso del proceso debe llevarse a cabo en virtud de un protocolo aprobado o documentos equivalentes y su correspondiente informe debe prepararse para documentar los resultados obtenidos. Deben utilizarse herramientas estadísticas, cuando corresponda, para apoyar cualquier conclusión con respecto a la variabilidad y capacidad de un determinado proceso y para garantizar un estado de control.

6.32. La verificación en curso del proceso debe aplicarse durante todo el ciclo de vida del producto para apoyar el estado validado del proceso y la revisión de la calidad del producto. También se deben considerar los cambios incrementales con el tiempo y la necesidad de cualquier acción adicional, (por ejemplo, mejorar el muestreo).

7. VERIFICACIÓN DEL TRANSPORTE

7.1. Los productos terminados, los medicamentos en investigación, los productos a granel y las muestras deben transportarse desde las plantas de producción de acuerdo con las condiciones definidas en la autorización de comercialización o de corresponder, de acuerdo con lo justificado por el fabricante.

7.2. Se reconoce que la verificación del transporte puede suponer un reto debido a los factores variables implicados, sin embargo, las rutas de transporte deben estar claramente definidas. Durante la verificación del transporte deben considerarse también los cambios estacionales y otras variaciones.

7.3. Se debe realizar una evaluación de riesgos para considerar el impacto que pueden tener en el proceso de transporte otras variables, diferentes a aquellas que son continuamente controladas y monitoreadas, como por ejemplo, los retrasos durante el transporte, el fallo en los equipos de monitoreo, el rellenado de nitrógeno líquido, la susceptibilidad del producto y cualquier otro factor pertinente.

7.4. Debido a las condiciones variables esperadas durante el transporte, se debe realizar un monitoreo continuo y un registro de las condiciones ambientales críticas a las que el producto pudiera estar sometido, a menos que se pueda justificar de otra manera.

8. VALIDACIÓN DEL ACONDICIONAMIENTO

8.1. Cualquier variación en los parámetros de procesamiento del equipo, especialmente durante el acondicionamiento primario, puede tener un impacto significativo en la integridad y en el correcto funcionamiento del envase, como por ejemplo, blisters, sobres y componentes estériles y, por tanto, se deben calificar los equipos de acondicionamiento primario y secundario de productos terminados y de productos a granel.

8.2. La calificación de los equipos utilizados para el acondicionamiento primario debe llevarse a cabo en los rangos de trabajo máximos y mínimos definidos para los parámetros de proceso críticos, tales como, temperatura, velocidad del equipo y presión de sellado o cualquier otro factor.

9. CALIFICACIÓN DE SERVICIOS

9.1. La calidad del vapor, agua, aire, otros gases, etc. debe confirmarse después de la instalación siguiendo las etapas de calificación descritas anteriormente en la sección 3.

9.2. El periodo y el alcance de la calificación del servicio debe reflejar cualquier cambio estacional, si es aplicable, y el uso previsto del servicio. Se deben realizar controles programados de la calidad del insumo producido por el servicio.

9.3. Para mitigar cualquier riesgo de fallo, debe llevarse a cabo una evaluación de riesgos cuando pudiera haber contacto directo con el producto, como por ejemplo en los Sistemas de Calefacción, Ventilación y tratamiento de Aire (HVAC), o un contacto indirecto con el producto, como a través de intercambiadores de calor.

10. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

10.1. Todos los métodos de análisis usados en las actividades de calificación, validación o limpieza deben validarse con unos límites de detección y cuantificación adecuados, cuando sea necesario.

10.2. Cuando se lleven a cabo análisis microbiológicos de un producto, el método debe validarse para confirmar que el producto no influye en la recuperación de microorganismos.

10.3. Cuando se lleven a cabo análisis microbiológicos de superficies en las salas limpias, el método analítico debe validarse para confirmar que los agentes desinfectantes o esporicidas utilizados no influyen en la recuperación de microorganismos.

11. VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA

11.1. La validación de la limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de cualquier procedimiento de limpieza en todos los equipos que estén en contacto con el producto. Se pueden usar productos simulados con una justificación científica apropiada. Cuando se agrupen tipos similares de equipos, se requiere una justificación de la elección del equipo específico seleccionado para la validación de la limpieza.

11.2. La comprobación visual de la limpieza es un punto importante de los criterios de aceptación para la validación de limpieza. Generalmente no es aceptable utilizar únicamente este criterio. Tampoco se considera un enfoque aceptable la repetición de la limpieza y el reanálisis hasta obtener resultados aceptables de residuos.

11.3. Se reconoce que puede transcurrir algún tiempo hasta que el programa de validación de la limpieza se haya completado y que puede requerirse una verificación tras cada lote. Los datos procedentes de la verificación deben ser suficientes para apoyar una conclusión de que el equipo está limpio y disponible para su uso posterior.

11.4. La validación debe considerar el nivel de automatización del proceso de limpieza. Cuando se use un proceso automático, debe validarse el rango normal de funcionamiento especificado de los servicios y los equipos.

11.5. Se debe realizar para todos los procesos de limpieza una evaluación para determinar los factores variables que influyen en la efectividad y en el resultado de la limpieza, como por ejemplo, los operarios, el nivel de detalle en los procedimientos de limpieza tales como tiempos de lavado y enjuague, etc. Si se han identificado factores variables, deben utilizarse las situaciones de peor caso como la base para los estudios de validación de la limpieza.

11.6. Los límites para los residuos del producto deben basarse en una evaluación toxicológica. La justificación de los límites seleccionados debe documentarse en una evaluación de riesgos que incluya todas las referencias de soporte. Deben establecerse límites para la eliminación de los productos de limpieza utilizados. Los criterios de aceptación deben considerar el posible efecto acumulativo de los diferentes elementos de los equipos que intervienen en la línea de proceso. Se deberán justificar los cálculos empleados para el límite de residuo permitido contemplando los factores de seguridad que corresponden.

11.6.1. Es conocido que las macromoléculas terapéuticas y los péptidos se degradan y desnaturalizan cuando se exponen a valores extremos de pH y/ o al calor, y que pueden llegar a ser farmacológicamente inactivos. Por tanto, en estas circunstancias puede no ser aplicable una evaluación toxicológica.

11.6.2. Si no fuera posible realizar el ensayo para determinar los residuos de un producto específico, se pueden seleccionar otros parámetros representativos, como por ejemplo, Carbono Orgánico Total (TOC) y conductividad. Al ser métodos inespecíficos debe existir, para el método seleccionado y los criterios de aceptación, una justificación científica técnicamente demostrable.

11.7. Durante el desarrollo de los protocolos de validación de limpieza, debe considerarse el riesgo que representan la contaminación microbiana y por endotoxinas.

11.8. Debe tenerse en cuenta la influencia del tiempo transcurrido entre la producción y la limpieza y el tiempo transcurrido entre la limpieza y el uso, para definir los tiempos de espera de los equipos sucios y de los equipos limpios en el proceso de limpieza.

11.9. En el caso de que se realice una producción por campañas, debe considerarse el impacto sobre la facilidad de la limpieza al final de la campaña, y la duración máxima de la campaña (en tiempo y/ o en número de lotes) debe ser la base para los trabajos de validación de la limpieza.

11.10. Cuando se utilice el enfoque de peor caso de producto como un modelo de validación de la limpieza, debe proporcionarse una justificación científica para la selección del peor caso de producto y debe evaluarse el impacto que puede tener la introducción de productos nuevos en la planta de producción. Los criterios para la determinación del peor caso pueden incluir solubilidad, facilidad de limpieza, toxicidad y potencia.

11.11. En los protocolos de validación de la limpieza se deben especificar o se debe hacer referencia a los lugares objeto de muestreo, a la justificación de la selección de estos lugares y se deben definir los criterios de aceptación.

11.12. El muestreo debe llevarse a cabo mediante hisopos y/o agua del último enjuague o por otros medios en función de los equipos de producción y la solubilidad de los residuos. Ni los materiales de muestreo ni el método deben influir en el resultado. Con todos los métodos de muestreo utilizados, debe demostrarse que es posible la recuperación desde todos los materiales en contacto con producto.

11.13. Para demostrar que el método de limpieza está validado, el procedimiento debe efectuarse un número apropiado de veces basado en una evaluación de riesgos, y se deben cumplir los criterios de aceptación. Podría considerarse aceptable que la validación de la limpieza sea realizada como mínimo en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza en las condiciones de rutina, con resultados satisfactorios.

11.14. Si un proceso de limpieza no es efectivo o no es apropiado para algún equipo, se deben utilizar equipos dedicados o adoptar otras medidas adecuadas para cada producto.

11.15. Cuando se realice una limpieza manual del equipo, es especialmente importante que la efectividad del proceso manual de limpieza sea confirmada con una frecuencia justificada en base a un análisis de riesgo que incluya las características del producto.

12. CONTROL DE CAMBIOS

12.1. El control de cambios es una parte importante dentro de la gestión del conocimiento y debe gestionarse dentro del sistema de calidad farmacéutico.

12.2. Deben existir procedimientos escritos que describan las acciones a realizar si se propone un cambio planificado en un material de partida, en un componente de un producto, en un proceso, en un equipo, en las instalaciones, en la gama de productos, en el método de producción o de ensayo, en el tamaño de lote, en el espacio de diseño o cualquier otro cambio durante el ciclo de vida del producto que pueda afectar a la calidad del producto o a la reproducibilidad.

12.3. Cuando se utilice el espacio de diseño, se debe considerar el impacto de los cambios sobre el espacio de diseño registrado dentro de la autorización de comercialización y evaluar la necesidad de cualquier acción regulatoria.

12.4. La gestión de riesgos para la calidad debe utilizarse para evaluar los cambios planificados, para determinar el impacto potencial sobre la calidad del producto, los sistemas de calidad farmacéuticos, la documentación, la validación, la calibración, el mantenimiento, la situación regulatoria y sobre cualquier otro sistema, para evitar consecuencias no deseadas y para planificar cualquier validación, verificación o revalidación del proceso que sea necesaria.

12.5. Cualquier cambio debe ser autorizado y aprobado por las personas responsables o por el personal al que se le haya delegado la función, de acuerdo al sistema de calidad farmacéutico.

12.6. La documentación de soporte, como por ejemplo, las copias de los documentos, deben revisarse para confirmar que el impacto del cambio se ha demostrado antes de la aprobación final.

12.7. Después de la implementación, y cuando se apropiado, debe llevarse a cabo una evaluación de la efectividad del cambio para confirmar que dicho cambio ha sido exitoso.

13. Revalidación después de un cambio

13.1. La revalidación debe ser realizada después de un cambio que pueda tener un efecto en el proceso, procedimiento, calidad de un producto y/o las características de un producto. La revalidación debe estar incluida en el procedimiento de control de cambios.

13.2. La extensión de la revalidación dependerá de la naturaleza y la significancia del o los cambios

13.3. Los cambios no deben afectar adversamente la calidad de los productos ni las características de los procesos.

13.4. Los cambios que requieren revalidación deben estar definidos en el Plan de Validación y se deben considerar, entre otros, los siguientes casos:

- a.- cambios en los materiales de partida (por ejemplo propiedades físicas como densidad, viscosidad o distribución de tamaños de partículas) que puedan afectar al proceso o producto;
- b.- cambios de elaborador de materiales de partida;

- c.- transferencia de procesos a un establecimiento diferente (incluye cambios en las áreas e instalaciones propias que pueden influir en el proceso);
- d.- cambios de material de acondicionamiento primario (por ejemplo sustitución de plástico por vidrio);
- e.- cambios en el proceso de manufactura (por ejemplo tiempos de mezclado o temperaturas de secado o equipos de secado, adición de sistemas automáticos de detección, instalación de nuevo equipamiento, reparaciones mayores de equipos y averías);
- f.- cambios en áreas de producción (otro sitio de fabricación o modificación de estructura);
- g.- cambios en el sistema de soporte (por ejemplo nuevo sistema de tratamiento de agua);
- h.- detección de tendencias de calidad negativas.

Cambios de equipamiento que incluye el reemplazo de equipos con las mismas características de funcionamiento no requieren revalidación. Cambios de partes de un equipo, por ejemplo instalación de una nueva bomba centrífuga que reemplaza a una de modelo anterior no necesariamente requiere revalidación.

13. GLOSARIO

A continuación se dan las definiciones de los términos relativos a la calificación y la validación que no se dan actualmente en otras secciones de la presente guía.

Atributo de Calidad Crítico (CQA) Una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe encontrarse dentro de un límite, rango o distribución aprobado para asegurar la calidad del producto deseada (ICH Q8).

Calidad por diseño Un enfoque sistemático que comienza con unos objetivos previamente definidos y que enfatiza la comprensión de los productos y de los procesos y el control del proceso, basándose en el rigor científico y en la gestión de riesgos para la calidad.

Ciclo de vida Todas las fases de la vida de un producto, un equipo o una instalación desde el desarrollo inicial o uso hasta la discontinuación de su uso.

Consecución del producto La obtención de un producto con los atributos de calidad que cumple con las necesidades de los pacientes, de los profesionales de la salud y de las autoridades reguladoras y con los requisitos internos de los clientes. (ICH Q10)

Control *at-line* (fuera de línea) Análisis de la muestra removida, en la proximidad de la línea de proceso.

Control *in-line* (en la línea). Análisis de la muestra sin removerla de la línea del proceso, puede ser destructivo o no.

Control *on-line* (dentro de la línea) Análisis de la muestra que es desviada en el proceso de manufactura y puede retornar al proceso.

Control de cambios Un sistema formal por el cual representantes cualificados de las disciplinas apropiadas evalúan los cambios propuestos o realizados que pudieran afectar el estado validado de las instalaciones, los sistemas, los equipos o los procesos. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en estado validado.

Calificación del Diseño (DQ) La verificación documentada de que el diseño propuesto para las instalaciones, los sistemas y los equipos es adecuado para la finalidad prevista.

Calificación de la Instalación (IQ) La verificación documentada de que las instalaciones, los sistemas y los equipos, tal y como se han instalado o modificado, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante.

Calificación de operación (OQ) La verificación documentada de que las instalaciones, los sistemas y los equipos, tal y como se han instalado o modificado, funcionan de la manera deseada en todos los rangos de funcionamiento previstos.

Calificación de desempeño (PQ) La verificación documentada de que los sistemas y los equipos, pueden funcionar de forma efectiva y reproducible de acuerdo al método de proceso aprobado y a las especificaciones del producto.

Enfoque tradicional Un enfoque de desarrollo de productos en el que se definen los puntos de ajuste y los rangos de funcionamiento de los parámetros del proceso para asegurar la reproducibilidad.

Enfoque por “Bracketing” o enfoque por modelo de análisis de extremos Es un enfoque de validación basado en el riesgo y en el conocimiento científico, de manera que solamente los lotes en los extremos de ciertos factores de diseño predeterminados y justificados, como por ejemplo, la concentración, el tamaño del lote, y/ o la presentación, son analizados durante la validación del proceso. El diseño asume que la validación de cualquier nivel intermedio está representada por la validación de los extremos. Cuando se va a validar un rango de concentración, el “*bracketing*” puede aplicarse si las dosis tienen una composición idéntica o muy parecida, como por ejemplo, para una gama de comprimidos elaborados con diferentes pesos de compresión y obtenidos a partir de una granulación básica similar, o para una gama de cápsulas elaboradas mediante el llenado con diferentes pesos de llenado de la misma composición básica, en cápsulas de diferentes tamaños. El “*bracketing*” puede aplicarse a diferentes tamaños de envases o a diferentes llenados en un mismo sistema de envase-cierre.

Espacio de diseño La combinación e interacción multidimensional de las variables entrantes (por ejemplo, los atributos de los materiales) y de los parámetros de proceso, que han demostrado que proporcionan una garantía de calidad. Trabajar dentro del espacio de diseño no se considera un cambio. Se considera un cambio un desplazamiento fuera del espacio de diseño y, normalmente, esto conllevaría el inicio de un proceso de cambio regulatorio con posterioridad a la obtención de la autorización de comercialización. El espacio de diseño es propuesto por el solicitante y está sujeto a la evaluación y aprobación regulatoria (marco regulatorio de la Autoridad Sanitaria Nacional, ICH Q8).

Especificación de requisitos de usuario El conjunto de requisitos del fabricante/usuario y de ingeniería necesarios y suficientes para crear un diseño factible con la finalidad prevista del sistema.

Estado de control Una condición en la cual el conjunto de controles ofrece consistentemente garantías del desempeño del proceso de forma aceptable y de la calidad del producto.

Estrategia de Control Un conjunto planificado de controles, derivados del producto y de la comprensión actual del proceso, que garantiza la ejecución del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con el principio activo, y con los materiales y con los componentes de los medicamentos, con las condiciones de funcionamiento de las instalaciones y de los equipos, con los controles durante el proceso, con las especificaciones del producto terminado y con los métodos asociados a las mismas y con la frecuencia del monitoreo y del control. (ICH Q10)

Gestión del conocimiento Un enfoque sistemático para recopilar, analizar, almacenar y difundir información. (ICH Q10)

Gestión de riesgos para la calidad Un proceso sistemático para la evaluación, el control, la comunicación y la revisión de los riesgos para la calidad durante todo el ciclo de vida. (Anexo VIII, ICH Q9)

Parámetros de Proceso Críticos (CPP) Un parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un impacto en un atributo de calidad crítico y que, por tanto, debe ser monitorizado o controlado para asegurar que el proceso produce la calidad deseada. (Anexo VIII, ICH Q8)

Peor caso Una condición o un conjunto de condiciones que abarcan los límites máximos y mínimos del proceso, así como las circunstancias, dentro de los procedimientos estándares de trabajo, con mayor riesgo de fallos en el producto o en el proceso en comparación con las condiciones ideales. Tales condiciones no provocan necesariamente fallos en el producto o en el proceso.

Producto simulado Material, cuyas características físicas y, cuando sea posible, químicas (por ejemplo, viscosidad, tamaño de partículas, pH, etc.) son muy parecidas a las del producto en validación.

Validación de la limpieza La validación de la limpieza es la evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza aprobado eliminará de forma reproducible el producto anterior, los agentes de limpieza utilizados en los equipos, de corresponder, por debajo del límite máximo permitido establecido científicamente.

Verificación de la limpieza La obtención de evidencias, a través de análisis químicos, después de cada lote y/o campaña para demostrar que los residuos del producto anterior o de los agentes de limpieza se han reducido por debajo del límite máximo de trazas permitido establecido científicamente.

Validación concurrente Validación efectuada en circunstancias excepcionales, justificadas sobre la base de un beneficio significativo para el paciente, en la que el protocolo de validación se ejecuta simultáneamente con la comercialización de los lotes de validación.

Verificación continua del proceso Un enfoque alternativo del proceso de validación en el que la ejecución del proceso de producción se monitorea y evalúa de forma continua. (ICH Q8)

Verificación en curso del proceso La evidencia documentada de que el proceso permanece en un estado de control durante la producción comercial.

Validación del proceso La evidencia documentada de que el proceso realizado dentro de los parámetros establecidos, puede ejecutarse de forma efectiva y reproducible para dar lugar a un medicamento que cumpla sus especificaciones y sus atributos de calidad predeterminados.

Validación prospectiva La validación llevada a cabo antes de la producción rutinaria de los productos destinados a la venta.