

PRÁCTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN: DIRECTRICES SOBRE LA VALIDACIÓN DE LOS PROCESOS DE FABRICACIÓN

Introducción

Las presentes directrices no constituyen requisitos adicionales en el sector de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). La finalidad que se persigue en el presente anexo es explicar y promover el concepto de validación, y ayudar a establecer prioridades y seleccionar métodos cuando se prepara un programa de validación. En vista de que la guía de la OMS sobre las PAF (1) es aplicable fundamentalmente a la fabricación de formas farmacéuticas, este texto también se refiere a la producción de dichas formas acabadas. No obstante, los principios generales de la validación del proceso aquí enunciados se refieren principalmente a la fabricación de principios activos. Si bien se hace hincapié en los procesos de producción, muchas recomendaciones también son valederas para las operaciones de apoyo, tales como la limpieza. No se aborda aquí la validación analítica¹. Se ofrece más orientación sobre este tema en «Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos» (2).

La guía sobre PAF para los productos farmacéuticos (sección 5) (referencia 1, p. 28) requiere la validación de los procesos críticos, así como de los cambios en el proceso de fabricación que puedan influir en la calidad del producto. La experiencia enseña que son pocos los procesos de fabricación carentes de pasos «críticos» que puedan determinar variaciones en la calidad del producto final. Por consiguiente, un fabricante juicioso normalmente validará todos los procesos de producción y las actividades de apoyo, entre ellas las operaciones de limpieza. En este contexto, se entiende por «proceso crítico» un proceso, operación o paso que exige prestar especial atención, por ej., la esterilización, pues el efecto sobre la calidad del producto es crucial. Cabe señalar que ciertas guías de PAF, por ejemplo, la de la Comunidad Europea (3), no distinguen entre los procesos que son críticos y los que no lo son, desde el punto de vista de la validación.

Glosario

¹ La validación analítica pretende demostrar que los métodos analíticos arrojan resultados que permiten una evaluación objetiva de la calidad del producto farmacéutico, de conformidad con las especificaciones. La persona que tiene a su cargo el laboratorio de control de la calidad debe procurar que los métodos de prueba sean validados. Los dispositivos analíticos usados para estas pruebas deben someterse a la cualificación, y los instrumentos de medición utilizados para la cualificación deberán calibrarse. Es preciso validar cada nuevo procedimiento de prueba

Las definiciones que se dan a continuación corresponden a los términos empleados en estas directrices, los cuales pueden tener un significado diferente en otros contextos.

calibración

Realización de pruebas y pruebas repetidas para tener la seguridad de que el equipo de medición (por ej., de temperatura, peso, pH) .empleado en un proceso de fabricación o procedimiento analítico (en la producción o el control de la calidad) proporcione mediciones que sean correctas dentro de los límites establecidos.

certificación

Examen final y aprobación formal de una validación o revalidación, seguidos de la aprobación de un proceso de aplicación corriente.

Cualificación de las instalaciones

Realización de pruebas para tener la seguridad de que las instalaciones (como maquinaria, instrumentos de medición, servicios generales, zonas de fabricación) utilizadas en un proceso de fabricación se han, seleccionado adecuadamente e instalado correctamente, y funcionan en conformidad con las especificaciones establecidas.

Cualificación de las operaciones

Verificación documentada de que el sistema o sub sistema funciona según lo previsto en todos los intervalos de operación previstos.

Cualificación del equipo

Consiste en planificar, efectuar y registrar los resultados de las pruebas con el equipo para demostrar que éste funcionará según se pretende. Los instrumentos y sistemas de medición tendrán que calibrarse.

informe de validación

Documento en que se reúnen los registros, resultados y evaluación de un programa de validación finalizado. Puede también contener propuestas de mejora de los procesos o el equipo.

proceso de fabricación¹

Es la transformación de las materias primas en productos acabados (sustancias, medicamentos y formas farmacéuticas) por intermedio de una operación única o una secuencia de operaciones en que intervienen las instalaciones, el personal, la documentación y el medio ambiente.

¹ Para los fines del presente anexo; «proceso de fabricación se emplea como sinónimo de «proceso de producción»

protocolo (o plan) de validación

Documento en el que se describen las actividades que se realizarán en una validación, incluidos los Criterios de aceptación para la aprobación de un proceso de fabricación o parte del mismo -de aplicación corriente.

pruebas de situación extrema / el peor de los casos

Condición o conjunto de condiciones que abarcan los límites y circunstancias superiores e inferiores del procesado, dentro de los procedimientos de operación ordinarios, que plantean la máxima posibilidad de que fallen el proceso o el producto, si se comparan con las condiciones ideales.

Revalidación

Validación repetido de un proceso aprobado (o una parte del mismo) para comprobar que siga cumpliendo con los requisitos establecidos.

Validación

Es el acopio y evaluación de datos, que comienza en la etapa de desarrollo del proceso y continúa a lo largo de la fase de producción, para comprobar que los procesos de fabricación con inclusión del equipo, edificios, personal y materiales -son capaces de alcanzar los resultados que se pretende, de una manera uniforme y continua. La validación es la presentación de pruebas documentales de que un sistema cumple lo previsto. También existen otras definiciones, por ejemplo, la que se incluye en las directrices sobre PAF para los productos farmacéuticos (referencia 1, p. 19, «comprobación»).

Aspectos generales

La validación es parte integral de la garantía de la calidad, pero el empleo de este término en relación con la fabricación a menudo ocasiona dificultades. Tal como se definió en párrafos anteriores, supone el estudio sistemático de sistemas, instalaciones y procesos con la finalidad de determinar si desempeñan de manera apropiada y uniforme las funciones a las que están destinados, de acuerdo con lo especificado. De este modo, se dice que una operación está validada cuando se ha demostrado que ofrece un alto grado de garantía de que con ella se producirán lotes uniformes que satisfagan las especificaciones del caso y que, por consiguiente, ha sido objeto de aprobación formal.

A diferencia de muchos otros requisitos de las PAF, la validación en sí misma no mejora los procesos. Se limita a confirmar (o no, según el caso) que el proceso se ha desarrollado apropiadamente y está bajo control. En condiciones ideales, toda actividad de desarrollo tecnológico en sus últimas etapas debe finalizar con una fase de validación¹. Esto incluye, en particular, la fabricación de productos de

¹ Cabe señalar que en algunos países los datos sobre la validación del proceso exigen en la etapa previa al registro (al presentar o solicitar autorizaciones de comercialización)

investigación y la ampliación de los procesos pasando de una planta piloto a una unidad de producción. En este caso, las PAF como prácticas de fabricación quizá sólo tengan que ver con la revalidación, por ejemplo, cuando los procesos pasan del desarrollo a la producción, después de introducir modificaciones (en las materias primas, el equipo, etc.) o cuando se practica la revalidación periódica.

Con todo, no se puede dar por sentado que todos los procesos en la industria farmacéutica de todo el mundo se han validado correctamente en la etapa de desarrollo. Por consiguiente, la validación se aborda aquí en un contexto más amplio como una actividad que comienza en la etapa de desarrollo y continúa hasta la etapa de producción a escala completa. En realidad, es durante el desarrollo cuando se identifican procesos, pasos u operaciones unitarias de importancia crucial.

Una práctica adecuada de validación requiere la colaboración estrecha de varios departamentos, como son los que se ocupan del desarrollo, la producción, la ingeniería, la garantía de la calidad y el control de la calidad. Esto cobra la mayor importancia cuando los procesos pasan a la producción corriente a escala completa después del desarrollo farmacéutico y las operaciones en una planta piloto. Con miras a facilitar la validación ulterior y su evaluación en el curso de las auditorías de calidad o las inspecciones reglamentarias, se recomienda mantener en un archivo aparte («documento de transferencia de tecnología») toda la documentación que refleje esas transiciones.

La validación adecuada puede ser beneficiosa para el fabricante en muchos aspectos:

- Permite conocer más a fondo los procesos, disminuye los riesgos de que se produzcan problemas en éstos y, por lo tanto, garantiza que el proceso se realice sin contratiempos.
- Disminuye los riesgos de costos por defectos.
- Disminuye los riesgos de falta de cumplimiento de los reglamentos.
- Un proceso cabalmente validado puede requerir menos control durante el proceso y menos pruebas del producto final.

1. Tipos de validación del proceso

En función del momento en que se efectúa en relación con la producción, la validación puede ser prospectiva, coincidente, retrospectiva o repetida (revalidación).

La validación prospectiva se efectúa durante la etapa de desarrollo mediante un análisis de riesgos del proceso de producción, que se descompone en pasos individuales; éstos se evalúan entonces a la luz de la experiencia para determinar si podrían conducir a situaciones críticas. Siempre que es posible se identifican las

situaciones críticas, se evalúa el riesgo, se investigan las causas posibles y se determina la probabilidad de que sucedan y su magnitud, se trazan los planes del ensayo y se fijan las prioridades. A continuación se efectúan y se evalúan los ensayos, y se hace una valoración general. Si los resultados son aceptables al final, el proceso es satisfactorio. Los procesos insatisfactorios se tienen que modificar y mejorar hasta que una nueva validación demuestre su carácter satisfactorio. Esta forma de validación es esencial para limitar el riesgo de errores que se producen a escala de producción, por ejemplo, en la preparación de productos inyectables.

La validación coincidente se lleva a cabo durante la producción normal. Este método sólo es eficaz si en la etapa de desarrollo se han entendido apropiadamente los aspectos fundamentales del proceso. Los primeros tres lotes de escala de producción se deben vigilar del modo más completo más que sea posible¹. La evaluación de los resultados de esa vigilancia determina el carácter y las especificaciones de las pruebas subsiguientes durante el proceso y finales.

Durante un periodo apropiado de la vida del producto se debe efectuar la validación coincidente combinada con un análisis de tendencias que incluya la estabilidad.

La validación retrospectiva supone el examen de la experiencia relativa a la producción, partiendo del supuesto de que la composición, los procedimientos y el equipo no han cambiado; a continuación se evalúan esa experiencia y los resultados de las pruebas en el curso del proceso y de control final. Se analizan las dificultades y los fallos de la producción registrados a fin de determinar los límites de los parámetros del proceso. Se puede llevar a cabo un análisis de tendencias para determinar el grado en que los parámetros del proceso se hallan dentro del intervalo admisible.

Evidentemente, la validación retrospectiva no es una medida de garantía de la calidad por sí misma, de manera que nunca debe aplicarse a procesos o productos nuevos. Se puede considerar únicamente en circunstancias especiales, por ejemplo, cuando en una empresa se introducen por vez primera los requisitos de validación. En ese caso, la validación retrospectiva puede ser útil para establecer las prioridades del programa de validación. Si la validación retrospectiva arroja resultados positivos, ello indica que el proceso no necesita atención inmediata y puede validarse de conformidad con el calendario normal. En el caso de los comprimidos que se han reparado en celdas individuales sensibles a la presión, y con equipo cualificado, la validación retrospectiva es la prueba más completa del proceso global de fabricación de esta forma farmacéutica. Por el contrario, no debe aplicarse en la fabricación de productos estériles.

¹ En ocasiones se denomina "validación prospectiva" a esta vigilancia cuidadosa de los primeros tres lotes de producción.

La revalidación se necesita para tener la seguridad de que los cambios, en el proceso o en el ambiente en que transcurre éste, sean o no intencionales, no perjudican las características del proceso ni localidad del producto.

La revalidación se puede dividir en dos categorías generales:

- La revalidación después de cualquier cambio que repercuta en localidad del producto.
- La revalidación periódica que se efectúa a intervalos programados.

Revalidación después de un cambio. La revalidación se debe efectuar al introducir cualquier cambio que influya en un proceso de fabricación o un proceso corriente que repercuta en las características establecidas de rendimiento del producto. Entre esos cambios pueden mencionarse los relativos a materias primas, material de envasado, procesos de fabricación, equipo, controles durante el proceso, áreas de fabricación o sistemas de apoyo (agua, vapor, etc.) Cada cambio de este tipo que se solicite deberá ser examinado por un grupo de validación cualificado, el cual decidirá si el cambio es suficientemente significativo para justificar la revalidación y, de ser así, en qué grado.

La revalidación efectuada después de un cambio puede basarse en el rendimiento de las mismas pruebas y actividades que se examinaron durante la validación original, incluidas las pruebas sobre subprocesos y el equipo utilizado. Entre los cambios característicos que exigen revalidación se hallan los siguientes:

- Cambios en la materia prima. Los cambios en las propiedades físicas, tales como densidad, viscosidad, distribución del tamaño de las partículas, y tipo y modificación de los cristales de los principios activos o los excipientes pueden afectar las propiedades mecánicas del material; como consecuencia, pueden afectar negativamente al proceso o al producto.
- Los cambios en el material de envasado, por ejemplo, sustituir plásticos por vidrio, pueden exigir modificaciones del procedimiento de envasado y, por lo tanto, afectar a la estabilidad del producto.
- Los cambios en el proceso, por ejemplo, en el tiempo de mezclado, la temperatura de secado y el régimen de enfriamiento, pueden afectar a los pasos subsiguientes del proceso ya la calidad del producto.
- Los cambios en el equipo, en especial de los instrumentos de medición, pueden influir tanto en el proceso como en el producto; el proceso se puede ver afectado por los trabajos de reparación y mantenimiento, como la sustitución de componentes importantes del equipo.
- Los cambios en el sector de producción y el sistema de apoyo, por ejemplo, la reconfiguración de los sectores de fabricación o los sistemas de apoyo, pueden ocasionar cambios en el proceso. La reparación y el mantenimiento de los sistemas de apoyo, como el de ventilación, pueden cambiar las condiciones

ambientales y, como consecuencia, será necesaria la revalidación / recualificación, principalmente en la fabricación de productos estériles.

➤ Cambios y desviaciones inesperados que se pueden observar durante la autoinspección o auditoria o durante el análisis continuo de tendencias de los datos del proceso.

Revalidación periódica. Es bien sabido que los procesos pueden experimentar cambios graduales, incluso si operarios experimentados trabajan correctamente aplicando los métodos establecidos. De manera análoga, el desgaste del equipo puede también causar cambios graduales. Por consiguiente, es aconsejable realizar la revalidación a intervalos programados, incluso sin introducir cambios deliberados.

La decisión de implantar la revalidación periódica debe basarse esencialmente en un examen de datos históricos, esto es, datos producidos durante las pruebas del proceso de fabricación y del producto acabado efectuadas después de la validación más reciente, con objeto de verificar si el proceso está bien controlado. Al examinar esos datos históricos se debe evaluar cualquier tendencia observada en los datos compilados.

En ciertos procesos, tales como la esterilización, se requieren pruebas del proceso suplementarias para complementar los datos históricos. La validación original revelará el grado de pruebas que se necesitan.

Además; en el momento de una revalidación programada se deben comprobar los siguientes puntos:

- ¿Se ha producido algún cambio en la fórmula maestra y los métodos, el tamaño del lote, etc. ? En caso afirmativo, ¿se han evaluado sus efectos sobre el producto? .
- ¿Se han llevado a cabo las calibraciones de acuerdo con el programa y el calendario establecidos?
- ¿Se ha llevado a cabo el mantenimiento preventivo de acuerdo con el programa y el calendario establecidos?
- ¿Se han actualizado debidamente los procedimientos de fabricación corrientes?
- ¿Se han aplicado los procedimientos de fabricación corrientes?
- ¿Se han llevado a cabo los programas de limpieza e higiene?
- ¿Se ha producido algún cambio en los métodos de control analítico?

2. Requisitos previos para la validación del proceso

Antes de que se pueda iniciar la validación del proceso se tienen que cualificar el equipo de fabricación y los instrumentos de control, así como la formulación. La

formulación de un producto farmacéutico se debe estudiar en detalle y cualificar en la etapa de desarrollo, es decir, antes de presentar la solicitud de autorización de la comercialización. Esto entraña estudios previos a la formulación, estudios sobre la compatibilidad de los principios activos y excipientes, pruebas del producto medicamentoso acabado y el material de envasado, estudios de estabilidad, etc.

Se tienen que validar también otros aspectos de la fabricación, como son los servicios de importancia crítica (agua, aire, nitrógeno, suministro de corriente eléctrica, etc.) y las operaciones de apoyo, como la limpieza del equipo y la higiene de los locales. La capacitación apropiada y la motivación del personal son requisitos previos para una validación satisfactoria.

3. Métodos

Existen dos métodos básicos para la validación del proceso en sí mismo (aparte de la cualificación del equipo usado en la producción, la calibración de los instrumentos de control y de medida, la evaluación de los factores ambientales, etc.), que son el método experimental y el método basado en el análisis de datos históricos.

El método experimental, aplicable en la validación prospectiva y en la coincidente, puede incluir lo siguiente:

- Pruebas amplias del producto.
- Ensayos de simulación del proceso.
- Pruebas de situación extrema / el peor de los casos.
- Controles de los parámetros (principalmente físicos) del proceso.

Una de las formas más prácticas de validación del proceso, principalmente para productos que no son estériles, es la prueba final del producto con mayor amplitud de la que se requiere en el control de la calidad ordinario. Puede exigir un muestreo extenso, muy superior al que se exige en el control de la calidad ordinario y en las pruebas correspondientes a las especificaciones normales del control de la calidad, ya menudo tan sólo con respecto a determinados parámetros. Así, por ejemplo, se pueden pesar varios centenares de comprimidos por lote para determinar la uniformidad de la dosis unitaria. Posteriormente, los resultados se tratan por medios estadísticos para verificar la «normalidad» de la distribución y para determinar la desviación estándar en relación con el peso medio. También se calculan los límites de confianza para cada resultado y en relación con la homogeneidad del lote. Si los límites de confianza se hallan claramente dentro de las especificaciones de la farmacopea, se obtiene una gran seguridad de que las muestras obtenidas al azar cumplirán los requisitos reglamentarios

De manera, análoga; se pueden realizar muestras y pruebas extensas con respecto a cualquier requisito de calidad. Además, las etapas intermedias se pueden validar de la misma forma, por ejemplo, docenas de muestras se pueden someter a pruebas individuales para validar las etapas de mezclado o granulación en la producción de comprimidos de dosis bajas valiéndose de la prueba de uniformidad de contenido. En ocasiones, los productos (sean intermedios o definitivos) pueden someterse a prueba en relación con características que no son ordinarias. Por ejemplo, la materia en partículas que no es visible a simple vista en preparaciones parenterales se puede determinar mediante dispositivos electrónicos, o los comprimidos / cápsulas pueden someterse a pruebas para determinar el perfil de disolución, si dichas pruebas no se practican en cada lote.

Los ensayos de simulación del proceso se usan principalmente para validar el llenado aséptico de productos parenterales que no pueden esterilizarse en forma terminal. Para ello se llenan ampollas con el medio de cultivo en condiciones normales, lo cual va seguido de la incubación y el control del crecimiento microbiano. Anteriormente, se consideraba aceptable un nivel de contaminación inferior al 0,3%; sin embargo, el nivel actual no debe sobrepasar el 0,1%.

Los experimentos en condiciones extremas se llevan a cabo para determinar la solidez del proceso, "es decir, su capacidad de proceder sin contratiempos cuando los parámetros se acercan a los límites aceptables. El uso de intervalos de parámetros para la calidad de las materias primas en lotes experimentales puede servir para calcular el grado que el proceso seguirá estando en condiciones de dar por resultado un producto final que cumpla las especificaciones

Los parámetros físicos del proceso se vigilan en lotes de producción normales para obtener información suplementaria sobre el proceso y su fiabilidad. La instalación en un autoclave o esterilizador de calor seco de dispositivos sensibles a la temperatura suplementario además de las sondas que se usan habitualmente) permitirá estudiar a fondo la distribución del calor para varias cargas. Se recomienda efectuar mediciones de la penetración del calor para los productos inyectables de mayor viscosidad o cuyo volumen pasa de los 5 ml. Una prensa de comprimidos equipada con celdas sensibles a la presión será útil para reunir datos estadísticos sobre la uniformidad del llenado de la matriz y, por consiguiente, de la uniformidad de la masa.

En el método basado en el análisis de datos históricos, no se realizan experimentos en la validación retrospectiva, sino que todos los datos históricos relativos a varios lotes se combinan y se analizan en forma conjunta. Si la producción se está llevando a cabo sin contratiempos durante el periodo que precede a la validación los datos de la inspección durante el proceso y de las pruebas finales del producto se combinan y se elaboran estadísticamente. Los resultados, con inclusión de los resultados de los estudios de capacidad del

proceso, el análisis de tendencias, etc., indicarán si el proceso está bajo control o no.

La validación retrospectiva puede hacerse mediante gráficas de control de la calidad. Para este propósito se utilizan en total de 15 a 25 lotes o más, preferentemente procesados durante un periodo que no rebase los 12 meses, y se examinan en conjunto. (En este examen no se incluyen los lotes rechazados durante el control de la calidad ordinario, pues pertenecen a una «población» diferente, pero las investigaciones de los fallos se realizan por separado). Se elige un parámetro crítico de la calidad del producto final, por ejemplo, el valor de ensayo o actividad, la uniformidad de la dosis unitaria, el tiempo de desintegración o el grado de disolución. Los resultados analíticos de este parámetro correspondientes a los lotes que se examinan se obtienen de la documentación sobre la expedición de lotes anteriores y se combinan, mientras que los resultados de cada lote se tratan como subgrupos. Se calcula el promedio general («promedio del proceso») y los límites de control y con ellos se trazan gráficas, siguiendo las instrucciones que se dan en muchas publicaciones sobre gráficas de control.

El examen cuidadoso de las gráficas permitirá estimar la fiabilidad del proceso. Se puede considerar que el proceso es fiable si los datos representados se hallan dentro de los límites de control y la variabilidad de los resultados individuales es estable o tiende a disminuir. De lo contrario, se necesita una investigación y posiblemente introducir mejoras en el proceso.

Además, se analiza también la información sobre problemas relacionados con el producto. Si durante un tiempo considerable no se producen rechazos, quejas, devoluciones, reacciones adversas inexplicables, etc., se considera demostrada la fiabilidad del proceso. Es posible certificar que el proceso se validó retrospectivamente si los resultados del análisis estadístico son positivos y se comprueba de modo documental la ausencia de problemas graves. Con todo, cabe subrayar que este método no se puede aplicar a la fabricación de productos estériles.²

4. Organización

Existen varios métodos para organizar la validación, y uno de ellos es el establecimiento de un grupo de validación. Para tal efecto, la dirección nombra a

² Cabe señalar que las gráficas de control correspondientes a lotes anteriores se convierten en un potente instrumento para la gestión prospectiva de la calidad. Los datos correspondientes a los nuevos lotes se incorporan en las mismas gráficas y, por cada resultado que rebase los límites de control, se busca el motivo -es decir, un nuevo factor que afecté al proceso - y, cuando se localiza, se elimina. La aplicación uniforme de este método durante cierto tiempo permite mejorar considerablemente el proceso

una persona que se encargue de la validación (funcionario de validación), quien a su vez forma el grupo (equipo, comité). El grupo está encabezado por un jefe y representa a todos los departamentos de importancia, tales como desarrollo, producción ingeniería, garantía de la calidad y control. Los miembros del grupo se renovaran de vez en cuando para dar oportunidad a que otras personas aporten nuevas ideas y adquieran experiencia. El grupo de validación prepara un programa por el cual determina el campo de acción de su trabajo, sus prioridades, el calendario, los recursos que necesita, etc. El programa se somete a la consideración y aprobación de los departamentos y funciones correspondientes. El examen y la aprobación definitivos competen al funcionario de validación.

5. Alcance de un programa de validación del proceso

En el cuadro 1 se presenta una serie de sugerencias de las prioridades que puede incluir un programa de validación. En el caso de los procesos nuevos, se recomienda que los primeros lotes de producción a escala completa (por ej. tres lotes) no se liberen de la cuarentena después de la aprobación por el departamento de control de la calidad hasta que haya finalizado la validación, sus resultados se hayan presentado y examinado y el proceso haya sido aprobado (certificado).

Cuadro 1

Ejemplo de prioridades en un programa de validación del proceso

Tipo de proceso	Requisitos de validación
Nuevo	Cada proceso nuevo se debe validar antes de aprobarlo para la producción ordinaria
Existente Procesos ideados para esterilizar un producto	Hay que validar todos los procesos que afecten a la esterilidad y el ambiente de fabricación; lo más importante es la etapa de esterilización
Obtención de productos no estériles	Comprimidos y cápsulas de dosis bajas que contengan sustancias muy activas: validación del mezclado y la granulación en relación con la uniformidad del contenido Otros comprimidos y cápsulas: validación de la etapa de formación de los comprimidos y llenado de las cápsulas en relación con la uniformidad de la masa

6. Protocolo e informe de la validación.

A continuación se sugiere un esquema para el protocolo de validación y el informe correspondiente en relación con un proceso particular:

Parte 1. Finalidad (de la validación) y requisitos previos.

Parte 2. Presentación del proceso en su totalidad, incluidos los subprocesos, diagrama de flujo, pasos cruciales / riesgos

Parte 3. Protocolo de validación, aprobación

Parte 4. Cualificación de la instalación, esquemas

Parte 5. Protocolo / informe de cualificación

5.1 Subproceso

5.1.1 Finalidad

5.1.2 Métodos / procedimiento, lista de métodos de fabricación, POC y procedimientos por escrito, si corresponde

5.1.3 Procedimiento de muestreos y prueba, criterios de aceptación (descripción detallada de los procedimientos establecidos o referencia a éstos, como se describe en las farmacopeas)

5.1.4 Notificación

5.1.4.1 Calibración del equipo de prueba usado en el proceso de producción

5.1.4.2 Datos de prueba (en bruto)

5.1.4.3 Resultados (resumen)

5.1.5 Aprobación y procedimiento de recualificación

5.2 Subproceso 2 (igual que para el subproceso 1)

5.n Subproceso

Parte 6. Características del producto y datos de prueba de los lotes de validación

Parte 7. Evaluación, incluida la comparación con los criterios de aceptación y las recomendaciones (en especial, frecuencia de revalidación / recualificación)

Parte 8. Certificación (aprobación)

Parte 9. Si corresponde, preparación de una versión abreviada del informe de validación para uso externo, por ejemplo, por el organismo de reglamentación

El protocolo y el informe de validación pueden incluir además copias del informe de estabilidad del producto o un resumen de éste, documentación de la validación sobre limpieza y métodos analíticos.

Referencias

1. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. En: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32° informe. Ginebra. Organización Mundial de la Salud, 1992:15-83 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).

2. Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos. En: comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32' informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:121-125 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).

3. Good manufacturing practice for medicina/ products in the European Community. Bruselas, Comisión de las Comunidades Europeas, 1992.

Bibliografía

General

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

General principles of validation. Rockville, MD, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1987.

Validation of process and control procedures. Rockville\ MD, CDER, 1994.

Guide to inspections of bulk pharmaceutical chemicals. Rockville, MD, CDER, 1994.

Alemania

Betriebsverordnung for pharmazeutische Unternehmer. [Reglamentación para los fabricantes de productos farmacéuticos.] Bon §5 y §6, Ministerio de Salud, 11985, y enmiendas (en alemán).

- Texto básico: 9 de marzo de 1985. Bundesgesetzblatt, 1985, 1:546.
- Primera enmienda: 25 de marzo de 1988. Bundesgesetzblatt, 1988, 1:840.
- Tratado de Reunificación: 31 de agosto de 1990. Bundesgesetzblatt, 1990, 11:885, 1084.
- Segunda enmienda: 13 de julio de 1994. Bundesgesetzblatt, 1994, 1:1560.
- La Ley Farmacéutica Alemana, 5ª enmienda, Art. 4. N° 1,9 de agosto de 1994. Bundesgesetzblatt, 1994, 1:2071,

Antigua URSS

Prácticas adecuadas para la fabricación. Documento normativo. Moscú. Ministerio de la Industria Médica, 1991 (PD 64-125-91, en ruso).

Comisión de las Comunidades Europeas

Committee for Proprietary Medicinal Preparations (CPMP). 4. Analytical validation. Note for guidance. En: The rules governing medicinal products in the European Community. Bruselas, CCE (111/844/87-EN, Final, agosto de 1989; Addendum, julio de 1990).

Committee for proprietary Medicinal Preparations (CPMP). 5. Investigation of bioavailability and bioequivalence. Note for guidance. En: The rules governing medicinal products in the European Community. Bruselas, CCE (revised 1991; Volume III, Addendum N° 2, 1992).

Convención sobre la Inspección Farmacéutica

Validation. The collected papers given at a seminar held in Dublin from 14 to 1 June, 1982. Ginebra, PIC.

Federación Internacional Farmacéutica

Diding N et al. Komitee für Laboratorien und Offizielle

Medikamentenkontrolldienste und der Sektion der Industrieapotheker der FIP. Guidelines for Good Validation Practice (GVP). En: Feiden K. Validation, FIP experience and application in the FA Germany. Drugs made in Germany. 1983, XXVI :80-85.

Feiden K. Betriebsverordnung for pharmazeutische Unternehmer Rechtsvorschriften mit speziellen Begründungen, ergänzenden internationalen Richtlinien und einer Einführung. [Reglamentación para los fabricantes de productos farmacéuticos, disposiciones legales, explicaciones especiales y pautas internacionales complementarias e introducción. En: PIC-Richtlinien für die gute Validierungspraxis. {Directrices PIC sobre prácticas adecuadas de validación}, 38 ed. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1991:109-112 (en alemán).

Richtlinien für die gute Validierungs-Praxis. [Directrices sobre prácticas adecuadas de validación.] Pharmazeutische Industrie, 1980, 42(10):982-984 (en alemán).

Nigeria

Good manufacturing practice for Nigerian pharmaceutical manufacturers. Lagos, Manufacturers Association of Nigeria, 1991.

Organización Mundial de la Salud

Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. En: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32' informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:15-83 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 823).

Suecia

Validation and qualification processes. Estocolmo, Association of Swedish Pharmaceutical Industry [Lakemedelindustriförbundet], 1986.

Varios

Barr DB, Crabbs WC, Cooper C. FDA regulation of bulk pharmaceutical chemical production. *Pharmaceutical technology*, 1993,17(9):57-70.

Berry IR, Nash RA, eds. *Pharmaceutical process validation*, 2a ed. Nueva York, Marcel Dekker, 1993.

Broker CG. Validation in perspective. *Journal of parenteral science and technology*, 1981,35(4):167-169.

Khan MSP. Assurance of quality pharmaceuticals. Total quality approach. Chittagong, Bangladesh, Signet Press, 1990.

Martínez ER. An FDA perspective on bulk pharmaceutical chemical GMPs, control and validation. *Pharmaceutical engineering*, 1994, 14(5/6):8-14.

Maynard DW. Validation master planning. *Journal of parenteral science and technology*, 1993, 47(2):84-88. .

Sucker H. *Praxis der Validierung*. [Práctica de la validación.] Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1983 (en alemán).

Validación del proceso

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Guide lines on general principles of process validation. Rockville, MD, Center for Drug Evaluation and Research, 1987.

Alemania

Arbeitsausschuss Phytopharmaka des Bundesverbandes der Pharmazeutischen industries. Leitlinien zur Herstellung und Analytik von Phytopharmaka. [Pautas sobre la fabricación y el análisis de los productos fitofarmacéuticos. J Pharmazeutische Industrie, 1989; 51 (7):731-734 (en alemán).

Asociación de/a Industria del Medicamento, EE.UU.

Concepts for the process validation of bulk pharmaceutical chemicals. Washington, DC, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 1993 (December):34-40.

Comisión de las Comunidades Europeas

Committee for Proprietary Medicinal Preparations (CPMP). Development pharmaceuticals and process validation. Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use. En: The rules governing medicinal products in the European Community, Vol...Bruselas, CCE, 1989.

Varios

Akers J, McEntire J, Sofer G. Biotechnology product validation. art. I. identifying the pitfalls. Pharmaceutical technology Europe, 1994, 6(2):32-34.

Berry I. Validation: practical applications to pharmaceutical products. Drug development and industrial pharmacy, 1988, 14(2&3):377-389.

Bias-Imhoff U, Glanzmann G, Woiwode W. Annual product review. Pharmazeutische Industries, 1992, 54(2):177-182.

ChapmanKG. The PARapproach to process validation. Pharmaceutical technology: 1984,8(12):22-36.

Chiu YH. Validation of the fermentation process for the production of recombinant DNA drugs. Pharmaceutical technology, 1988, 12(6):132-138.

Cipriano PA. Process validation begins with initial plant design. pharmaceutical engineering, 1982, 2(3):2.

Loftus BT. Process validation. Pharm87eutische Industries, 1980, 42(11a):1202-1205.

Melliger GW. Process validation -practical experience in industry. Pharmazeutische Industrie, 1980, 42(11a):1199-1202.

Morris JM. Development pharmaceuticals and process validation. Drug development and industrial pharmacy, 1990, 16(11):1749-1750.

Sharp JR. The problems of process validation. The pharmaceutical journal, 1986. 1:43-45.

Validación de procesos no estériles

Feiden K. Validierung als Beitrag zur Arzneimittel-Sicherheit. [La validación como aportación a la inocuidad de los medicamentos. En: Qualifizierung und Validierung bei der Herste/Julg frossiger und halbfester Arzneiformen. [Cualificación y validación e'.la fabricación de formas farmacéuticas líquidas y semilíquidas.] Heidelberg, Concept, 1987 (en alemán).

Simmons PL. Solid process validation. Pharmaceutical engineering, 1981(4):38-39.41.

Thieme H. Implementation of a validation of equipment demonstrated on a Diosna P 600. Pharmazeutische Industrie, 1982, 44(9):919-924 (en alemán).

Validación de procesos estériles

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidelines for submitting documentation for sterilization process validation in application for human and veterinary drug products. Federal register, 1993, 58(231, December 3):63996-164002.

FDA-Richtlinie für mittels aseptischer Verfahren hergestellte Arzneimittel. [Directrices de la FDA para los productos medicamentosos estériles producidos por un proceso aséptico. Pharmazeutische Industrie, 1987,49(12):1237-1246 (en alemán).

Guideline on sterile drug products produced by aseptic processing. Rockville. MD, CDER, 1987. ...

Sterilization process validation. Recommendations for information to be submitted to human and veterinary drug applications. Rockville, MD, Center for Veterinary Medicine, CDEÁ, 1993.

Federación Farmacéutica Internacional

FIP Committee on Microbial Purity. Validation and environmental monitoring of aseptic processes. Journal of parenteral science and technology, 1990, 144(5):272-

27; Pharmazeutische Industrie, 1990,52(8):1001-1005 (en alemán); Pharmaceutical acta helvetica, 1990,65(12):327-333 (en francés).

Organización Mundial de la Salud

Productos farmacéuticos estériles [sección 17 de Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos]. En: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32' informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992:61-75 (OMS, Serie de Informes Técnicos. N° 823).

Varios

Agalloco JP, Akers J. Current practices in the validation of aseptic processes 1992. Journal of parenteral science and technology. 1993, 47:S1-S21.

Carleton FJ, Agalloco JP. Validation of aseptic pharmaceutical processes. Nueva York. Marcel Dekker, 1986.

Carleton FJ et al. Design concepts for the validation of a water for injection system. Filadelfia. Parenteral Drug Association..1983 (Technical Report No.4).

Gail L, Wallh8.usser KH, Klavehn M. Die Validierung von Trockenhitze-Sterilisatoren. [Validación de los esterilizadores con calor seco. Pharmazeutische Industrie, 1982, 44:613~18 (en alemán).

Lingnau J. Standard versus non-standard sterilization processes. Pharmazeutische Industrie, 1991, 53(8):771-775.

Seyfarth H. Validation of aseptic filling for sterile drugs. Part 1. Sterile media fill. Pharmazeutische Industrie, 1987, 49(11):1176-1183 (en alemán).

Seyfarth H. Validation of aseptic filling for sterile drugs. Part 2. Environmental monitoring. Pharmazeutische Industrie, 1988, 50(7):851-863 (en alemán).

Simmons pL. The secret of successful sterilizer validation. Pharmaceutical engineering, 1980, 1(1):1.

Tetzlaff Regulatory aspects of aseptic processing. Pharmaceutical technology. 1984, 8(11):38-44.

Wallh8.usser KH. Validation procedure for control of sterilization by filtration. Pharmazeutische Industrie. 1982, 44(4):401-404\en alemán).

Validación de los procesos de limpieza

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Guide to inspections of validation of cleaning processes. Rockville. MD. Division II" of Field Investigation, 1993.

Suecia

Validation of cleaning methods for process equipment in pharmaceutical .manufacturing. Estocolmo, Association of Swedish Pharmaceutical Industry .: Lakemedel Industry renIngen], 1991.

Varios

Adner N, SoferG Biotechnoigy product validation. Part 3: chromatography II cleaning validation. Pharmaceutical technology Europe, 1994, 6(4):22-28.

Baseman HJ. SIP/CIP va.lidation..1 Pharmaceutical engineerif1g, 1992, 12(2):37:"C";

Fourman GL, Mullen MV. Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations. Pharmaceutical technology, 1993, 17(4):54--60.

LeBlanc DA, Dantorth DD, Smith JM. Cleaning technology for pharmaceutical manufacturing. Pharmaceutical technology, 1993,17(7):84-91.

McCormick PV, Cullen LF. Cleaning validation. En: Berry IR, NahRA, eds. Pharmaceutical process validation, 28 ed. Nueva York, Marcel Dekker, 1993:319-349.

Seiberling DA. Alternatives to conventional process/CIP³ design for improved cleanability. Pharmaceutical engineering, 1992, 12(2):16-26.

Smith JA. A modified swabbing technique for validation of detergent residues in clean-place systems. Pharmaceutical technology, 1992, 16(1):60-66.

Zeller AO. CleaFling validation and residue limits. A contribution to current discussions. Pharmaceutical technology, 1993, 17(10):70-.-78; Pharmaceutical technology international, 1993, 17(11):18-21.

³ CIP = Cleaning in place / position [Limpieza en el lugar / la posición]

SIP = Sterilizing / steaming in place / position [Esterilización / tratamiento con vapor en el Lugar / la posición].

Validación de procedimientos analíticos

Organización Mundial de la Salud

Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos. En: Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32.Q informe. Ginebra,) Organización Mundial de la Salud, 1992:121-125 (OMS, Serie de Informes j Técnicos, N° 823).

Varios

Grimm W, Schepky G. Stabilitätsprüfung in der Pharmazie. [Pruebas de estabilidad en farmacia. Aulendorf, Alemana, Editio Cantor... 1980:335-348 (en alemán). ,.

Lachman L et al Quality control arts. En: The theory and practice of industrial" pharmacy. Filadelfia, Lea & Febiger, 1986:817-824. ,

Quality control methods. En: Remington's pharmaceutical science, 18th ed. Easton, PA, Mack, 1990:128-129.

Seely RJ et al. Validation of chromatography resin usefullife. En: Biotechnology product validation, part 7. Pharmaceutical technology Europe, 1994, 6(11):32-38.'j

Validación de sistemas computadorizados y procesos asistidos por computadora

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

A guide to inspection of software development activities (t/e software lifecycle). Rockville, MD, Center for Drug ElahJtiah and Research (CDER), 1987.

CDER. Guide to inspection of computerized systems in drug processing. Pharmaceutical industry. 1983, 1 :39-68.

Computerized drug processing: source code for process control application programs. Compliance Policy Guide No. 7132a.15. Federal register 1987. 52(95): 18612.

Guidance manual: CANDA, computer assisted new drug applications. Rockville, MD, CDER, 1992:1-103.

Points to consider: computer assisted submissions. license applications. Rockville. MD, Center for Biologics Evaluation and Research. 1990.

Software development activities, reference materials and training aids for investigators. Rockville. MD, Division of Field Investigations, 1987.

Varios

Christ GA, Unkelbach H-D, Wolf H. Computer-Validierung. [Validación por computadora. Pharmazeutische Industrie, 1993, 55(7):640-644.

Fry EM. FDA regulation of computer systems in drug manufacturing. Pharmaceutical engineering: 1988; 8(5):47~50;

Geschwandtner R et al. Validation of computer assisted production processes in pharmaceutical manufacturing. Pharmazeutische, industrie, 1989" 51 (8):911-913.

Isaacs A. Validation machinery with electronic control systems. Manufacturing chemistry. 1992,2:19-27.

Kuzel NR. Fundamentals of computer system validation and documentation in the pharmaceutical industry. Pharmaceutical technology. 1985,. 9(9):60-76.

Motise PJ. What to expect when FDA audits computer-control processes. Pharmaceutical manufacturing, 1982,7(7):33-35.

Passing H, Unkelbach H-D. Software-Validierung aus dem Blickwinkel der GLP- bzw. GMP-Richtlinien. Validación del soporte lógico desde el punto de vista de las PAL y las PAF. Pharmazeutische Industrie, 1987,49(6):590-595 (en alemán).

Tetzlaff RF. GMP documentation requirement for automated systems. Part I. Pharmaceutical technology, 1992, 16(3):112-124.. ,

Tetzlaff RF. GMP documentation requirements for automated systems. Part II. Pharmaceutical technology, 1992, 16(4):60-7.2; Pharmaceutical technology international. 1992, 16(9):30-38.

Tetzlaff RF. GMP documentation requirements for automated systems. Inspections of computerized laboratory systems. Part III. Pharmaceutical technology International. 1992, 16(10):36-50.