

Garantizando la calidad y la mejora continua

Claves para la revisión periódica y el mantenimiento del estado validado en la industria farmacéutica



Luciano García Calzada

Qual/Val Specialist, QbD group

La validación de un sistema, de un proceso o de un método analítico no está limitada únicamente a las fases iniciales de esta. La normativa vigente exige que una vez validados han de someterse a un seguimiento continuo para comprobar el mantenimiento del estado validado, realizando revisiones periódicas.

En las diferentes normativas se indica que los sistemas y procesos han de ser periódicamente evaluados para verificar que siguen funcionando de una manera válida, pero no hay indicación alguna de cómo realizar esa evaluación, esa revisión periódica. Por ejemplo, en la USFDA Q7A, Capítulo XII, sección F, así como en ICH Q7: Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients - Step 5, Punto 12.6 se indica. "Systems and processes should be

periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner" [1 y 2]. Este artículo pretende recoger los pasos generales a la hora de acometer la revisión periódica de la validación y la continua incorporación de nuevas herramientas que ayudan en esta tarea.

REVISIONES PERIÓDICAS

El objetivo de la revisión periódica es asegurar que nues-

tros procesos de fabricación se realizan de manera segura y efectivamente, por lo que es esencial tener un plan de revisiones de los sistemas y procesos validados que se utilizan en estos procesos. Además de estos procesos y sistemas, se han de evaluar también tanto los equipos calificados como los sistemas informáticos validados.

Esta planificación ha de realizarse en base a un análisis de riesgos que ayudará a priorizar la revisión de los sistemas o procesos además de la frecuencia de la revisión. (Tabla 1).

Para este análisis de riesgos se han de tener en cuenta varios factores, entre los que podemos incluir:

- Criticidad del proceso.
- Atributos de calidad críticos del producto.
- Datos y registros GMP.
- Frecuencia de registro y revisión de datos de tendencias.

A continuación, tenemos algunos ejemplos de sistemas/ procesos que han de ser objeto de revisión periódica:

- Procesos de fabricación y sistemas de control.
- Métodos de ensayo de laboratorio.
- Sistemas informáticos.
- Procedimientos de limpieza de equipos.

DEPARTAMENTOS IMPLICADOS EN LA REVISIÓN PERIÓDICA Y RESPONSABILIDADES

En la revisión periódica pueden estar implicados diferentes departamentos y diferente personal, con responsabilidades que pueden variar dependiendo del tamaño de la organización, siendo los más comunes los de Validaciones/ Servicios Técnicos, Ingeniería y Producción, IT y Aseguramiento de la Calidad (QA), siendo este último el departamento que lidera la gestión y la coordinación del proceso de revisión periódica. (Tabla 2).

TABLA 1. Frecuencias de revisión recomendadas

Nivel de Riesgo	Bajo	Medio	Alto
Frecuencia de revisión	5 años	3 años	1 año

Esta lista de departamentos no es excluyente ni cerrada, pudiendo estar implicados otros departamentos y personal específico dependiendo del sistema o proceso del que se trate: Control de Calidad (QC), CAB, Propietario del Sistema, Propietario del Proceso, Logística, etc.

DIFERENCIAS ENTRE LA REVISIÓN PERIÓDICA Y LA REVALIDACIÓN/RECUALIFICACIÓN RUTINARIA

Una revisión periódica implica revisar regularmente los sistemas, procesos y procedimientos para asegurar que permanecen en su estado validado a lo largo del tiempo, comprobando y revisando todos los cambios realizados desde la última revisión; por el contrario, en la revalidación verificamos que lo utilizado en los procesos de fabricación y que puede afectar a la calidad del producto y su seguridad sigue cumpliendo con las especificaciones requeridas y cumple con los requisitos regulatorios.

La revalidación/ recualificación siempre implica la realización de un ciclo de pruebas predefinidas en un protocolo mientras que en la revisión periódica no siempre será necesario la realización de ninguna prueba si se determina que se mantiene el estado validado.

ELEMENTOS PARA REVISAR EN UNA REVISIÓN PERIÓDICA

A la hora de realizar la revisión periódica, estos son algunos de los elementos a tener en cuenta:

- Descripción del sistema, incluida una lista completa de subsistemas/componentes críticos.
- Revisión de los cambios realizados en el sistema/proceso.
- Desviaciones relacionadas directa o indirectamente con el sistema/proceso.
- Registros de mantenimiento y calibración, si aplica, de los equipos e instrumentos que participan en el proceso o son parte del sistema.
- Revisión de los KPI.
- Modificaciones de los requisitos regulatorios, de GMP y del *Site* que han tenido lugar desde la última revisión periódica o validación.

Para la obtención de los datos necesarios para la revisión periódica, se dispone en la actualidad de diferentes herra-

TABLA 2. Ejemplo de responsabilidades de departamentos implicados en la revisión periódica

Departamento	Responsabilidades			
	Planificación y mantenimiento del <i>status</i>	Evaluación de riesgos	Realización de la revisión	Revisión y aprobación del informe
Validaciones/ Servicios técnicos	✓	✓	✓	✓
Ingeniería y Producción		✓	✓	
IT		✓	✓	
QA		✓	✓	✓

Con la adopción de las nuevas tecnologías en la gestión del mantenimiento del estado validado, el modelo reactivo y discontinuo está evolucionando hacia un modelo preventivo y continuo

mientas que facilitan y hacen más ajustado el análisis de estos, como pueden ser:

- Software de gestión de riesgos: ayudan a la identificación, gestión y mitigación de los riesgos asociados a los sistemas y procesos.
- Herramientas de monitorización en tiempo real automatizadas: pueden realizar un seguimiento e informe automáticos sobre el rendimiento del sistema.
- Herramientas de control de cambios y de gestión de la configuración: facilitan la gestión de los cambios en el sistema, asegurándose de que cada cambio esté documentado, revisado y aprobado antes de su implementación.
- Herramientas de análisis de datos e informes: procesan grandes cantidades de datos para identificar tendencias, anomalías o áreas que requieren atención.

CONTENIDO DEL INFORME DE LA REVISIÓN PERIÓDICA

Tras la realización de la revisión periódica, es necesario un informe que incluya los siguientes puntos como parte de la conclusión:

1. Revisión de la documentación asociada al sistema/proceso para comprobar que es fiel al estado actual.
2. Recomendaciones, si aplica, para la revalidación/re-certificación.
3. Recomendaciones y acciones para la mejora continua.
4. Seguimiento de las acciones correctivas y preventivas (CAPA) aplicadas al sistema/proceso en cuestión.
5. Revisión de la frecuencia establecida de las revisiones periódicas con el análisis de los resultados obtenidos.

El informe de revisión periódica debe ser revisado y aprobado por los diferentes departamentos designados para ello, con la aprobación final de QA.

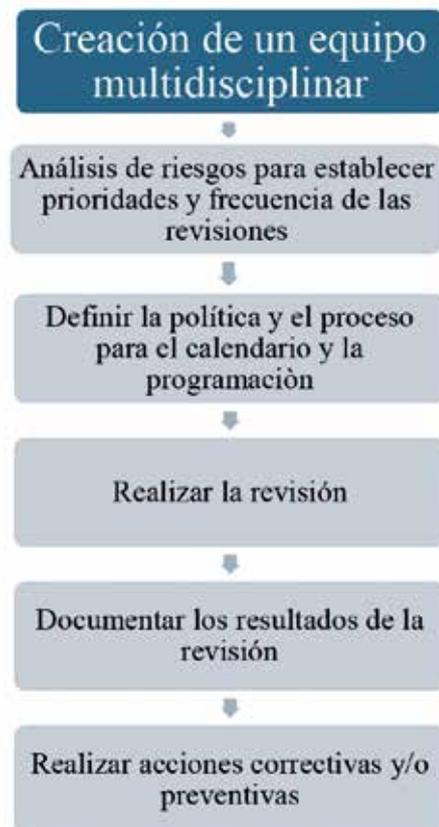
CONCLUSIÓN

Los puntos clave para una revisión periódica para el man-

tenimiento del estado validado se pueden resumir en los siguientes:

- Colaboración multidisciplinar: la revisión periódica necesita de la colaboración entre varios departamentos de la organización, incluyendo los de Aseguramiento de la Calidad, Asuntos Regulatorios, IT, CAB y Operaciones. Fomentando la colaboración interdisciplinar se puede aprovechar la experiencia de los diferentes perfiles para llevar a cabo análisis exhaustivos y abordar los desafíos desde varios puntos de vista.
- Enfoque basado en los riesgos: permite priorizar los recursos y focalizarse en las áreas que tienen un impacto más alto en la calidad del producto, en la seguridad del paciente y/ o en el cumplimiento regulatorio. Una vez identificados los riesgos asociados a los procesos y a los sistemas, con los datos obtenidos posteriormente se pueden diseñar a medida los modelos de revisión.
- Documentación clara y procedimientos: el establecimiento de una documentación bien definida y de los procedimientos asociados es fundamental para la realización de una revisión periódica con éxito. La documentación de los planes de revisión, las metodologías, las responsabilidades y los criterios para la evaluación aseguran la consistencia y la transparencia en el proceso de revisión.
- Utilización de tecnología: El uso de sistemas electró-

FIGURA 1. Pasos de la revisión periódica



nicos, herramientas automatizadas y herramientas de análisis de datos agiliza el proceso de revisión, mejora la integridad de los datos y facilita la monitorización en tiempo real de los indicadores clave de rendimiento (KPI). Entre estas herramientas encontramos:

- Monitorización en tiempo real: La supervisión de procesos en tiempo real implica un seguimiento continuo de los procesos a medida que se producen. Los componentes clave incluyen sensores, sistemas de recopilación de datos y software que analizan los datos y proporcionan retroalimentación instantánea.

- Software predictivo: El software predictivo es un tipo de software que utiliza algoritmos de aprendizaje automático para analizar los datos obtenidos y hacer predicciones o estimaciones sobre el comportamiento futuro o resultados basados en esos datos. El software predictivo se basa en modelos estadísticos y matemáticos para hacer predicciones, y puede ser útil para tomar decisiones informadas en tiempo real.

Con la adopción de las nuevas tecnologías en la gestión del mantenimiento del estado validado, el modelo

reactivo y discontinuo está evolucionando hacia un modelo preventivo y continuo que progresivamente nos está permitiendo una rápida respuesta a los cambios en los requerimientos regulatorios, en las mejores prácticas de la industria y en las necesidades organizativas, además de una mejora sostenida en todos nuestros procesos.

Bibliografía

[1] Guidance for Industry, Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients.

[2] ICH Q7 Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients Step 5– Scientific guideline

- Anexo 11: Sistemas Informatizados, Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea, Medicamentos de uso humano y uso veterinario.

- Anexo 15: Cualificación y Validación, Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea, Medicamentos de uso humano y uso veterinario.

- PIC/S PS/INF: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes, Annex 15.

- ICH Q14, Analytical Procedure Development.

- ICH Q2(R2): Validation of Analytical Procedures.

- Multi-annual AI workplan 2023-2028 HMA-EMA Big Data Steering Group.

- Generative AI in the pharmaceutical industry: Moving from hype to reality. McKinsey & Company. 



Apoyando a las empresas de Life Sciences, desde la idea hasta el paciente.

Farma & Biotech



Síntesis Química



Biológicos



Terapias Avanzadas

MedTech



Productos sanitarios



Diagnóstico In Vitro

qbdgroup.com

