



GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (GMP) PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

CAPÍTULO VALIDACIÓN

Instituto de Salud Pública de Chile
Departamento Control Nacional
Subdepartamento de Fiscalización

Julio 2010

GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (GMP) PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

CAPÍTULO VALIDACIÓN ⁽¹⁾

1. Introducción
2. Alcance
3. Glosario
4. Relación entre validación y calificación
5. Validación
 - 5.1 Enfoque de validación
 - 5.2 Alcance de validación
6. Calificación
7. Calibración y verificación
8. Plan maestro de validación
9. Protocolos de calificación y validación
10. Informes de calificación y validación
11. Etapas de calificación
12. Control de cambios
13. Personal

Anexo 1

Validación de sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)

Anexo 2

Validación de sistemas de agua de uso farmacéutico

Anexo 3

Validación de limpieza

Anexo 4

Validación de metodologías analíticas

Anexo 5

Validación de sistemas computacionales

Anexo 6

Calificación de equipos y sistemas

Anexo 7

Validación de procesos no-estériles

Anexo 8

Validación de productos de investigación

Referencias

1. INTRODUCCIÓN

La validación es una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura (GMP). Es, por lo tanto, un elemento del programa de garantía de calidad asociado con un producto o proceso en particular. Los principios básicos de garantía de calidad tienen como objetivo la producción de productos que se ajustan a su uso previsto.

Estos principios son los siguientes:

- La calidad, seguridad y eficacia, deben ser diseñadas e incorporadas en el producto.
- La calidad no puede ser inspeccionada o probada sólo en el producto.

- Cada etapa crítica del proceso de fabricación debe estar validada. Otras etapas del proceso deben encontrarse bajo control para maximizar la probabilidad que el producto terminado sistemática y predeciblemente cumpla todas las especificaciones de calidad y diseño.

La validación de procesos y sistemas es fundamental para lograr estos objetivos. Es a través del diseño y validación que un laboratorio puede establecer la confianza de que los productos fabricados, sistemáticamente cumplirán sus especificaciones.

La documentación asociada con la validación, incluye:

- procedimientos operativos estándar (POSS)
- especificaciones
- plan maestro de validación (PMV)
- protocolos e informes de calificación
- protocolos e informes de validación

La implementación del trabajo de validación requiere importantes recursos tales como:

- Tiempo: en general, el trabajo de validación está sujeto a rigurosos cronogramas.
- Financiero: la validación a menudo requiere el tiempo de personal especializado y de costosa tecnología.
- Humano: la validación requiere de la colaboración de expertos de variadas disciplinas (ej. un equipo multidisciplinario, que comprenda garantía de calidad, ingeniería, fabricación y otras disciplinas, dependiendo del producto y proceso que se esté validando).

2. ALCANCE

2.1. Este documento sirve como una guía general, y los principios pueden ser considerados útiles en su aplicación en la fabricación y control de ingredientes activos (APIs) y productos farmacéuticos terminados. La validación de procesos y productos específicos, por ejemplo en la fabricación de productos estériles, requiere de consideraciones mayores y un enfoque más detallado, que se encuentra más allá del alcance de este documento.

2.2. Existen muchos factores que afectan los diferentes tipos de validación, y, por lo tanto, éste no tiene la finalidad de definir y dirigir todos los aspectos relacionados a un tipo de validación en particular.

2.3. Los laboratorios deben planificar la validación de manera que garanticen el cumplimiento regulatorio y asegurando que la calidad, seguridad y consistencia del producto no se encuentren comprometidas.

2.4 El texto general en la parte principal de esta guía puede ser aplicable a la validación y calificación de instalaciones, equipos, servicios, sistemas, procesos y procedimientos. Las directrices de los principios más específicos de calificación y validación se indican en los anexos. Los sistemas semi-automáticos o completamente-automáticos de "limpieza en el sitio" (CIP) y otros casos especiales, deben ser tratados por separado.

2.5 Este Capítulo de Validación de la Guía de Inspección de GMP para la Industria de Productos Farmacéuticos, aplica a los Laboratorios de Producción Farmacéutico, Laboratorios Acondicionadores y Laboratorios Externos de Control de Calidad en lo que a sus actividades corresponda.

3. GLOSARIO

Las definiciones indicadas a continuación aplican a los términos usados en esta guía.

Buenas prácticas de ingeniería (GEP)

Métodos y estándares ingenieriles establecidos, que son aplicados a lo largo del ciclo de vida del proyecto para aportar soluciones apropiadas, costo efectivas.

Calibración

El conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (por ejemplo, peso, temperatura y pH), registros, y controles, o los valores representados por una medición de un material, y el correspondiente valor conocido de un estándar de referencia. Deben ser establecidos los límites para la aceptación de los resultados de medición.

Calificación

Acción de comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo está instalado apropiadamente, y/o funciona correctamente y conduce a los resultados esperados. La calificación es a menudo una parte (etapa inicial) de la validación, pero los pasos individuales de calificación por sí solos no constituyen el proceso de validación.

Calificación de diseño (DQ)

Evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas de apoyo, servicios, equipos y procesos se han diseñado en concordancia con los requisitos de GMP.

Calificación de desempeño (PQ)

Verificación documentada de que un equipo o sistema funciona consistentemente y entrega reproducibilidad dentro de especificaciones y parámetros definidos durante periodos prolongados. (En el contexto de sistemas, el término “validación de proceso” también puede ser utilizado).

Calificación de instalación (IQ)

La ejecución de las pruebas para asegurar que las instalaciones (tales como maquinaria, dispositivos de medición, servicios y áreas de fabricación) utilizadas en los procesos de fabricación están seleccionadas apropiadamente y correctamente instalados y que funcionan en concordancia con las especificaciones establecidas.

Calificación de operación (OQ)

Verificación documentada de que un sistema o subsistema se comporta según lo esperado, en todos los rangos de operación preestablecidos.

Commissioning (Comisionamiento)

El montaje, ajuste y prueba de un equipo o un sistema para asegurar que cumple todos los requisitos, como se establece en las especificaciones de requisitos del usuario, y las capacidades especificadas en su diseño o desarrollo. El *Commissioning* se lleva a cabo antes de la calificación y de la validación.

Informe de validación

Documento en el cual se reúnen y sintetizan los registros, resultados y la evaluación de un programa de validación finalizado. Puede contener además, propuestas para el mejoramiento de los procesos y/o equipamiento.

Peor caso

Condición o conjunto de condiciones que abarca los límites superiores e inferiores de un proceso, para parámetros y circunstancias de operación, incluidas en los POSs, que tienen la mayor probabilidad de fallar en un producto o proceso al ser comparado con las condiciones ideales. Tales condiciones no incluyen necesariamente fallas en el producto o en el proceso.

Plan maestro de validación (PMV)

Documento de alto nivel que establece un plan de validación global para el proyecto completo y resume la filosofía y el enfoque general a ser usado por el laboratorio para

establecer un desempeño adecuado. Éste provee la información del programa de trabajo de validación del laboratorio y define los detalles y cronograma para el trabajo de validación a ser ejecutado, incluyendo una declaración de responsabilidades de aquellos que implementan el plan.

Procedimiento operativo estándar (POE, POS y SOP)

Documento escrito autorizado dando instrucciones para ejecutar operaciones no necesariamente específicas para un producto o material, sino de una naturaleza más general (ej. operación de equipo, mantenimiento y limpieza; validación; limpieza de instalaciones y control ambiental; muestreo e inspección). Algunos POSs pueden ser usados para complementar la documentación de producción de un lote maestro de un producto específico.

Producto de investigación ⁽²⁾

Cualquier producto farmacéutico (sea nuevo o de referencia) o placebo, que se somete a prueba o se emplea como referencia en un ensayo clínico.

Protocolo o plan de validación

Documento que describe las actividades a ser desarrolladas en una validación, incluyendo el criterio de aceptación para la aprobación de un proceso de fabricación (o una parte de éste) para uso rutinario.

Revalidación

Repetición de la validación de un proceso aprobado (o una parte de éste) para asegurar cumplimiento continuo con los requisitos establecidos.

Validación

Acción de comprobar y documentar que cualquier proceso, procedimiento o método, conduce efectiva y consistentemente a los resultados esperados.

Validación computacional

Evidencia documentada que provee con alto nivel de seguridad que un sistema computacional analiza, controla y registra datos correctamente y que el procesamiento de los datos cumple con especificaciones predeterminadas.

Validación concurrente

Validación llevada a cabo durante la producción de rutina de productos destinados a ser comercializados.

Validación de limpieza

Evidencia documentada que establece que los procedimientos de limpieza están eliminando residuos a niveles predeterminados de aceptabilidad, tomando en consideración factores tales como tamaño de lote, dosificación, toxicología y tamaño de equipo.

Validación de proceso

Evidencia documentada que provee un alto nivel de seguridad que un proceso específico consistentemente resultará en un producto que cumple sus especificaciones predeterminadas y características de calidad.

Validación prospectiva

Validación llevada a cabo durante la etapa de desarrollo en base a un análisis de riesgo del proceso de producción, el cual se desglosa en pasos individuales; estos luego son evaluados en base a experiencia pasada para determinar si pueden llevar a situaciones críticas.

Validación retrospectiva

Involucra la evaluación de experiencia pasada de fabricación bajo la condición de que la composición, procedimientos y equipos se mantengan inalterados.

Verificación

La aplicación de métodos, procedimientos, pruebas y otras evaluaciones, adicionales al monitoreo, para determinar la conformidad con los principios de GMP.

4. RELACIÓN ENTRE VALIDACIÓN Y CALIFICACIÓN

4.1. La validación y la calificación son componentes esenciales del mismo concepto. El término calificación es normalmente usado para equipos, servicios y sistemas, y validación para procesos. En este sentido, la calificación es parte de la validación.

5. VALIDACIÓN

5.1. Enfoques de validación

5.1.1. Existen dos enfoques básicos para la validación: uno basado en evidencia obtenida a través de ensayos (validación prospectiva y concurrente), y una basada en el análisis de registros (históricos) acumulados (validación retrospectiva). En lo posible, se prefiere la validación prospectiva. No es recomendable la validación retrospectiva, y ésta no es aplicable para productos estériles.

5.1.2. Ambas validaciones, prospectiva y concurrente, pueden incluir:

- Numerosas pruebas a productos, que pueden involucrar amplios muestreos (con la estimación de niveles de confianza para resultados individuales) y la demostración de homogeneidad intra- e inter- lote;
- Ensayos de procesos de simulación;
- Pruebas de desafío/peor caso, que determinan la robustez del proceso; y
- Control de los parámetros del proceso que se está monitoreando durante el funcionamiento normal de fabricación para obtener información adicional de la confiabilidad del proceso.

5.2. Alcance de validación

5.2.1. Las operaciones de calificación y validación, no deben ser consideradas como ejercicios que se realizan una única vez. Debe existir un programa continuo luego de la implementación inicial, el cual debe estar basado en una revisión anual ⁽³⁾.

5.2.2. Debe existir un sistema apropiado y suficiente, que incluya estructura organizacional e infraestructura para la documentación, personal y recursos financieros suficientes para llevar a cabo la labor de la validación de manera oportuna. Deben involucrarse la gerencia y las personas responsables del aseguramiento de la calidad.

5.2.3. Los responsables de llevar a cabo las validaciones, debe ser personal apropiadamente calificado y con experiencia. Éstos deben representar diferentes departamentos, dependiendo del trabajo de validación a ser ejecutado.

5.2.4. Debe existir una adecuada preparación y planificación antes de llevar a cabo la validación. Debe existir un programa específico para las actividades de validación.

5.2.5. La validación debe ser ejecutada de modo estructurado, de acuerdo a los procedimientos y protocolos documentados.

5.2.6. La validación se debe ejecutar:

- para nuevas instalaciones, equipos, servicios y sistemas, y procesos y procedimientos;
- en intervalos periódicos; y
- cuando se han efectuado cambios mayores.

(La revalidación periódica o recalificación periódica puede ser sustituida, cuando sea apropiado, con evaluaciones periódicas de registros e información para establecer si la recalificación o revalidación es requerida.)

- 5.2.7. La validación debe llevarse a cabo en concordancia con los protocolos escritos. Debe realizarse un informe por escrito del resultado de la validación.
- 5.2.8. La validación debe ser ejecutada durante un periodo de tiempo, ejemplo, deben ser validados a lo menos tres lotes consecutivos (producción a escala industrial), para demostrar consistencia. Deben considerarse situaciones de peor caso.
- 5.2.9. Debe hacerse una clara distinción entre controles en proceso y validación. Las pruebas en proceso se ejecutan durante la fabricación de cada lote, de acuerdo a las especificaciones y métodos definidos durante la fase de desarrollo. Su objetivo es monitorear el proceso continuamente.
- 5.2.10. Cuando se adopta una nueva fórmula o método de fabricación, deben ejecutarse las acciones que demuestren su aptitud para los procesos de rutina. Los procesos definidos, utilizando los materiales y equipos especificados, deben demostrar que se obtiene una fabricación consistente de un producto de la calidad requerida.
- 5.2.11. Los laboratorios deben identificar qué trabajo de validación es necesario para comprobar que los aspectos críticos de sus operaciones están apropiadamente controlados. Cambios significativos a sus instalaciones o a los equipos, y procesos que puedan afectar la calidad del producto deben ser validados. Debe emplearse un enfoque de evaluación de riesgos para determinar el alcance y extensión de la validación requerida.
- 5.2.12. Los procesos y procedimientos deben estar establecidos en base a los resultados de la validación realizada ⁽⁴⁾.

6. CALIFICACIÓN

- 6.1. La calificación debe haber sido finalizada antes de la ejecución del proceso de validación. El proceso de calificación debe ser un proceso lógico, sistemático y debe comenzar desde la fase de diseño de las instalaciones, equipos y servicios.
- 6.2. Dependiendo de la función y operación del equipo, servicio o sistema, puede requerirse sólo calificación de instalación (IQ) y calificación de operación (OQ), si el correcto funcionamiento del equipo, servicio o sistema pudiera ser considerado como un indicador suficiente de su desempeño (referirse a ítem 11 para IQ, OQ y calificación de desempeño PQ). (El equipo, servicio o sistema, luego debe ser regularmente mantenido, monitoreado y calibrado, de acuerdo a un programa).
- 6.3. Sin embargo, los equipos principales y servicios o sistemas críticos, requieren IQ, OQ y PQ.

7. CALIBRACIÓN Y VERIFICACIÓN

- 7.1. La calibración y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos, según aplique, utilizados en producción y control de calidad, deben ser ejecutados a intervalos regulares.
- 7.2. El personal que lleva a cabo la calibración y el mantenimiento preventivo debe tener calificaciones y capacitaciones apropiadas.
- 7.3. Debe disponerse de un programa de calibración, que debe aportar información tal como estándares y límites de calibración, personas responsables, frecuencia de calibración, registros y acciones a tomar cuando se identifiquen problemas.
- 7.4. Debe haber trazabilidad a los estándares (ej. estándares nacionales, regionales o internacionales) empleados en la calibración.

7.5. Los equipos, instrumentos y otros dispositivos calibrados deben ser etiquetados, codificados o identificados de otro modo, para indicar el estado de calibración y la fecha en que se debe recalibrar.

7.6. Cuando un equipo, instrumento u otro dispositivo no ha sido utilizado por un cierto periodo de tiempo, se debe verificar su funcionamiento y estado de calibración y demostrar que son satisfactorios, antes de ser utilizado.

8. PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN

8.1. El plan maestro de validación (PMV) debe reflejar los elementos claves del programa de validación. Éste debe ser conciso y claro, además contener al menos lo siguiente:

- una política de validación (que incluya el compromiso de mantener el estado de validación continua⁽⁵⁾)
- estructura organizacional de las actividades de validación
- resumen de las instalaciones, sistemas, equipos y procesos validados y a ser validados.
- formato de documentación (ej. formato de protocolo e informe)
- planificación y calendarización
- control de cambios
- referencias a documentos existentes

9. PROTOCOLOS DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

9.1. Deben existir protocolos de calificación y validación que describan los estudios de calificación y validación a ser ejecutados.

9.2. Los protocolos deben incluir, como mínimo, la siguiente información relevante de respaldo:

- los objetivos del estudio
- el sitio donde se lleva a cabo el estudio
- el personal responsable
- descripción de los POSs a seguir
- equipos a ser usados; estándares y criterios para los productos y procesos relevantes
- El tipo de validación
- Descripción de los procesos y/o parámetros
- Requisitos de muestreo, pruebas y monitoreo
- Criterios de aceptación predeterminados para sacar conclusiones.

9.3. Debe haber una descripción del modo en que los resultados serán analizados.

9.4. El protocolo debe ser aprobado antes de su uso. Cualquier cambio en el protocolo debe ser aprobado antes de la implementación del cambio.

10. INFORMES DE CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

10.1. Deben existir informes escritos de las calificaciones y validaciones desarrolladas.

10.2. Los informes deben reflejar los protocolos seguidos e incluir al menos, el título y objetivo del estudio; referencia al protocolo; detalles del material, equipos, programas y ciclos usados; procedimientos y métodos de prueba.

10.3. Los resultados deben ser evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación predeterminados. Los resultados deben cumplir los criterios de aceptación; deben investigarse las desviaciones y los resultados fuera de límites. Si estas desviaciones son aceptadas, esto debe ser justificado. Cuando sea necesario, deben realizarse estudios adicionales.

- 10.4. Los departamentos responsables del trabajo de las calificaciones y validaciones deben aprobar el informe concluido.
- 10.5. La conclusión del informe debe manifestar si el resultado de la calificación y/o validación fue o no considerado exitoso.
- 10.6. El departamento de garantía de calidad debe aprobar el informe, después de la revisión final. El criterio para la aprobación debe estar en concordancia con el sistema de garantía de calidad de la compañía.
- 10.7. Cualquier desviación detectada durante el proceso de validación, debe ser abordada y documentada como tal. Pueden requerirse acciones correctivas.

11. ETAPAS DE CALIFICACIÓN

11.1. Hay cuatro etapas de calificación:

- calificación de diseño (DQ)
- calificación de instalación (IQ)
- calificación de operación (OQ); y
- calificación de desempeño (PQ)

11.2. Durante la calificación deben ser elaborados todos los procedimientos de operación, mantenimiento y calibración.

11.3. Debe proporcionarse capacitación a los operarios y deben mantenerse los registros de capacitación.

Calificación de diseño

11.4. La calificación de diseño debe aportar evidencia documentada que se cumplieron las especificaciones de diseño.

Calificación de instalación

11.5. La calificación de instalación debe aportar evidencia documentada que la instalación fue completa y satisfactoria.

11.6. Durante la calificación de instalación, deben verificarse las especificaciones de adquisición, dibujos, manuales, listado de repuestos y detalles del proveedor.

11.7. Deben calibrarse los aparatos de control y medición.

Calificación de operación

11.8. La calificación de operación debe aportar evidencia documentada que los servicios, sistemas o equipos y todos sus componentes operan de acuerdo a las especificaciones de operación.

11.9. Deben diseñarse pruebas para demostrar el funcionamiento satisfactorio sobre el rango normal de operación, al igual que en los límites de sus condiciones de operación (incluyendo condiciones de peor caso).

11.10. Deben ser probados los controles de operación, alarmas, interruptores, visores y otros componentes de operación.

11.11. Deben describirse completamente las mediciones obtenidas de acuerdo a un enfoque estadístico.

Calificación de desempeño

11.12. La calificación de desempeño debe aportar evidencia documentada que los servicios, sistemas o equipos y todos sus componentes pueden desempeñarse

consistentemente de acuerdo a las especificaciones bajo las condiciones de uso de rutina.

11.13. Los resultados de las pruebas deben ser recopilados durante un periodo de tiempo apropiado para demostrar consistencia.

Recalificación

11.14. La recalificación debe ser realizada, de acuerdo a un programa definido. La frecuencia de recalificación puede ser determinada en base a factores tales como el análisis de resultados relacionados con la calibración, verificación y mantenimiento.

11.15. Deben hacerse recalificaciones periódicas, así como recalificaciones después de cambios (tales como cambios en servicios, sistemas o equipos; trabajos de mantenimiento; y de movimientos). (Ver además ítems 5.2.5 y 12).

11.16. La recalificación debe ser considerada como parte del procedimiento de control de cambios.

Revalidación

11.17. Los procesos y procedimientos deben ser revalidados para asegurar que se mantienen capaces de lograr los resultados previstos.

11.18. Deben hacerse revalidaciones periódicas así como revalidaciones después de cambios (tales como cambios en servicios, sistemas o equipos; trabajos de mantenimiento; y de movimientos). (Ver además ítems 5.2.5, 11.21 y 12)

11.19. La revalidación debe ser realizada, de acuerdo a un programa definido.

11.20. La frecuencia y extensión de la revalidación debe ser establecida utilizando un enfoque basado en riesgo, junto con una revisión de registros históricos.

Revalidación periódica

11.21. Debe realizarse revalidación periódica para evaluar cambios en el proceso que puedan ocurrir gradualmente durante un periodo de tiempo, o debido a desgaste de equipos.

11.22. Cuando se ejecute revalidación periódica, lo siguiente debe ser considerado:

- fórmula maestra y especificaciones;
- POSs;
- registros (ej. calibración, mantenimiento, limpieza); y
- metodologías analíticas.

Revalidación después de cambios

11.23. Debe realizarse revalidación a continuación de un cambio que pueda afectar el proceso, procedimiento, calidad del producto y/o las características del producto. La revalidación debe ser considerada como parte del procedimiento control de cambios.

11.24. La extensión de la revalidación dependerá de la naturaleza e importancia de los cambios.

11.25. Los cambios no deben afectar adversamente la calidad del producto o características del proceso.

11.26. Los cambios que requieren revalidación deben estar definidos en el plan de validación y pueden incluir:

- cambios en materias primas (incluyendo propiedades físicas, tales como densidad, viscosidad o distribución de tamaño de partículas que puedan afectar el proceso o producto);
- cambio de fabricante de materias primas;
- traslado de un proceso a un sitio diferente (incluyendo cambios en establecimiento e instalaciones que influyan en el proceso);
- cambios en material de envase primario (ej. sustituir plástico por vidrio);
- cambios en los procesos de fabricación (ej. tiempos de mezclado o temperaturas de secado);
- cambios en los equipos (ej. adición de sistemas de detección automática, instalación de nuevo equipo, revisiones importantes a maquinarias o aparatos y averías);
- cambios en área de producción y sistemas de apoyo (ej. reorganización de áreas, o un nuevo método de tratamiento de agua);
- aparición de tendencias negativas de calidad;
- aparición de nuevos hallazgos basados en conocimientos actuales, ej. nueva tecnología;
- cambios en sistemas de soporte.

Los cambios de equipos que involucran el reemplazo de un equipo basándose en “igual por igual”, normalmente no requeriría una revalidación. Por ejemplo, la instalación de una bomba centrífuga nueva para reemplazar a un modelo más antiguo, no necesariamente requeriría revalidación.

12. CONTROL DE CAMBIOS

- 12.1. Los cambios deben controlarse conforme a un POS, ya que los cambios pueden tener incidencia en un servicio, sistema o parte de un equipo calificado, y un proceso y/o procedimiento validado.
- 12.2. El procedimiento debe describir las acciones a tomar, incluyendo la necesidad de calificar o validar y la extensión de la calificación o validación a llevarse a cabo.
- 12.3. Los cambios deben ser solicitados, documentados y aprobados formalmente antes de su implementación. Deben mantenerse los registros.

13. PERSONAL

- 13.1. Cuando sea relevante, el personal debe demostrar que está apropiadamente calificado.
- 13.2. El personal que requiere ser calificado incluye, por ejemplo:
 - analistas de laboratorio,
 - personal que ejecuta procedimientos críticos,
 - personal que ingresa datos en sistemas computacionales, y
 - analistas de riesgo.

ANEXO N° 1

VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE CALEFACCIÓN, VENTILACIÓN Y AIRE ACONDICIONADO (HVAC)

1. General
2. Commissioning (Comisionamiento)
3. Calificación

1. GENERAL

- 1.1. El sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) desempeña un rol importante en la protección del producto, del personal y del medio ambiente.
- 1.2. Para todos los HVAC, deben determinarse los componentes de instalación, subsistemas o parámetros, parámetros críticos y no críticos.
- 1.3. Algunos de los parámetros de un sistema HVAC típico que deben ser calificados, incluyen:
 - temperatura y humedad ambiental;
 - cantidades de suministro y retorno de aire;
 - presión ambiental, velocidad de recambio de aire, patrón de flujo, recuento de partículas y tasa de recuperación; y
 - velocidades de flujo unidireccional y pruebas de integridad de filtro HEPA.

2. COMMISSIONING (COMISIONAMIENTO)

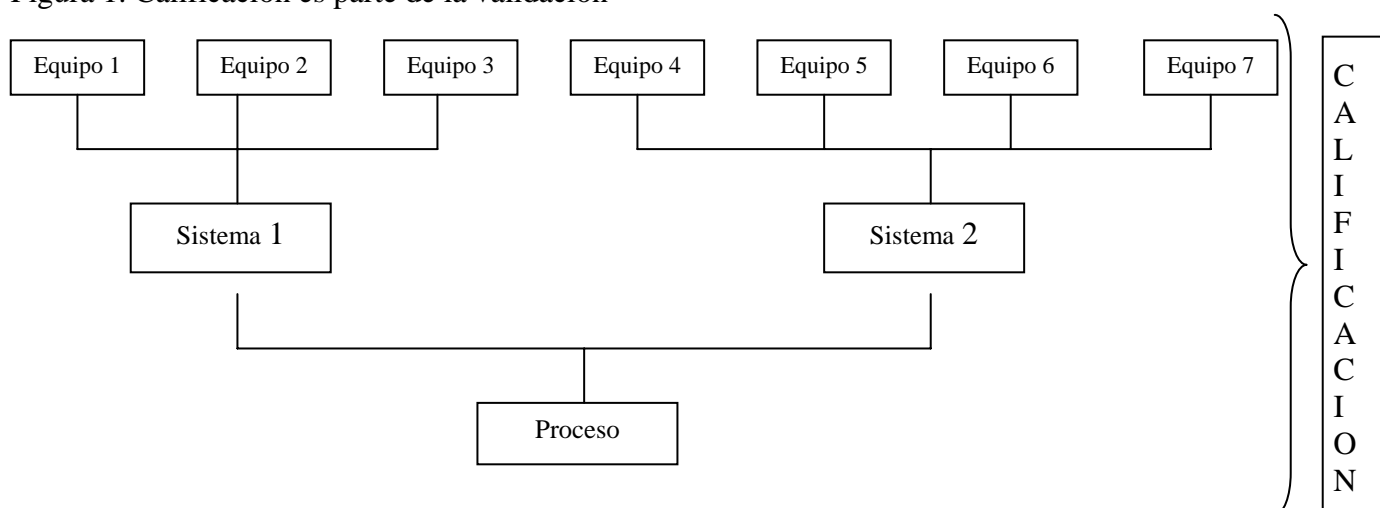
- 2.1. El commissioning (comisionamiento) debe comprometer el montaje, balance, ajuste y prueba del sistema completo de HVAC, para asegurar que el sistema cumple todos los requisitos, como se establecen en las especificaciones de requerimientos del usuario, y las capacidades especificadas en su diseño y desarrollo.
- 2.2. Los registros de instalación del sistema deben aportar evidencia documentada de todas las capacidades medidas en el sistema.
- 2.3. Los datos deben incluir ítems tales como el diseño y diagramas de medición de flujos de aire, flujos de agua, presiones del sistema y amperajes eléctricos. Éstos deben encontrarse en los manuales de operación y mantenimiento (manuales O & M).
- 2.4. Antes de comenzar la instalación física, deben especificarse los límites de tolerancia para todos los parámetros del sistema.
- 2.5. Posteriormente a la instalación del sistema debe proporcionarse capacitación al personal, la que debe incluir como llevar a cabo el funcionamiento y mantenimiento.
- 2.6. Los manuales O & M, diagramas esquemáticos, protocolos e informes, deben ser mantenidos como documentos de referencia para cualquier cambio y actualización al sistema.
- 2.7. El commissioning (comisionamiento) debiera ser un precursor para la calificación y validación del sistema.

3. CALIFICACIÓN

- 3.1. Los laboratorios deben calificar los sistemas HVAC utilizando un enfoque basado en riesgo. Los conceptos básicos de la calificación de sistemas HVAC se exponen más abajo en la figura 1.

- 3.2. La calificación de los sistemas HVAC debe encontrarse descrita en el plan maestro de validación.
- 3.3. El plan maestro de validación debe definir la naturaleza y extensión de las pruebas y los procedimientos y protocolos de las pruebas a seguir.
- 3.4. Las etapas de calificación de los sistemas HVAC deben incluir calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ).
- 3.5. Los parámetros críticos y no críticos de todos los componentes de instalación de HVAC, subsistemas y controles, deben ser determinados mediante un análisis de riesgo.
- 3.6. Cualquier parámetro que pueda afectar la calidad del producto farmacéutico, debe ser considerado un parámetro crítico.
- 3.7. Todos los parámetros críticos deben ser incluidos en el proceso de calificación.

Figura 1. Calificación es parte de la validación



Nota: Para evitar que el proceso de validación sea innecesariamente complejo, se requiere un enfoque realista para diferenciar los parámetros críticos de los no críticos.

Ejemplo:

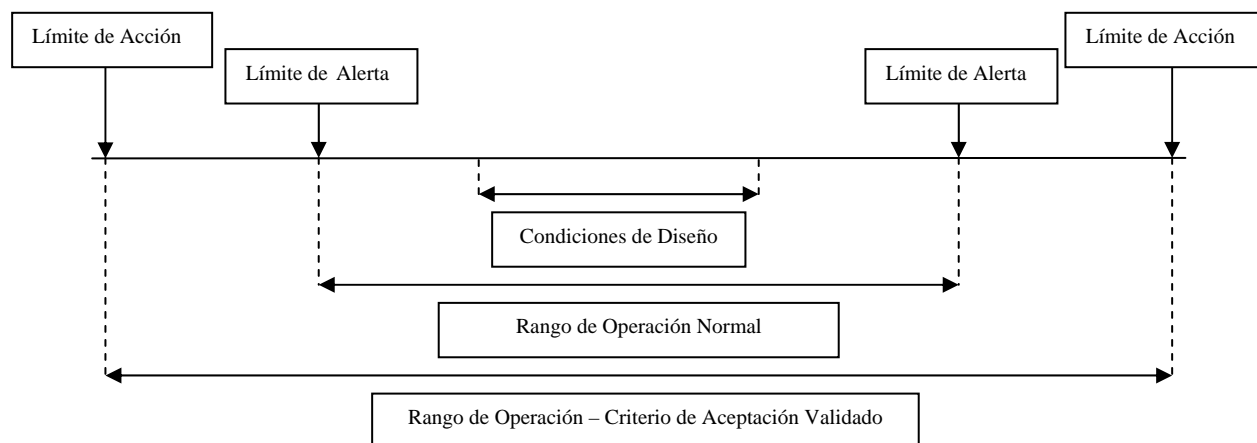
La humedad de la sala donde el producto está expuesto, debe ser considerada un parámetro crítico cuando se esté fabricando un producto sensible a la humedad. Por lo tanto, los sensores de humedad y el sistema de monitoreo de humedad, deben estar calificados. El sistema de transferencia de calor, desecador o humidificador de vapor, que están produciendo el aire de humedad controlada, es posteriormente removido del producto y puede no requerir de calificación operacional.

La clasificación de limpieza de una sala es un parámetro crítico y, por lo tanto, las tasas de recambio de aire de la sala y los filtros de aire particulado de alta eficiencia (HEPA) deben ser parámetros críticos y requieren calificación. Los elementos tales como el ventilador que genera flujo de aire y los filtros primarios y secundarios no son parámetros críticos, y pueden no requerir calificación operacional.

- 3.8. Los sistemas y componentes no críticos, deben someterse a las buenas prácticas de ingeniería (GEP) y pueden no necesariamente requerir calificación completa.
- 3.9. Cuando se planifican cambios al sistema HVAC, a sus componentes y controles que puedan afectar los parámetros críticos, estos deben ser realizados de acuerdo a un procedimiento de control de cambios.

- 3.10. Deben definirse los límites y criterios de aceptación, durante la etapa de diseño.
- 3.11. El laboratorio debe definir las condiciones de diseño, rangos normales de operación, rangos de operación, y límites de alerta y de acción.
- 3.12. Deben identificarse las condiciones de diseño y los rangos normales de operación, y ajustarlos a parámetros verdaderamente capaces de ser cumplidos.
- 3.13. Todos los parámetros deben encontrarse dentro del rango de las condiciones de diseño durante la calificación de operación del sistema. Éstas pueden salirse del rango de las condiciones de diseño durante procedimientos normales de operación, pero deben mantenerse dentro del rango de operación.
- 3.14. Los resultados fuera de límites (ej. desviaciones de límite de acción) deben ser registrados y formar parte de los registros de fabricación del lote.
- 3.15. La relación entre las condiciones de diseño, rango de operación y criterio de aceptación calificado se muestran en la Figura 2.
- 3.16. Un estrecho margen de humedad relativa junto a un amplio margen de temperaturas es inaceptable, ya que cambios en la temperatura automáticamente darán lugar a variaciones en la humedad relativa.

Figura 2
Márgenes de operación de sistemas



- 3.17. Algunos parámetros de un sistema HVAC típico que deben ser calificados para un establecimiento farmacéutico, pueden incluir:
- temperatura;
 - humedad relativa;
 - volumen de suministro de aire para todos los difusores;
 - volumen de retorno o de extracción de aire;
 - tasas de recambio de aire;
 - presiones ambientales (diferenciales de presión);
 - patrones de flujo de aire en las salas;
 - velocidades de flujo unidireccional;
 - velocidades de sistemas de contención;
 - pruebas de integridad de filtro HEPA;
 - recuento de partículas en las salas;
 - tasas de recuperación (room clean-up rates);
 - recuento microbiológico de aire y superficies, cuando corresponda;
 - operación de eliminación de polvo;
 - sistemas de alerta / alarma, si corresponde.

3.18. El intervalo de tiempo máximo entre pruebas debe ser definido por el laboratorio. Debe considerarse el tipo de instalación sometido a prueba y el nivel de protección del producto.

Nota: Los intervalos indicados en la Tabla 1 sólo tienen propósito de referencia. Los verdaderos períodos de prueba pueden ser más o menos frecuentes, dependiendo del producto y del proceso.

3.19. Debe llevarse a cabo una recalificación periódica de los parámetros a intervalos regulares, ej. anualmente.

3.20. La recalificación también debe llevarse a cabo cuando ocurra cualquier cambio que pueda afectar el desempeño del sistema.

3.21. Los tiempos de recuperación (“Clean- Up Times”) normalmente se relacionan al tiempo que toma limpiar la sala de una condición a otra, ej. la relación entre área limpia en condiciones “en reposo” y “en operación” puede ser empleada como un criterio para pruebas de limpieza. Por lo tanto, el tiempo de recuperación puede ser expresado como el tiempo que toma cambiar de una condición “en operación” a una condición “en reposo”.

Tabla 1

Pruebas Estratégicas (sólo con propósito de referencia)

Cronograma de pruebas para demostrar conformidad continúa

Parámetro de prueba	Clasificación de área limpia	Intervalo de tiempo máximo	Procedimiento de pruebas
Ensayo recuento de partículas (verificación de limpieza)	Todas las clasificaciones	6 meses	Realizar recuento de partículas de polvo y las impresiones (registro) de los resultados entregados por el equipo.
Diferencial de presión de aire (Para verificar ausencia de contaminación cruzada)	Todas las clasificaciones	12 meses	Registrar diariamente las lecturas de presión diferencial en plantas críticas, de preferencia en forma continua. Se recomienda un diferencial de presión de 15 Pa entre diferentes zonas.
Volumen de flujo de aire (Para verificar tasas de recambio de aire)	Todas las clasificaciones	12 meses	Medir el flujo de aire de las rejillas de suministro y extracción, y calcular de la tasa de recambio de aire.
Velocidad de flujo de aire (Para verificar flujo unidireccional o condiciones de contención)	Todas las clasificaciones	12 meses	Medir velocidad de aire para sistemas de contención y sistemas de protección de flujo unidireccional.

Fuente: Standard ISO 14644, dado sólo con propósitos de referencia.

ANEXO 2

VALIDACIÓN DE SISTEMAS DE AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

1. General
2. Puesta en funcionamiento y commissioning (comisionamiento) de sistemas de agua
3. Calificación

1. GENERAL

- 1.1. Todos los sistemas de tratamiento de agua deben estar sometidos a mantenimiento, validación y monitoreo planificado.
- 1.2. La validación de los sistemas de agua debe constar de al menos tres fases: Fase 1: fase de investigación; Fase 2: control a corto plazo; y fase 3: control a largo plazo.
- 1.3. Durante el periodo siguiente de la fase 3 (normalmente durante 1 año) el objetivo debe ser el demostrar que el sistema está bajo control durante un prolongado periodo de tiempo. El muestreo puede ser reducido ej. de diario a semanal.
- 1.4. La validación ejecutada y los requisitos de revalidación deben ser incluidos en el “Manual de calidad del agua” (OMS, TRS 929 - informe 39 anexo 3).

2. PUESTA EN FUNCIONAMIENTO Y COMMISSIONING DE SISTEMAS DE AGUA

- 2.1. Un commissioning (comisionamiento) planificado, bien definido, exitoso y bien documentado es un precursor esencial a una validación exitosa de sistemas de agua. El trabajo de commissioning debe incluir puesta en marcha, ajustes del sistema, controles, ajustes del loop y registro de todos los parámetros de desempeño del sistema. Si se pretende emplear o usar como referencia la información del commissioning dentro del trabajo de validación, entonces la calidad del trabajo del commissioning y la información y documentación asociada deben ser acorde a los requisitos del plan de validación.

3. CALIFICACIÓN

- 3.1. Todos los sistemas de agua para uso farmacéutico (WPU), agua purificada (PW), agua altamente purificada (HPW) y agua para inyectables (WFI), son considerados como sistemas críticos de impacto directo, que deben ser calificados. La calificación debe seguir el esquema de validación de evaluación de diseño o calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ).
- 3.2. Este anexo no define los requisitos estándares para las etapas convencionales de validación DQ, IQ y OQ, sino que se concentra en el enfoque particular de PQ que debe ser usado para los sistemas de agua para demostrar un desempeño consistente y confiable. La ejecución de las 3 fases es fundamental para satisfacer el objetivo de comprobar la confiabilidad y robustez del sistema en servicio durante un periodo extenso.

Fase 1. Debe contemplarse un período de prueba de 2-4 semanas monitoreando intensamente el sistema. Durante este periodo el sistema debe operar continuamente sin fallas ni desviaciones de funcionamiento. Los siguientes procedimientos deben ser incluidos en el enfoque de las pruebas:

- Realizar pruebas químicas y microbiológicas, según un plan definido;
- Muestrear el agua de alimentación entrante para verificar su calidad;
- Muestrear diariamente, después de cada paso en el proceso de purificación;
- Muestrear diariamente, en cada punto de uso y en otros puntos de muestreo definidos;
- Desarrollar márgenes de operación apropiados;

- Desarrollar y finalizar procedimientos de operación, limpieza, sanitización y de mantenimiento;
- Demostrar que la producción y el suministro de agua generada corresponde a la calidad y cantidad requerida;
- Usar y ajustar los procedimientos operativos estándar (POSs) para operación, mantenimiento, sanitización y de resolución de problemas;
- Verificar los niveles provisorios de alerta y acción;
- Desarrollar y ajustar los procedimientos de pruebas de fallo.

Fase 2. Debe contemplarse un período adicional de prueba de 2-4 semanas, después del cumplimiento satisfactorio de la fase 1, llevando a cabo monitoreos adicionales, más intensos, mientras se implementan todos los POSs ya ajustados. El plan de muestreo generalmente debe ser el mismo que en la fase 1. Durante esta fase, el agua puede ser utilizada con finalidad de producción. El enfoque debe ser también:

- demostrar que el funcionamiento es consistente dentro de los rangos establecidos; y
- demostrar consistencia en la producción y en la cantidad y calidad requerida del agua generada, cuando el sistema opera de acuerdo a los POSs.

Fase 3. La fase 3 es ejecutada habitualmente, durante un año después del cumplimiento satisfactorio de la fase 2. Durante esta fase, el agua puede ser utilizada con finalidad de producción, la cual tiene los siguientes objetivos y características:

- Demostrar ampliamente un desempeño confiable;
- Asegurar la evaluación de las variables estacionales;
- Deben reducirse los puntos de muestreo, frecuencias de muestreo y pruebas, a un patrón normal de rutina, basado en los procedimientos establecidos y comprobados durante las fases 1 y 2.

ANEXO N° 3

VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

1. Principio
2. Alcance
3. General
4. Protocolos e informes de validación de limpieza
 - 4.1 Protocolos de validación de limpieza
 - 4.2 Informes de validación de limpieza
5. Personal
6. Equipos
7. Detergentes
8. Microbiología
9. Muestreo
 - 9.1 General
 - 9.2 Muestreo directo de superficie (método directo)
 - 9.3 Muestras de enjuagues (método indirecto)
 - 9.4 Método de lote placebo
10. Metodologías analíticas
11. Determinación de límites de aceptación

1. PRINCIPIOS

1.1. Los objetivos de las buenas prácticas de manufactura incluyen la prevención de posible contaminación y contaminación cruzada de materias primas y productos farmacéuticos.

1.2 Los productos farmacéuticos pueden ser contaminados por una variedad de sustancias tales como contaminantes asociados con microorganismos, productos anteriores (ingredientes farmacéuticos activos (API) y residuos de excipientes), residuos de agentes de limpieza, materiales suspendidos en el aire, tales como polvo y material particulado, lubricantes y materiales auxiliares, tales como desinfectantes y residuos de productos de descomposición de:

- Residuos de productos ocasionados por, ej. el uso de ácidos y bases fuertes durante el proceso de limpieza;
- Residuos de productos de los detergentes, ácidos y bases que pueden ser empleados como parte del proceso de limpieza.

1.3 Los procedimientos de limpieza adecuados, desempeñan un rol importante en la prevención de contaminación y contaminación cruzada. La validación de los métodos de limpieza aporta evidencia documentada que un procedimiento de limpieza aprobado, proporcionará un equipo limpio, adecuado para el uso previsto.

1.4 El objetivo de la validación de limpieza es demostrar que el equipo está consistentemente limpio de producto, de residuos de detergente y de microorganismos a un nivel aceptable, para prevenir una posible contaminación y contaminación cruzada.

1.5 No se requiere necesariamente de validación de limpieza para limpiezas no críticas, tales como aquellas que se realizan entre lotes del mismo producto (o diferentes lotes del mismo producto intermedio en un proceso a granel), en algunas etapas intermedias, para pisos, paredes, o exterior de recipientes.

1.6 La validación de limpieza es fundamental en laboratorios multiproductos y debe ser ejecutada, entre otros, para equipos, procedimientos de sanitización y lavado de vestuario.

2. ALCANCE

2.1. Este anexo describe los aspectos generales de la validación de limpieza, excluyendo las limpiezas especializadas o inactivaciones que puedan ser

requeridas, ej. para eliminación de contaminantes virales o micoplasma en laboratorios de fabricación de biológicos.

2.2. Normalmente, sería aplicable la validación de limpieza para las limpiezas críticas, tales como la limpieza entre la fabricación de un producto y otro, de superficies que tienen contacto con el producto y las materias primas.

3. GENERAL

3.1. Los procedimientos de limpieza deben ser validados. Deben existir POSs detallando el proceso de limpieza para equipos y utensilios.

3.2. El laboratorio debe tener criterios de limpieza establecidos y un procedimiento apropiado para la validación de limpieza, que contemple:

- superficies que tienen contacto con el producto;
- limpieza posterior a un cambio de producto (cuando una formulación farmacéutica se esté cambiando por otra formulación, completamente diferente);
- entre lotes, en campañas (cuando se esté fabricando una fórmula durante un periodo de tiempo, y en diferentes días);
- agrupación (bracketing) de productos para la validación de limpieza (esto a menudo surge cuando los productos contienen sustancias con propiedades similares (tales como solubilidad) o la misma sustancia en diferentes potencias. Una estrategia admisible es fabricar primero la forma más diluida (no necesariamente a la menor dosis) y luego la forma más concentrada. En oportunidades hay “familias” de productos que difieren levemente en cuanto a ingredientes activos o excipientes.); y
- evaluación y revalidación periódica del número de lotes fabricados entre las validaciones de limpieza.

3.3. Deben realizarse al menos tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza, y demostrar ser exitosas, para comprobar que el método está validado.

4. PROTOCOLOS E INFORMES DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

4.1. Protocolos de validación de limpieza

4.1.1. La validación de limpieza debe ser descrita en protocolos de validación, los cuales deben ser formalmente aprobados, ej. por la unidad de control de calidad o de aseguramiento de calidad.

4.1.2. Para la preparación del protocolo de validación de limpieza, se debe considerar lo siguiente:

- desensamblaje del sistema;
- pre limpieza;
- agentes de limpieza, concentración, volumen de solución, calidad del agua;
- tiempo y temperatura;
- velocidad de flujo, presión y enjuague;
- complejidad y diseño del equipo;
- capacitación de operarios; y
- tamaño del sistema.

4.1.3. El protocolo de validación de limpieza debe incluir:

- los objetivos del proceso de validación;
- las personas responsables de realizar y aprobar el estudio de validación;
- la descripción de los equipos a usar, incluyendo un listado de equipos, marca, modelo, número de serie u otro código único;
- el intervalo entre el término de producción y el comienzo del procedimiento de limpieza (el intervalo puede ser parte del estudio desafío de la validación propiamente tal);

- el período máximo que un equipo puede dejarse sucio antes de ser limpiado, así como el establecimiento del tiempo que debe transcurrir después de la limpieza y antes de ser usado;
- los niveles de microorganismos (bioburden);
- los procedimientos de limpieza (documentados en un POS existente, incluyendo definición de cualquier proceso automatizado) a ser usados para cada producto, cada sistema de fabricación o cada parte de un equipo;
- todos los equipos utilizados para el monitoreo de rutina, ej. conductivímetros, pHmetros y analizadores de carbón orgánico total;
- el número de ciclos de limpieza a ser ejecutados consecutivamente;
- los procedimientos de muestreo a ser usados (muestro directo, muestreo por enjuague, monitoreo en proceso y ubicación de los puntos de muestreo) y la justificación para su uso;
- los datos de los estudios de recuperación (debe establecerse la eficiencia de la recuperación de la técnica de muestreo);
- la metodología analítica (especificidad y sensibilidad) incluyendo los límites de detección y de cuantificación;
- los criterios de aceptación (justificando la determinación de límites específicos) incluyendo un margen de error y de eficiencia de muestreo;
- la elección de agentes de limpieza debe ser documentada y aprobada por la unidad de calidad y debe estar científicamente justificada en base a ej.,
 - la solubilidad de los materiales a ser removidos;
 - el diseño y la construcción de los equipos y materiales de las superficies a ser limpiados;
 - la seguridad del agente de limpieza;
 - la facilidad de remoción y detección;
 - los atributos del producto;
 - la temperatura y volumen mínimo del agente de limpieza y solución de enjuague; y
 - recomendaciones del fabricante.
- requisitos de revalidación.

4.1.4. Los procedimientos de limpieza para productos y procesos que son muy similares no necesitan ser validados individualmente. Un estudio de validación de “peor caso” puede ser considerado aceptable. Para este enfoque, debe existir un programa de validación justificada, denominada “bracketing”, que aborde aspectos críticos relacionados con el producto, equipo o proceso seleccionado.

4.1.5. Cuando se lleva a cabo el “bracketing” de productos, debe tomarse en consideración el tipo de productos y de equipos.

4.1.6. Sólo debe realizarse “bracketing” por producto cuando los productos involucrados sean similares en su naturaleza o propiedades y que serán procesados usando el mismo equipo. Posteriormente deben emplearse procedimientos de limpieza idénticos para estos productos.

4.1.7. Cuando se elige un producto representativo, éste debe ser el más difícil de limpiar.

4.1.8. Solo debe realizarse “bracketing” por equipo cuando el equipo sea similar, o sea el mismo equipo en tamaño diferente (ej. estanques de 300 litros, 500 litros y 1000 litros). Un enfoque alternativo, puede ser validar separadamente las capacidades mínimas y máximas.

4.2. Informes de validación de limpieza

4.2.1. Deben mantenerse los registros de limpieza relevantes (firmados por el operario, verificado por producción y revisado por garantía de calidad) y la

fuentes de los datos (resultados originales). Los resultados de la validación de limpieza deben ser presentados en informes de validación de limpieza, indicando el resultado y la conclusión.

5. PERSONAL

5.1. El personal u operarios que ejecutan rutinariamente la limpieza, deben ser capacitados y supervisados eficazmente.

6. EQUIPOS

6.1. Normalmente, sólo requieren ser validados los procedimientos para la limpieza de las superficies de los equipos que tienen contacto con el producto. Las partes de los equipos que no tienen contacto, en las cuales pueda migrar producto o cualquier material del proceso, deben tomarse en consideración. Deben identificarse las zonas críticas (independientemente del método de limpieza), particularmente en grandes sistemas que emplean sistemas de limpieza en sitio (Clean in place) semi-automáticos o completamente automáticos.

6.2. Deben utilizarse equipos dedicados para productos difíciles de limpiar, equipos difíciles de limpiar, o para productos con un elevado nivel de riesgo de seguridad, en que no es posible cumplir los límites de aceptación requeridos utilizando un procedimiento de limpieza validado.

6.3. Idealmente, debe existir un proceso para la limpieza de una parte de un equipo o sistema. Esto dependerá de los productos que se estén fabricando, si la limpieza se lleva a cabo entre lotes del mismo producto (como en una campaña prolongada) o si la limpieza se lleva a cabo entre lotes de diferentes productos.

6.4. El diseño del equipo puede influir en la eficacia del proceso de limpieza. Por lo tanto, debe tomarse en cuenta el diseño del equipo cuando se redacta el protocolo de validación de limpieza, ej. mezcladores-V, bombas de transferencia o líneas de llenado.

7. DETERGENTES

7.1. Los detergentes deben facilitar el proceso de limpieza y deben ser fácilmente removibles. Deben evitarse en lo posible, los detergentes que tienen residuos persistentes, tales como detergentes catiónicos que se adhieren fuertemente al vidrio y son difíciles de remover.

7.2. El laboratorio debe conocer la composición del detergente y demostrar su remoción durante el enjuague.

7.3. Se deben definir los límites de aceptación para los residuos de detergente después de la limpieza. Cuando se validan los procedimientos de limpieza, también debe tenerse en cuenta la posibilidad de descomposición de los detergentes.

7.4. Los detergentes deben ser liberados por control de calidad de acuerdo a especificaciones preestablecidas.

8. MICROBIOLOGÍA

8.1. Debe considerarse la necesidad de incluir medidas para prevenir el crecimiento microbiano y remover la contaminación, donde ésta haya ocurrido.

8.2. Debe existir evidencia documentada que indique que la limpieza y el almacenamiento de rutina de los equipos no permite proliferación microbiana.

8.3. El periodo y condiciones de almacenamiento de equipos no limpios antes de su limpieza, y el tiempo entre limpieza y reuso de equipos, debe formar parte de los procedimientos de validación de limpieza.

- 8.4. Los equipos deben almacenarse secos después de su limpieza. No se debe permitir que agua residual permanezca en los equipos después de su limpieza.
- 8.5. Es importante controlar la carga microbiana (Bioburden) a través de una limpieza adecuada y un almacenamiento apropiado de equipos, para asegurar que los procedimientos de esterilización o sanitización posteriores garanticen la esterilidad y el control de pirógenos en procesos estériles. Los procesos de esterilización de equipos pueden no ser adecuados para lograr una inactivación o remoción de pirógenos significativa.

9. MUESTREO

9.1. General

- 9.1.1. Normalmente los equipos deben ser limpiados tan pronto como sea posible después de su uso. Esto puede ser especialmente importante para las operaciones con productos tópicos, suspensiones y graneles, o cuando el secado de los residuos afecten directamente la eficiencia de un procedimiento de limpieza.
- 9.1.2. Se consideran aceptables dos métodos de muestreo. Estos son: muestreo directo de las superficies y muestreo por enjuague. Generalmente lo más deseable es una combinación de los dos métodos.
- 9.1.3. La práctica de remuestreo no debe utilizarse antes o durante la limpieza y operaciones, y sólo es aceptable en casos excepcionales. Un constante reanálisis y remuestreo puede indicar que el proceso de limpieza no está validado, porque en realidad estos reanálisis documentan la presencia de residuos y contaminantes inaceptables, que resultan de un proceso de limpieza ineficaz.

9.2. Muestreo directo de la superficie (método directo)

Nota: Este método de muestreo es el más comúnmente usado e implica la utilización de un material inerte (por ejemplo, algodón hidrófilo) en el extremo de un asa (se refiere a un "hisopo") que se frota metódicamente en la superficie. Es importante el tipo de material de muestreo utilizado y su posible impacto en los resultados de los análisis, ya que el material de muestreo utilizado puede interferir con el análisis. (Por ejemplo, se ha encontrado que el adhesivo utilizado en los hisopos interfiere con el análisis de las muestras.)

- 9.2.1. Los factores que deben ser considerados incluyen: el proveedor del hisopo, el área hisopada, número de hisopos utilizados, si éstos son hisopos húmedos o secos, manipulación de los hisopos y las técnicas de hisopado.
- 9.2.2. Para determinar la ubicación de los puntos de muestreos se debe considerar la composición de los equipos (por ejemplo vidrio o acero) y su ubicación (por ejemplo, aspas, paredes de estanques o accesorios (fittings)). Se deben considerar las ubicaciones "peor caso". El protocolo debe identificar la ubicación de los puntos de muestreo.
- 9.2.3. Deben identificarse las zonas críticas, es decir, las más difíciles de limpiar, especialmente en los grandes sistemas que emplean sistemas de limpieza en sitio (Clean in place) semiautomáticos o completamente automáticos.
- 9.2.4. El medio de muestreo y el solvente utilizado deben ser adecuados para su propósito.

9.3. Muestreo por enjuague (método indirecto)

Nota: Este método permite la toma de muestras de una gran superficie, de zonas que son inaccesibles o que no pueden ser desmontadas rutinariamente y proporciona una visión general. Las muestras de enjuague pueden entregar evidencia suficiente de una limpieza adecuada cuando la accesibilidad a las piezas

de los equipos impide el muestreo directo de la superficie, y puede ser útil para verificar los residuos de los agentes de limpieza, por ejemplo, detergentes.

9.3.1. Las muestras de enjuague deben ser utilizadas en combinación con otros métodos de muestreo tales como el muestreo directo de superficie.

9.3.2. Debe existir evidencia que las muestras son recuperadas con exactitud. Por ejemplo, una recuperación de más del 80% es considerada buena, mayor al 50% es razonable y menor al 50% no es aceptable.

9.4. Método de lote placebo

Nota: Este método se basa en la fabricación de un lote placebo, el cual es luego analizado para detectar la presencia del producto anterior. Éste es un método costoso y laborioso. Es difícil garantizar que los contaminantes se desprendan de manera uniforme desde la superficie del equipo. Además, si las partículas del contaminante o residuo son suficientemente grandes, pueden no dispersarse uniformemente en el lote placebo.

9.4.1. El método de lote placebo debe utilizarse en conjunto con el método de enjuague y/o el método de superficie.

9.4.2. Las muestras deben ser tomadas a lo largo del proceso de fabricación. En estas muestras deben rastrearse trazas de productos anteriores (tomar en cuenta que la sensibilidad del ensayo puede ser reducida en gran medida por dilución de los contaminantes).

10. MÉTODOLOGÍAS ANALÍTICAS

10.1. Las metodologías analíticas deben ser validadas antes de realizar la validación de la limpieza.

10.2. En un nivel de limpieza apropiado, las metodologías seleccionadas deben detectar residuos o contaminantes específicos de la (s) sustancia (s) que se están analizando (sensibilidad).

10.3. La validación de las metodologías analíticas debe incluir, según corresponda:

- precisión, linealidad y selectividad (este último si se buscan determinados analitos);
- límite de detección (LD);
- límite de cuantificación (LC);
- recuperación, adicionando (spiking) el analito; y
- reproducibilidad.

10.4. El límite de detección para cada método analítico debe ser lo suficientemente sensible para detectar el nivel aceptable establecido de residuos o contaminantes.

10.5. Se deben utilizar metodologías apropiadas que sean sensibles y específicas cuando corresponda, y pueden incluir métodos cromatográficos (por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía gaseosa (GC), y cromatografía en capa fina de alta presión (HPTLC)). Otros métodos pueden incluir (por sí solos o en conjunto) medición del carbono orgánico total (TOC), pH, o conductividad; espectroscopia ultravioleta (UV), y ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

11. DETERMINACIÓN DE LÍMITES DE ACEPTACIÓN

Nota: no está garantizada la distribución uniforme de contaminantes.

11.1. Los criterios de aceptación establecidos para los niveles de contaminantes en la muestra deben ser prácticos, factibles y comprobables. La justificación de los

límites de residuos establecidos debe ser lógica, y basada en el conocimiento de los materiales involucrados.

- 11.2. Cada situación debe ser evaluada individualmente. La manera en que los límites son establecidos debe ser considerada cuidadosamente. Al establecer los límites residuales, puede ser inadecuado enfocarse sólo en el reactante principal, debido a que otras modificaciones químicas pueden ser más difíciles de remover.
- 11.3. Además de los análisis químicos, si es necesario, se debe realizar un barrido mediante cromatografía en capa fina.
- 11.4. No debe haber residuos de los productos anteriores, de la reacción entre productos y productos de degradación, o del propio proceso de limpieza (por ejemplo, detergentes o disolventes).
- 11.5. El enfoque de la determinación de límites puede:
 - ser específico por producto;
 - agrupar productos en familias y elegir el producto peor caso;
 - agrupar productos de acuerdo al riesgo, por ejemplo, productos muy solubles, productos con potencia similar, muy tóxicos, o productos difíciles de detectar;
 - utilizar diferentes factores de seguridad para diferentes formas de dosificación basado en respuesta fisiológica (este método es esencial para materiales de alta potencia).
- 11.6. Los límites pueden ser expresados como una concentración en el producto siguiente (ppm), límite por superficie de área (mcg/cm^2) o en el agua de enjuague como ppm.
- 11.7. La sensibilidad de las metodologías analíticas debe ser definida para permitir que se establezcan límites razonables.
- 11.8. El fundamento para seleccionar los límites de presencia de residuos de productos debe cumplir con los criterios definidos.
- 11.9. Los tres criterios más comúnmente utilizados son:
 - Visualmente limpio. (No debe haber residuos visibles en el equipo después de la limpieza.) Se debe determinar la concentración a la cual la mayoría de los ingredientes activos son visibles, a través de estudios de adición (spiking). Este criterio no es adecuado para los productos de baja dosis y alta potencia.
 - No más de 10 ppm de un producto aparecerá en otro producto (base para los metales pesados en las materias primas), y
 - No más de 0,1% de la dosis terapéutica normal de un producto aparecerá en la máxima dosis diaria de un producto posterior.
- 11.10. Se debe utilizar la más estricta de las tres opciones.
- 11.11. Algunos ingredientes alergénicos (por ejemplo, penicilinas y cefalosporinas) y materiales de alta potencia (por ejemplo esteroides anovulatorios, esteroides potentes y citotóxicos) deben ser indetectables utilizando las mejores metodologías analíticas disponibles.

ANEXO N° 4

VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS ANALÍTICAS

1. Principio
2. General
3. Metodologías Farmacopeicas
4. Metodologías No- Farmacopeicas
5. Validación de Metodologías
6. Características de procedimientos analíticos.

1. PRINCIPIO

- 1.1. Este anexo presenta parte de la información sobre las características que deben ser consideradas durante la validación de las metodologías analíticas. Puede ser aceptable emplear enfoques distintos a los especificados en este anexo. Los laboratorios deben elegir el protocolo de validación y los procedimientos más adecuados para el análisis de sus productos.
- 1.2. El laboratorio debe demostrar (a través de la validación) que el procedimiento analítico es adecuado para su finalidad.
- 1.3. Las Metodologías analíticas, deben ser validadas, incluyendo aquellas que se utilicen para estabilidad.
- 1.4. Cuando sea apropiado, el departamento de Investigación y Desarrollo debe validar las metodologías analíticas antes de ser transferidas a la unidad de Control de Calidad.

2. GENERAL

- 2.1. La validación analítica procura demostrar que las metodologías analíticas entregan resultados que permiten una evaluación objetiva de la calidad especificada de los productos farmacéuticos. La persona responsable del laboratorio de control de calidad debe asegurar que las metodologías analíticas estén validadas. Los dispositivos analíticos empleados para estos análisis deben estar calificados y los instrumentos de medición empleados en la calificación deben estar calibrados. Cada nuevo procedimiento de análisis debe estar validado ⁽⁶⁾.
- 2.2. Se debe contar con especificaciones para materiales y productos. Los análisis a realizar deben estar descritos en la documentación de las metodologías analíticas estandarizadas.
- 2.3. Pueden ser utilizadas, especificaciones y metodologías analíticas estandarizadas en farmacopeas ("metodologías farmacopeicas"), o especificaciones o metodologías analíticas adecuadamente desarrolladas ("metodologías no-farmacopeicas") como las aprobadas por la autoridad regulatoria nacional de medicamentos.
- 2.4. Para los estudios de validación, deben utilizarse estándares de referencia, bien caracterizados, con su pureza documentada.
- 2.5. Los procedimientos analíticos más comunes incluyen análisis de identidad, valoración de materias primas y productos farmacéuticos, análisis de cuantificación de contenido de impurezas y de límites de impurezas. Otros procedimientos analíticos incluyen ensayos de disolución y determinación del tamaño de partículas.
- 2.6. Los resultados de las metodologías analíticas deben ser fiables, exactos y reproducibles. Las características que deben ser consideradas durante el proceso de validación de metodologías analíticas son descritas en el ítem 6 de este anexo.

- 2.7. Se debe realizar verificación o revalidación cuando sea relevante, por ejemplo, cuando hay cambios en el proceso de síntesis de las materias primas; cambios en la composición del producto terminado; modificación del procedimiento analítico; cuando las metodologías analíticas son transferidas de un laboratorio a otro; o cuando cambian partes importantes de equipos e instrumentos.
- 2.8. La verificación o grado de revalidación depende de la naturaleza del (de los) cambio(s).
- 2.9. Debe existir evidencia que acredite la calificación de las competencias de los analistas en los análisis que realizan.

3. METODOLOGÍAS FARMACOPEICAS

- 3.1. Cuando se utilizan metodologías farmacopeicas, debe disponerse de evidencia que demuestre que tales metodologías son adecuadas para el uso rutinario en el laboratorio (verificación).
- 3.2. Las metodologías farmacopeicas utilizadas para la determinación de contenido o de impurezas en productos farmacéuticos, también deben haber demostrado ser específicas en relación a la sustancia a analizar (sin interferencias de placebo).
- 3.3. Las metodologías farmacopeicas se consideran validadas para el uso previsto como se prescribe en la (s) monografía (s). Sin embargo, el laboratorio además debe confirmar que, por ejemplo, para un producto farmacéutico terminado en particular analizado por primera vez, no surgen interferencias de los excipientes presentes, o que para un API, las impurezas provenientes de una nueva ruta de síntesis están adecuadamente diferenciadas. Si la metodología farmacopeica es adaptada para otro uso, entonces ésta debe ser validada para tal uso para demostrar que se ajusta a su propósito ⁽⁷⁾.

4. METODOLOGÍAS NO FARMACOPEICAS

- 4.1. Las metodologías no-farmacopeicas deben ser validadas apropiadamente.

5. VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS

- 5.1. La validación debe ser realizada en conformidad con el protocolo de validación. El protocolo debe incluir procedimientos y criterios de aceptación para todas las características. Los resultados deben ser documentados en el informe de validación.
- 5.2. Se debe justificar cuando se utilicen metodologías no-farmacopeicas, existiendo metodologías farmacopeicas. La justificación debe incluir información tal como comparaciones con las metodologías farmacopeicas u otras metodologías.
- 5.3. Las metodologías de ensayo estandarizadas deben ser descritas en detalle y deben proporcionar suficiente información para permitir que los analistas capacitados apropiadamente, lleven a cabo el análisis de manera confiable. Como mínimo, la descripción debe incluir las condiciones cromatográficas (en caso de los análisis por cromatografía), los reactivos necesarios, los estándares de referencia, las fórmulas para cálculos de resultados y pruebas de idoneidad del sistema.

6. CARACTERÍSTICAS DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

- 6.1. Las características que deben ser consideradas durante la validación de metodologías analíticas incluyen:
 - Especificidad
 - Linealidad
 - Rango
 - Exactitud
 - Precisión

- Límite de detección
- Límite de cuantificación
- Robustez

6.1.1. *Exactitud* es el grado de concordancia de los resultados de los ensayos en relación al valor verdadero, o la cercanía de los resultados obtenidos mediante el procedimiento al valor verdadero. Normalmente se establece en muestras del material a ser analizado, que han sido preparadas para determinar la exactitud cuantitativa. La exactitud debe ser establecida a lo largo del rango especificado en el procedimiento analítico.

Nota: es aceptable emplear un placebo “cargado” (“Spiked”) en que se utiliza una cantidad o concentración conocida de un material de referencia.

6.1.2. *Precisión* es el grado de concordancia entre los resultados individuales. El procedimiento completo debe ser aplicado reiteradas veces para separar muestras idénticas extraídas del mismo lote homogéneo del material. Debe ser medida por el grado de dispersión de los resultados individuales con respecto a la media (buena agrupación) y estar expresada como la desviación estándar relativa (DSR).

6.1.2.1. *Repetibilidad* debe ser evaluada usando un mínimo de nueve determinaciones que abarquen el rango especificado en el procedimiento, por ejemplo tres concentraciones con tres repeticiones cada uno, o con un mínimo de seis determinaciones al 100% de la concentración del análisis.

6.1.2.2. *Precisión Intermedia* expresa variaciones dentro del laboratorio (usualmente en diferentes días, con diferentes analistas y diferentes equipos). Si se evalúa la reproducibilidad, la medición de la precisión intermedia no es requerida.

6.1.2.3. *Reproducibilidad* expresa *precisión* entre laboratorios.

6.1.3. *Robustez (o solidez, ruggedness)* es la capacidad del procedimiento de proporcionar resultados analíticos de exactitud y precisión aceptable bajo una variedad de condiciones. Los resultados de muestras independientes son influenciados por cambios en las condiciones operacionales o ambientales. La robustez debe ser considerada durante la fase de desarrollo, y debe demostrar la fiabilidad de un análisis cuando se realizan variaciones deliberadas en los parámetros del método.

6.1.3.1. Los factores que pueden afectar la robustez, al realizar análisis cromatográficos, incluyen:

- Estabilidad de las muestras para análisis, de los estándares y de las soluciones;
- Reactivos (por ejemplo, diferentes proveedores);
- Diferentes columnas (por ejemplo, diferentes lotes y/o proveedores);
- Tiempo de retención;
- Variaciones de pH de una fase móvil;
- Variaciones en la composición de la fase móvil;
- Temperatura; y
- Velocidad de flujo.

6.1.4. *Linealidad* indica la capacidad de producir resultados directamente proporcionales a la concentración del analito en las muestras. Deben prepararse una serie de muestras en las cuales las concentraciones del analito abarcan el rango declarado en el procedimiento. Si existe una relación lineal,

los resultados del análisis deben ser evaluados por métodos estadísticos apropiados. Deben ser utilizadas un mínimo de cinco concentraciones.

6.1.5. *Rango* es una expresión de los valores mínimos y máximos de analito que han demostrado ser determinados en el producto. El rango especificado es normalmente derivado de estudios de linealidad.

6.1.6. *Especificidad (selectividad)* es la capacidad de medir inequívocamente el analito de interés en presencia de componentes tales como excipientes e impurezas, que también puede esperarse que estén presentes. Debe llevarse a cabo una investigación de especificidad durante la validación de los análisis de identificación, de determinación de impurezas y de valoración.

6.1.7. *Límite de detección*, es la cantidad mínima de un analito que puede ser detectada, y no necesariamente determinada, de manera cuantitativa. Los enfoques pueden incluir procedimientos instrumentales o no instrumentales, y podrían incluir aquellos basados en:

- Evaluación visual;
- Relación señal / ruido;
- Desviación estándar de la respuesta y la pendiente;
- Desviación estándar del blanco; y
- Curva de calibración.

6.1.8. El *límite de cuantificación* es la mínima concentración de un analito en una muestra que puede ser determinada con exactitud y precisión aceptable. Los enfoques pueden incluir procedimientos instrumentales o no instrumentales, y podrían incluir aquellos basados en:

- Evaluación visual;
- Relación señal / ruido;
- Desviación estándar de la respuesta y la pendiente;
- Desviación estándar del blanco; y
- Curva de calibración.

6.2. Se resume en tabla 1 las características (y análisis) que deben ser considerados al utilizar diferentes tipos de procedimientos analíticos:

Tabla 1

Características a considerar durante la validación analítica.

Tipo de procedimiento analítico	identificación	Análisis de impurezas	Análisis de impurezas	Ensayo -disolución (solo medición) -contenido/potencia
Características		Ensayo cuantitativo	Ensayo límite	
Exactitud	-	+	-	+
Precisión				
• Repetibilidad	-	+	-	+
• Precisión intermedia ^a	-	+	-	+
Especificidad	+	+	+	+
Límite de detección	-	- ^b	+	-
Límite de cuantificación	-	+	-	-
Linealidad	-	+	-	+
Rango	-	+	-	+

-: Generalmente esta característica no es evaluada;

+: Generalmente esta característica debe ser evaluada;

^a: En los casos en que se lleva a cabo los estudios de reproducibilidad, la precisión intermedia no es requerida.

^b: Puede ser necesaria en algunos casos.

6.3. Pruebas de idoneidad del sistema (System Suitability Testing)

6.3.1 Las pruebas de idoneidad del sistema son una parte integral de muchos procedimientos analíticos. Las pruebas se basan en el concepto de que los equipos, sistemas electrónicos, las operaciones analíticas y las muestras a analizar constituyen un sistema integral que puede ser evaluado como tal. Los parámetros de las pruebas de idoneidad del sistema que necesitan ser establecidos para un procedimiento en particular, dependen del tipo de procedimiento que se está evaluando, por ejemplo, una prueba de resolución para un procedimiento en HPLC.

6.3.2 Las pruebas de idoneidad del sistema son empleadas para la verificación de metodologías farmacopeicas o procedimientos analíticos validados y deben ser realizadas con anterioridad a los análisis. Si los criterios de la idoneidad del sistema son cumplidos, la metodología o el procedimiento son considerados idóneos para el uso previsto.

Nota: Si un gran número de muestras son analizadas de forma secuencial, entonces se deben realizar adecuadas pruebas de idoneidad del sistema durante toda la secuencia para demostrar que el desempeño del procedimiento es satisfactorio.

No se requiere de verificación para las metodologías básicas farmacopeicas, tales como (pero no limitados a) el pH, la pérdida por secado y métodos químicos húmedos ⁽⁸⁾.

6.3.3 Un cambio importante en el procedimiento analítico, o en la composición del producto a analizar, o en la síntesis del API, requerirá de revalidación del procedimiento analítico ⁽⁹⁾.

ANEXO N° 5

VALIDACIÓN DE SISTEMAS COMPUTARIZADOS

1. General
2. Especificación del sistema
3. Especificación de funcionamiento
4. Seguridad
5. Copias de seguridad (back up)
6. Validación
7. Validación del hardware y software
 - 7.1 Hardware
 - 7.2 Software

1. GENERAL

- 1.1. Los sistemas computarizados deben ser validados en el nivel apropiado para su utilización y aplicación. Esto es de importancia en producción, así como en control de calidad.
- 1.2. La utilización de un sistema computarizado incluye diferentes etapas. Éstas son planificación, especificación, programación, verificación, commissioning, documentación de operación, monitoreo y modificación.
- 1.3. El propósito de la validación de un sistema computarizado es garantizar un grado aceptable de evidencia (documentada, datos originales), confianza (cumplimiento riguroso, fiable y exhaustivo de las especificaciones predeterminadas), uso previsto, precisión, consistencia y fiabilidad.
- 1.4. Tanto las especificaciones del sistema como las especificaciones funcionales deben ser validadas.
- 1.5. Se debe realizar evaluación periódica (o continua) después de la validación inicial.
- 1.6. Deben existir procedimientos escritos para monitorear el desempeño, control de cambios, seguridad del programa y de los datos, calibración y mantenimiento, capacitación de personal, recuperación en situaciones de emergencia y re-evaluación periódica.
- 1.7. Los aspectos de las operaciones computarizadas que deben ser consideradas durante la validación incluyen:
 - Redes
 - Manual de copias de seguridad (Manual back-ups)
 - Controles de entrada / salida
 - Documentación del proceso
 - Monitoreo
 - Alarmas
 - Recuperación en situaciones de cortes energéticos

2. ESPECIFICACIÓN DEL SISTEMA

- 2.1. Debe existir un documento de control o especificación del sistema. El documento de control debe indicar los objetivos del sistema informático propuesto, los datos que deben registrarse y almacenarse, el flujo de ellos y cómo interactúan con otros sistemas y procedimientos, la información a ser producida, los límites de cualquier variable y el programa operativo y el programa de prueba (Deben incluirse ejemplos de cada documento producido por el programa).
- 2.2. Los elementos del sistema que deben considerarse en la validación, incluyen hardware (equipos), software (procedimientos) y personas (usuarios).

3. ESPECIFICACIÓN DE FUNCIONAMIENTO

- 3.1. Una especificación del funcionamiento o del desempeño debe proporcionar instrucciones para verificar, operar y mantener el sistema, así como también los nombres de la(s) persona(s) responsable(s) de su desarrollo y funcionamiento.
- 3.2. Los siguientes aspectos generales deben tenerse en cuenta cuando se utilizan sistemas computarizados:
- ubicación,
 - fuente de poder,
 - temperatura, y
 - perturbaciones magnéticas.

Las fluctuaciones en el suministro eléctrico pueden influir en los sistemas computarizados y una falla en la fuente de poder puede resultar en pérdida de memoria.

- 3.3. Los siguientes requerimientos generales de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) son aplicables a los sistemas computacionales:
- *Verificación y revalidación.* Después de un período adecuado de funcionamiento de un nuevo sistema, éste debe ser revisado de manera independiente y comparado con las especificaciones del sistema y especificaciones del funcionamiento.
 - *Control de cambios.* Sólo deben realizarse cambios en conformidad con un procedimiento definido, el cual debe incluir disposiciones para el chequeo, la aprobación y la implementación del cambio.
 - *Chequeos.* Los datos deben ser revisados periódicamente para confirmar que éstos han sido transferidos con exactitud y confiabilidad.

4. SEGURIDAD

- 4.1. Esto es de importancia tanto en producción como en control de calidad.
- 4.2. Los datos deben ser ingresados o corregidos únicamente por personas autorizadas para hacerlo. Los sistemas de seguridad adecuados deben estar correctamente instalados para impedir el ingreso o la manipulación de datos no autorizados. Todas las actividades de ingreso de datos, cambio o correcciones de las entradas incorrectas y la creación de copias de seguridad deben llevarse a cabo en conformidad a los Procedimientos Operativos Estándar (POS) escritos y aprobados.
- 4.3. Los procedimientos de seguridad deben estar por escrito. La seguridad también debe extenderse a los dispositivos usados para almacenar programas, tales como cintas, discos y tarjetas magnéticas. El acceso a estos dispositivos debe ser controlado.
- 4.4. La trazabilidad es de particular importancia y ésta debe ser capaz de identificar las personas que ingresaron datos o hicieron cambios, liberaron materiales, o realizaron otros pasos críticos en la fabricación o en control.
- 4.5. El ingreso de datos críticos a un computador por una persona autorizada (por ejemplo, el ingreso de una fórmula maestra de producción) requiere una verificación independiente y liberación para uso por una segunda persona autorizada.
- 4.6. Deben validarse los POSs para determinados sistemas o procesos, ejemplo, deben definirse y probarse los procedimientos a seguir en caso de que el sistema falle o se averíe. Ajustes alternativos deben ser realizados por el equipo de validación, y se debe disponer de un procedimiento de recuperación en situaciones de desastre para los sistemas que necesitan funcionar en caso de averías.

5. COPIAS DE SEGURIDAD (BACK-UPS)

5.1. Deben crearse copias de seguridad de todos los archivos y datos regularmente, las que deben mantenerse y almacenarse en un lugar seguro, para prevenir daños intencionales o accidentales.

6. VALIDACIÓN

6.1. La planificación es una etapa del proceso de validación, la cual debe considerar la política de validación, el programa del proyecto y los POSs.

6.2. Se deben definir los sistemas anexos a los sistemas computarizados y a los proveedores, y tanto éstos como el producto deben ser evaluados. El sistema debe ser diseñado y construido, teniendo en consideración los tipos, pruebas y garantía de calidad del software.

6.3. Después de la instalación del sistema, éste debe ser calificado. La extensión de la calificación debe depender de la complejidad del sistema. El sistema debe ser evaluado y realizar la calificación de desempeño, control de cambios, mantenimiento y calibración, la seguridad, planificación de contingencia, POSs, capacitación, monitoreo del desempeño, y reevaluación periódica.

7. VALIDACIÓN DE HARDWARE Y SOFTWARE

En la tabla 1 se indican los aspectos del sistema computarizado que deben ser sometidos a validación.

Tabla 1

Resumen de requerimientos de validación para sistemas computarizados.

Hardware	Software
1. Tipos 1.1 Dispositivo de entrada 1.2 Dispositivo de salida 1.3 Convertidor de señales 1.4 Unidad de procesamiento central (CPU) 1.5 Sistema de distribución 1.6 Dispositivos periféricos	1. Nivel 1.1 Lenguaje del equipo 1.2 Lenguaje de ensamblaje 1.3 Lenguaje de nivel avanzado 1.4 Lenguaje de aplicación
2. Aspectos claves 2.1 Ubicación entorno distancia dispositivos de entrada 2.2 Señales de conversión 2.3 Operación de Entrada / Salida (I/O) 2.4 Comando de sobrescritura (Command Overrides) 2.5 Mantenimiento	2. Identificación del software 2.1 Lenguaje 2.2 Nombre 2.3 Función 2.4 Entrada 2.5 Salida 2.6 Punto de control fijo (Fixed Set Point) 2.7 Punto de control variable (Variable set point). 2.8 Ediciones (edits) 2.9 Manipulación de entrada 2.10 Programa de sobrescritura (program Overrides)
3. Validación 3.1 Función 3.2 Límites 3.3 Peor caso 3.4 Reproducibilidad/consistencia 3.5 Documentación 3.6 Revalidación	3. Aspectos claves 3.1 Desarrollo de software 3.2 Seguridad del software
	4. Validación 4.1 Función 4.2 Peor caso 4.3 Repeticiones 4.4 Documentación 4.5 Revalidación

7.1. Hardware

- 7.1.1. Como parte del proceso de validación se deben realizar pruebas y desafíos apropiados al hardware.
- 7.1.2. Pueden influir en el sistema la estática, el polvo, las fluctuaciones de voltaje de la fuente de poder y las interferencias electromagnéticas. La extensión de la validación dependerá de la complejidad del sistema. El hardware es considerado un equipo, y la atención debe centrarse en su ubicación, mantenimiento y calibración del hardware, así como su validación/calificación.
- 7.1.3. La validación/calificación del hardware debe demostrar:
- que la capacidad del hardware esté acorde con su función asignada (por ejemplo, idioma extranjero);
 - que opera dentro de los límites operacionales (por ejemplo, memoria, puertos de conexión, puertos de entrada);
 - que se desempeña aceptablemente bajo las condiciones del peor caso, (por ejemplo, largas horas, temperaturas extremas), y
 - reproducibilidad / consistencia (por ejemplo, desempeñando al menos 3 ejecuciones bajo diferentes condiciones).
- 7.1.4. La validación se debe realizar en conformidad a protocolos escritos de calificación, y los resultados se deben registrar en los informes de calificación.
- 7.1.5. Se debe llevar a cabo una revalidación cuando se realizan cambios significativos.
- 7.1.6. Gran parte de la validación de hardware puede ser realizada por el proveedor del computador. Sin embargo, la responsabilidad final por la idoneidad del equipo usado continúa siendo de la compañía.
- 7.1.7. La compañía debe mantener los datos de la validación de Hardware y sus protocolos. Cuando la información de la validación es generada por una empresa externa, por ejemplo el proveedor del computador, la compañía no requiere mantener todos los registros de los numerosos resultados de las pruebas; sin embargo, tales registros deben ser lo suficientemente completos (incluyendo los resultados generales y protocolos) para permitir a la compañía evaluar la conformidad de la validación. Será inadecuado, por ejemplo, una mera certificación de idoneidad del proveedor.

7.2. Software

- 7.2.1. Software es el término empleado para describir el conjunto completo de programas utilizados por un computador, y que deben estar incluidos en un menú.
- 7.2.2. Los registros se consideran un Software; se debe focalizar en la exactitud, seguridad, acceso, conservación de registros, revisión, doble chequeo, documentación y exactitud de la reproducción.

Identificación

- 7.2.3. La compañía debe identificar los siguientes puntos claves de los programas computacionales: lenguaje, nombre, función (objetivo del programa), entrada (determinar entradas), salida (determinar salidas), punto de control fijo (variables del proceso que no pueden ser cambiadas por el operador), punto de control variable (ingresados por el operador), ediciones (rechazar entrada/salida que no se ajuste a los límites y minimizar errores, por ejemplo, ingreso de números de cuatro o cinco caracteres), manipulación de entrada (y

ecuaciones) y programa de sobrescritura (por ejemplo, detener un mezclador antes de tiempo).

7.2.4. Se debe identificar el personal que tiene la capacidad y/o está autorizado a escribir, alterar o acceder a los programas.

7.2.5. La validación del software debe garantizar que los programas computacionales (especialmente aquellos que controlan la fabricación y los procesos) se desempeñarán consistentemente como se espera, dentro de los límites pre-establecidos.

Cuando se planifica la validación, se deben considerar los siguientes puntos:

- Función: ¿el programa coincide con la función operativa asignada (por ejemplo, genera la documentación del lote, los diferentes lotes de materiales utilizados en un lote determinado)?
- Peor caso: realizar la validación bajo diferentes condiciones (por ejemplo, velocidad, volumen de datos, frecuencia).
- Repeticiones: suficiente número de veces (repetir ingresos de datos).
- Documentación: protocolos e informes.
- Revalidación: necesaria cuando se realizan cambios significativos.

ANEXO N° 6

CALIFICACIÓN DE SISTEMAS Y EQUIPOS

1. Principio
2. Alcance
3. General
4. Calificación de Diseño
5. Calificación de Instalación
6. Calificación de Operación
7. Calificación de Desempeño
8. Recalificación
9. Calificación de sistemas y equipos “en uso”

1. PRINCIPIO

- 1.1. Los sistemas y equipos deben ser apropiadamente diseñados, ubicados, instalados, operados y mantenidos para ajustarse a su propósito previsto.
- 1.2. Los sistemas críticos, es decir, aquellos cuyo desempeño consistente puede tener un impacto en la calidad de los productos, deben ser calificados. Estos pueden incluir, según corresponda, sistemas de purificación de agua, sistemas de manejo de aire, sistemas de aire comprimido y sistemas de vapor.
- 1.3. El continuo desempeño adecuado de los equipos es importante para asegurar consistencia lote a lote. Por lo tanto, los equipos críticos deben ser calificados.

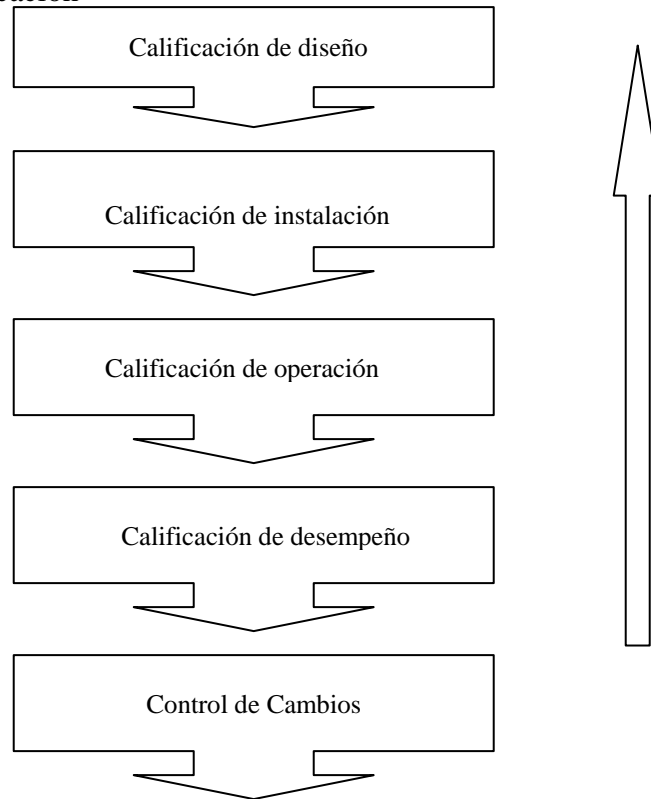
2. ALCANCE

- 2.1. Este anexo describe los aspectos generales de calificación de sistemas y equipos.
- 2.2. Normalmente la calificación es aplicable a los sistemas y equipos críticos, cuyo desempeño puede tener un impacto en la calidad del producto.

3. GENERAL

- 3.1. El laboratorio debe tener una política de calificación para sistemas y equipos.
- 3.2. La política y el programa de calificación deben incorporar los equipos (incluyendo instrumentos) utilizados en la producción y en el control de calidad.
- 3.3. Los sistemas y equipos nuevos deben someterse a todas las etapas de calificación, incluyendo calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ), según corresponda (Fig. 1)

Figura 1
Etapas de calificación



- 3.4. En algunos casos, pueden no ser requeridas todas las etapas de calificación. Ver además las directrices en calificación de sistemas de purificación de agua en Anexo 2 y de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC) en Anexo 1.
- 3.5. Los sistemas deben ser calificados antes que los equipos.
- 3.6. Los equipos deben ser calificados previo al uso rutinario para proveer evidencia documentada de que el equipo se ajusta al propósito previsto.
- 3.7. Los sistemas y equipos deben someterse a recalificaciones periódicas, así como también a recalificaciones después de cambios.
- 3.8. Ciertas etapas de la calificación de los equipos pueden ser realizadas por el proveedor o por terceros.
- 3.9. Debe conservarse la documentación relevante asociada con la calificación, incluyendo procedimientos de operación estándar (POSS), especificaciones y criterios de aceptación, certificados y manuales.
- 3.10. La calificación debe realizarse de acuerdo a protocolos de calificación predeterminados y aprobados. Los resultados de la calificación deben ser registrados y plasmados en informes de calificación.
- 3.11. La extensión de la calificación debe basarse en la criticidad de un sistema o equipo (ej. mezcladores, autoclaves o sistemas computacionales).

4. CALIFICACIÓN DE DISEÑO

- 4.1. Deben considerarse los requerimientos del usuario al decidir el diseño específico de un sistema o equipo.
- 4.2. Debe seleccionarse un proveedor adecuado para el sistema o equipo correspondiente (proveedor aprobado).

5. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

- 5.1. Los sistemas y equipos deben ser instalados correctamente, de acuerdo a un plan de instalación y a un protocolo de calificación de instalación.
- 5.2. Durante la instalación deben establecerse los requisitos para la calibración, mantenimiento y limpieza.
- 5.3. La calificación de instalación debe incluir la identificación y verificación de todos los elementos del sistema, piezas, servicios, controles, medidores y otros componentes.
- 5.4. Los dispositivos de medición, de control e indicadores deben ser calibrados contra estándares nacionales o internacionales adecuados, que sean trazables.
- 5.5. Deben existir registros documentados para la instalación (informe de calificación de instalación) para indicar la conformidad de la instalación, que debe incluir los detalles del proveedor y fabricante, nombre del sistema o equipo, modelo y número de serie, fecha de la instalación, repuestos, procedimientos relevantes y certificados.

Ejemplo de formato de un protocolo e informe de calificación de instalación (IQ) ^a

<p>Protocolo de validación _____ Calificación de instalación _____ Página ____ de ____</p> <p>Título: _____</p> <p>Nombre y dirección del establecimiento: _____</p>
<p>Protocolo de validación N° _____ Protocolo IQ N° _____</p> <p>Título: _____</p> <p>Protocolo redactado por: _____</p> <p>Aprobado por: _____ Fecha: _____</p> <p>Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____ Fecha: _____</p>
<p>Objetivo:</p> <p>Asegurar que _____ (sistema/equipo) instalado cumple con las especificaciones de adquisición, con las referencias del fabricante y su literatura, documentando la información que _____ (sistema/equipo) cumple sus especificaciones.</p> <p>N° de inventario del equipo: _____</p>
<p>Alcance:</p> <p>Para ejecutar la calificación de instalación como se describe en este protocolo IQ, en el momento de la instalación, modificación y reubicación.</p>
<p>Responsabilidad</p> <p>_____ (persona/cargo) supervisor de la instalación que ejecutará la calificación y registrará los resultados.</p> <p>_____ (persona/cargo) verificará los resultados y redactará el informe.</p> <p>Aseguramiento de Calidad revisará y aprobará el protocolo e informe IQ.</p>
<p>Sistema/equipo _____ Código N° _____</p> <p>a. Descripción del sistema/equipo a ser instalado: descripción general de los componentes y funciones principales.</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>b. Lista de los principales componentes:</p> <p>1. _____ Código N° _____</p> <p>2. _____ Código N° _____</p> <p>3. _____ Código N° _____</p> <p>c. Descripción de servicios de soporte (por ejemplo, tuberías, conexiones, suministro de agua)</p> <p>1. _____ Código N° _____</p> <p>2. _____ Código N° _____</p> <p>3. _____ Código N° _____</p>
<p>Procedimiento</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Preparar una lista de verificación de todos los componentes y piezas, incluyendo repuestos, de acuerdo a la orden de adquisición y especificaciones del fabricante. 2. Registrar la información real de cada pieza, componente, ítem de equipos auxiliares, instalaciones de apoyo y compararlas con las especificaciones del fabricante. 3. Registrar cualquier desviación del sistema/equipo. 4. Preparar un informe de desviaciones justificando la aceptación y el impacto en el funcionamiento. 5. Preparar un informe IQ.^b 6. Entregar el informe a Aseguramiento de Calidad para su revisión y aprobación.
<p>Lista de verificación para componentes N°: _____</p> <p>Nombre: _____ Código N°: _____</p> <p>Función del componente: _____</p>

**Ejemplo de formato de un protocolo e informe de calificación de instalación (IQ)^a
(Continuación)**

Protocolo de validación _____		Calificación de instalación _____		Página ____ de ____	
Título: _____					
Nombre y dirección del establecimiento: _____					

		Requerido/solicitado	Real	Desviaciones
1	Modelo/Nº serie			
2	Especificación			
3	Manual			
4	Diagrama/Planos			
5	Cableado			
6	Energía, Corriente			
7	POS (operación) POS (mantención) POS (calibración)			
8	Controles de entrada/salida			
9	Entorno/Requisitos ambientales			
10	Equipos de análisis o instrumentos			
11	Sistemas y servicios de apoyo			
12	Lista de repuestos, Nº de piezas, proveedores			
13	Otros			

Ejecutado por: _____ Fecha: _____
 Desviaciones: _____ Fecha: _____
 Verificado por: _____ Fecha: _____

Informe de desviaciones
 Desviaciones: _____

 Justificación de la aceptación: _____

 Impacto en la operación: _____

 Redactado por: _____ Fecha: _____

Informe de calificación de instalación
 Resultados: _____

 Conclusiones:

 Redactado por: _____ Fecha: _____
 Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____ Fecha: _____

^a Este formato es usado para propósitos de capacitación y refleja algunos de los posibles contenidos para un protocolo de Calificación de Instalación.

^b Como mínimo, el informe IQ debe incluir la fecha de inicio del estudio, fecha de término, observaciones realizadas, problemas detectados, información completa recolectada, resumen de informe de desviaciones, resultados de todos los análisis, datos de la muestra (si aplica), ubicación de los datos originales, otra información relevante del estudio, y la conclusión de la validez de la instalación.

6. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

- 6.1. Los sistemas y equipos deben operar correctamente y su operación debe ser verificada de acuerdo con un protocolo de calificación de operación.
- 6.2. Se deben identificar los parámetros críticos de operación. Los estudios de variables críticas deben incluir condiciones que abarquen circunstancias y límites superiores e inferiores (también conocido como “condiciones del peor caso”).
- 6.3. La calificación de operación debe incluir la verificación de operación de todos los elementos, piezas, servicios, controles, medidores y otros componentes del sistema.
- 6.4. Deben existir registros documentados para la verificación de operación (informe de calificación de operación) que indique la conformidad de la operación.
- 6.5. Los Procedimientos de Operación Estándar (POSs) para la operación deben encontrarse finalizados y aprobados.
- 6.6. Se debe proporcionar capacitación a los operarios de los sistemas y equipos, manteniendo los registros de éstas.
- 6.7. Los sistemas y equipos deben ser liberados para el uso rutinario sólo una vez finalizada la calificación de operación, siempre que todos los resultados de las calibraciones, limpieza, mantención, capacitación, y ensayos relacionados, se encuentren conformes.

Ejemplo de formato de un protocolo de calificación de operación (OQ) ^a

<p>Protocolo de validación _____ Calificación de operación _____ pág. _ de ____</p> <p>Título _____</p> <p>Nombre y dirección del establecimiento _____</p> <p>Protocolo de validación N° _____ Calificación de Operación _____</p> <p>Título: _____</p> <p>Protocolo redactado por: _____</p> <p>Aprobado por: _____ Fecha: _____</p> <p>Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____ Fecha: _____</p>																		
<p>Objetivo</p> <p>Determinar que el sistema/equipo opera de acuerdo con las especificaciones, y registrar toda la información y datos relevantes para demostrar que funciona según lo previsto.</p> <p>Alcance</p> <p>A ser ejecutado después de la instalación, modificación o reubicación, una vez que la calificación de instalación haya concluido.</p> <p>Responsabilidad</p> <p>La persona responsable de operar el sistema/equipo efectuará la calificación y registrará los datos. El supervisor supervisará el estudio, verificará que los registros estén completos, redactará el informe de desviaciones y el informe de calificación de operación. Aseguramiento de Calidad revisará y aprobará el protocolo y el informe de calificación de operación</p>																		
<p>Materiales, equipos, documentos</p> <p>Listado de equipos que requieran calibración (tabla 1)</p> <p>Materiales o suministros necesarios para efectuar la calificación de operación.</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 85%;">_____</td> <td style="width: 10%;">Código No _____</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>_____</td> <td>Código No _____</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>_____</td> <td>Código No _____</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>_____</td> <td>Código No _____</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>_____</td> <td>Código No _____</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>_____</td> <td>Código No _____</td> </tr> </table> <p>POS e instructivos de las operaciones normales del sistema sometido a prueba (tabla 2).</p> <p>Registros de capacitación en los que documenten que los operarios han sido capacitados (tabla 2).</p> <p>Manuales del equipo (tabla 2).</p>	1	_____	Código No _____	2	_____	Código No _____	3	_____	Código No _____	4	_____	Código No _____	5	_____	Código No _____	6	_____	Código No _____
1	_____	Código No _____																
2	_____	Código No _____																
3	_____	Código No _____																
4	_____	Código No _____																
5	_____	Código No _____																
6	_____	Código No _____																

**Ejemplo de formato de un protocolo de calificación de operación (OQ)^a
(Continuación)**

Protocolo de validación _____ Calificación de operación _____ Página ____ de ____ Título: _____ Nombre y dirección del establecimiento: _____																																
<p>Procedimiento</p> <p>Someter a prueba y registrar los datos de calibración para calibrar los equipos e instrumentos (tabla 1). Someter a prueba y registrar la condición operativa de los puntos de control y las alarmas (tabla 3). Someter a prueba y registrar las salidas (tabla 4). Enumerar los requisitos de calibración del sistema sometido a prueba y los registros de la calibración del sistema (tabla 5). Medir y registrar los resultados de desafío específico al sistema en condiciones normales y en el peor caso, cuando sea apropiado (tabla 6). Registrar cualquier desviación a los procedimientos efectuados. Preparar un informe de desviaciones que incluya la justificación de la aceptación y el impacto sobre la operación. Preparar un informe de calificación de operación: éste deberá incluir la fecha de inicio del estudio; fecha de término, observaciones realizadas, problemas detectados, información completa recolectada, resumen de informe de desviaciones, resultados de pruebas de control/alarma, datos de la muestra (si aplica), ubicación de los datos originales, otra información relevante del estudio; y la conclusión de la validez de las operaciones del equipo/sistema. Entregar el informe a Aseguramiento de Calidad para su revisión y aprobación</p>																																
<p>Preparación</p> <p>Tabla 1: Calibración de aparatos e instrumentos.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Aparatos/instrumentos</th> <th style="width: 33%;">Método de calibración</th> <th style="width: 33%;">Fecha de calibración</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> </tbody> </table> <p>Efectuado por: _____ Fecha _____ Desviaciones: _____ _____ Verificado por: _____ Fecha _____</p>			Aparatos/instrumentos	Método de calibración	Fecha de calibración	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Aparatos/instrumentos	Método de calibración	Fecha de calibración																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
<p>Preparación</p> <p>Tabla 2: Verificación de documentos.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Título y N° de POS</th> <th style="width: 33%;">Ubicación de archivo</th> <th style="width: 33%;">Fecha de aprobación de AC/CC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> </tbody> </table> <p>Registros de capacitación</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">Cursos de POS N°</th> <th style="width: 30%;">Nombre del empleado</th> <th style="width: 30%;">Fecha</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> <tr><td>_____</td><td>_____</td><td>_____</td></tr> </tbody> </table> <p>Marca y modelo del equipo _____ Manual disponible S [] N [] _____ S [] N [] _____ S [] N []</p> <p>Efectuado por: _____ Fecha _____ Desviaciones: _____ _____ Verificado por: _____ Fecha _____</p>			Título y N° de POS	Ubicación de archivo	Fecha de aprobación de AC/CC	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	Cursos de POS N°	Nombre del empleado	Fecha	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Título y N° de POS	Ubicación de archivo	Fecha de aprobación de AC/CC																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
Cursos de POS N°	Nombre del empleado	Fecha																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														
_____	_____	_____																														

**Ejemplo de formato de un protocolo de calificación de operación (OQ)^a
(Continuación)**

Protocolo de validación _____ Calificación de operación _____ Página ___ de ___ Título: _____ Nombre y dirección del establecimiento: _____
Tabla 6: Desafío específico del equipo o sistema: Prueba en condiciones normales: _____ _____ _____ _____ Prueba en situaciones de peor caso: (por ej., reinicio después de corte de energía, tiempo de recuperación de la temperatura, desequilibrio de centrífuga) _____ _____ _____ _____ Efectuado por: _____ Fecha _____ Desviaciones: _____ _____ _____ Verificado por: _____ Fecha _____
Informe de desviaciones Desviación (es): _____ _____ _____ _____ Justificación de la aceptación: _____ _____ _____ _____ Impacto sobre la operación: _____ _____ _____ _____ Redactado por: _____ Fecha _____
Informe de calificación de operación Resultados: _____ _____ _____ Conclusiones: _____ _____ _____ Redactado por: _____ Fecha _____ Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____ Fecha _____

^a: El siguiente formato es usado para propósitos de capacitación y refleja algunos de los posibles contenidos para un protocolo de Calificación de Operación.

7. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

- 7.1. Los sistemas y equipos se deben desempeñar consistentemente de acuerdo a las especificaciones de diseño. El desempeño debe ser verificado de acuerdo con el protocolo de calificación de desempeño.
- 7.2. Debe contarse con registros documentados para la verificación de desempeño (informe de calificación de desempeño) que indique la conformidad de la operación durante un período de tiempo. Los laboratorios deben justificar el período de tiempo seleccionado durante el cual se realiza la calificación de desempeño.

Ejemplo de formato de un protocolo de calificación de desempeño (PQ) ^a

<p>Protocolo de validación _____ Calificación de desempeño _____ pág. _ de ____</p> <p>Título _____</p> <p>Nombre y dirección del establecimiento _____</p> <p>Protocolo de validación N° _____ Calificación de desempeño _____</p> <p>Título: _____</p> <p>Protocolo redactado por: _____</p> <p>Aprobado por: _____ Fecha: _____</p> <p>Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____ Fecha: _____</p>
<p>Objetivo</p> <p>Determinar que los sistemas/equipos se desempeñen según lo previsto haciendo funcionar el sistema repetidamente según el programa establecido y registrando toda información y datos relevantes. Los resultados deben demostrar que el desempeño cumple de manera consistente las especificaciones predeterminadas en condiciones normales, y cuando corresponda, en condiciones de peor caso.</p> <p>Alcance</p> <p>A ser ejecutada después de haber concluido y aprobado la calificación de instalación y la calificación de operación.</p> <p>A ser ejecutada después de la instalación, modificación o reubicación y para la revalidación a intervalos adecuados.</p> <p>Cada pieza de los equipos al servicio del equipo/sistema a validar, deben encontrarse previamente validados. (por ej., el sistema de agua antes que el generador de vapor; el generador de vapor antes que el autoclave).</p> <p>Responsabilidad</p> <p>La persona responsable de operar el sistema o equipo realizará la calificación y registrará la información. El supervisor supervisará el estudio, verificará que los registros estén completos y redactará el informe de desviaciones y el informe de calificación de desempeño.</p> <p>Aseguramiento de Calidad revisará y aprobará el protocolo e informe de la calificación de desempeño.</p>
<p>Materiales, Equipos, Documentos</p> <p>POs para las operaciones normales del equipo o sistema sometido a prueba (incluidos los formularios para el registro de datos, tablas, diagramas, materiales y equipos necesarios). Adjuntar copias.</p> <p>Listado de POS:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>POs específicos para pruebas de desempeño (incluyendo formularios para el registro de datos, tablas, diagramas, materiales y equipos necesarios, cálculos y análisis estadísticos a ser efectuados, y las especificaciones y los criterios de aceptación predeterminados). Adjuntar copias.</p> <p>Listado de POS:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

8. RECALIFICACIÓN

- 8.1. La recalificación de sistemas y equipos debe realizarse de acuerdo a un programa definido. La frecuencia de recalificación puede ser determinada basándose en factores tales como los análisis de los resultados relativos a calibración, verificación y mantenimiento.
- 8.2. Debe realizarse recalificación periódica.
- 8.3. Debe realizarse recalificación después de cambios. La extensión de la recalificación después de cambios debe justificarse en base a una evaluación de riesgo del cambio. Debe considerarse la recalificación después de cambios, como parte del procedimiento de control de cambios.

9. CALIFICACIÓN DE SISTEMAS Y EQUIPOS “EN USO”

- 9.1. Debe contarse con datos que respalden y verifiquen la adecuada operación y desempeño de los sistemas y equipos que han estado “en uso” durante un periodo de tiempo y los cuales no han sido objeto de calificación de instalación y/o de operación.
- 9.2. Estos deben incluir parámetros de operación y límites para variables críticas, calibración, mantenimiento y mantenimiento preventiva, procedimientos operativos estándar (POSS) y registros.

ANEXO N° 7

VALIDACIÓN DE PROCESOS NO ESTERILES

1. Principio
2. Alcance
3. General
4. Validación prospectiva
5. Validación concurrente
6. Validación retrospectiva
7. Revalidación
8. Control de cambios

1. PRINCIPIO

- 1.1. La validación de procesos entrega evidencia documentada de que un proceso es capaz de entregar de manera confiable y reiterada un producto de la calidad requerida.
- 1.2. Los principios de la planificación, organización y ejecución de la validación de procesos son similares a aquellos para la calificación. Ésta debe ser realizada de acuerdo a protocolos de validación de procesos, los datos deben ser recolectados y revisados frente a criterios de aceptación predefinidos, y plasmados en informes de validación de procesos.

2. ALCANCE

- 2.1. Este anexo describe los aspectos generales de la validación de proceso para la fabricación de productos terminados no estériles.
- 2.2. Normalmente, la validación de procesos debe cubrir al menos las etapas y parámetros críticos en el proceso de fabricación de un producto farmacéutico (por ejemplo, aquellos que pueden tener un impacto en la calidad del producto).

3. GENERAL

- 3.1. La política y el enfoque de validación de procesos debe estar documentada, por ejemplo, en un plan maestro de validación, y debe incluir las etapas y parámetros críticos.
- 3.2. La validación de procesos normalmente debe comenzar una vez que la calificación de los sistemas y equipos de apoyo esté finalizada. En ciertos casos, la validación de procesos puede ser realizada de manera concurrente con la calificación de desempeño.
- 3.3. A diferencia de otros requerimientos de GMP, la validación por sí misma, no mejora los procesos. Sólo puede confirmar (o no, dependiendo del caso) que un proceso ha sido apropiadamente desarrollado y está bajo control ⁽¹⁰⁾.
- 3.4. Idealmente toda actividad de desarrollo en sus últimas etapas debe finalizar con una fase de validación, para la cual deben haberse identificado los procesos y etapas críticas. Esto incluye en particular, la fabricación de productos de investigación y el escalamiento de procesos desde la planta piloto a la unidad de producción a escala industrial ⁽¹⁰⁾.
- 3.5. La validación de procesos normalmente debe encontrarse finalizada previo a la fabricación del producto terminado que se pretende comercializar (validación prospectiva). La validación de procesos durante la producción rutinaria también puede ser aceptable (validación concurrente).

4. VALIDACIÓN PROSPECTIVA

4.1. Los factores o parámetros críticos que pueden afectar la calidad del producto terminado deben ser identificados durante el desarrollo del producto. Para lograr esto, el proceso de producción debe ser desglosado en etapas individuales, y cada etapa debe ser evaluada (ej: en base a la experiencia o consideraciones teóricas).

Cuando se identifican posibles situaciones críticas, se evalúa el riesgo, se investigan las posibles causas y se determina su probabilidad y magnitud, se elabora el plan de ensayo, y se establecen las prioridades. Los ensayos luego son ejecutados y evaluados y se realiza una evaluación general. Si al final los resultados son aceptables, el proceso es satisfactorio. Los procesos insatisfactorios deben ser modificados y perfeccionados hasta que un estudio de validación compruebe que éstos son satisfactorios. Esta forma de validación es esencial para limitar el riesgo de ocurrencia de errores en la producción a escala industrial⁽¹¹⁾.

4.2. De ser posible, la criticidad de estos factores debe ser determinada a través del desafío del “peor caso”.

4.3. La validación prospectiva debe ser realizada de acuerdo a un protocolo de validación. El protocolo debe incluir:

- una descripción del proceso;
- una descripción del estudio;
- detalles de los equipos y/o instalaciones a ser utilizadas (incluyendo equipos de medición o de registro) junto con su status de calibración;
- las variables a ser monitoreadas;
- las muestras a ser tomadas: dónde, cuándo, cómo, cuántas y cuánto (tamaño de muestra);
- las características/atributos del comportamiento del producto a ser monitoreadas, junto con los métodos de análisis;
- los límites de aceptación;
- cronogramas de trabajo;
- responsabilidades del personal; y
- detalle de los métodos de registro y evaluación de resultados, incluyendo análisis estadísticos.

4.4. Todos los equipos, el área de producción y metodologías analíticas a ser utilizados deben estar completamente validados (por ejemplo, durante la calificación de instalación y calificación de operación).

4.5. El personal que participa en el trabajo de validación debe haber sido apropiadamente capacitado.

4.6. La documentación de fabricación a ser utilizada debe ser elaborada después que han sido identificados los parámetros críticos del proceso, y han sido determinados y especificados los ajustes de equipos, especificaciones de componentes y condiciones ambientales.

4.7. Posteriormente, se debe fabricar un determinado número de lotes del producto terminado. El número de lotes a fabricar en la ejecución de la validación debe ser suficiente para permitir un grado de variación normal y establecer tendencias y proveer de suficientes datos para la evaluación.

4.8. Se puede considerar que una validación de proceso es adecuada, si los datos de al menos 3 lotes consecutivos están dentro de los parámetros finalmente acordados y generan un producto de la calidad deseada.

- 4.9. Los lotes deben ser del mismo tamaño, y deben ser del mismo tamaño a utilizar en escala industrial. Si esto no es posible, se debe considerar un tamaño de lote reducido en el diseño del protocolo, y cuando comience la producción a escala industrial, se debe demostrar la validez de cualquier hipótesis previamente formulada.
- 4.10. Se deben ejecutar controles exhaustivos al producto en varias etapas durante el proceso de fabricación de los lotes, incluyendo al producto final y a su envase y empaque.
- 4.11. Los resultados deben estar documentados en el informe de validación. Como mínimo, el informe debe incluir:
- descripción del proceso: documentos de fabricación y envase empaque, incluyendo detalles de las etapas críticas;
 - resumen detallado de los resultados obtenidos de los controles en proceso y control final, incluyendo los datos de ensayos fallidos. Cuando los datos primarios no son incluidos, se debe hacer referencia a las fuentes utilizadas y su ubicación;
 - cualquier acción realizada en adición a lo especificado en el protocolo, o cualquier desviación del protocolo, debe ser formalmente registrada junto con una explicación;
 - revisión y comparación de los resultados contra aquellos esperados; y
 - aceptación o rechazo formal del trabajo por el equipo o personas designadas responsables de la validación, después de completar cualquier acción correctiva o repetición de trabajo.
- 4.12. En base a los resultados obtenidos, se debe establecer una conclusión y recomendación respecto del grado necesario de monitoreo y de controles de proceso para la fabricación rutinaria.
- 4.13. La conclusión y la recomendación deben ser incorporadas en los documentos de fabricación y envase empaque, y/o procedimientos operativos estándar (POSs), para el uso rutinario. Se deben especificar límites y frecuencias de análisis y controles. Se deben especificar también, las acciones a tomar en caso de que los límites sean excedidos.
- 4.14. Los lotes fabricados como parte de la ejecución de la validación, destinados a ser comercializados o distribuidos, deben haber sido fabricados bajo condiciones que cumplan cabalmente los requisitos de buenas prácticas de manufactura y con la autorización de comercialización (registro sanitario).

5. VALIDACION CONCURRENTE

- 5.1. En ciertos casos, puede ser apropiado validar un proceso durante la fabricación rutinaria, como por ejemplo, cuando el producto corresponde a una concentración diferente al producto previamente validado, una diferente forma de comprimido o cuando el proceso es bien comprendido.
- 5.2. La decisión de llevar a cabo una validación concurrente debe ser realizada por personal debidamente autorizado.
- 5.3. Es esencial que las instalaciones y los equipos a ser utilizados durante la validación concurrente hayan sido previamente calificados.
- 5.4. La validación concurrente debe ser realizada de acuerdo a un protocolo de validación.

- 5.5. Los resultados deben ser documentados en un informe de validación.
- 5.6. Durante la vida del producto, se debe efectuar la validación concurrente combinada con un análisis de tendencia que incluya la estabilidad ⁽¹¹⁾.

6. VALIDACION RETROSPECTIVA

- 6.1. La validación retrospectiva se basa en una revisión exhaustiva de los datos históricos que proveen la evidencia documental necesaria de que el proceso está realizando lo esperado. Este tipo de validación también requiere de la elaboración de un protocolo, el informe de los resultados de la revisión de los datos, una conclusión y una recomendación.
- 6.2. La validación retrospectiva no es el método de validación de preferencia y sólo debe ser empleada en casos excepcionales. Sólo es aceptable para procesos bien establecidos y será inadecuada cuando hayan ocurrido cambios en la composición del producto, procedimientos de operación o equipos.
- 6.3. Se deben revisar datos suficientes que proporcionen una conclusión estadísticamente significativa.
- 6.4. Si los resultados de la validación retrospectiva son considerados satisfactorios, esto debe servir sólo como un indicador que el proceso no necesita ser validado en el futuro inmediato.
- 6.5. Para la validación retrospectiva, deben ser revisados un total de a lo menos, 15 a 25 lotes, preferentemente procesados durante un periodo no superior a 12 meses ⁽¹²⁾.
- 6.6. Una vez analizados los resultados, se deben analizar además la información sobre problemas relacionadas con el producto. La confiabilidad del proceso es demostrada si, durante un periodo de tiempo considerable no se tienen rechazos, quejas, devoluciones, reacciones adversas inexplicables, etc ⁽¹²⁾.

7. REVALIDACIÓN

Nota: ver texto principal de “validación”. La necesidad de revalidación periódica de procesos no estériles es considerada de baja prioridad respecto de los procesos estériles.

- 7.1. La revalidación es necesaria para asegurar que los cambios en el proceso y/o en el área en que se lleva a cabo el proceso, sean intencionales o no, no afecten adversamente las características del proceso y la calidad del producto ⁽¹¹⁾.
- 7.2. En el caso de los procesos estandarizados, que usan equipos convencionales, una revisión de los datos, similar a la que se requeriría para una validación retrospectiva, puede aportar una garantía apropiada de que el proceso continúa bajo control. Los siguientes puntos también deben ser considerados:
- La ocurrencia de cualquier cambio en la fórmula patrón, métodos, fabricante de materias primas, equipos y/o instrumentos;
 - Calibraciones y mantenciones preventivas realizadas a los equipos;
 - Procedimiento operativo estándar (POSs); y
 - Programa de limpieza y sanitización.
- 7.3. La revalidación puede ser dividida en dos categorías generales ⁽¹¹⁾:
- revalidación después de cualquier cambio que repercute en la calidad del producto.
 - revalidación periódica realizada a intervalos programados.

8. CONTROL DE CAMBIOS

Nota: ver texto principal en “validación”.

8.1. Los productos fabricados con procesos que han sufrido cambios no deberían ser liberados para la comercialización sin pleno conocimiento y consideración del cambio y de su impacto en el proceso de validación.

8.2. Los cambios que requieren de revalidación pueden incluir:

- cambios en el proceso de fabricación (ej: tiempos de mezclado, temperaturas de secado);
- cambios en los equipos (ej: incorporación de sistemas automáticos de detección);
- cambios en el área de fabricación y en los sistemas de apoyo (ej: remodelación de áreas o un nuevo método de tratamiento de agua);
- transferencia de procesos a otro sitio; y
- cambios no esperados (ej: aquellos observados durante las auditorias internas o durante los análisis rutinarios de los datos de tendencia del proceso).

9. PROTOCOLO DE LA VALIDACIÓN ⁽¹³⁾

Ejemplo de formato de un protocolo de validación de proceso ^a

<p>Protocolo de validación _____ Validación del proceso _____ pág. _ de ____</p> <p>Título _____</p> <p>Nombre y dirección del establecimiento _____</p> <p>Protocolo de validación N° _____ Validación del proceso _____</p> <p>Título: _____</p> <p>Protocolo redactado por: _____</p> <p>Aprobado por: _____ Fecha: _____</p> <p>Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____ Fecha: _____</p>
<p>Objetivo</p> <p>Alcance</p> <p>Responsabilidad</p>
<p>1. Descripción del proceso en su totalidad: subprocesos, diagrama de flujo, pasos críticos/riesgos</p> <p>- Formula Patrón:</p> <p>- Listado de POS:</p> <p>POS para las operaciones normales del proceso (utilizados para la fabricación y limpieza y sanitización) sometido a prueba (incluidos los formularios para el registro de datos y los materiales y equipos necesarios).</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>POS para las pruebas durante la fabricación, de control de calidad efectuadas durante el proceso (pruebas validadas) (incluidos los formularios para el registro de datos y los materiales y equipos necesarios).</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>POS para las pruebas específicas del estudio de validación que se efectúa (pruebas validadas) (incluidos los formularios para el registro de datos y los materiales y equipos necesarios).</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

Ejemplo de formato de un protocolo de validación de proceso ^a (Continuación)

Protocolo de validación _____ Validación del proceso _____ pág. _ de ____ Título _____ Nombre y dirección del establecimiento _____		
2. Descripción de los sistemas, equipos e instrumentos involucrados, con sus calificaciones, mantenciones y calibraciones correspondientes.		
Listado sistemas/equipos/aparatos/instrumentos	Informe PQ/mantenición/calibración (señalando fecha)	Aceptado/rechazado
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
3. Identificación de la validación de las metodologías analíticas.		
Listado	Informe validación	Aceptado/rechazado
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
4. Capacitación del personal.		

5. Detalles de descripción de: parámetros a controlar, plan de muestreo, frecuencia de controles, métodos de control, criterio de aceptación y análisis de riesgos identificando los parámetros críticos, entre otros.		

6. Procedimiento		
Funcionamiento		
Proceso: Ejecutar tres veces el proceso completo de acuerdo a los POS y registrar todos los datos necesarios. Las desviaciones de los procedimientos se registrarán en los formularios para el registro de datos. Pruebas analíticas: efectuar las pruebas ordinarias asociadas con el proceso, en conformidad con el POS. Los resultados de las pruebas tendrán que ser aprobados por Control de Calidad.		
Evaluación		
Anexar todos los formularios para el registro de datos y los gráficos. Efectuar todos los cálculos y análisis estadísticos (determinados con anterioridad) necesarios. Comparar con los criterios de aceptación.		
Preparar el informe de desviaciones.		
(Incluyendo la justificación de la aceptación y la repercusión sobre el proceso).		
Preparar un informe de validación del proceso		
Éste debe incluir para cada ciclo de validación lo siguiente: fecha de inicio del estudio; fecha de finalización; observaciones efectuadas; problemas encontrados; integridad de la información recogida; resumen del informe de desviaciones de las pruebas; y los análisis estadísticos; concordancia de los resultados con los criterios de aceptación; ubicación de los datos originales; otra información pertinente al estudio.		
Aprobación		
Presentar el documento a Aseguramiento de Calidad para su examen y aprobación. El proceso debe cumplir todas las especificaciones en tres ciclos consecutivos.		

Ejemplo de formato de un protocolo de validación de proceso ^a (Continuación)

Protocolo de validación _____ Validación del proceso _____ pág. _ de _____		
Título _____		
Nombre y dirección del establecimiento _____		
7. Listado de los formularios para el registro de datos que se adjuntan		
_____ _____ _____		
Verificado por: _____ Fecha: _____		
8. Cálculos y análisis estadísticos		
_____ _____ _____		
Efectuado por: _____ Fecha: _____		
Verificado por: _____ Fecha: _____		
9. Criterios de aceptación comparados con los resultados de la prueba		
Criterios	Resultados	Aprobado/rechazado
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
Redactado por: _____ Fecha: _____		
Verificado por: _____ Fecha: _____		
10. Informe de desviaciones		
Desviaciones:		
Justificación de la aceptación:		
Impacto sobre el proceso:		
Redactado por: _____ Fecha: _____		
Verificado por: _____ Fecha: _____		
11. Informe de validación del proceso		
Resultados:		
Conclusión:		
Redactado por: _____ Fecha _____		
Aprobación de Aseguramiento de Calidad por: _____ Fecha _____		

^a: El siguiente formato es usado para propósitos de capacitación y refleja algunos de los posibles contenidos para un protocolo de validación de proceso.

ANEXO N° 8

VALIDACIÓN DE PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN ⁽¹⁴⁾

1. Algunos de los procesos de fabricación para productos de investigación, que no han recibido autorización de comercialización (registro sanitario), no pueden ser validados en la magnitud necesaria para una operación de fabricación de rutina. Las especificaciones del producto y las instrucciones de fabricación pueden variar durante el desarrollo. Esta mayor complejidad de las operaciones de fabricación exige contar con un sistema sumamente eficaz de aseguramiento de calidad.
2. En el caso de productos estériles, no debe reducirse el nivel de validación para los equipos de esterilización empleados. La validación de procesos asépticos presenta problemas especiales cuando el tamaño de lote es pequeño, ya que el número de unidades llenadas pueden no ser adecuado para un estudio de validación. El llenado y sellado, el cual es a menudo realizado manualmente, puede comprometer la conservación de la esterilidad. Por lo tanto, se debe maximizar la atención en el monitoreo ambiental.

REFERENCIAS

- (1).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 40, Anexo 4.
- (2).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 34, Anexo 7, Glosario.
- (3).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 37, Anexo 4, punto 4.5.
- (4).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 37, Anexo 4, punto 4.10.
- (5).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 37, Anexo 4, punto 4.6.
- (6).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 34, Anexo 6, Nota Introducción.
- (7).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 44, Anexo 1, punto 16.3.
- (8).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 44, Anexo 1, punto 16.4.
- (9).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 44, Anexo 1, punto 16.5.
- (10).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 34, Anexo 6, General.
- (11).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 34, Anexo 6, punto 1.
- (12).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 34, Anexo 6, punto 3.
- (13).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas Informe 34, Anexo 6, punto 6 y Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), Segunda parte: Validación, ítem 13.
- (14).- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 34, Anexo 7, punto 5.