

# Validación y calificación

en entornos regulados



Validación y  
calificación

# Índice

	Página
Introducción	2
Historia	3
Buenas Prácticas de Fabricación	3
Publicaciones de BPF de las diferentes organizaciones	4
Validación	5
Tipos de validación	6
Calificación	6
Validación de sistemas informatizados	9
Sistema validado	9
Tendencias	9
Conclusión final	9
Anexo	10

## Introducción

La calificación del equipamiento en la industria farmacéutica es una parte esencial de la garantía de calidad que exige la ley. En este libro blanco se ofrece una visión global sobre cómo la validación y la calificación están integradas en el entorno de las BPF <sup>1</sup> y se describe el procedimiento general de calificación con las etapas fundamentales DQ<sup>2</sup>, IQ<sup>3</sup>, OQ<sup>4</sup> y PQ<sup>5</sup>. El punto principal es la calificación del equipo. Se aborda brevemente la validación de sistemas informatizados. En principio, el libro blanco está dirigido a aquellos interesados, que aún no han tenido contacto con este tema. En principio, se dirige a aquellos interesados, que aún no han tenido contacto con este tema.

<sup>1</sup> Buenas Prácticas de Fabricación (Good Manufacturing Practice), <sup>2</sup> Calificación del diseño (Design Qualification), <sup>3</sup> Calificación de las instalaciones (Installation Qualification), <sup>4</sup> Calificación operativa (Operational Qualification), <sup>5</sup> Calificación de la ejecución del proceso (Performance Qualification)

## Historia

Con el fin de garantizar la seguridad de los consumidores, los medicamentos son sometidos a un estricto proceso de control oficial a lo largo de toda su vida útil. Para poder cumplir con la norma oficial de elaborar productos con la misma calidad de forma continuada, desde los años 60 se vienen empleando sistemas de control de calidad en la industria farmacéutica. A esto es a lo que se conoce como Buenas Prácticas de Fabricación.

## Buenas Prácticas de Fabricación

Las buenas prácticas reproducen cada una de las fases del ciclo de vida útil de un medicamento, desde el desarrollo hasta la comercialización, pasando por el ensayo y la fabricación.



Imagen 1: ciclo de vida de un medicamento

El concepto de Buenas Prácticas de Fabricación (en inglés, Good Manufacturing Practice, GMP) fue establecido por la FDA (Food and Drug Administration). La Guía de BPF cuenta con reconocimiento a nivel internacional y está formada por una colección de códigos y documentos complementarios.

Las primeras BPF fueron publicadas en 1968 por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Con el paso de los años, se fueron introduciendo buenas prácticas adicionales como, por ejemplo, las Buenas Prácticas de Laboratorio o las Buenas Prácticas Clínicas.

Las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) fueron concebidas en su origen para ser aplicadas con medicamentos; sin embargo, hoy en día, su uso se ha extendido a la industria alimenticia y cosmética.

## Publicaciones de BPF de las diferentes organizaciones

Las autoridades responsables de la aprobación y el control de medicamentos, la FDA (en EE. UU.) y la EMA (en la UE) a nivel nacional, así como la PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention/Scheme) y la ICH (International Conference on Harmonisation) a nivel internacional, han publicado guías de BPF. La PIC/S es una organización internacional que se encarga de la aprobación de inspecciones oficiales por todas las partes.

La ICH se afana por conseguir un código aceptado y normalizado por EE. UU., Japón y la Unión Europea. La tabla a continuación muestra una visión general de los documentos a tener en cuenta sobre las BPF y las BPL. No se garantiza la integridad.

Organización	Código	Título	Contenido
EMA	BPF	Guía de Buenas Prácticas de Fabricación partes I y II	Requisitos de las BPF para medicamentos y principios activos: procesos validados, controles de estabilidad continuos, gestión de riesgos
	Anexo 11	Sistemas informatizados	
	Anexo 15	Calificación y validación	
	Anexo 20	Gestión de riesgos para la calidad	
ZLG	Aide mémoire 07121105	Inspección de calificación y validación en la fabricación y el control de calidad de productos farmacéuticos	Explicaciones en detalle desde el punto de vista de los inspectores
FDA	Title 21 CFR Part 210 Title 21 CFR Part 211	CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS	Requisitos de las BPF para medicamentos y principios activos
	Guidance for Industry	Process Validation: General Principles and Practices Final Guidance for Industry and FDA Staff	
OMS	OMS, Anexo 2	Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles	Requisitos mínimos de las BPF en todo el mundo
ICH	ICH, Q1A	Stability Testing of New Drug Substances and Products	Directivas armonizadas para EE. UU., Japón y la Unión Europea
	ICH, Q7A	Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients	
	ICH, Q8A	Pharmaceutical Development	
	ICH, Q9A	Quality Risk Management	
PIC/S	PI 006-3	RECOMMENDATIONS ON VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION	Orientación
	PS/INF 11/2015	GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEX 15	Idéntico al Anexo 15 de las BPF europeas

Las BPFa (Buenas Prácticas de Fabricación Actuales, current Good Manufacturing Practice (cGMP) en inglés) de EE. UU. están recogidas en el Código de Regulaciones Federales (Code of Federal Regulations) 21 CFR, parte 210 (medicamentos), y 21 CFR, parte 211 (principios activos), por lo que son legalmente vinculantes para los fabricantes y los importadores. Las BPFa se someten a una revisión anual (de ahí que sean actuales).

Del mismo modo, en Europa también hay dos Guías de BPF de la UE. La parte I está dirigida a los fabricantes de medicamentos y la parte 2 a los fabricantes de principios activos.

La parte I de la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de la Unión Europea comprende 9 capítulos en los que se formulan los requisitos básicos para el control de calidad en el proceso de desarrollo y fabricación, así como en lo referente al personal, los locales y equipamiento y a los controles de calidad. Otra exigencia fundamental de las dos Guías de BPF es la realización continua de controles de estabilidad de los principios activos y de los medicamentos acabados. Estos controles de estabilidad pueden llevarse a cabo en cámaras climáticas de la empresa BINDER GmbH.

*"...Los requisitos básicos de las BPF son los siguientes: (i) todos los procesos de fabricación se definen claramente, se revisan sistemáticamente en función de la experiencia adquirida y son capaces de producir de forma uniforme medicamentos de la calidad requerida [...] (ii) se validan los pasos críticos de los procesos de fabricación y los cambios significativos de los procesos".*

## Validación

La validación sirve como método de control de calidad y es un componente importante de las BPF. La definición según la Unión Europea se puede encontrar en las Guías de BPF de la UE:

*"Obtención de pruebas, con arreglo a las Buenas Prácticas de Fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce en realidad el resultado previsto (véase también calificación)".* Guía de Buenas Prácticas de Fabricación, parte I

La FDA definió anteriormente la validación como:

*"Programa documentado que proporciona un elevado grado de garantía de que un proceso, método o sistema específico reproducirá homogéneamente un resultado que cumple con el criterio de aceptación preestablecido".*

El punto de vista actual de la FDA exige que los fabricantes tengan un profundo conocimiento del proceso: *"Process validation: The collection and evaluation of data, from the process design stage through commercial production, which establishes scientific evidence that a process is capable of consistently delivering quality products".*

Validación de procesos: la recopilación y evaluación de datos desde el diseño del proceso hasta la producción comercial, la cual establece evidencia científica de que un proceso es capaz de producir constantemente un producto de calidad.

Las definiciones tienen como finalidad que el fabricante farmacéutico domine todos los procesos relevantes para la calidad de una forma completa, conozca sus riesgos y se afane por mantener su estado (validado) en vigor. Las BPF exigen que se lleve a cabo una validación, pero en ningún caso indican en detalle cómo y qué hay que validar.

El Anexo 15 sirve de ayuda para la validación: calificación y validación con definiciones y aclaraciones fundamentales sobre el proceso y los tipos de validación. Además, también es necesaria una evaluación de riesgos para establecer el ámbito y el alcance de la validación. Encontrará más detalles sobre la evaluación de riesgos en el Anexo 20: buscar la gestión de riesgos para la calidad y su contenido se corresponde con la ICH Q9 Guideline Quality risk management.

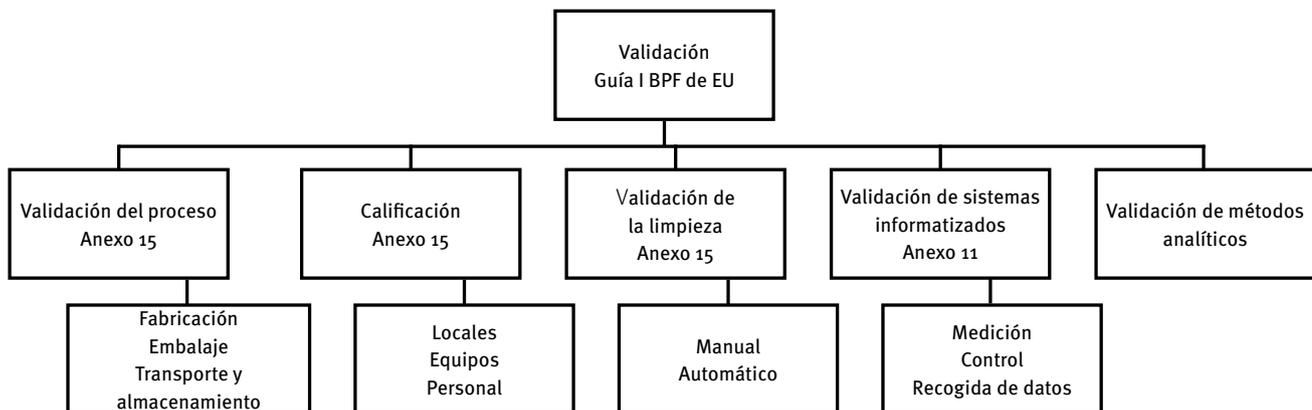


Imagen 2: vista general de las actividades de validación

Desde el punto de vista de las actividades de validación se deduce que, el concepto de validación, por un lado, se utiliza como término genérico y, por otro lado, describe otras actividades de validación permanentes como, por ejemplo, la validación de procesos o la validación de sistemas informatizados. Para referirse a los locales, al equipamiento y al personal, se utiliza exclusivamente el término calificación. Aunque no existe ninguna normativa lingüística unificada en las BPF de la UE, con el paso de los años se ha establecido que "calificación" se emplea para todos aquellos que es físico y, validación, para los desarrollos, métodos y procesos. La forma de proceder en el caso de la validación y de la calificación es similar.

Antes de proceder con cualquier actividad de validación, hay que elaborar el Plan Maestro de Validación o PMV (en inglés, Validation Master Plan). En este documento principal se incluyen los datos de la empresa, se describe el proyecto de validación y se designa a las personas responsables. Además, también se recoge la política de validación y los procedimientos generales implicados en la validación. Con el fin de documentar todas las actividades de validación conforme a las BPF, el Plan Maestro de Validación incluye los protocolos y los informes de validación correspondientes. El transcurso temporal también queda reflejado en el Plan de validación. Se permite hacer referencias a documentos que ya existan, como normas y documentación de BPF.

## Tipos de validación

Siempre que sea posible, debería llevarse a cabo una validación prospectiva, es decir, antes de que comience la propia producción. La validación prospectiva se refiere a las instalaciones y procesos existentes, por lo que se consideran los datos de procesos físicos y analíticos de los lotes ya fabricados. Se habla de una validación concurrente cuando, en el momento de comenzar la producción, ya se ha finalizado la validación completa.

## Calificación

La definición de calificación coincide con la de validación:

*"Operación por la que se comprueba que un equipo funciona correctamente y produce realmente los resultados previstos. En ocasiones, el término validación se amplía para incluir el concepto de calificación."* Guía de Buenas Prácticas de Fabricación, parte I

O, también:

*"Operación por la que se comprueba que un equipo funciona correctamente y produce realmente los resultados previstos. La calificación es parte de la validación, pero las etapas de calificación por separado no suponen ninguna validación de procesos."* Guía de Buenas Prácticas de Fabricación, parte I

En el Anexo 15 se especifica qué hay que calificar y cómo están relacionadas la calificación y la validación.

*"Los equipos, las instalaciones, los servicios y los sistemas utilizados para la validación del proceso deben estar calificados. Los métodos analíticos estarán validados para su uso previsto. El personal implicado en la validación debe estar debidamente formado"*.

Anexo 15 de la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de la UE

### La calificación es un proceso que se divide en cuatro etapas:

- **Calificación del diseño (en inglés Design Qualification, DQ)**  
La verificación documentada de que el diseño propuesto para las instalaciones, los sistemas y los equipos es adecuado para la finalidad prevista.
- **Calificación de la instalación (en inglés Installation Qualification, IQ)**  
La verificación documentada de que las instalaciones, los sistemas y los equipos, tal y como se han instalado o modificado, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante.
- **Calificación del funcionamiento (en inglés Operational Qualification, OQ)**  
La verificación documentada de que las instalaciones, los sistemas y los equipos, tal y como se han instalado o modificado, funcionan de la manera deseada en todos los rangos de funcionamiento previstos.
- **Calificación de la ejecución del proceso (en inglés Performance Qualification, PQ)**  
La verificación documentada de que los sistemas y los equipos, pueden funcionar de forma efectiva y reproducible de acuerdo al método de proceso aprobado y a las especificaciones del producto.



Cámara de ensayos climáticos KBF 1020

En el siguiente esquema se explica el proceso de la calificación y la forma en la que cada uno de los elementos de la misma está relacionado con el resto.

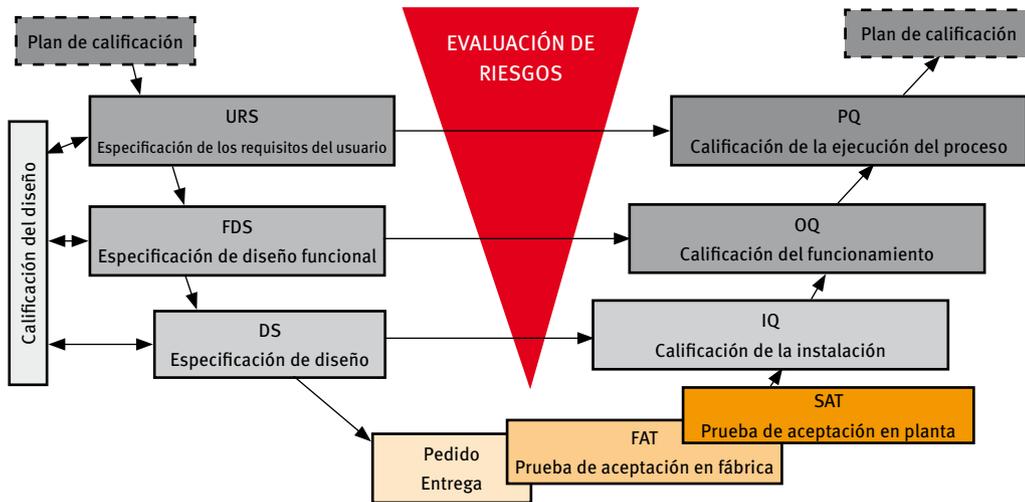
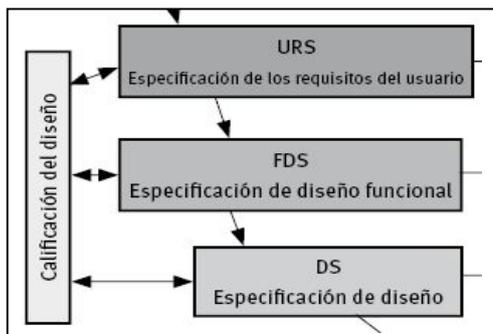


Imagen 3: proceso de calificación

Por encima de todas las actividades de calificación se encuentra el plan de calificación. En este, a diferencia del plan de validación, se describen detalladamente las medidas de calificación que se van a llevar a cabo. Se definen las personas responsables, así como los ensayos a realizar y, junto con la evaluación de riesgos, se incluyen los criterios de aceptación, es decir, los parámetros a verificar, las características críticas para la calidad y las situaciones operativas. Por parte de las autoridades y de las BPF no se ha establecido ninguna normativa que indique el alcance de la calificación. Cada una de las etapas de la calificación debe ser autorizada antes de iniciarse y terminará con la recapitulación, por escrito, de los resultados de la calificación en los informes correspondientes. Es habitual agrupar, en un mismo documento, el plan y el informe de calificación.

## Etapas de la calificación

En la fase de la **Calificación de diseño (DQ)** se elabora el pliego de condiciones y especificaciones. La DQ está compuesta, a su vez, por la Especificación de los requisitos del usuario (URS por User Requirement Specification), la Especificación de diseño funcional (FDS por Functional Design Specification) y la Especificación de diseño (DS por Design Specification).



DQ en detalle: la URS o el pliego de condiciones del usuario describe los requisitos que debe cumplir el equipo o la instalación. El pliego de condiciones del usuario ha de ser elaborado por el contratante y también tendrá en cuenta las exigencias de las BPF. El pliego de condiciones del usuario (URS) es la base para la calificación de la ejecución del proceso. En la siguiente etapa, tomando como base la URS, se elabora el pliego de especificaciones (Functional Design Specification). En este se especifican las funciones técnicas con las que se cumplirán las exigencias del usuario. Sirve como base para la elección de proveedores. La FDS se verifica a través de la calificación del funcionamiento. En la siguiente etapa, se crea la especificación de diseño (especificación del proyecto) en base al pliego de especificaciones.

Esta incluye los datos detallados sobre el equipo o la instalación a adquirir, incluyendo todas las modificaciones, accesorios y documentación necesaria. La prueba de que se ha cumplido con la especificación de diseño es la calificación de la instalación. En el caso de ciertos equipos complejos como, p. ej., incubadoras o cámaras climáticas para controles de estabilidad, la especificación del proyecto se puede integrar en el pliego de especificaciones. La calificación del diseño es el elemento más importante de la calificación ya que, en esta, además de las especificaciones, también se elaboran los planes, los protocolos y los informes de calificación para la IQ, OQ y PQ. La DQ finaliza con el pedido del sistema/equipo.



La **Prueba de aceptación en fábrica (FAT)** por Factory Acceptance Test) es llevada a cabo por el fabricante, que entrega la prueba documental de que el equipo o el sistema ha sido fabricado y funciona conforme a sus especificaciones. Una vez efectuada la FAT con éxito, el equipo o sistema queda entregado al cliente por parte del fabricante, recibiendo así la liberación de entrega. Tras llevar a

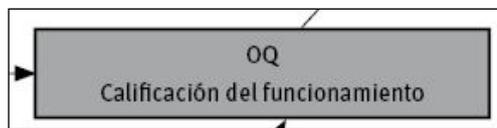
cabo la entrega correctamente, por lo general se realiza una Prueba de aceptación en planta (SAT por Site Acceptance Test) en las instalaciones del cliente, en la que se debe volver a demostrar que el equipo funciona conforme a las especificaciones. Se recomienda encarecidamente que, tanto la FAT como la SAT, se lleven a cabo, sobre todo, en sistemas complejos. En el caso de contar con un equipamiento estándar, p. ej., unacámara de ensayos climáticos o una incubadora, se puede prescindir de la FAT y realizar la SAT en combinación con la calificación de la instalación.



La **calificación de la instalación (IQ)** es la prueba documental de que el equipo o el sistema ha sido entregado sin daños, íntegro y conforme a la documentación previamente especificada. Tras realizar una inspección visual, el equipo o, en su caso, el sistema, será instalado conforme a las indicaciones del fabricante. Los usuarios serán debidamente instruidos sobre el manejo del mismo. Durante

la calificación de la instalación se calibrarán y se ajustarán los sensores, en caso de que esto no se haya realizado con éxito durante la prueba de aceptación en planta.

Todas las actividades realizadas serán documentadas en un informe, cuya liberación será la condición previa a cumplir para la posterior calificación del funcionamiento.

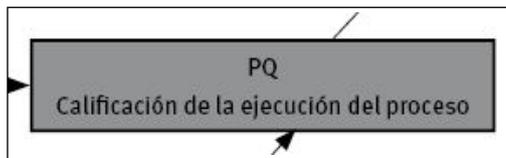


La **calificación del funcionamiento (OQ)** supone la prueba documental de que el sistema o equipo funciona correctamente conforme a las especificaciones. Por ejemplo, en el caso de una cámara de ensayos climáticos se introducen unos valores de consigna determinados para la temperatura y la humedad relativa

del aire y se documentan los valores reales alcanzados. Además, en caso de que se haya especificado previamente en el plan de calificación, es posible verificar la distribución de la temperatura, el accionamiento de la alarma de temperatura, así como el tiempo de recuperación tras el cierre de la puerta. Suele llevarse a cabo en vacío.

En esta etapa de la calificación tienen que estar presentes los Procedimientos de Trabajo Normalizado (SOP, del inglés Standard Operating Procedures) para los usuarios, los planes de mantenimiento y los libros de registro. Además, también se determinan los plazos y las modificaciones en las que se deberá llevar a cabo una recalificación del sistema.

La calificación del funcionamiento se dará por concluida cuando los responsables presenten la liberación del informe de calificación. Por lo general, la calificación del funcionamiento se lleva a cabo justo a continuación de la calificación de la instalación.



Como última actividad de calificación, se realiza la **Calificación de la ejecución del proceso (PQ)**. Esta supone la prueba documentada de que el equipo, en estado de carga y bajo las condiciones de operación, es capaz de conseguir los resultados esperados de una manera reproducible. En el caso de los controles de estabilidad, resulta de sumo interés la distribución de la temperatura en distintos

estados de carga. En función de la evaluación de riesgos, puede existir otra parte de la calificación de la ejecución del proceso, las conocidas como condiciones en el "Peor caso" (en inglés, Worst Case). Estas condiciones de funcionamiento, diferentes a las condiciones ideales, pueden mostrar en qué medida se ve afectada la calidad del producto.

En este caso, también se necesita una documentación por escrito. El equipo/sistema se considerará como calificado en el momento en el que las personas responsables liberen el informe final.

Por regla general, durante la calificación se procederá siguiendo el principio de "todo lo que sea necesario, con lo mínimo posible" con el fin de ahorrar y no consumir demasiados recursos. Con el objetivo de reducir al mínimo el esfuerzo a la hora de elaborar la documentación de calificación, existe la posibilidad de recurrir a documentos que ya estén elaborados.

En el caso de equipos estándar, como, por ejemplo, las cámaras de ensayos climáticos, se puede incluir documentación estandarizada de calificación del fabricante en la documentación propia de la empresa. Para equipos que se emplean en entornos regulados, BINDER GmbH ofrece una documentación de calificación para elaborar la IQ, la OQ y la PQ, que se adapta a las necesidades del cliente. En estos documentos se describe la manera de proceder y se incluyen listas de control y los resúmenes concluyentes.

## Validación de sistemas informatizados

En la industria farmacéutica se emplean, como estándar, sistemas informatizados para la recopilación electrónica de datos, la medición y el control del estándar. El Anexo 11 de la Guía de BPF de la Unión Europea exige, explícitamente, que el software debe estar validado y que la infraestructura de TI debe estar calificada, siempre que el procesamiento de información intervenga en las etapas relevantes de calificación.

En EE. UU., esta exigencia está estipulada en el CFR título 21 parte 820. Además, en la parte 11, se regula el tratamiento de la firma electrónica. Del mismo modo que en el Anexo 11, existe un soporte de la FDA para la industria y los empleados de la FDA, en el que se describe la transferencia. Por ejemplo, las cámaras de ensayos climáticos de BINDER GmbH, empleadas para los controles de estabilidad en el proceso de control de calidad, pueden estar conectadas a un software indicado para la recopilación de datos y el control del equipo.

El modo de proceder para validar/calificar el sistema informático es el mismo que para calificar los equipos o las instalaciones.

## Sistema validado

La realización con éxito de la calificación, la validación de sistemas informatizados, así como de la validación de la limpieza y de los métodos analíticos es la base para poder validar el proceso de fabricación (íntegro), del que forma parte el sistema/equipo, como un todo. La validación no es una acción única: se trata de mantener el estado de validación.

## Tendencias

Una novedad en las Guías de BPF en Europa y EE. UU. es la exigencia de mantener un estado de validación continuado, en lugar de implementar una revalidación de manera regular, lo que se conoce en inglés como Ongoing Process Verification. Este nuevo enfoque permite aplicar la consideración del ciclo de vida del proceso de fabricación al de la validación del proceso, es decir, una consideración global sobre todas las fases, desde la planificación hasta la desclasificación.

De esta forma se pone de manifiesto la tendencia de que, desde el lado de las autoridades, se da menos valor a la aplicación obstinada de formalismos, prefiriendo mucho más la aplicación de principios científicos. En la calificación de equipos, esto se traduce como la repetición de ensayos relevantes para la calidad, planificados y lógicos, con el fin de que el equipo o sistema mantengan un estado de calificación.

## Conclusión final

El usuario en espacios regulados no se libra de la validación de procesos críticos para la calidad. Para poder satisfacer la exigencia de la validación, será necesario hacer un determinado esfuerzo que variará en función de la complejidad del objeto a validar. Esto generará unos costes y consumirá recursos en la empresa. Sin embargo, la norma de tener que planear un proceso con documentación, evaluarlo y verificarlo de manera continua también trae consigo ventajas: la precisión a la hora de realizar la planificación y evaluar los costes puede suponer un ahorro en los costes, que evitará "sorpresas" más adelante en el funcionamiento. Mantener una calidad constante del producto permite librarse de tener que llevar a cabo costosas campañas de retirada de productos y mejoran la satisfacción de los clientes.

## Anexo

### Fuentes:

WHO, Annex 2 WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles  
 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: Guía de Buenas Prácticas de Fabricación parte I y II  
 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: Anexo 11 sobre la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de la Unión Europea, Sistemas informatizados  
 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: versión definitiva del Anexo 15 de la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de la UE: Calificación y validación

Aide mémoire 07121105 Inspección de calificación y validación en la fabricación farmacéutica y los controles de calidad  
 Autoridad Central Federal para la protección de la salud en relación con los medicamentos y productos sanitarios (ZLG)  
 ICH, Q1A, Stability Testing of New Drug Substances and Products  
 ICH, Q7A Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients  
 ICH, Q8A Pharmaceutical Development  
 ICH, Q9A Quality Risk Management  
 ICH, Q10A Pharmaceutical Quality System

FDA, Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices  
 General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff  
 FDA, General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff  
 PIC/S: GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEX 15 \*

PIC/S, PI 006-3:RECOMMENDATIONS ON VALIDATION MASTER PLAN INSTALLATION AND OPERATIONAL QUALIFICATION NON-STERILE  
 PROCESS VALIDATION CLEANING VALIDATION

### Autor:

Patrick Katz, director de formación de BINDER GmbH

### Descripción de la empresa:

Acerca de BINDER GmbH:

BINDER es el mayor especialista del mundo en cámaras de simulación para laboratorios científicos e industriales. Con sus soluciones tecnológicas, la empresa contribuye sustancialmente a una mejora permanente de la salud y la seguridad de la humanidad. La gama de productos es apta tanto para aplicaciones rutinarias como para tareas específicas de investigación y desarrollo, producción y control de calidad. BINDER cuenta actualmente con unos 400 empleados en todo el mundo y una cuota de exportación del 80 %. En 2015 alcanzó un volumen de ventas de 60 millones de euros.

### Contacto:

BINDER GmbH  
 Im Mittleren Ösch 5  
 78532 Tuttlingen  
 Tel: +49(0)74 62-20 05-0  
 info@binder-world.com  
 www.binder-word.com