

## 1. OBJETIVO

Dar una guía para la ejecución de validación de procesos de manufactura con los requisitos mínimos que deben cumplir los establecimientos farmacéuticos certificados por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima y que serán evaluados en las visitas de Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica de medicamentos, de acuerdo a lo regulado en la Resolución **3183 de 1995**: Por la cual se adopta el manual de Buenas Prácticas de Manufactura: Serie informes técnicos No.823, **INFORME TÉCNICO 32 de la OMS** y Resolución **1087 de 2001**, Resolución **1160 DE 2016 (Anexo 4 del INFORME TÉCNICO 37 de la OMS del TRS 908 y el Anexo 6 del INFORME 45 de la OMS del TRS 961)**, de igual manera se pueden tomar como referencia lo establecido bibliográficamente a nivel internacional por entidades y organismos de referencia.

## 2. ALCANCE

La presente guía es aplicable a la producción de todas las formas farmacéuticas, estos cubren la validación inicial de los procesos nuevos, la validación posterior de los procesos modificados, la transferencia de procesos entre plantas de producción y la verificación de los procesos en curso para todos los establecimientos de producción farmacéutica que tengan certificación de Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos, avalados por Invima y/o que deseen obtenerla y está dirigida a los usuarios y evaluadores; indistintamente aplica a fabricantes de productos propios como a maquiladores.

## 3. ANTECEDENTES

Basados en la necesidad de consolidar y unificar los criterios que serán tomados como lineamientos en la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura farmacéutica de medicamentos, para la ejecución de validación de procesos de manufactura, se contextualiza en primera instancia desde lo establecido en la norma a nivel nacional, las tendencias mundiales en la industria farmacéutica y las referencias internacionales las cuales definen entre otros aspectos que la calidad del medicamento se consigue en todos y cada uno de los pasos y/o etapas de su proceso de producción y la validación de procesos constituye uno de los principales requisitos de [calidad](#) a cumplir para garantizar [evidencias](#) documentadas de que un proceso específico producirá consistentemente un [producto](#) cumpliendo las especificaciones y características de calidad.

## 4. REQUISITOS GENERALES

- ARNs: Agencia de Regulación Nacional.
  1. Tener un plan maestro de validación donde definan la política y el enfoque de validación de procesos, debe incluir metodologías analíticas, validación y calificación de sistemas de apoyo crítico.
  2. Los procesos de validación inician con los análisis de riesgos donde definen los parámetros críticos de control.
  3. La validación de procesos debe basarse en protocolos escritos previamente aprobados.
  4. Iniciar la validación de procesos una vez que la calificación de los sistemas de apoyo crítico y equipos esté finalizada.
  5. La validación de procesos debe encontrarse finalizada previo a la fabricación del producto terminado que se pretende comercializar (validación prospectiva). La validación de procesos durante la producción rutinaria también puede ser aceptable.
  6. Todos los equipos, sistemas de apoyo crítico, áreas de producción y metodologías analíticas a ser utilizados deben estar calificados y/o validados.
  7. Todos los software que hagan parte de los sistemas de producción, deben contar previamente con su respectiva validación.
  8. El personal que realiza o participa en las validaciones debe ser idóneo, estar capacitado y calificado.
  9. Un proceso está validado, si los datos de al menos 3 lotes consecutivos están dentro de los parámetros establecidos de acuerdo en el numeral 5.2 (atributos de calidad y definidos mediante una matriz de riesgos).
  10. Los lotes deben ser del mismo tamaño a escala industrial. En el caso de que el laboratorio defina realizar validación con lotes piloto, cuando inicie la producción deberá incluir los primeros lotes en la validación del proceso.

11. Para realizar la validación deben ejecutar controles exhaustivos al producto en las diferentes etapas del proceso de fabricación de los lotes, incluyendo al producto final, envase **y/o** empaque, incluirán el plan de muestreo, puntos de muestreo, número de muestras, y frecuencia de muestreo para cada operación de la unidad y atributo. El número de muestras debe ser adecuada para proporcionar suficiente confianza estadística de la calidad tanto dentro de un lote y entre lotes. El nivel de confianza seleccionado se puede basar en el análisis de riesgos, donde se relacione con el atributo particular bajo estudio. El muestreo durante esta etapa debe ser más extenso que el típico durante la producción de rutina.
12. Con base en los resultados obtenidos, deben establecer conclusiones y recomendación respecto del grado necesario de monitoreo y de controles de proceso para la fabricación rutinaria.
13. Las conclusiones y recomendaciones serán incorporadas en los documentos de fabricación, envase, empaque, y/o procedimientos operativos estándar (POEs), para el uso rutinario deben especificar límites, frecuencias de análisis, controles y las acciones a tomar en caso de que los límites sean excedidos.
14. Los lotes fabricados como parte del proceso de validación, destinados a ser comercializados o distribuidos, deben ser fabricados bajo condiciones que cumplan con los requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura.
15. Incluir dentro de las etapas del proceso productivo los puntos de control con sus respectivas especificaciones (teniendo como base los modelos estadísticos y el nivel de confianza para la verificación de cada atributo de calidad; como: Índices de capacidad de procesos, gráficas de control estadísticos entre otros.
16. La validación de procesos debe ser realizada de acuerdo a un protocolo de validación por cada producto, sin embargo es aceptable que el laboratorio utilice herramientas de agrupaciones como: bracketing, matrixing y familia por producto de acuerdo a las guías internacionales, debidamente soportada, lo cual se verificará durante la visita de certificación.
17. Se debe generar un estudio para las desviaciones encontradas las cuales deben ser estudiadas, analizadas y cerradas con las conclusiones pertinentes antes de la aprobación de la validación.

## 5 REQUISITOS ESPECIFICOS:

Los resultados deben estar documentados en el informe de validación; como mínimo, el informe debe incluir:

- Descripción del proceso: documentos de fabricación, envase y empaque, incluyendo detalles de las etapas críticas.
- Resumen detallado de los resultados obtenidos de los controles en proceso y control final, incluyendo los datos de ensayos fallidos. Cuando los datos primarios no son incluidos, se debe hacer referencia a las fuentes utilizadas y su ubicación.
- Cualquier acción adicional realizada conforme a lo especificado en el protocolo o cualquier desviación del protocolo, debe ser formalmente registrada junto con la justificación.
- Revisión y comparación de los resultados obtenidos contra los esperados.
- Aceptación o rechazo formal del informe de la validación por el equipo o personas responsables, después de completar cualquier acción correctiva o repetición de trabajo.
- Debe incluir e identificar el paquete técnico de fabricación de los lotes que pertenecen al proceso de validación, es importante definir los porcentajes de aceptación en la conciliación y deben guardar los registros de los paquetes técnicos utilizados para las validaciones (tiempo superior a los registros de producción normal).

### **Cambios para evitar que el proceso quede fuera de control.**

Así mismo es importante aclarar que la decisión de implementar o realizar la revalidación periódica debe basarse esencialmente en esta verificación que permite realizar un análisis de datos históricos; esto es, por ejemplo datos producidos durante las pruebas del proceso de fabricación y del producto acabado efectuadas después de la validación más reciente, que determine si el proceso está bien controlado. Al examinar esos datos históricos debe establecer cualquier tendencia observada en los datos compilados, para esta verificación es importante tener en cuenta:

- Los datos deben tratarse estadísticamente y deben ser analizados por una persona con experiencia y formación en técnicas estadísticas.
- Se deben establecer planes de muestreo o monitorización del proceso y evaluar los resultados relacionados con la capacidad, robustez y la estabilidad del proceso.

- Esta verificación debe ser realizada por un grupo interdisciplinario que determine los cambios en el comportamiento del proceso y de ser necesario las acciones de mejora, investigando causa raíz y seguimientos a las acciones.
- Poner en marcha las mejoras necesarias.
- Los datos que se recojan deben dar seguridad estadística.
- Se deben incluir los datos de quejas y reclamos, los fuera de especificaciones, no conformidades en el proceso, devoluciones, entre otros.
- Es importante que participen las áreas de control de calidad y producción:

## 6. REVALIDACIÓN

1. Se debe asegurar un estudio de los cambios en el proceso y/o en el área, intencionales o no, que afecten adversamente las características del proceso y la calidad del producto, con el fin de definir si procede o no el proceso de revalidación.
2. La revalidación puede ser dividida en dos categorías generales: revalidación después de cualquier cambio que afecte la calidad del producto y revalidación periódica a intervalos programados (mandatorios establecidos en la norma). Las verificaciones de los estados validados y calificados deben ser mínimo anuales, en las cuales establecerán los periodos de las recalificaciones teniendo como base las tendencias encontradas. (Los análisis de tendencias deben ser realizados no con las especificaciones de los productos si con un intervalo de confianza calculado estadísticamente).
3. En caso de que el establecimiento desee realizar seguimiento al estado validado no requiere definir una frecuencia de revalidación (ver numeral 6).
4. Los productos fabricados con procesos que han sufrido cambios no deberán ser liberados para la comercialización sin pleno conocimiento y consideración del cambio y de su impacto en el proceso de validación.
5. Dentro de algunos ejemplos de cambios que pueden requerir revalidación se encuentran:
  - a. Cambios en el proceso de fabricación (ej: tiempos de mezclado, temperaturas de secado);
  - b. Cambio significativo (cambio de fórmula maestra, especificaciones, métodos analíticos, fabricante de materia prima de partida)
  - c. Cambios en los equipos (ej: incorporación de sistemas automáticos de detección);
  - d. Cambios en el área de fabricación y en los sistemas de apoyo
  - e. Cambios en el tamaño de lote.
  - f. Transferencia de procesos a otro sitio
  - g. Cambios no esperados (ej: aquellos observados durante las auditorias internas o durante los análisis rutinarios de los datos de tendencia del proceso).

## 7. CRITERIOS Y LINEAMIENTOS ADICIONALES QUE SE DEBEN CONSIDERAR

Además de lo indicado en los literales 5 y 6 de la presente guía, y basados en las revisiones realizadas a las normativas de la agencia locales y de referencia y considerando los diferentes situaciones que pueden presentar en la industria (fabricante nuevo o previamente autorizado) se generan lineamientos adicionales a ser aplicados como criterio unificado en las visitas objeto de verificación y otorgamiento de certificaciones en Buenas Prácticas de Manufactura en la revisión y evaluación de validación de procesos:

### 7.1 La validación de procesos debe efectuarse con 3 lotes como mínimo, industriales consecutivos.

#### Fundamento:

El número de lotes utilizados para la validación de procesos debe basarse en la variabilidad del proceso, la complejidad del proceso / producto, el conocimiento del proceso adquirido durante el desarrollo, los datos de apoyo a escala comercial durante la transferencia de tecnología y la experiencia general del fabricante.

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

### 7.2 Las validaciones de proceso son ejercicios continuos que corresponden al “ciclo de vida del

producto/proceso”, los cuales pueden comenzarse con lotes piloto para el desarrollo o estandarización del proceso, pero deben necesariamente continuarse y soportarse con lotes industriales.

#### **Fundamento:**

Las validaciones son continuas comenzando con la etapa de desarrollo y continuando con la etapa industrial.

La validación debe ser abordada 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. Es un requisito de las normas de correcta 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.

Adicionalmente, se debe efectuar una revisión periódica de sistemas y procesos validados, con el objetivo de verificar que todavía están operando de manera válida.

**7.3 Se debe presentar una justificación para el esquema de validación de proceso elegido, con base a la evidencia soportada y sustentada técnicamente, la cual debe basarse en el análisis de gestión del riesgo, sobre el que se demuestre que los criterios y condiciones que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso están completamente definidas y controladas.**

#### **Fundamento:**

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.

Las evaluaciones de riesgos deben repetirse, si se requiere, a la luz de un mayor conocimiento y comprensión provenientes de cualquier cambio durante la fase de proyecto o durante la producción comercial. Debe estar claramente documentada la manera en que las evaluaciones de riesgos se usan para apoyar las actividades de calificación y de validación.

**7.4 La validación retrospectiva ya no se considera un enfoque aceptable para demostrar solo con este la capacidad y suficiencia de la reproducibilidad, confiabilidad y consistencia de un proceso y producto de calidad óptima como uniforme.**

#### **Fundamento:**

Aun cuando el Informe 32 de la OMS establece que: “...*Los procesos de importancia crítica deben validarse prospectiva y retrospectivamente*”, es importante considerar que el concepto de validación retrospectiva actualmente se considera inaplicable e inválido, toda vez que para procesos existentes debe validarse la eficacia del procesado, repitiéndose a intervalos regulares, en especial cuando se trata de un nuevo procedimiento de procesamiento o se han realizado cambios importantes en el procesado (equipos, materias primas, instalaciones, sistemas, personal idóneo, etc), ya sea por medio de una validación prospectiva o concurrente (siempre que esta excepción sea procedente), con el objetivo de evaluar el impacto, comportamiento y resultados conforme a las especificaciones de estos cambios significativos sobre el producto terminado, toda vez que debe demostrarse alto grado de garantía de que con estos se producirán lotes uniformes y del nivel de calidad requerida.

En donde, la validación soportada de forma retrospectiva pierde validez y sustento, al considerarse que las modificaciones de estos factores como fuentes en el análisis de riesgo pueden afectar la calidad del producto, directa o indirectamente, debiendo entonces ser calificado y validados con anterioridad a la producción a escala industrial de los productos.

Sin embargo, un estudio de estabilidad y capacidad del proceso (mediante el análisis de datos estadísticos), junto con la documentación anterior, constituirá una base para la definición y caracterización de una validación de proceso tradicional o prospectiva, para demostrar la capacidad de control y conformidad de su desempeño, como calidad del producto final resultante, siendo más una herramienta de control de seguimiento al proceso y sus verificaciones continuas, que un soporte robusto que garantice en un panorama sólido y consistente la garantía de reproducibilidad y calidad requerida

## 8. ANALISIS DE RIESGO

Se puede adoptar la directriz ICH Q9 de Gestión de riesgos para la calidad. La cual enfoca de forma sistémica la gestión de riesgos para la calidad facilitando el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura y otros requisitos de calidad. Recoge los principios que deben aplicarse y los diferentes procesos, métodos y herramientas que pueden utilizarse al momento de aplicarla gestión de los riesgos para la calidad.

### DEFINICIONES

**Análisis de riesgo:** el uso sistemático de la información disponible para identificar los peligros y estimar el riesgo.

**Calificación de Desempeño (PQ):** Establecer por medio de evidencia objetiva que los procesos, bajo condiciones normales de operación, producen de manera consistente un producto que cumple con todos los requerimientos predeterminados.

**Calificación de Diseño (DQ):** La verificación documentada de que el diseño propuesto para las instalaciones, los sistemas y los equipos es adecuado para la finalidad prevista.

**Calificación de Equipos:** Consiste en planificar, efectuar y registrar los resultados de las pruebas con el equipo para demostrar que este funcionara según se pretende. Los instrumentos y sistemas de medición tendrán que calibrarse.

**Calificación de Instalación (IQ):** Establecer por evidencia objetiva que todos los aspectos claves de las instalaciones, sistemas de apoyo crítico, y equipos cumplen con las especificaciones aprobadas del fabricante, y las recomendaciones del proveedor del equipo son consideradas de manera apropiada.

**Calificación Operacional (OQ):** Establecer por medio de evidencia objetiva que las instalaciones, sistemas y equipos, tal como se han instalado o modificado, funcionan de la manera esperada en todas las condiciones de funcionamiento previstas. El propósito del OQ es establecer mediante pruebas documentadas que todos los componentes críticos son capaces de operar dentro de los límites y tolerancias admitidas de acuerdo al fabricante. Se pueden realizar pruebas específicas para cada equipo, en función de sus características, tanto en condiciones normales de uso como en desafíos.

**Control de cambios:** Un sistema formal por el cual profesionales calificados de las diferentes áreas del establecimiento revisan y aprueban los cambios propuestos o efectuados que puedan influir en el estado validado de las instalaciones, sistemas, equipos o procesos. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en un estado validado. Ref: INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS, INVIMA. Guía de validación de procesos. Código ASS-AYC-GU015. Bogotá, 2019 Es un proceso que garantiza que los cambios sean identificados, planeados, documentados, validados (donde sea relevante), aprobados, verificados y trazables. Es una decisión de la entidad identificar qué cambios son lo suficientemente significativos como para activar un control de cambios en el contexto de su organización y el grado de control, teniendo en cuenta los elementos de su Sistema de Gestión de Calidad: personal clave, instalaciones, pruebas, materiales, métodos, especificaciones, requisitos del clientes, entidades relevantes, legales, equipos, software, procesos y sistemas de apoyo, etc. Mayor impacto: Cambio que se espera tenga un impacto en la calidad del producto o servicio directamente. Ejemplo: la contaminación imprevista o urgente. Menor Impacto: No se espera que tenga un impacto en la calidad del producto o servicio directamente.

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

**Peor caso A:** Es aquel compuesto que por su naturaleza química, solubilidad, dificultad de limpiar, actividad, toxicidad, tamaño de lote y dosis terapéutica, representa el compuesto de más difícil remoción de un equipo y que al demostrar que el procedimiento de limpieza, lleva a niveles aceptables de residuo, cubre los demás compuestos fabricados en el mismo equipo

**Plan Maestro de Validación:** Documento principal que incluye los datos de la empresa, describe el proyecto de validación, designa a las personas responsables. Además, recoge la política de validación y los procedimientos generales implicados en la validación, con el fin de documentar todas las actividades de validación conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura, así mismo puede contener los protocolos e informes de validaciones correspondientes. Ref: INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS, INVIMA. Guía de validación de procesos. Código ASS-AYC-GU015. Bogotá, 2019.

**Procedimiento de limpieza:** Es un documento escrito que define de manera clara y secuencial, cada uno de los pasos a seguir para llevar a cabo de forma reproducible, las operaciones del proceso de limpieza, así como las responsabilidades de cada una de las personas involucradas

**Protocolo de validación:** Documento que describe los detalles de un estudio de validación. Los protocolos incluyen antecedentes importantes, explican el fundamento lógico y el objetivo del estudio, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijan los parámetros que habrán de medirse, describen como se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones. Es un documento que indica cómo se realiza la validación: describe los detalles de las partes críticas de un proceso de fabricación, antecedentes importantes, explica el fundamento lógico y el objetivo de la validación, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijar los parámetros que se medirán, el intervalo permitido de variabilidad y la manera en que el sistema se probará, describen como se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones y considerarse validado el proceso (DDMOT - DMPB)

**Validación:** 1. Para DMPB: Serie de procedimientos o acciones documentadas, en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que demuestra que los procesos, equipos, materiales, actividades o sistemas cumple con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad. ref: RED PARF-OPS. Requisitos Armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de Registros Sanitarios. Es una confirmación, a través de la provisión de evidencia objetiva, de que los requisitos para uso o aplicación específica prevista se han cumplido. La evidencia objetiva necesaria para una validación es el resultado de una prueba u otra forma de determinación, como realizar cálculos alternativos o revisando documentos. La palabra "validada" se utiliza para designar el estado correspondiente. El uso de las condiciones para la validación puede ser reales o simuladas. Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos. ref: NORMA Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y

sus biofármacos. Buenas Prácticas de Fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de bioequivalencia y Farmacovigilancia, México, D.F., páginas 4-7. 2. Acción conducente a establecer y demostrar que un proceso, procedimiento, instrumento, aparato o equipo, etc. cumple con los requisitos para su utilización o aplicación específica prevista. 3. Para Estadística: Es una confirmación, a través de la provisión de evidencia objetiva, de que los requisitos para uso o aplicación específica prevista se han cumplido. La evidencia objetiva necesaria para una validación es el resultado de una prueba u otra forma de determinación, como realizar cálculos alternativos o revisando documentos. La palabra "validada" se utiliza para designar el estado correspondiente. El uso de las condiciones para la validación puede ser reales o simuladas.

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

**Validación de Procesos:** La verificación documentada de que el proceso realizado dentro de los parámetros establecidos, puede ejecutarse de forma efectiva y reproducible para obtener medicamentos que cumplan con sus especificaciones y sus atributos de calidad predeterminados.

**Validación Prospectiva:** Validación conducida antes de la distribución de un producto nuevo, o producto hecho bajo un proceso de fabricación revisado, donde las revisiones pueden afectar las características del producto. Validación de un proceso para un producto ya en distribución basada en datos acumulados de producción, de prueba y de control. Este tipo de validación se efectúa en la etapa de desarrollo del producto, es decir, antes de su fabricación a gran escala y de su comercialización. (DDMOT)

**Verificación en curso del proceso de producción (también llamada verificación continua de la validación del proceso):** Es la evidencia documentada de que el proceso permanece en un estado de control durante la producción comercial.

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Francisco Javier Sierra Esteban Director de Medicamentos y Productos Biológicos	Francisco Javier Sierra Esteban Director de Medicamentos y Productos Biológicos	Francisco Javier Sierra Esteban Director de Medicamentos y Productos Biológicos
Fecha de elaboración: 19/02/2019	Fecha de revisión: 19/02/2019	Fecha de aprobación: 19/02/2019