



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

## **Anexo 15 Cualificación y validación**

## Principio

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

## PLANIFICACIÓN DE LA VALIDACIÓN

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

## DOCUMENTACIÓN

6. Se elaborará un protocolo por escrito en el que se especifique el método de cualificación y validación. Este protocolo deberá ser revisado y aprobado. Además, deberá especificar las etapas fundamentales y los criterios de aceptación.

7. Se preparará un informe con referencias a los protocolos de cualificación y/o el de validación, que resumirá los resultados obtenidos, comentará las desviaciones observadas y extraerá las conclusiones pertinentes, incluyendo recomendaciones sobre los cambios necesarios para corregir las deficiencias. Todo cambio en el plan tal como se ha definido en el protocolo deberá documentarse con la justificación correspondiente.
8. Una vez llevada a cabo una cualificación satisfactoria, se efectuará una aprobación formal para la siguiente fase de la cualificación y validación en forma de autorización por escrito.

## **CUALIFICACIÓN**

### **Cualificación del diseño**

9. El primer elemento de la validación de nuevas instalaciones, sistemas o equipos podría ser la cualificación del diseño (CD).
10. Se deberá demostrar y documentar la adecuación del diseño a las Normas de Correcta Fabricación.

### **Cualificación de la instalación**

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

### **Cualificación del funcionamiento**

13. La cualificación del funcionamiento (CF) deberá realizarse tras la cualificación de la instalación.
14. La cualificación del funcionamiento incluirá, entre otras cosas, lo siguiente:
  - (a) Ensayos que se hayan desarrollado a partir del conocimiento sobre procesos, sistemas y equipos;
  - (b) Ensayos que incluyan una situación o un conjunto de ellas que abarquen los límites máximos y mínimos de trabajo, condiciones denominadas con frecuencia “caso más desfavorable”.

15. La finalización de forma satisfactoria de la cualificación del funcionamiento permitirá terminar los procedimientos de calibración, fabricación y limpieza, la formación del operario y las exigencias de mantenimiento preventivo. Así, deberá permitir la «aprobación» formal para su uso de las instalaciones, sistemas y equipos.

### **Cualificación de la ejecución del proceso (CP)**

16. La cualificación de la ejecución del proceso (CP) deberá efectuarse una vez realizadas satisfactoriamente la cualificación de la instalación y la cualificación del funcionamiento.
17. La cualificación de la ejecución del proceso incluirá, entre otras cosas, lo siguiente:
  - (a) Ensayos, empleando materiales de producción, componentes sustitutos cualificados o simulaciones de productos, que se hayan desarrollado a partir del conocimiento sobre los procesos y las instalaciones, sistemas o equipos;
  - (b) ensayos que incluyan una situación o un conjunto de ellas que abarquen los límites máximos y mínimos de funcionamiento.
18. Aunque la cualificación de resultados se describe como una actividad independiente, en ciertos casos puede ser apropiado realizarla junto con la cualificación del funcionamiento.

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

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

## **VALIDACIÓN DE PROCESOS**

### **Generalidades**

20. Las exigencias y principios mencionados en este capítulo son aplicables a la fabricación de formas farmacéuticas. Cubren la validación inicial de procesos nuevos, la validación posterior de procesos modificados y la revalidación de procesos.
21. La validación debe completarse normalmente antes de la distribución y venta del medicamento (validación prospectiva). En circunstancias excepcionales, cuando esto no sea posible, será necesario validar los procesos durante la producción habitual (validación concurrente). Asimismo deberán validarse los procesos utilizados durante cierto tiempo (validación retrospectiva).

22. Las instalaciones, sistemas y equipos que se vayan a utilizar se habrán cualificado previamente y los métodos analíticos de control estarán validados. El personal que participe en las tareas de validación habrá recibido la formación apropiada.
23. Las instalaciones, sistemas, equipos y procesos se evaluarán periódicamente para verificar que su funcionamiento sigue siendo válido.

### **Validación prospectiva**

24. La validación prospectiva incluirá, entre otras cosas, lo siguiente:
  - (a) breve descripción del proceso;
  - (b) resumen de las fases críticas del proceso de fabricación que se van a investigar;
  - (c) listado de los equipos/instalaciones que se van a utilizar (incluido el equipo de medición/control/registro) junto con su estado de calibración;
  - (d) especificaciones del producto terminado para su aprobación;
  - (e) listado de métodos analíticos, según corresponda;
  - (f) propuesta de controles durante el proceso, junto con los criterios de aceptación;
  - (g) ensayos adicionales, junto con los criterios de aceptación y la validación analítica, según corresponda;
  - (h) plan de muestreo;
  - (i) métodos de registro y evaluación de los resultados;
  - (j) funciones y responsabilidades;
  - (k) calendario propuesto.
25. Mediante el proceso así definido (incluidos los componentes especificados) se podrá producir una serie de lotes del producto final en las condiciones de producción habituales. En teoría, el número de repeticiones del proceso y de observaciones realizadas deberá ser suficiente para establecer el margen normal de variación y las tendencias y para suministrar datos suficientes de cara a la evaluación. Generalmente se acepta para la validación de un proceso la fabricación de tres lotes/repeticiones del proceso que satisfagan los parámetros aprobados.
26. Los lotes realizados para la validación del proceso serán del mismo tamaño que los lotes a escala industrial previstos.
27. Si los lotes empleados para la validación están destinados a su venta o suministro, las condiciones de producción cumplirán plenamente las exigencias de las Normas de Correcta Fabricación, incluido el resultado satisfactorio del ejercicio de validación, y las de la autorización de comercialización.

## **Validación concurrente**

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

## **Validación retrospectiva**

- 31.** La validación retrospectiva solamente es aceptable para procesos ya consolidados y no es adecuada cuando se hayan producido cambios recientes en la composición del producto, en los procedimientos de elaboración o en el equipo.
- 32.** La validación de estos procesos se basará en datos históricos. Sus fases incluyen la preparación de un protocolo de validación específico y el registro de los resultados de la revisión de los datos, de los que se extraerá una conclusión y una recomendación.
- 33.** Los datos empleados para esta validación se extraerán, entre otras fuentes, de los archivos de elaboración y acondicionamiento de lotes, diagramas de control de proceso, cuadernos de mantenimiento, registros de cambios de personal, estudios de la capacidad del proceso, datos sobre productos terminados, incluidos análisis de tendencias y los resultados de los estudios de estabilidad.
- 34.** Los lotes seleccionados para la validación retrospectiva serán representativos de todos los lotes fabricados durante el periodo de revisión, incluidos aquellos que no cumplan las especificaciones, y su número será suficiente para demostrar la regularidad del proceso. Puede ser necesario efectuar ensayos adicionales en muestras conservadas para obtener la cantidad o el tipo de datos necesarios para validar el proceso retrospectivamente.
- 35.** Para la validación retrospectiva, generalmente se examinarán los datos de entre 10 y 30 lotes consecutivos para evaluar la regularidad del proceso, pero en casos justificados se podrán examinar menos lotes.

## **VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA**

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

## **CONTROL DE CAMBIOS**

- 43.** Existirán procedimientos escritos para describir las acciones que se deben realizar si se propone un cambio en una materia prima, cualquier componente de un producto, un equipo, el entorno (o la instalación) de

fabricación, el método de producción o ensayo, o cualquier otro cambio que pueda afectar a la calidad del producto o a la posibilidad de reproducción del proceso. Los procedimientos de control de cambios garantizarán que se generen datos justificativos suficientes para demostrar que el proceso revisado dará como resultado un producto de la calidad deseada, de acuerdo con las especificaciones aprobadas.

44. Todos los cambios que puedan influir en la calidad del producto o en la estabilidad del proceso se solicitarán, documentarán y aceptarán formalmente. Se evaluará y se hará un análisis de riesgos de los posibles efectos que sobre el producto originaría un cambio de instalaciones, sistemas o equipos. Deberá determinarse la necesidad de una nueva cualificación y revalidación, y la amplitud de las mismas.

## **REVALIDACIÓN**

45. Las instalaciones, sistemas, equipos y procesos, incluida la limpieza, se evaluarán periódicamente para confirmar que siguen siendo válidos. Cuando no se hayan producido cambios significativos respecto al estado validado, esta necesidad de revalidación se cubrirá con una revisión que demuestre que las instalaciones, sistemas, equipos y procesos cumplen las exigencias obligatorias.