



Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

Anexo 15: Cualificación y validación

Histórico del documento	Fecha
Primer debate en el grupo creador del borrador	
Discusión en el grupo de trabajo de "Control de medicamentos y de Inspección" y envío para consulta.	16 de septiembre de 1999.
Comité Farmacéutico.	28 de septiembre de 1999.
Envío para consulta.	30 de octubre de 1999.
Fecha límite para comentarios.	28 de febrero del 2000.
Aprobación final del grupo de trabajo de inspectores.	Diciembre del 2000.
Comité Farmacéutico (para información).	Abril del 2001.
Fecha de entrada en vigor.	Septiembre del 2001.

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página web de la Comisión Europea:
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

PRINCIPIO

1. El presente anexo describe los principios de cualificación y validación aplicables a la fabricación de medicamentos. Las Normas de Correcta Fabricación exigen que los fabricantes identifiquen las tareas de validación que son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones específicas. Deberá validarse todo cambio significativo en las instalaciones, equipos y procesos que pueda influir en la calidad del producto. Deberá emplearse un enfoque de evaluación del riesgo para determinar el ámbito de aplicación y el alcance de la validación.

PLANIFICACIÓN DE LA VALIDACIÓN

2. Todas las actividades de validación deberán estar planificadas. Los elementos clave del programa de validación se definirán y documentarán con claridad en un plan maestro de validación (en adelante, PMV) o documentos equivalentes.
3. El PMV será un documento resumido, es decir, breve, conciso y claro.
4. El PMV deberá contener, como mínimo, datos sobre los siguientes aspectos:
 - (a) Política de validación.
 - (b) Estructura organizativa de las actividades de validación.
 - (c) Resumen de instalaciones, sistemas, equipos y procesos a validar.
 - (d) Formato de la documentación: formato a utilizar en protocolos e informes.
 - (e) Planificación y calendario.
 - (f) Control de cambios.
 - (g) Referencia a los documentos existentes.
5. Cuando se trate de proyectos grandes, podrá ser necesario crear planes maestros de validación independientes.

DOCUMENTACIÓN

6. Se elaborará un protocolo por escrito en el que se especifique el método de cualificación y validación. Este protocolo deberá ser revisado y aprobado. Deberá especificar las etapas críticas y los criterios de aceptación.
7. Se preparará un informe con referencias cruzadas a los protocolos de cualificación y/o de validación, que resumirá los resultados obtenidos, comentará las desviaciones observadas y reflejará las conclusiones pertinentes, incluyendo recomendaciones sobre los cambios necesarios para corregir las deficiencias. Todo cambio en el plan tal como se ha definido en el protocolo deberá documentarse con la justificación correspondiente.
8. Una vez finalizada satisfactoriamente una cualificación, se deberá autorizar por escrito que se puede proceder al paso siguiente de cualificación y validación.

CUALIFICACIÓN

Cualificación del diseño

9. El primer elemento de la validación de nuevas instalaciones, sistemas o equipos podría ser la cualificación del diseño (en inglés, DQ).
10. Se deberá demostrar y documentar que el diseño cumple las Normas de Correcta Fabricación.

Cualificación de la instalación

11. La cualificación de la instalación (en inglés, IQ) se deberá realizar en caso de instalaciones, sistemas y equipos nuevos o modificados.
12. La cualificación de la instalación incluirá, entre otras cosas, lo siguiente:
 - (a) comprobación de que la instalación de equipos, conducciones, servicios e instrumental es conforme con los planos y especificaciones actualizadas de ingeniería;
 - (b) recopilación y cotejo de las instrucciones de operación y funcionamiento del proveedor y de las exigencias de mantenimiento;
 - (c) requisitos de calibración;
 - (d) verificación de los materiales de construcción.

Cualificación del funcionamiento

13. La cualificación del funcionamiento (en inglés, OQ) deberá realizarse tras la cualificación de la instalación.
14. La cualificación del funcionamiento incluirá, entre otras cosas, lo siguiente:
 - a) Ensayos que se hayan desarrollado a partir del conocimiento sobre procesos, sistemas y equipos;
 - b) Ensayos que incluyan una situación o un conjunto de ellas que abarquen los límites máximos y mínimos de trabajo (condiciones representativas del peor caso).
15. Una vez realizada correctamente la cualificación del funcionamiento se finalizarán los procedimientos de calibración, fabricación y limpieza, la formación del operario y las exigencias de mantenimiento preventivo; en base a ello, se permitirá formalmente la utilización de instalaciones, sistemas y equipos.

Cualificación de la ejecución del proceso

16. La cualificación de la ejecución del proceso (en inglés, PQ) deberá efectuarse una vez realizadas satisfactoriamente la cualificación de la instalación y la cualificación del funcionamiento.
17. La cualificación de la ejecución del proceso incluirá, al menos, lo siguiente:
 - a) Ensayos, empleando materiales de producción, sustitutos cualificados o productos simulados, que se hayan desarrollado en base al conocimiento de los procesos y las instalaciones, sistemas o equipos;

- b) Ensayos que incluyan una situación o conjunto de ellas que abarquen los límites máximos y mínimos de funcionamiento.

18. Aunque la cualificación de la ejecución del proceso se describe como una actividad independiente, en ciertos casos puede ser apropiado realizarla junto con la cualificación del funcionamiento.

Cualificación de las instalaciones, sistemas y equipos establecidos (en uso)

19. Se deberá disponer de pruebas que respalden y comprueben los parámetros y límites de funcionamiento para las variables críticas de los equipos en funcionamiento. Además, se documentarán la calibración, la limpieza, el mantenimiento preventivo, los procedimientos de fabricación y los procedimientos y registros de formación del operario.

VALIDACIÓN DE PROCESOS

Generalidades

20. Las exigencias y principios mencionados en este capítulo son aplicables a la fabricación de formas farmacéuticas. Cubren la validación inicial de procesos nuevos, la validación posterior de procesos modificados y la revalidación de procesos.
21. La validación de los procesos debe completarse normalmente antes de la distribución y venta del medicamento (validación prospectiva). En circunstancias excepcionales, cuando esto no sea posible, se validarán los procesos durante la producción habitual (validación concurrente). Asimismo deberán validarse los procesos que se utilizan desde hace un tiempo (validación retrospectiva).
22. Las instalaciones, sistemas y equipos que se vayan a utilizar se habrán cualificado previamente y los métodos analíticos de control estarán validados. El personal que participe en las tareas de validación habrá recibido la formación apropiada.
23. Las instalaciones, sistemas, equipos y procesos se evaluarán periódicamente para verificar que su funcionamiento sigue siendo válido.

Validación prospectiva

24. La validación prospectiva incluirá, entre otras cosas, lo siguiente:
- (a) breve descripción del proceso;
 - (b) resumen de las fases críticas del proceso de fabricación que se van a investigar;
 - (c) listado de los equipos/instalaciones que se van a utilizar (incluido los equipos de medición/control/registro) junto con su estado de calibración;
 - (d) especificaciones del producto terminado para su liberación;
 - (e) listado de métodos analíticos, según corresponda;
 - (f) propuesta de controles durante el proceso, junto con los criterios de aceptación;

- (g) ensayos adicionales, junto con los criterios de aceptación y la validación analítica, según corresponda;
- (h) plan de muestreo;
- (i) métodos de registro y evaluación de los resultados;
- (j) funciones y responsabilidades;
- (k) calendario propuesto.

25. Mediante el proceso así definido (incluidos los componentes especificados) se podrá producir una serie de lotes del producto final en las condiciones de producción habituales. En teoría, el número de repeticiones del proceso y de observaciones realizadas deberá ser suficiente para establecer el grado de variación y las tendencias y para suministrar datos suficientes de cara a la evaluación. Generalmente se acepta para la validación de un proceso la fabricación de tres lotes/repeticiones del proceso que satisfagan los parámetros aprobados.
26. Los lotes realizados para la validación del proceso serán del mismo tamaño que los lotes a escala industrial previstos.
27. Si se tiene la intención de poner a la venta o de distribuir los lotes empleados en la validación, las condiciones en las que éstos se hayan fabricado deberán cumplir plenamente los requisitos de las Normas de Correcta Fabricación, (incluido el resultado satisfactorio de la validación) y de la autorización de comercialización.

Validación concurrente

28. En circunstancias excepcionales, puede aceptarse no completar el programa de validación antes de dar comienzo a la producción habitual.
29. La decisión de llevar a cabo una la validación concurrente estará justificada, documentada y contará con la aprobación del personal autorizado.
30. Las exigencias de documentación para la validación concurrente son las mismas especificadas para la validación prospectiva.

Validación retrospectiva

31. La validación retrospectiva solamente es aceptable para procesos ya consolidados y no es adecuada cuando se hayan producido cambios recientes en la composición del producto, en los procedimientos de fabricación o en los equipos.
32. La validación de estos procesos se basará en datos históricos. Sus fases incluirán la preparación de un protocolo de validación específico y el registro de los resultados de la revisión de los datos, de los que se extraerá una conclusión y una recomendación.
33. Los datos empleados para esta validación procederán, entre otras fuentes, de los protocolos de producción y acondicionamiento de lotes, registros de controles en proceso, cuadernos de registro de mantenimiento, registros de cambios de

personal, estudios de la capacidad del proceso, datos sobre productos terminados, incluidos los análisis de tendencias y los resultados de los estudios de estabilidad.

34. Los lotes seleccionados para la validación retrospectiva serán representativos de todos los lotes fabricados durante el periodo de revisión, incluidos aquellos que no cumplan las especificaciones, y su número será suficiente para demostrar la regularidad del proceso. Puede ser necesario efectuar ensayos adicionales en muestras conservadas para obtener la cantidad o el tipo de datos necesarios para validar el proceso retrospectivamente.
35. Para la validación retrospectiva, generalmente se examinarán los datos de entre 10 y 30 lotes consecutivos para evaluar la regularidad del proceso, pero se podrán examinar menos lotes si se justifica.

VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA

36. Se debe efectuar la validación de la limpieza con el fin de confirmar la eficacia de los procedimientos de limpieza. La selección de límites para la transmisión de residuos de productos, agentes de limpieza y contaminación microbiana, estará justificada razonablemente según los materiales empleados. Estos límites serán posibles de alcanzar y de verificar.
37. Se utilizarán métodos analíticos validados lo bastante sensibles para detectar residuos o contaminantes. El límite de detección para cada método analítico tendrá sensibilidad suficiente para detectar el nivel aceptable establecido del residuo o contaminante.
38. Normalmente sólo es preciso validar procedimientos de limpieza para las superficies de los equipos que entren en contacto con los productos, pero se tendrán en cuenta las partes que no entren en contacto directo. Se validarán los intervalos entre el uso de los equipos y su limpieza, así como entre ésta y la utilización de nuevo. Se determinarán los intervalos de limpieza así como los métodos empleados.
39. En caso de procedimientos de limpieza para productos y procesos similares, se considera aceptable seleccionar una gama representativa de productos y procesos parecidos. Se podrá realizar un único estudio de validación que siga el método del «caso más desfavorable» y tenga en cuenta todos los aspectos críticos.
40. Por lo general se deberán efectuar tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado.
41. El método de «ensayar hasta que esté limpio» no se considera una alternativa apropiada para la validación de la limpieza.

42. En casos excepcionales se podrán utilizar productos que simulen las propiedades fisicoquímicas de las sustancias que se deben limpiar, en lugar de las sustancias originales, cuando éstas sean tóxicas o peligrosas.

CONTROL DE CAMBIOS

43. Deberán existir procedimientos escritos que describan las acciones a realizar si se propone un cambio en un material de partida, un componente de un producto, un equipo, el entorno (o la instalación) de fabricación, el método de producción o ensayo, o cualquier otro cambio que pueda afectar a la calidad del producto o reproducibilidad del proceso. Los procedimientos de control de cambios deberán garantizar que se generan datos justificativos suficientes como para demostrar que el proceso revisado dará como resultado un producto de la calidad deseada, de acuerdo con las especificaciones aprobadas.
44. Cualquier cambio que pueda influir en la calidad del producto o en la reproducibilidad del proceso debe ser solicitado, documentado y aprobado formalmente. Se evaluará y se hará un análisis de riesgos de los probables efectos que sobre el producto originaría un cambio de instalaciones, sistemas o equipos. Deberá determinarse la necesidad y el alcance de una nueva cualificación y revalidación.

REVALIDACIÓN

45. Las instalaciones, sistemas, equipos y procesos, incluidos los de la limpieza, deberán evaluarse periódicamente para confirmar que siguen siendo válidos. Cuando no se hayan producido cambios significativos respecto al estado validado, la necesidad de revalidación quedará satisfecha con una revisión que demuestre que las instalaciones, sistemas, equipos y procesos cumplen los requisitos establecidos.

GLOSARIO

ANÁLISIS DE RIESGOS

Método para evaluar y clasificar los parámetros críticos de funcionamiento de un equipo o proceso.

CASO MÁS DESFAVORABLE (o PEOR CASO)

Condición o conjunto de condiciones que abarquen los límites máximos y mínimos de elaboración, así como las circunstancias, dentro de los procedimientos normalizados de trabajo, con mayor riesgo de fallos en el producto o proceso en comparación con las condiciones idóneas. Estas condiciones no provocan necesariamente fallos en el producto o proceso.

CONTROL DE CAMBIOS

Un sistema formal por el cual representantes cualificados de las disciplinas apropiadas revisan los cambios propuestos o efectuados que puedan influir en el estado validado de los locales, sistemas, equipos o procesos. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en estado validado.

CUALIFICACIÓN DEL DISEÑO

Verificación documentada de que el diseño propuesto para los locales, sistemas y equipos es adecuado al propósito para el que están destinados.

CUALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN

Verificación documentada de que los locales, sistemas y equipos, tal como se han instalado o modificado, se ajustan al diseño aprobado y a las recomendaciones del fabricante.

CUALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

Verificación documentada de que los locales, sistemas y equipos, tal como se han instalado o modificado, funcionan de la manera esperada en todas las circunstancias de operación previstas.

CUALIFICACIÓN DE LA EJECUCIÓN DEL PROCESO

Verificación documentada de que los locales, sistemas y equipos, de la manera en que están conectados entre ellos, pueden ofrecer resultados eficaces y reproducibles según el proceso aprobado y las especificaciones del producto.

PRODUCTO SIMULADO

Material cuyas características físicas y, cuando corresponda, químicas (p. ej. viscosidad, tamaño de partículas, pH, etc.) son muy parecidas a las del producto que se desea validar. En muchos casos, estas características las cumple un lote de producto placebo.



REVALIDACIÓN

Repetición de la validación del proceso para garantizar que los cambios en el proceso o en los equipos, introducidos de conformidad con los procedimientos de control de cambios, no afectan negativamente a las características del proceso ni a la calidad del producto.

SISTEMA

Grupo de equipos con un propósito común.

VALIDACIÓN CONCURRENTENTE

Validación efectuada durante la producción sistemática de productos destinados a la venta.

VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA

La validación de la limpieza es la prueba documentada de que un procedimiento de limpieza aprobado proporcionará equipos adecuados para la elaboración de medicamentos.

VALIDACIÓN DEL PROCESO

Verificación documentada de que el proceso realizado en los parámetros establecidos, puede ofrecer resultados eficaces y reproducibles para elaborar un medicamento que cumpla sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

VALIDACIÓN PROSPECTIVA

Validación llevada a cabo antes de la producción sistemática de productos destinados a la venta.

VALIDACIÓN RETROSPECTIVA

Validación del proceso de un producto que ya se ha comercializado, basada en datos acumulados de fabricación, de ensayos y de control de lotes.