

## Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano

### ANEXO 5

#### CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

##### Principio.

Este anexo describe los principios de calificación y validación que son aplicables a las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos utilizados para la fabricación de medicamentos y puede ser, asimismo, utilizado como una orientación suplementaria para los principios activos según Parte II de la presente Disposición.

Es un requisito de las normas de Buenas Prácticas de Fabricación el que los fabricantes controlen los aspectos críticos de sus operaciones particulares mediante la calificación y la validación a lo largo del ciclo de vida del producto y del proceso. Los fabricantes deben planificar las actividades de validación de manera tal que aseguren el cumplimiento de las exigencias regulatorias y la consistencia de los procesos y la seguridad y calidad de los productos.

Cualquier cambio planificado de las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos que pueda afectar a la calidad del producto, debe documentarse formalmente y debe evaluarse el impacto sobre el estado validado o sobre la estrategia de control.

Los sistemas informatizados utilizados para la fabricación de medicamentos también deben validarse, de acuerdo con los requisitos del **Anexo 6**. Asimismo, deben tenerse en cuenta los conceptos y las orientaciones pertinentes expuestas en ICH Q8, Q9, Q10 y Q11.

##### General

Debe emplearse un enfoque de la gestión de riesgos para la calidad a lo largo de todo el ciclo de vida de un medicamento. Como parte de un sistema de gestión de riesgos para la calidad, las decisiones sobre el ámbito y el alcance de la calificación y de la validación deben basarse en una evaluación de riesgos justificada y documentada de las instalaciones, los equipos, los servicios y los procesos.

La validación retrospectiva ya no se considera un enfoque válido.

Los datos que respaldan los estudios de calificación y/ o de validación, los cuales hayan sido obtenidos de fuentes externas a los programas propios de los fabricantes, podrán utilizarse siempre que este enfoque se haya justificado y exista una garantía suficiente de la existencia de sistemas de control adecuados durante todo el proceso de adquisición de tales datos.

#### 1. ORGANIZACIÓN Y PLANIFICACIÓN DE LA CALIFICACIÓN Y DE LA VALIDACIÓN

**1.1.** Todas las actividades de calificación y de validación deben planificarse y debe tenerse en cuenta el ciclo de vida de las instalaciones, de los equipos, de los servicios, de los procesos y del producto.

**1.2.** Las actividades de calificación y de validación deben llevarse a cabo exclusivamente por personal cualificado, formado adecuadamente y con experiencia. El equipo responsable de realizar la validación debería representar a diferentes departamentos involucrados en las actividades a calificar/validar. Deben seguir procedimientos aprobados.

52

53 **1.3.** El personal responsable de calificación y de validación, dependiente del sistema de calidad  
54 definido por la empresa, puede no ser un gerente de calidad o un responsable de garantía de  
55 calidad. Sin embargo, debe haber una supervisión apropiada de la unidad de calidad sobre la  
56 totalidad del ciclo de vida de la validación.

57

58 **1.4.** Los elementos claves del programa de calificación y de validación de la planta deben definirse  
59 con claridad y documentarse en un Plan Maestro de Validación (PMV) o en un documento  
60 equivalente.

61

62 **1.5.** El PMV o documento equivalente debe definir el sistema de calificación y/ o de validación e  
63 incluir, como mínimo, la información, o hacer referencia a la misma, sobre los siguientes aspectos:

64 i. Política de calificación y de validación;

65 ii. Estructura organizativa, incluidos los roles y las responsabilidades sobre las actividades de  
66 calificación y de validación;

67 iii. Resumen de las instalaciones, los equipos, los sistemas y los procesos de la planta de  
68 producción y el estatus de calificación y de validación;

69 iv. Gestión de los controles de cambios y de las desviaciones para la calificación y la  
70 validación;

71 v. Orientación sobre el desarrollo de los criterios de aceptación; análisis estadísticos a  
72 aplicar;

73 vi. Referencias a los documentos existentes;

74 vii. La estrategia de calificación y de validación, su vigencia incluida la recalificación, cuando  
75 sea de aplicación.

76 viii. Formato de la documentación: el formato que se emplea para los protocolos e informes.

77 ix. Planificación y calendario.

78

79 **1.6.** Cuando se trate de proyectos grandes y complejos, la planificación adquiere una importancia  
80 añadida y la elaboración de planes de validación independientes puede mejorar la claridad.

81

82 **1.7.** Se debe utilizar un enfoque de gestión de riesgos para la calidad para las actividades de  
83 calificación y de validación. Las evaluaciones de riesgos deben repetirse, si se requiere, a la luz de  
84 un mayor conocimiento y comprensión provenientes de cualquier cambio durante la fase del  
85 proyecto o durante la producción comercial. Debe estar claramente documentada la manera en que  
86 las evaluaciones de riesgos se usan para apoyar las actividades de calificación y de validación.

87

88 **1.8.** Deben incorporarse los controles adecuados al trabajo de calificación y de validación para  
89 asegurar la integridad de todos los datos obtenidos.

90

## 91 **2. DOCUMENTACIÓN, INCLUIDO EL PMV**

92

93 **2.1.** Las Buenas Prácticas de Documentación son importantes para apoyar la gestión del  
94 conocimiento a lo largo de todo el ciclo de vida del producto.

95

96 **2.2.** Todos los documentos generados durante la calificación y la validación deben ser aprobados y  
97 autorizados por el personal cualificado, de acuerdo a lo definido en el sistema de calidad  
98 farmacéutico.

99

100 **2.3.** En los proyectos de validación complejos, se debe definir con claridad la interrelación entre los  
101 distintos documentos.

102

103 2.4. Se deben elaborar protocolos de validación que definan los sistemas, los atributos y los  
104 parámetros críticos, y los criterios de aceptación asociados.  
105

106 2.5. Los documentos de calificación se pueden combinar, cuando sea apropiado, por ejemplo, la  
107 calificación de la instalación (del inglés *Installation Qualification*, IQ) y la calificación de  
108 operación (del inglés *Operational Qualification*, OQ).  
109

110 2.6. Cuando los protocolos de validación y demás documentación sean suministrados por un tercero  
111 que utilice los servicios de la planta, el personal apropiado de la planta de producción debe  
112 confirmar su idoneidad y el cumplimiento con los procedimientos internos, antes de su aprobación.  
113 Los protocolos de dicho tercero pueden ser complementados con documentación y/ o protocolos de  
114 prueba adicionales antes de su uso.  
115

116 2.7. Cualquier cambio importante del protocolo aprobado producido durante la ejecución del  
117 mismo, como por ejemplo, de los criterios de aceptación, parámetros de funcionamiento, etc., debe  
118 documentarse como una desviación y justificarse científicamente.  
119

120 2.8. Los resultados que no cumplan los criterios de aceptación previamente definidos, deben  
121 registrarse como una desviación, e investigarse completamente, de acuerdo con los procedimientos  
122 operativos estandarizados relacionados. Se analizarán en el informe las posibles consecuencias para  
123 la validación.  
124

125 2.9. Se deben incluir en el informe la revisión y las conclusiones de la validación, y los resultados  
126 obtenidos se deben resumir contrastándolos con los criterios de aceptación. Cualquier cambio  
127 posterior de los criterios de aceptación debe justificarse científicamente y se debe realizar una  
128 recomendación final como resultado de la validación.  
129

130 2.10. Se debe autorizar la liberación de manera formal para la realización de la siguiente etapa del  
131 proceso de calificación y de validación por el personal responsable pertinente, o bien como parte de  
132 la aprobación del informe de validación o bien como un documento resumido independiente.  
133

134 2.10.1 La aprobación condicional para proceder a la realización de la siguiente etapa de calificación  
135 puede emitirse cuando ciertos criterios de aceptación o ciertas desviaciones no se hayan abordado  
136 plenamente, y exista una evaluación documentada, en la que se concluya que no hay un impacto  
137 significativo sobre la siguiente actividad.  
138

139 2.11 Para resumir, los requerimientos relacionados con la Documentación asociada con la  
140 validación /calificación incluyen:

141 — Procedimientos operativos estándares (en inglés SOP's)

142 — Especificaciones

143 — Plan Maestro de Validación (PMV)

144 — Protocolos de calificación y reportes

145 — Protocolos de validación y reportes.

146 — Conclusiones  
147

### 148 3. ETAPAS DE CALIFICACIÓN DE EQUIPOS, INSTALACIONES, SERVICIOS Y 149 SISTEMAS. 150

151 3.1. La calificación debe estar completa antes de iniciar las actividades de validación.  
152

153 **3.1.1** En las actividades de calificación deben considerarse todas las etapas, desde el desarrollo  
154 inicial con los requerimientos de usuario hasta la finalización del uso del equipo, la instalación, el  
155 servicio o el sistema.

156 A continuación se indican las principales etapas y se proponen algunos criterios, que podrían  
157 incluirse en cada etapa (aunque esto depende de las circunstancias individuales de cada proyecto y  
158 podrían ser diferentes en cada caso):

159

### 160 **Especificación de los requisitos de usuario (del inglés *User Requirements Specification*, URS)**

161

162 **3.2.** La especificación de los equipos, las instalaciones, los servicios o los sistemas debe definirse en  
163 un URS y/ o en una especificación funcional. Los elementos esenciales de la calidad deben ser  
164 elaborados en esta etapa y cualquier riesgo de las BPF debe minimizarse hasta un nivel aceptable.  
165 El URS debe ser un punto de referencia a lo largo de todo el ciclo de vida de la calificación.

166

### 167 **Calificación del diseño (del inglés *Design Qualification*, DQ)**

168

169 **3.3.** El siguiente elemento en la calificación de equipos, instalaciones, servicios o sistemas es la  
170 DQ, donde se debe demostrar y documentar que el diseño cumple con las BPF. Durante la fase de  
171 calificación del diseño se deben verificar el URS.

172

### 173 **Pruebas de aceptación en fábrica (del inglés *Factory Acceptance Testing*, FAT) y Pruebas de 174 aceptación en planta (del inglés *Site Acceptance Testing*, SAT)**

175

176 **3.4.** El equipo, especialmente si incorpora una tecnología novedosa o compleja, se puede evaluar, si  
177 procede, antes de la entrega, en la instalación del proveedor.

178

179 **3.5.** Antes de su instalación, se debe confirmar, en la instalación del proveedor, que el equipo  
180 cumple con el URS y/ o la especificación funcional, si procede.

181

182 **3.6.** Cuando sea apropiado y esté justificado, la revisión de la documentación y algunas de las  
183 pruebas pueden realizarse durante la etapa FAT u otras etapas, sin la necesidad de repetirlas durante  
184 la ejecución de la IQ/ OQ en la propia planta de producción, siempre que se pueda demostrar que la  
185 funcionalidad no se ve afectada por el transporte y la instalación del equipo.

186

187 **3.7.** Las pruebas FAT deben complementarse con la ejecución de las pruebas SAT tras la recepción  
188 del equipo en la planta de producción.

189

### 190 **Calificación de la instalación (del inglés *Installation Qualification*, IQ)**

191

192 **3.8.** La IQ se debe realizar en el caso de equipos, instalaciones, servicios o sistemas.

193

194 **3.9.** La IQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

195

i. Comprobación de que la instalación de los componentes, los instrumentos, los equipos, las  
196 conexiones y los servicios es conforme con los planos y especificaciones de ingeniería;

197

ii. Verificación de la correcta instalación según los criterios previamente definidos;

198

iii. Recopilación y cotejo de las instrucciones de funcionamiento y de trabajo del proveedor  
199 y de las exigencias de mantenimiento. Comprobación de la existencia de  
200 especificaciones, esquemas, manuales, listados de los componentes y detalles del  
201 proveedor;

202

iv. Calibración del instrumental;

203

v. Verificación de los materiales de construcción.

204

**205 Calificación de operación (del inglés *Operational Qualification*, OQ)**

206

207 **3.10** La OQ normalmente se realiza después de la ejecución de la IQ, pero dependiendo de la  
208 complejidad del equipo, puede llevarse a cabo como una calificación de la instalación y de  
209 operación (IOQ) conjunta.

210

211 **3.11** La OQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

212 i. Pruebas que se hayan desarrollado a partir del conocimiento sobre los procesos, los  
213 sistemas y los equipos, para asegurar que el sistema opera en concordancia con lo  
214 diseñado;

215 ii. Pruebas para confirmar los límites de funcionamiento máximos y mínimos y/ o las  
216 condiciones representativas del “peor caso” incluyendo funcionamiento de alarmas de  
217 corresponder.

218 iii. Verificación de la calibración de los instrumentos, de corresponder

219

220 **3.12** La conclusión de una OQ de forma satisfactoria debe permitir la finalización y aprobación de  
221 los procedimientos estándares de trabajo y de limpieza, la formación de los operarios y la definición  
222 de las exigencias sobre el mantenimiento preventivo.

223

**224 Calificación de funcionamiento /ejecución del proceso (del inglés *Performance Qualification*,  
225 PQ)**

226

227 **3.13** Normalmente la PQ debe efectuarse una vez concluidas satisfactoriamente la IQ y la OQ. Sin  
228 embargo, en ciertos casos puede ser apropiado realizarla junto con la OQ o la validación del  
229 proceso.

230

231 **3.14** La PQ debe incluir, entre otros aspectos, lo siguiente:

232 i. Pruebas, empleando materiales de producción, sucedáneos calificados o producto  
233 simulado, que hayan demostrado tener un comportamiento equivalente, en condiciones  
234 normales de funcionamiento, al de los tamaños de lote considerados como “peor caso”. Se  
235 debe justificar la frecuencia del muestreo utilizada para confirmar que el proceso está  
236 controlado;

237 ii. Las pruebas deben cubrir el rango de funcionamiento del proceso previsto, salvo que se  
238 disponga de pruebas documentadas procedentes de las fases de desarrollo que confirmen  
239 los rangos de funcionamiento.

240

**241 4. RECALIFICACIÓN**

242

243 **4.1.** Se deben evaluar los equipos, las instalaciones, los servicios y los sistemas, con una frecuencia  
244 apropiada, para confirmar que permanecen en un estado de control. La frecuencia de la  
245 recalificación puede estar determinada en base a factores tales como análisis de resultados de la  
246 calibración, verificación y mantenimiento.

247

248 **4.2.** Cuando se requiera una recalificación y ésta se deba ejecutar en un periodo de tiempo  
249 específico, dicho período debe estar justificado y los criterios de evaluación definidos. Además, se  
250 debe evaluar la posibilidad de que se produzcan pequeños cambios conforme al avance del tiempo.

251

**252 5. Calibración y verificación**

253

254 **5.1** La calibración y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos, de corresponder,  
255 usados en producción y control de calidad deben programarse a intervalos regulares.

256

257 **5.2** El personal responsable de realizar la calibración y el mantenimiento preventivo debe poseer la  
258 cualificación y formación adecuada a sus responsabilidades.

259

260 **5.3** El programa de calibración debe estar disponible y debe proveer la información relacionada a  
261 los estándares de calibración a utilizar, los límites de aceptación, las personas responsables, los  
262 intervalos de la calibración, registros y acciones a realizar en caso de identificar problemas.

263

264 **5.3.1** El programa de mantenimiento preventivo debe estar disponible. Debe incluir descripción de  
265 las actividades a realizar en tiempo y forma para el funcionamiento estable del  
266 equipo/instrumento/servicio. Se deben mantener los registros correspondientes y se debe iniciar un  
267 desvío en caso de no cumplimiento de la actividad.

268

269 **5.4** Los registros de la calibración deben incluir la identificación de los estándares usados (por  
270 ejemplo nacionales, regionales o internacionales) y su certificación correspondiente.

271

272 **5.5** Los instrumentos, equipos y otros dispositivos deben estar codificados y rotulados indicando el  
273 estatus de la calibración, la fecha de la siguiente recalibración y el responsable de realizarla.

274

## 275 **6. VALIDACIÓN DEL PROCESO- GENERALIDADES**

276

277 **6.1.** Las exigencias y principios esbozados en esta sección son aplicables a la producción de todas  
278 las formas farmacéuticas. Estos cubren la validación inicial de los procesos nuevos, la validación  
279 posterior de los procesos modificados, la transferencia de procesos entre plantas de producción y la  
280 verificación de los procesos en curso. Está implícito en este anexo, que debe estar disponible un  
281 proceso de desarrollo del producto robusto, que posibilite efectuar una validación del proceso  
282 satisfactoria.

283

284 **6.2.** El enfoque, incluido en este anexo, debe aplicarse para vincular el desarrollo del producto y el  
285 proceso de fabricación. Las actividades deben asegurar la validación del proceso de producción  
286 comercial y el mantenimiento del proceso en un estado de control durante la producción comercial  
287 rutinaria.

288

289 **6.3.** Los procesos de producción pueden desarrollarse utilizando un enfoque tradicional o un  
290 enfoque de verificación continua. Sin embargo, independientemente del enfoque utilizado, debe  
291 demostrarse que los procesos son robustos y se debe garantizar una calidad constante del producto,  
292 antes de que cualquier producto sea liberado al mercado. Los procesos de producción en los que se  
293 utiliza el enfoque tradicional deben someterse a un programa de validación prospectiva, siempre  
294 que sea posible, antes de la certificación del producto. La validación retrospectiva ya no se  
295 considera un enfoque aceptable.

296

297 **6.4.** La validación del proceso de nuevos productos debe cubrir todas las concentraciones que se  
298 pretende comercializar y todas las plantas de producción. Se podría justificar el “bracketing” para  
299 nuevos productos basándose en un conocimiento amplio del proceso desde la etapa de desarrollo, en  
300 conjunción con un programa de verificación en curso apropiado.

301

302 **6.5.** En la validación del proceso de productos que son transferidos de una planta de producción a  
303 otra o dentro de la misma planta de producción, el número de lotes de validación podría reducirse  
304 utilizando el enfoque de “bracketing”. Sin embargo, debe estar disponible el conocimiento existente



305 sobre el producto, incluido el contenido de la validación anterior. Se puede usar el enfoque de  
306 “bracketing”, si estuviera justificado, para las diferentes concentraciones, tamaños de lote,  
307 presentaciones y tipos de envases.

308

309 **6.6.** Para la transferencia de productos a otra planta de producción, el proceso de producción y los  
310 controles deben cumplir con la autorización de comercialización. Si fuera necesario, se deben  
311 presentar las variaciones de la autorización de comercialización pertinentes.

312

313 **6.7.** La validación del proceso debe establecer si todos los atributos de calidad y los parámetros de  
314 proceso, que se consideran importantes para garantizar el estado validado y una calidad del  
315 producto aceptable, pueden alcanzarse de forma constante mediante el proceso. Se debe documentar  
316 claramente la base sobre la cual los parámetros de proceso y los atributos de calidad se identificaron  
317 como críticos o no críticos, teniendo en cuenta los resultados de la evaluación de riesgos.

318

319 **6.8.** Normalmente los lotes fabricados para la validación del proceso deben ser del mismo tamaño  
320 que los lotes a escala comercial previstos, y debe justificarse el uso de cualquier otro tamaño de  
321 lote.

322

323 **6.9.** Los equipos, las instalaciones, los servicios y los sistemas utilizados para la validación del  
324 proceso deben estar calificados. Los métodos analíticos estarán validados para su uso previsto.

325

326 **6.10.** Para todos los productos, independientemente del enfoque utilizado, el conocimiento sobre el  
327 proceso obtenido a partir de los estudios de desarrollo o de otras fuentes, debe estar accesible para  
328 la planta de producción, salvo que se justifique lo contrario, y constituir la base para las actividades  
329 de validación.

330

331 **6.11.** En la fabricación de los lotes de validación del proceso, debe estar involucrado el personal de  
332 producción, de desarrollo o de transferencia procedente de otras plantas de producción. Los lotes  
333 deben ser fabricados solamente por personal cualificado de conformidad con las BPF, utilizando  
334 documentación aprobada. Para facilitar la comprensión del producto, se espera que el personal de  
335 producción esté involucrado en la fabricación de los lotes de validación.

336

337 **6.12.** Los proveedores de materias primas y de materiales de acondicionamiento críticos deben  
338 estar calificados antes de la fabricación de los lotes de validación. De lo contrario, se debe  
339 documentar una justificación, basada en la aplicación de los principios de gestión de riesgos para la  
340 calidad.

341

342 **6.13.** Es especialmente importante que, con el objetivo de confirmar una estrategia de control del  
343 proceso determinada, se disponga del conocimiento subyacente del proceso para la justificación del  
344 espacio de diseño y para el desarrollo de cualquier modelo matemático, en caso de ser utilizados.

345

346 **6.14.** En el caso de que se vayan a liberar al mercado los lotes de validación, esto debe estar  
347 previamente definido. Las condiciones en las que estos lotes se hayan fabricado deberán cumplir  
348 plenamente los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación de la validación, cualquier criterio  
349 de la verificación del proceso continua (si se utiliza) y con la autorización de comercialización.

350

351 **6.15.** La Validación debe ser realizada para:

352

a- nuevos fabricantes, productos, equipos, utilidades y sistemas, procesos y procedimientos;

353

b- a intervalos de tiempo periódicos y predeterminados y

354

c- cuando se realicen cambios mayores

355

356 **6.15.1** Los fabricantes deben identificar que trabajos de validación son necesarios realizar para  
357 asegurar que los aspectos críticos de las operaciones están apropiadamente bajo control. Los  
358 cambios significativos de locales, equipos y procesos que pueden afectar o estar relacionados con  
359 la calidad del producto deben estar validados. Un análisis de riesgo debe ser aplicado para  
360 determinar el alcance y extensión de la validación requerida

361

362 **6.15.2** La Revalidación periódica puede ser sustituida con evaluaciones periódicas de datos e  
363 información complementaria demostrando que el estado validado o calificado sigue manteniéndose  
364 en el transcurso del tiempo evaluado.

365

### 366 **Validación concurrente del proceso**

367

368 **6.16.** En circunstancias excepcionales, cuando exista una sólida relación beneficio-riesgo para el  
369 paciente, puede ser aceptable el no haber completado un programa de validación antes de dar  
370 comienzo a la producción rutinaria y podría utilizarse la validación concurrente. Sin embargo, la  
371 decisión de llevar a cabo una validación concurrente debe estar justificada, documentada en el PMV  
372 para su conocimiento y contará con la aprobación de personal autorizado.

373

374 **6.17.** Cuando se haya adoptado un enfoque de validación concurrente, deben existir los suficientes  
375 datos que avalen la conclusión de que el lote de producto es uniforme y cumple con los criterios de  
376 aceptación definidos. Los resultados y la conclusión deben estar documentados formalmente y  
377 deben estar disponibles para la persona cualificada autorizada antes de la certificación y liberación  
378 del lote.

379

### 380 **Validación tradicional del proceso**

381

382 **6.18.** En el enfoque tradicional, se fabrica un número de lotes de producto terminado en condiciones  
383 de rutina para confirmar su reproducibilidad.

384

385 **6.19.** El número de lotes fabricados y el número de muestras tomadas deben basarse en los  
386 principios de gestión de riesgos para la calidad, deben permitir establecer el rango normal de  
387 variación y las tendencias, y deben proporcionar los datos suficientes para la evaluación. Cada  
388 fabricante debe determinar y justificar el número de lotes necesario para demostrar, con un alto  
389 nivel de seguridad, que el proceso es capaz de proporcionar de manera consistente un producto de  
390 calidad.

391

392 **6.20.** Sin perjuicio de lo establecido en el ítem 6.19, en general, se considera aceptable que la  
393 validación del proceso pueda estar constituida por un mínimo de tres lotes consecutivos, producidos  
394 en las condiciones de rutina y acotados en el tiempo para proveer consistencia. Puede estar  
395 justificado un número alternativo de lotes, teniendo en cuenta si se usan métodos estándares de  
396 fabricación y si ya se utilizan productos o procesos similares en la planta de producción. Puede ser  
397 necesario complementar el ejercicio de validación inicial de tres lotes con datos adicionales  
398 obtenidos de lotes posteriores, como parte de un ejercicio de verificación en curso del proceso.

399

400 **6.21.** Debe prepararse un protocolo de validación del proceso que defina los parámetros de proceso  
401 críticos (del inglés *Critical Process Parameters, CPP*), los atributos de calidad críticos (del inglés  
402 *Critical Quality Attributes, CQA*) y los criterios de aceptación asociados, los cuales deben basarse  
403 en los datos de desarrollo o en el conocimiento documentado del proceso. Los Controles a tiempos  
404 determinados en la línea (in-line), dentro del proceso (on-line) o fuera de la línea (at-line) pueden  
405 ser usados para monitoreo del desempeño del proceso y la calidad del producto. Los resultados de  
406 los atributos de calidad de los materiales de partida o componentes, controles en proceso, productos



407 intermedios, graneles y productos terminados deben registrarse. Se debe incluir la verificación de  
408 los atributos, parámetros y puntos finales de cada etapa y realizar estudios de tendencias de los  
409 controles de calidad y parámetros críticos de proceso.

410

411 **6.22.** Los protocolos de validación del proceso deben incluir, entre otros aspectos, los siguientes:

412

- 413 i. Una breve descripción del proceso y una referencia al protocolo de producción de lotes  
414 Maestro respectivo; incluyendo parámetros de operación, límites del proceso y  
415 Componentes (materia prima)
- 416 ii. Las funciones y responsabilidades;
- 417 iii. Un resumen de los CQAs a investigar;
- 418 iv. Un resumen de los CPPs y sus límites asociados;
- 419 v. Un resumen de otros atributos y parámetros (no críticos) que serán investigados o  
420 monitorizados durante la actividad de validación y las razones de su inclusión;
- 421 vi. La relación de los equipos/instalaciones que se van a utilizar (incluidos los equipos de  
422 medición/monitoreo/registro) junto con su estado de calibración y calificación;
- 423 vii. Los métodos analíticos a utilizar y su validación, según corresponda;
- 424 viii. Los controles en proceso propuestos con los criterios de aceptación y la razón o razones  
425 por las cuales se selecciona cada control en proceso;
- 426 ix. Los ensayos adicionales a realizar con los criterios de aceptación;
- 427 x. El plan de muestreo y el fundamento de éste; (muestras a tomar – quien, donde, cuando,  
428 como, cuantas y qué cantidad o tamaño);
- 429 xi. Los métodos para registrar y evaluar los resultados; con descripción de los modelos  
430 estadístico a utilizar;
- 431 xii. Los procesos de certificación y liberación de lotes.

432

433 **6.22.1** Puede ser útil el uso de un diagrama de flujo con todas las operaciones y controles del  
434 proceso a ser validado. Cuando un análisis de riesgo se realice para una etapa los pasos previos y  
435 siguientes de la operación deben estar considerados. Se pueden realizar y registrar modificaciones al  
436 diagrama de flujo, cuando sea apropiado, las que se incluirán como parte de la documentación de  
437 validación.

438

### 439 **Verificación continua del proceso**

440

441 **6.23.** En el caso de productos diseñados por un enfoque de calidad por diseño (del inglés *Quality by*  
442 *Design, QbD*), donde se ha demostrado científicamente durante la fase de desarrollo que la  
443 estrategia de control establecida proporciona un alto grado de garantía de que se obtiene un  
444 producto de calidad, se puede, utilizar la verificación continua del proceso como una alternativa a la  
445 validación tradicional del proceso.

446

447 **6.24.** Debe definirse el método por el cual se verificará el proceso. Debe haber una estrategia de  
448 control, basada en el conocimiento científico, para los atributos requeridos de los materiales  
449 entrantes, atributos de calidad críticos y parámetros de proceso críticos, que confirmen la  
450 consecución del producto. Esto también debe incluir una evaluación periódica de la estrategia de  
451 control. Se pueden utilizar como herramientas la tecnología analítica de procesos, (del inglés  
452 *Process Analytical Technology, PAT*, controles y monitoreo en línea (in –line), dentro de la línea  
453 (on-line) y fuera de la línea (at-line) que aseguran el control del proceso durante la manufactura), y  
454 el control estadístico correspondiente. Cada fabricante debe determinar y justificar el número de  
455 lotes necesarios para demostrar un alto nivel de seguridad de que el proceso es capaz de  
456 proporcionar de manera consistente la calidad del producto.

457

458 **6.25.** Los principios generales establecidos en los ítems 6.1 a 6.14 siguen siendo aplicables en este  
459 caso.

460

### 461 **Enfoque híbrido**

462

463 **6.26.** Puede aplicarse un enfoque híbrido entre el enfoque tradicional y el enfoque de la verificación  
464 continua del proceso, cuando haya una cantidad sustancial de conocimiento y de entendimiento del  
465 producto y del proceso procedente de la experiencia adquirida durante la producción y de los datos  
466 históricos de lotes.

467

468 **6.27.** Este enfoque también puede usarse para cualquier actividad de validación a realizar como  
469 consecuencia de cambios o durante la verificación continua del proceso, incluso aunque el producto  
470 fuera inicialmente validado utilizando un enfoque tradicional.

471

### 472 **Verificación en curso del proceso durante el ciclo de vida**

473

474 **6.28.** Los siguientes ítems (6.28 al 6.32) son aplicables a los tres enfoques para el proceso de  
475 validación mencionados anteriormente, es decir, tradicional, verificación continua e híbrido.

476

477 **6.29.** Los fabricantes deben realizar el monitoreo de la calidad del producto para asegurar el  
478 mantenimiento de un estado de control durante todo el ciclo de vida del producto con una  
479 evaluación de las tendencias relevantes del proceso.

480

481 **6.30.** La frecuencia y el alcance de la verificación en curso del proceso deben revisarse  
482 periódicamente. En cualquier momento a lo largo de todo el ciclo de vida del producto, puede ser  
483 adecuado modificar los requisitos teniendo en cuenta el nivel de comprensión actual del proceso y  
484 de su comportamiento.

485

486 **6.31.** La verificación en curso del proceso debe llevarse a cabo en virtud de un protocolo aprobado  
487 o documentos equivalentes y su correspondiente informe debe prepararse para documentar los  
488 resultados obtenidos. Deben utilizarse herramientas estadísticas, cuando corresponda, para apoyar  
489 cualquier conclusión con respecto a la variabilidad y capacidad de un determinado proceso y para  
490 garantizar un estado de control.

491

492 **6.32.** La verificación en curso del proceso debe aplicarse durante todo el ciclo de vida del producto  
493 para apoyar el estado validado del proceso y la revisión de la calidad del producto. Deben también  
494 tenerse en cuenta los cambios progresivos a lo largo del tiempo y debe evaluarse la necesidad de  
495 cualquier medida adicional (por ejemplo, muestreo mejorado).

496

## 497 **7. VERIFICACIÓN DEL TRANSPORTE**

498

499 **7.1.** Los productos terminados, los medicamentos en investigación, los productos a granel y las  
500 muestras deben transportarse desde las plantas de producción de acuerdo con las condiciones  
501 definidas en la autorización de comercialización, el etiquetado aprobado, el expediente de  
502 especificaciones del producto o de acuerdo con lo justificado por el fabricante.

503

504 **7.2.** Se reconoce que la verificación del transporte puede suponer un reto debido a los factores  
505 variables implicados, sin embargo, las rutas de transporte deben estar claramente definidas. Durante  
506 la verificación del transporte deben considerarse también los cambios estacionales y otras  
507 variaciones.

508

509 **7.3.** Debe realizarse una evaluación de riesgos para considerar el impacto que pueden tener en el  
510 proceso de transporte, otras condiciones variables, diferentes a aquellas que son continuamente  
511 controladas y monitorizadas, como por ejemplo, los retrasos durante el transporte, el fallo en los  
512 equipos de monitoreo, el relleno de nitrógeno líquido, la susceptibilidad del producto y cualquier  
513 otro factor pertinente.

514

515 **7.4.** Debido a las condiciones variables esperadas durante el transporte, debe realizarse un  
516 monitoreo continuo y un registro de las condiciones ambientales críticas a las que el producto  
517 pudiera estar sometido, a menos que se justifique lo contrario.

518

## 519 **8. VALIDACIÓN DEL ACONDICIONAMIENTO**

520

521 **8.1.** Cualquier variación en los parámetros de procesamiento del equipo, especialmente durante el  
522 acondicionamiento primario, puede tener un impacto significativo en la integridad y en el correcto  
523 funcionamiento del envase, como por ejemplo, blisters, sobres y componentes estériles y, por tanto,  
524 se deben calificar los equipos de acondicionamiento primario y secundario de productos terminados  
525 y de productos a granel.

526

527 **8.2.** La calificación de los equipos utilizados para el acondicionamiento primario debe llevarse a  
528 cabo en los rangos de trabajo máximos y mínimos definidos para los parámetros de proceso críticos,  
529 tales como, temperatura, velocidad del equipo y presión de sellado o cualquier otro factor.

530

## 531 **9. CALIFICACIÓN DE SERVICIOS**

532

533 **9.1.** La calidad del vapor, agua, aire, otros gases, etc. debe confirmarse después de la instalación  
534 siguiendo las etapas de calificación descritas anteriormente en la sección 3.

535

536 **9.2.** El periodo y el alcance de la calificación del servicio debe reflejar cualquier cambio estacional,  
537 si es aplicable, y el uso previsto del servicio. Se deben realizar controles programados de la calidad  
538 del insumo producido por el servicio.

539

540 **9.3.** Para mitigar cualquier riesgo de fallo, debe llevarse a cabo una evaluación de riesgos cuando  
541 pudiera haber contacto directo con el producto, como por ejemplo en los Sistemas de Calefacción,  
542 Ventilación y tratamiento de Aire (HVAC), o un contacto indirecto con el producto, como a través  
543 de intercambiadores de calor.

544

## 545 **10. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS**

546

547 **10.1.** Todos los métodos de análisis usados en las actividades de calificación, validación o limpieza  
548 deben validarse con unos límites de detección y cuantificación adecuados, cuando sea necesario.

549

550 **10.2.** Cuando se lleven a cabo análisis microbiológicos de un producto, el método debe validarse  
551 para confirmar que el producto no influye en la recuperación de microorganismos.

552

553 **10.3.** Cuando se lleven a cabo análisis microbiológicos de superficies en las salas limpias, el método  
554 analítico debe validarse para confirmar que los agentes desinfectantes no influyen en la  
555 recuperación de microorganismos.

556

## 557 **11. VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA**

558

559 **11.1.** La validación de la limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de cualquier  
560 procedimiento de limpieza en todos los equipos que estén en contacto con el producto. Se pueden  
561 usar agentes simulados con una justificación científica apropiada. Cuando se agrupen tipos  
562 similares de equipos, se requiere una justificación de la elección del equipo específico seleccionado  
563 para la validación de la limpieza.

564

565 **11.2.** La comprobación visual de la limpieza es un punto importante de los criterios de aceptación  
566 para la validación de limpieza. Generalmente no es aceptable utilizar únicamente este criterio.  
567 Tampoco se considera un enfoque aceptable la repetición de la limpieza y el reanálisis hasta obtener  
568 resultados aceptables de residuos.

569

570 **11.3.** Se reconoce que puede transcurrir algún tiempo hasta que el programa de validación de la  
571 limpieza se haya completado y que puede requerirse una verificación tras cada lote. Los datos  
572 procedentes de la verificación deben ser suficientes para apoyar una conclusión de que el equipo  
573 está limpio y disponible para su uso posterior.

574

575 **11.4.** La validación debe considerar el nivel de automatización del proceso de limpieza. Cuando se  
576 use un proceso automático, debe validarse el rango normal de funcionamiento especificado de los  
577 servicios y los equipos.

578

579 **11.5** Se debe realizar para todos los procesos de limpieza una evaluación para determinar los  
580 factores variables que influyen en la efectividad y en el resultado de la limpieza, como por ejemplo,  
581 los operarios, el nivel de detalle en los procedimientos de limpieza tales como tiempos de lavado y  
582 enjuague, etc. Si se han identificado factores variables, deben utilizarse las situaciones de peor caso  
583 como la base para los estudios de validación de la limpieza.

584

585 **11.6.** Los límites para las trazas residuos del producto deben basarse en una evaluación  
586 toxicológica. La justificación de los límites seleccionados debe documentarse en una evaluación de  
587 riesgos que incluya todas las referencias de soporte. Deben establecerse límites para la eliminación  
588 de los productos de limpieza utilizados. Los criterios de aceptación deben considerar el posible  
589 efecto acumulativo de los diferentes elementos de los equipos que intervienen en la línea de  
590 proceso. Se deberán considerar para los cálculos el límite permitido del activo del producto  
591 elaborado anteriormente presente en el producto siguiente y los factores de seguridad según el tipo  
592 de formulación.

593

594 **11.6.1.** Es conocido que las macromoléculas terapéuticas y los péptidos se degradan y  
595 desnaturalizan cuando se exponen a valores extremos de pH y/ o al calor, y que pueden llegar a ser  
596 farmacológicamente inactivos. Por tanto, en estas circunstancias puede no ser aplicable una  
597 evaluación toxicológica.

598

599 **11.6.2.** Si no fuera posible realizar el ensayo para determinar los residuos de un producto  
600 específico, se pueden seleccionar otros parámetros representativos, como por ejemplo, Carbono  
601 Orgánico Total (TOC) y conductividad. Al ser métodos inespecíficos debe existir, para el método  
602 seleccionado y los criterios de aceptación, una justificación científica técnicamente demostrable.

603

604 **11.7.** Durante el desarrollo de los protocolos de validación de limpieza, debe considerarse el riesgo  
605 que representan la contaminación microbiana y por endotoxinas.

606

607 **11.8.** Debe tenerse en cuenta la influencia del tiempo transcurrido entre la producción y la limpieza  
608 y el tiempo transcurrido entre la limpieza y el uso, para definir los tiempos de espera de los equipos  
609 sucios y de los equipos limpios en el proceso de limpieza.

610  
611 **11.9.** En el caso de que se realice una producción por campañas, debe considerarse el impacto sobre  
612 la facilidad de la limpieza al final de la campaña, y la duración máxima de la campaña (en tiempo y/  
613 o en número de lotes) debe ser la base para los trabajos de validación de la limpieza.

614  
615 **11.10.** Cuando se utilice el enfoque de peor caso de producto como un modelo de validación de la  
616 limpieza, debe proporcionarse una justificación científica para la selección del peor caso de  
617 producto y debe evaluarse el impacto que puede tener la introducción de productos nuevos en la  
618 planta de producción. Los criterios para la determinación del peor caso pueden incluir solubilidad,  
619 facilidad de limpieza, toxicidad y potencia.

620  
621 **11.11.** En los protocolos de validación de la limpieza se deben especificar o se debe hacer referencia  
622 a los lugares objeto de muestreo, a la justificación de la selección de estos lugares y se deben definir  
623 los criterios de aceptación.

624  
625 **11.12.** El muestreo debe llevarse a cabo mediante hisopos y/ o agua del último enjuague o por otros  
626 medios en función de los equipos de producción y la solubilidad de los residuos. Ni los materiales  
627 de muestreo ni el método deben influir en el resultado. Debe demostrarse que es posible la  
628 recuperación a partir de todos los materiales en contacto con producto muestreados, con todos los  
629 métodos de muestreo utilizados.

630  
631 **11.13.** Para demostrar que el método de limpieza está validado, el procedimiento debe efectuarse un  
632 número apropiado de veces basado en una evaluación de riesgos, y se deben cumplir los criterios de  
633 aceptación. Podría considerarse aceptable que la validación de la limpieza sea realizada como  
634 mínimo en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza en las condiciones de  
635 rutina, con resultados satisfactorios.

636  
637 **11.14.** Si un proceso de limpieza no es efectivo o no es apropiado para algún equipo, se deben  
638 utilizar equipos dedicados o adoptar otras medidas adecuadas para cada producto.

639  
640 **11.15.** Cuando se realice una limpieza manual del equipo, es especialmente importante que la  
641 efectividad del proceso manual de limpieza sea confirmada con una frecuencia justificada en base a  
642 un análisis de riesgo que incluya las características del producto.

## 643 644 **12. CONTROL DE CAMBIOS**

645  
646 **12.1.** El control de cambios es una parte importante dentro de la gestión del conocimiento y debe  
647 gestionarse dentro del sistema de calidad farmacéutico.

648  
649 **12.2.** Deben existir procedimientos escritos que describan las acciones a realizar si se propone un  
650 cambio planificado en un material de partida, en un componente de un producto, en un proceso, en  
651 un equipo, en las instalaciones, en la gama de productos, en el método de producción o de ensayo,  
652 en el tamaño de lote, en el espacio de diseño o cualquier otro cambio durante el ciclo de vida del  
653 producto que pueda afectar a la calidad del producto o a la reproducibilidad.

654  
655 **12.3.** Cuando se utilice el espacio de diseño, se debe considerar el impacto de los cambios sobre el  
656 espacio de diseño registrado dentro de la autorización de comercialización y evaluar la necesidad de  
657 cualquier acción regulatoria.

658  
659 **12.4.** La gestión de riesgos para la calidad debe utilizarse para evaluar los cambios planificados,  
660 para determinar el impacto potencial sobre la calidad del producto, los sistemas de calidad

661 farmacéuticos, la documentación, la validación, el estado regulatorio, la calibración y el  
662 mantenimiento y sobre cualquier otro sistema, para evitar consecuencias no deseadas y para  
663 planificar cualquier validación, verificación o revalidación del proceso que sea necesaria.

664

665 **12.5.** Cualquier cambio debe ser autorizado y aprobado por las personas responsables o por el  
666 personal funcionalmente pertinente, de acuerdo al sistema de calidad farmacéutico.

667

668 **12.6.** La documentación de soporte, como por ejemplo, las copias de los documentos, deben  
669 revisarse para confirmar que el impacto del cambio se ha demostrado antes de la aprobación final.

670

671 **12.7.** Después de la implementación, y cuando se apropiado, debe llevarse a cabo una evaluación de  
672 la efectividad del cambio para confirmar que dicho cambio ha sido exitoso.

673

### 674 **13. Revalidación después de un cambio**

675

676 **13.1** La revalidación debe ser realizada después de un cambio que pueda tener un efecto en el  
677 proceso, procedimiento, calidad de un producto y/o las características de un producto. La  
678 revalidación debe estar incluida en el procedimiento de control de cambios.

679

680 **13.2** La extensión de la revalidación dependerá de la naturaleza y la significancia del o los cambios

681

682 **13.3** Los cambios no deben afectar adversamente la calidad de los productos ni las características  
683 de los procesos.

684

685 **13.4** Los cambios que requieren Revalidación deben estar definidos en el Plan de Validación y  
686 deben incluir entre otros:

687 a.- cambios en los materiales de partida (por ejemplo propiedades físicas como densidad,

688 viscosidad o distribución de tamaños de partículas) que puedan afectar al proceso o producto;

689 b.- cambios de elaborador de materiales de partida;

690 c.- transferencia de procesos a un establecimiento diferente (incluye cambios en las áreas e  
691 instalaciones propias que pueden influir en el proceso);

692 d.- cambios de material de acondicionamiento primario (por ejemplo sustitución de plástico por  
693 vidrio);

694 e.- cambios en el proceso de manufactura (por ejemplo tiempos de mezclado o temperaturas de  
695 secado o equipos de secado, adición de sistemas automáticos de detección, instalación de nuevo  
696 equipamiento, reparaciones mayores de equipos y averías);

697 f.- cambios en áreas de producción (otro sitio de fabricación o modificación de estructura);

698 g.- cambios en el sistema de soporte (por ejemplo nuevo sistema de tratamiento de agua);

699 h.- detección de tendencias de calidad negativas.

700

701 Cambios de equipamiento que incluye el reemplazo de equipos con las mismas características de  
702 funcionamiento no requieren revalidación. Cambios de partes de un equipo, por ejemplo instalación  
703 de una nueva bomba centrífuga que reemplaza a una de modelo anterior no necesariamente requiere  
704 revalidación.

705

## 706 **13. GLOSARIO**

707

708 A continuación se dan las definiciones de los términos relativos a la calificación y la validación que  
709 no se dan actualmente en otras secciones de la presente guía.

710



- 711 **Agentes simulados** Un material cuyas características físicas y, cuando corresponda, químicas (por  
712 ejemplo, viscosidad, tamaño de partículas, pH, etc.) son muy parecidas a las del producto en  
713 validación.
- 714
- 715 **Atributo de Calidad Crítico (CQA)** Una propiedad o característica física, química, biológica o  
716 microbiológica que debe encontrarse dentro de un límite, rango o distribución aprobado para  
717 asegurar la calidad del producto deseada (ICH Q8).
- 718
- 719 **Calidad por diseño** Un enfoque sistemático que comienza con unos objetivos previamente  
720 definidos y que enfatiza la comprensión de los productos y de los procesos y el control del proceso,  
721 basándose en el rigor científico y en la gestión de riesgos para la calidad.
- 722
- 723 **Ciclo de vida** Todas las fases de la vida de un producto, un equipo o una instalación desde el  
724 desarrollo inicial o uso hasta la discontinuación de su uso.
- 725
- 726 **Consecución del producto** La obtención de un producto con los atributos de calidad que cumple  
727 con las necesidades de los pacientes, de los profesionales de la salud y de las autoridades  
728 reguladoras y con los requisitos internos de los clientes. (ICH Q10)
- 729
- 730 **Control at-line** (fuera de línea) Análisis de la muestra removida, en la proximidad de la línea de  
731 proceso.
- 732
- 733 **Control in-line** (en la línea). Análisis de la muestra sin removerla de la línea del proceso, puede ser  
734 destructivo o no.
- 735
- 736 **Control on-line.**(dentro de la línea) Análisis de la muestra que es desviada en el proceso de  
737 manufactura y puede retornar al proceso.
- 738
- 739 **Control de cambios** Un sistema formal por el cual representantes cualificados de las disciplinas  
740 apropiadas evalúan los cambios propuestos o realizados que pudieran afectar el estado validado de  
741 las instalaciones, los sistemas, los equipos o los procesos. Su objetivo es determinar las acciones  
742 necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en estado validado.
- 743
- 744 **Calificación del Diseño (DQ)** La verificación documentada de que el diseño propuesto para las  
745 instalaciones, los sistemas y los equipos es adecuado para la finalidad prevista.
- 746
- 747 **Calificación de la Instalación (IQ)** La verificación documentada de que las instalaciones, los  
748 sistemas y los equipos, tal y como se han instalado o modificado, cumplen con el diseño aprobado y  
749 con las recomendaciones del fabricante.
- 750
- 751 **Calificación de operación (OQ)** La verificación documentada de que las instalaciones, los  
752 sistemas y los equipos, tal y como se han instalado o modificado, funcionan de la manera deseada  
753 en todos los rangos de funcionamiento previstos.
- 754
- 755 **Calificación de funcionamiento (PQ)** La verificación documentada de que los sistemas y los  
756 equipos, pueden funcionar de forma efectiva y reproducible de acuerdo al método de proceso  
757 aprobado y a las especificaciones del producto.
- 758
- 759 **Enfoque tradicional** Un enfoque de desarrollo de productos en el que se definen los puntos de  
760 ajuste y los rangos de funcionamiento de los parámetros del proceso para asegurar la  
761 reproducibilidad.

- 762
- 763 **Enfoque por “Bracketing” o enfoque por modelo de análisis de extremos** Es un enfoque de  
764 validación basado en el riesgo y en el conocimiento científico, de manera que solamente los lotes en  
765 los extremos de ciertos factores de diseño predeterminados y justificados, como por ejemplo, la  
766 concentración, el tamaño del lote, y/ o la presentación, son analizados durante la validación del  
767 proceso. El diseño asume que la validación de cualquier nivel intermedio está representada por la  
768 validación de los extremos. Cuando se va a validar un rango de concentración, el “bracketing”  
769 puede aplicarse si las dosis tienen una composición idéntica o muy parecida, como por ejemplo,  
770 para una gama de comprimidos elaborados con diferentes pesos de compresión y obtenidos a partir  
771 de una granulación básica similar, o para una gama de cápsulas elaboradas mediante el llenado con  
772 diferentes pesos de llenado de la misma composición básica, en cápsulas de diferentes tamaños. El  
773 “bracketing” puede aplicarse a diferentes tamaños de envases o a diferentes llenados en un mismo  
774 sistema de envase-cierre.  
775
- 776 **Espacio de diseño** La combinación e interacción multidimensional de las variables entrantes (por  
777 ejemplo, los atributos de los materiales) y de los parámetros de proceso, que han demostrado que  
778 proporcionan una garantía de calidad. Trabajar dentro del espacio de diseño no se considera un  
779 cambio. Se considera un cambio un desplazamiento fuera del espacio de diseño y, normalmente,  
780 esto conllevaría el inicio de un proceso de cambio regulatorio con posterioridad a la obtención de la  
781 autorización de comercialización. El espacio de diseño es propuesto por el solicitante y está sujeto a  
782 la evaluación y aprobación regulatoria (marco regulatorio de la Autoridad Sanitaria Nacional, ICH  
783 Q8 ).  
784
- 785 **Especificación de requisitos de usuario** El conjunto de requisitos del fabricante/ usuario y de  
786 ingeniería necesarios y suficientes para crear un diseño factible con la finalidad prevista del sistema.  
787
- 788 **Estado de control** Una condición en la cual el conjunto de controles ofrece consistentemente  
789 garantías de la realización del proceso de forma aceptable y de la calidad del producto.  
790
- 791 **Estrategia de Control** Un conjunto planificado de controles, derivados del producto y de la  
792 comprensión actual del proceso, que garantiza la ejecución del proceso y la calidad del producto.  
793 Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con el principio activo, y con los  
794 materiales y con los componentes de los medicamentos, con las condiciones de funcionamiento de  
795 las instalaciones y de los equipos, con los controles durante el proceso, con las especificaciones del  
796 producto terminado y con los métodos asociados a las mismas y con la frecuencia del monitoreo y  
797 del control. (ICH Q10)  
798
- 799 **Gestión del conocimiento** Un enfoque sistemático para recopilar, analizar, almacenar y difundir  
800 información. (ICH Q10)  
801
- 802 **Gestión de riesgos para la calidad** Un proceso sistemático para la evaluación, el control, la  
803 comunicación y la revisión de los riesgos para la calidad durante todo el ciclo de vida. (Anexo 8,  
804 ICH Q9)  
805
- 806 **Parámetros de Proceso Críticos (CPP)** Un parámetro de proceso cuya variabilidad tiene un  
807 impacto en un atributo de calidad crítico y que, por tanto, debe ser monitorizado o controlado para  
808 asegurar que el proceso produce la calidad deseada. (Anexo 8, ICH Q8)  
809
- 810 **Peor caso** Una condición o un conjunto de condiciones que abarcan los límites máximos y mínimos  
811 del proceso, así como las circunstancias, dentro de los procedimientos estándares de trabajo, con

812 mayor riesgo de fallos en el producto o en el proceso en comparación con las condiciones ideales.  
813 Tales condiciones no provocan necesariamente fallos en el producto o en el proceso.

814

815 **Validación de la limpieza** La validación de la limpieza es la evidencia documentada de que un  
816 procedimiento de limpieza aprobado eliminará de forma reproducible el producto anterior, los  
817 agentes de limpieza utilizados en los equipos, de corresponder, por debajo del límite máximo  
818 permitido establecido científicamente.

819

820 **Verificación de la limpieza** La obtención de evidencias, a través de análisis químicos, después de  
821 cada lote y/ o campaña para demostrar que los residuos del producto anterior o de los agentes de  
822 limpieza se han reducido por debajo del límite máximo de trazas permitido establecido  
823 científicamente.

824

825 **Validación concurrente** Validación efectuada en circunstancias excepcionales, justificadas sobre la  
826 base de un beneficio significativo para el paciente, en la que el protocolo de validación se ejecuta  
827 simultáneamente con la comercialización de los lotes de validación.

828

829 **Verificación continua del proceso** Un enfoque alternativo del proceso de validación en el que la  
830 ejecución del proceso de producción se monitorea y evalúa de forma continua. (ICH Q8)

831

832 **Verificación en curso del proceso** La evidencia documentada de que el proceso permanece en un  
833 estado de control durante la producción comercial.

834

835 **Validación del proceso** La evidencia documentada de que el proceso realizado dentro de los  
836 parámetros establecidos, puede ejecutarse de forma efectiva y reproducible para dar lugar a un  
837 medicamento que cumpla sus especificaciones y sus atributos de calidad predeterminados.

838

839 **Validación prospectiva** La validación llevada a cabo antes de la producción rutinaria de los  
840 productos destinados a la venta.