



Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario

Anexo I

Fabricación de medicamentos estériles

Histórico del documento	Fecha
Versión previa, de fecha 30 de mayo de 2003.	Septiembre de 2003
Revisión para incluir la clasificación de las salas limpias, la guía sobre simulación con medios de cultivo, la monitorización de la carga microbiana y el capsulado de los viales liofilizados.	Noviembre de 2005 a diciembre de 2007
Fecha de entrada en vigor	01 de marzo de 2009 ¹

La Guía de NCF se revisa de forma periódica. Las revisiones se publican en la siguiente dirección que corresponde a la página *web* de la Comisión Europea:
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

¹Las disposiciones relativas al capsulado de viales liofilizados se implantarán a partir del 1 de marzo de 2010.

Principio.

La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. Depende, en gran parte, de la habilidad, formación y actitud del personal implicado. La Garantía de Calidad reviste una importancia especial y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados. La garantía de la esterilidad y de otros aspectos de calidad de los medicamentos no debe depender únicamente de los ensayos realizados al final del proceso o sobre el producto terminado.

Nota: esta guía no contiene métodos detallados para determinar la limpieza microbiológica y de partículas en el aire, las superficies, etc. Para ello se hace referencia a otras guías como las recogidas en las normas EN/ISO.

General.

1. La fabricación de productos estériles debe realizarse en zonas limpias. El acceso a estas zonas debe realizarse a través de esclusas reservadas para el personal y/o los equipos y materiales. Las zonas limpias deben mantener un nivel de limpieza adecuado y han de estar dotadas de aire filtrado a través de filtros de una eficacia apropiada.
2. Las diversas operaciones de preparación de los componentes, preparación del producto y llenado deben realizarse en zonas separadas dentro de la zona limpia. Las operaciones de fabricación se clasifican en dos categorías: en primer lugar, aquellas en que el producto se esteriliza al final y, en segundo lugar, aquellas que se realizan asépticamente en todas o algunas de sus fases.
3. Las zonas limpias para la fabricación de productos estériles se clasifican según las características requeridas del entorno. Cada operación de fabricación exige un grado adecuado de limpieza del entorno en estado de funcionamiento para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o de partículas en el producto o los materiales que se estén manipulando.

A fin de cumplir las condiciones “en funcionamiento”, estas zonas deben diseñarse de forma que alcancen ciertos niveles especificados de limpieza del aire cuando estén “en reposo”. La situación “en reposo” es aquella en la que la instalación está completa y operativa, con los equipos de producción instalados pero sin que esté presente el personal. La situación “en funcionamiento” es aquella en la que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el número de personas definidas trabajando.

Los estados “en funcionamiento” y “en reposo” deben estar definidos en cada sala limpia o zona de salas limpias.

Para la fabricación de medicamentos estériles se distinguen cuatro grados:

Grado A: zona donde se realizan operaciones de alto riesgo tales como la zona de llenado, de bandejas de tapones, de ampollas y viales abiertos y de realización de conexiones asépticas. Normalmente estas condiciones son provistas por estaciones de trabajo de flujo laminar. Los sistemas de flujo laminar deben proporcionar una velocidad homogénea del aire en un intervalo de 0,36 – 0,54 m/s (valor orientativo) a nivel del punto de trabajo en entorno abierto. Debe demostrarse y validarse el mantenimiento de la laminaridad. Se puede utilizar un flujo de aire unidireccional y velocidades más bajas en aisladores cerrados y con guantes.

Grado B: entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado asépticos.

Grados C y D: zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles.

Clasificación de salas limpias y dispositivos de aire limpio.

4. Las salas limpias y los dispositivos de aire limpio deben clasificarse según la norma EN ISO 14644-1. La clasificación debe diferenciarse claramente de la monitorización ambiental del proceso en funcionamiento. En la siguiente tabla se muestra la máxima concentración de partículas en el aire permitidas para cada grado.

Grado	Número máximo de partículas de tamaño igual o superior al indicado en la tabla permitido por m ³			
	En reposo		En funcionamiento	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Sin definir	Sin definir

5. Para clasificar las zonas en grado A, debe tomarse en cada punto de muestreo un volumen mínimo de muestra de 1 m³. Para el grado A, la clasificación de partículas del aire es la ISO 4.8, determinado por el límite de tamaño de partícula $\geq 5,0 \mu\text{m}$. Para el grado B (en reposo), la clasificación de partículas del aire es la ISO 5 para los dos tamaños de partículas considerados. Para el grado C (en reposo y en funcionamiento), la clasificación de partículas del aire es la ISO 7 y la ISO 8, respectivamente. Para el grado D (en reposo), la clasificación de

partículas del aire es la ISO 8. La metodología descrita en la norma EN/ISO 14644-1 en términos de clasificación, define el número mínimo de puntos de muestreo y el tamaño de la muestra, basados en el límite de clase para el mayor tamaño de partícula tomada en consideración y en el método de evaluación de los datos recogidos.

6. Con el fin de clasificar deben usarse contadores de partículas portátiles con tubos de toma de muestra de longitud corta, ya que en los sistemas de muestreo remotos con tubos de larga longitud la velocidad de precipitación de las partículas con un tamaño $\geq 5 \mu\text{m}$ es mayor. Los cabezales isocinéticos de muestreo deben utilizarse en sistemas de flujo de aire unidireccional.
7. La clasificación “en funcionamiento” puede demostrarse a través de operaciones habituales, simuladas o durante la simulación mediante llenado con medios de cultivo cuando se requiera la simulación del peor caso. La norma EN/ISO 14644-2 proporciona información sobre las pruebas que pueden realizarse para demostrar el cumplimiento continuado con la clasificación del grado de limpieza asignado.

Monitorización de las salas limpias y dispositivos de aire limpio.

8. Las salas limpias y los dispositivos de aire limpio deben monitorizarse de forma habitual “en funcionamiento” y los puntos de monitorización deben basarse en un estudio formal de análisis de riesgos y en los resultados obtenidos durante la clasificación de las salas y/o dispositivos de aire limpio.
9. Para las zonas de grado A debe llevarse a cabo una monitorización de partículas a lo largo de toda la duración de los procesos críticos, incluyendo el montaje de los equipos, excepto cuando esté justificado por contaminantes en el proceso que pudieran dañar el contador de partículas o representen un peligro (por ejemplo, organismos vivos y peligros radiológicos). En estos casos, de forma previa a la exposición al riesgo, debe llevarse a cabo la monitorización durante las operaciones de montaje habitual de los equipos. También debe llevarse a cabo la monitorización durante operaciones simuladas. La zona de grado A debe monitorizarse con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que permitan detectar las intervenciones, acontecimientos transitorios o cualquier deterioro del sistema y se deben activar los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta. Se acepta que no siempre es posible demostrar niveles bajos de partículas de tamaño $\geq 5 \mu\text{m}$ en el punto de la dosificación cuando el llenado está en proceso, debido a la generación de partículas o pequeñas gotas procedentes del propio producto.
10. Para la monitorización de las zonas de grado B se recomienda utilizar un sistema similar aunque puede reducirse la frecuencia de muestreo. El sistema de

monitorización de partículas debe definirse en base a la efectividad de la separación entre la zona A y la zona B adyacente. La zona de grado B debe monitorizarse con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que permitan detectar cualquier cambio en los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema y se activen los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta.

11. Los sistemas de monitorización de partículas del aire pueden consistir en contadores de partículas independientes; una red de puntos de muestreo de acceso secuencial conectada por un colector a un único contador de partículas o la combinación de ambos. El sistema elegido debe ser adecuado al tamaño de partícula considerado. En el caso de usar sistemas de muestreo remotos debe tenerse en cuenta la longitud y el radio de cualquier curva de los tubos a efectos de pérdida de partículas en los mismos. La selección del sistema de monitorización debe tener en cuenta cualquier riesgo que presenten los materiales usados en la operación de fabricación, por ejemplo aquellos que implican organismos vivos o radiofármacos.
12. El tamaño de las muestras tomadas en la monitorización utilizando sistemas automáticos serán de forma general una función de la velocidad de muestreo del sistema utilizado. No es necesario que el volumen de la muestra sea el mismo que el utilizado para la clasificación formal de las salas limpias y de los aparatos de aire limpio.
13. En las zonas de grado A y B, la monitorización del recuento de la concentración de partículas de tamaño $\geq 5 \mu\text{m}$ adquiere un significado especial, ya que es una importante herramienta de diagnóstico para la pronta detección de fallos. El contaje ocasional de partículas $\geq 5 \mu\text{m}$ puede ser debido a un falso contaje motivado por ruido electrónico, luz desviada, por coincidencia, etc. Sin embargo, contajes consecutivos o regulares de bajos niveles son indicativos de una posible contaminación y debe investigarse. Estos casos pueden indicar un fallo temprano del sistema HVAC, un fallo en el equipo de llenado, o puede ser diagnóstico de malas prácticas durante el montaje de la máquina u operaciones de rutina.
14. Los límites de partículas indicados en la tabla para el estado de “en reposo” se deben alcanzar tras un corto “periodo de limpieza” de 15-20 minutos (valor orientativo), en ausencia de personal, tras la finalización de las operaciones.
15. La monitorización de las zonas de grado C y D “en funcionamiento” debe realizarse de acuerdo con los principios de gestión de riesgos de calidad. Los requisitos y los límites de alerta/acción dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas, pero debe alcanzarse el “periodo de limpieza” recomendado.

16. Otras características, tales como la temperatura y humedad relativa, dependen del producto y de la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo. Estos parámetros no deben interferir con el nivel de limpieza definido.
17. En la tabla siguiente se dan ejemplos de operaciones que deben realizarse en los diversos grados (véanse también los párrafos 28 a 35).

Grado	Ejemplos de operaciones para productos esterilizados al final (véase párrafos 28-30)
A	Llenado de productos, cuando exista riesgo inusual
C	Preparación de soluciones, cuando exista riesgo inusual. Llenado de productos
D	Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior

Grado	Ejemplo de operaciones para preparación aséptica (véase párrafos 31-35)
A	Preparación y llenado asépticos
C	Preparación de soluciones para filtrar
D	Manipulación de componentes tras su lavado

18. Cuando se realicen operaciones asépticas, la monitorización debe ser frecuente utilizando métodos como placas de sedimentación, muestreo volumétrico del aire y de superficies (por ejemplo, hisopos y placas de contacto). Los métodos de muestreo utilizados “en funcionamiento” no deben interferir en la protección de la zona. Los resultados de la monitorización deben estudiarse al revisar la documentación del lote para la liberación del producto terminado. Las superficies y el personal deben monitorizarse tras las operaciones críticas. También es necesario realizar una monitorización microbiológica adicional distinta a la de producción como, por ejemplo, tras la validación de sistemas, limpieza y desinfección.
19. Límites recomendados para la monitorización microbiológica de las zonas limpias “en funcionamiento”.

Límites recomendados de la contaminación microbiana (a)				
Grado	muestra de aire ufc/m ³	placas de sedimentación (diámetro 90 mm) ufc/4 horas (b)	placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa	impresión de guantes 5 dedos ufc/guante
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notas:

(a) Se trata de valores medios.

(b) Las placas de sedimentación individuales pueden exponerse durante menos de 4 horas.

20. Deben establecerse límites adecuados de alerta y acción para los resultados de la monitorización microbiológica y de partículas. Si se superan estos límites, los procedimientos de trabajo deben establecer medidas correctoras.

Tecnología de aislador.

21. La utilización de la tecnología de aislador para reducir las intervenciones humanas en las zonas de elaboración puede producir un descenso significativo del riesgo de contaminación microbiológica procedente del entorno en los productos de fabricación aséptica. Existen muchos diseños posibles de aisladores y equipos de transferencia. El aislador y su entorno deben diseñarse de forma que pueda alcanzarse la calidad de aire requerida en las zonas respectivas. Los aisladores se construyen de diversos materiales, más o menos propensos a las perforaciones y a las fugas. El equipo de transferencia puede variar entre diseños de una puerta simple o doble, hasta sistemas totalmente herméticos que incorporan mecanismos de esterilización.

22. La entrada y salida de materiales de la unidad constituye una de las mayores fuentes posibles de contaminación. En general, el área del interior del aislador es el lugar donde se hacen las manipulaciones de riesgo elevado, aunque se reconoce que puede no existir flujo laminar en la zona de trabajo de estos equipos.

23. La clasificación de aire requerida para el entorno depende del diseño del aislador y de su aplicación. Debe controlarse y, en caso de elaboración aséptica, debe ser al menos de grado D.
24. Los aisladores deben utilizarse sólo después de una validación adecuada. Esta validación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores, por ejemplo la calidad del aire del interior y del exterior (entorno) del aislador, desinfección del mismo, proceso de transferencia e integridad del aislador.
25. La monitorización debe realizarse de forma habitual e incluir pruebas frecuentes de la ausencia de fugas del aislador y del sistema de guante/manga.

Tecnología de soplado/llenado/sellado.

26. Las unidades de soplado/llenado/sellado son máquinas diseñadas específicamente para que en una operación continua, se formen los recipientes a partir de un granulado termoplástico, se llenen y se sellen, todo en una sola máquina automática. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la producción aséptica, que esté provisto de un chorro eficaz de aire de grado A, puede instalarse en un entorno al menos de grado C, siempre que se utilice vestimenta de grado A/B. El entorno debe cumplir los límites microbiológicos y de partículas “en reposo” y sólo el límite microbiológico “en funcionamiento”. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la fabricación de productos esterilizados al final del proceso debe instalarse en un entorno al menos de grado D.
27. Con esta tecnología particular, debe prestarse especial atención al menos a los siguientes puntos:
- diseño y cualificación de los equipos;
 - validación y reproducibilidad de la limpieza y la esterilización *in situ*;
 - clasificación del entorno de la sala limpia donde se encuentre el equipo/s;
 - formación y vestimenta de los trabajadores;
 - intervenciones en la zona crítica del equipo/s, incluido el eventual montaje aséptico antes del comienzo de la operación de llenado.

Productos sometidos a esterilización terminal.

28. La preparación de componentes y de la mayoría de los productos debe hacerse en un entorno al menos de grado D para que el riesgo de contaminación microbiana y de partículas sea bajo, adecuado para filtración y esterilización. Cuando el producto tenga un riesgo elevado o inusual de contaminación

microbiana, (por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano o deba pasar mucho tiempo antes de la esterilización o sea necesario elaborarlo en su mayor parte en recipientes no cerrados), la preparación debe realizarse en un entorno de grado C.

29. El llenado de productos sometidos a esterilización terminal debe realizarse en un entorno al menos de grado C.
30. Cuando para el producto exista un riesgo inusual de contaminación por el entorno, por ejemplo debido a que la operación de llenado sea lenta o los recipientes tengan cuello ancho o necesariamente estén expuestos algunos segundos antes de su cierre, el llenado debe hacerse en una zona de grado A con un entorno al menos de grado C. La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones debe realizarse generalmente en un entorno de grado C antes de la esterilización terminal.

Preparación aséptica.

31. Una vez lavados, los componentes deben manipularse en un entorno al menos de grado D. La manipulación de componentes y materiales de partida estériles, salvo que se sometan a esterilización o filtración a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior del proceso, debe realizarse en una zona de grado A con entorno de grado B.
32. La preparación de soluciones que son esterilizadas por filtración durante el proceso debe hacerse en un entorno de grado C. Si no se filtran, la preparación de materiales y productos debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B.
33. La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente deben hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B.
34. Antes de completar el taponado, la transferencia de los recipientes parcialmente cerrados, como los utilizados en la liofilización, debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B o bien en bandejas de transporte selladas en un entorno de grado B.
35. La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones estériles deben hacerse en un entorno de grado A con fondo de grado B, cuando el producto esté expuesto y no se filtre posteriormente.

Personal.

36. En las zonas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante la elaboración aséptica. Las inspecciones y los controles deberán realizarse fuera de las zonas limpias en la medida de lo posible.
37. Todo el personal (incluido el de limpieza y mantenimiento) empleado en estas zonas debe recibir formación regular en disciplinas relativas a la correcta fabricación de productos estériles. Esta formación debe hacer referencia a la higiene y a los elementos básicos de microbiología. Cuando sea necesario el acceso de personal externo que no haya recibido dicha formación (por ejemplo, personal contratado de construcción o mantenimiento), se le prestará especial atención a su formación y supervisión.
38. El personal que haya intervenido en el procesamiento de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, no deberá entrar en las zonas de producción estéril salvo que hayan seguido procedimientos de entrada rigurosos y claramente definidos.
39. Es fundamental conseguir altos niveles de higiene personal y limpieza. El personal de fabricación de productos estériles debe recibir instrucciones para que comunique cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes; es deseable realizar revisiones médicas periódicas para detectar tales situaciones. Las medidas que deban tomarse respecto al personal que pueda suponer un riesgo microbiológico indebido deberán ser decididas por una persona competente designada a tal efecto.
40. En las zonas limpias no deben llevarse relojes de pulsera, maquillaje ni joyas.
41. El cambio y el lavado de vestimenta se ajustarán a un procedimiento escrito para minimizar la contaminación de la vestimenta de la zona limpia o la introducción de contaminantes en dicha zona.
42. La vestimenta y su calidad serán adecuadas al proceso y al grado de la zona de trabajo. Deberá llevarse de forma que proteja al producto de la contaminación.
43. A continuación se describe la vestimenta necesaria para cada grado:
- Grado D: Deberá quedar cubierto el cabello y, en su caso, la barba. Deberá llevarse un traje protector general y zapatos o cubrezapatos adecuados. Deberán tomarse medidas para evitar la entrada en la zona limpia de contaminación procedente del exterior.
 - Grado C: Deberá quedar cubierto el cabello, y en su caso, la barba y el bigote. Deberá llevarse un traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con zapatos o

cubrezapatos adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula.

- Grado A/B: El cabello y, en su caso, la barba y el bigote se cubrirán totalmente con un tocado que se introducirá en el cuello del traje; deberá utilizarse una máscara para evitar la emisión de gotitas. Se utilizarán guantes apropiados esterilizados de goma o plástico, sin polvos de talco, y se llevará calzado esterilizado o desinfectado. Las partes inferiores de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas desprendidas por el cuerpo.

44. La vestimenta de exterior no debe introducirse en los vestuarios que llevan a las salas de grado B y C. Cada trabajador de las áreas de grado A/B recibirá su vestimenta protectora limpia y estéril (esterilizada o desinfectada de forma adecuada) en cada sesión de trabajo. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. Las máscaras y los guantes se cambiarán al menos en cada sesión de trabajo.

45. La vestimenta de las zonas limpias se lavará y tratará de forma que no acumule contaminantes adicionales que se puedan liberar posteriormente. Estas operaciones deberán ajustarse a procedimientos escritos. Es recomendable disponer de instalaciones de lavandería independientes para esta vestimenta. El tratamiento inadecuado de la vestimenta deteriora las fibras y puede aumentar el riesgo de liberación de partículas.

Locales.

46. En las zonas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin fisuras, con el fin de minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza, y desinfectantes en su caso.

47. Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no debe haber recovecos difíciles de limpiar y debe haber un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipos. Las puertas deben diseñarse cuidadosamente para evitar los citados recovecos difíciles de limpiar, por esta razón no son recomendables las puertas correderas.

48. Los techos falsos deben quedar sellados para evitar la contaminación procedente del espacio situado por encima de los mismos.

49. Las conducciones, las cañerías y demás elementos necesarios deberán instalarse de manera que no se creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar.
50. Los fregaderos y sumideros estarán prohibidos en las zonas de grado A/B utilizadas para la fabricación aséptica. En otras zonas, habrá sifones entre la máquina o fregadero y los sumideros. Los sumideros del suelo de las salas de menor grado de limpieza deben estar provistos de trampillas o tapas herméticas para evitar el reflujo.
51. Los vestuarios estarán diseñados como esclusas y se utilizarán para proporcionar una separación física de las diferentes fases de cambio de vestimenta, para minimizar así la contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta protectora. Los vestuarios estarán barridos de forma eficaz por aire filtrado. La fase final del vestuario deberá tener, en situación de reposo, el mismo grado que la zona a la que conduzca. A veces es recomendable utilizar vestuarios separados para la entrada y la salida de las zonas limpias. En general, sólo habrá lavabos en la primera fase de los vestuarios.
52. Las puertas de una esclusa no se abrirán simultáneamente. Deberá disponerse de un sistema de cierre alternativo o de un sistema de alarma visual y/o auditiva para evitar la apertura simultánea de más de una puerta.
53. La entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las zonas adyacentes de grado menor en todas las condiciones de trabajo y debe barrer eficazmente la zona. Las salas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión de 10-15 pascales (valores orientativos). Debe prestarse especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, el entorno inmediato al que están expuestos el producto y los componentes limpios que entren en contacto con el producto. Cuando sea necesaria la contención de ciertos materiales como, por ejemplo, materiales o productos patógenos, altamente tóxicos, radiactivos o virus y bacterias vivos, deberán modificarse las recomendaciones relativas a la entrada de aire y los gradientes de presión. Algunas operaciones pueden exigir la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire que salga de la zona limpia.
54. Debe demostrarse que los patrones de flujo del aire no presentan riesgo de contaminación, por ejemplo, hay que comprobar que los flujos de aire no distribuyen partículas generadas por personas, operaciones o máquinas a una zona de mayor riesgo para el producto.
55. Debe contarse con un sistema de alarma para detectar los fallos en el suministro de aire. En las zonas entre las cuales es importante que haya una diferencia de presión deberán instalarse los correspondientes indicadores. Las diferencias de

presión se registrarán periódicamente o quedarán documentadas de otra manera.

Equipos.

56. Las cintas transportadoras no deben pasar nunca a través de la separación entre una zona de grado A o B y una zona de elaboración de menor grado de limpieza de aire, salvo que la propia cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).
57. En la medida de lo posible, los equipos, accesorios y servicios deben diseñarse e instalarse de forma que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones puedan realizarse fuera de la zona limpia. Si es necesario esterilizar, esta operación se realizará, siempre que sea posible, después de montar por completo todo el equipo.
58. Cuando se hayan realizado operaciones de mantenimiento de los equipos dentro de la zona limpia, esta zona deberá limpiarse, desinfectarse o esterilizarse, en su caso, antes de volver a iniciar el proceso si no se han mantenido durante el trabajo los niveles exigidos de limpieza y/o asepsia.
59. Las instalaciones de tratamiento y los sistemas de distribución de agua deberán diseñarse, construirse y mantenerse de forma que se asegure la producción fiable de agua de calidad apropiada. Estas instalaciones no funcionarán por encima de su capacidad prevista. El agua para inyectables se producirá, conservará y distribuirá de manera que se evite el crecimiento microbiano como, por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a los 70^o C.
60. Todos los equipos, como los sistemas de esterilización, filtración y tratamiento de aire, filtros de venteo y de gases, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua, deben ser objeto de mantenimiento planificado y validación; su utilización de nuevo deberá ser aprobada.

Desinfección.

61. La desinfección de las zonas limpias es especialmente importante. Estas zonas deberán limpiarse a fondo con arreglo a un programa fijado por escrito. Si se utilizan desinfectantes, se emplearán más de un tipo. Deberán realizarse controles periódicos para detectar la aparición de cepas resistentes.
62. Los desinfectantes y los detergentes deberán someterse a control en cuanto a su contaminación microbiana; las diluciones se mantendrán en recipientes

previamente limpiados y se conservarán sólo durante un periodo definido si no se esterilizan. Los desinfectantes y los detergentes utilizados en las zonas de grado A y B deben ser estériles antes de su utilización.

63. La fumigación de zonas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica de lugares inaccesibles.

Elaboración.

64. Deberán adoptarse precauciones para minimizar la contaminación durante todas las fases de elaboración, incluidas las fases previas a la esterilización.

65. No deberán elaborarse ni envasarse preparados de origen microbiano en zonas utilizadas para otros medicamentos; sin embargo, las vacunas de microorganismos muertos o de extractos bacterianos pueden envasarse, previa inactivación, en los mismos locales que otros medicamentos estériles.

66. La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación del proceso utilizando un medio nutritivo (llenado con medio de cultivo). La selección del medio de cultivo utilizado debe hacerse basándose en la forma farmacéutica del producto y en la selectividad, la claridad, la concentración y la idoneidad para la esterilización del medio de cultivo.

67. La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo más exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica habitual e incluir todas las fases críticas posteriores a la fabricación. Esta prueba de simulación también debe tener en consideración las diversas intervenciones conocidas que se produzcan durante la fabricación habitual, así como las situaciones de peor caso.

68. La prueba de simulación del proceso debe realizarse como validación inicial con tres pruebas de simulación consecutivas satisfactorias por turno y repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del sistema HVAC, equipos, proceso y número de turnos. Normalmente las pruebas de simulación del proceso deben repetirse dos veces al año por turno y proceso.

69. El número de envases utilizados para el llenado con medio de cultivo debe ser suficiente para que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases para llenado con medio de cultivo debe ser al menos igual al tamaño del lote del producto. El objetivo debe ser crecimiento cero y debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- Cuando se llenen menos de 5.000 unidades, no debe detectarse ninguna unidad contaminada.
- Cuando se llenen entre 5.000 y 10.000 unidades:

- a) Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación, incluida la consideración de repetir el llenado con medio de cultivo;
 - b) Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente investigación.
- Cuando se llenen más de 10.000 unidades:
 - a) Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación
 - b) Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente investigación.
70. La obtención de incidentes intermitentes de contaminación microbiológica pueden ser indicativos de un nivel bajo de contaminación que debe ser investigado para ciclos de cualquier tamaño. La investigación de fallos graves debe incluir el impacto potencial sobre la garantía de la esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado con medio de cultivo satisfactorio.
71. Debe procurarse que las validaciones no pongan en peligro el proceso de elaboración.
72. Las fuentes de agua, el equipo/s de tratamiento de agua y el agua tratada deben monitorizarse periódicamente para detectar su contaminación química y biológica y, en su caso, las endotoxinas. Debe conservarse registros de los resultados de la monitorización y de cualquier medida adoptada a este respecto.
73. Las actividades en las zonas limpias, especialmente cuando se estén realizando operaciones asépticas, deberán mantenerse a un nivel mínimo y el movimiento de personal deberá ser controlado y metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a movimientos excesivamente enérgicos. La temperatura y humedad del ambiente no deben ser excesivamente altas, teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.
74. La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima. Las especificaciones deberán incluir los requisitos de calidad microbiológica cuando en la monitorización se haya especificado esta necesidad.
75. Deberá minimizarse la presencia en zonas limpias de los envases y materiales que puedan desprender fibras.
76. Cuando sea pertinente, se tomarán medidas para minimizar la contaminación por partículas del producto final.
77. Los componentes, los envases y los equipos deberán manipularse después del proceso de limpieza final de forma que no vuelvan a contaminarse.

78. El intervalo entre el lavado y secado y la esterilización de los componentes, los envases y los equipos, así como entre su esterilización y su utilización, deberá ser lo más breve posible y estará sometido a un límite de tiempo adecuado a las condiciones de almacenamiento.
79. El tiempo que pase entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención microbiana, debe ser lo más breve posible. Deberá haber un tiempo máximo autorizado establecido para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto.
80. La carga biológica será controlada antes de la esterilización. Habrá límites de trabajo de la contaminación inmediatamente antes de la esterilización que estarán en función de la eficacia del método utilizado. El ensayo de carga biológica debe realizarse en cada lote, tanto para productos elaborados por llenado aséptico como productos con esterilización terminal. En el caso de productos con esterilización terminal, si se establecen parámetros de esterilización para conseguir una sobreesterilización (*overkill*), la carga biológica podría controlarse únicamente a intervalos programados apropiados. En los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga biológica deberá realizarse en cada lote y debe considerarse como un control en proceso. Cuando sea pertinente, se controlará el nivel de endotoxinas. Todas las soluciones, especialmente las destinadas a perfusiones de gran volumen, deberán pasar a través de un filtro de retención microbiana, a ser posible situado inmediatamente antes del llenado.
81. Los componentes, envases, equipos y demás artículos necesarios en la zona limpia, donde se esté realizando un trabajo aséptico deberán esterilizarse e introducirse en la zona mediante equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes. Los gases no combustibles deberán pasar a través de filtros de retención microbiana.
82. Deberá validarse la eficacia de cualquier procedimiento nuevo, y la validación se verificará a intervalos programados en función del histórico de comportamiento o cuando se realice algún cambio importante en el proceso o en el equipo/s.

Esterilización.

83. Deben validarse todos los procesos de esterilización. Se prestará especial atención cuando el método de esterilización adoptado no esté descrito en la edición vigente de la Farmacopea Europea, o cuando se utilice un producto que no sea una solución acuosa u oleosa simple. Siempre que sea posible, el método de elección es el de esterilización por calor. En cualquier caso, el proceso de

esterilización debe realizarse de acuerdo con las autorizaciones de comercialización y fabricación.

84. Antes de que se adopte un proceso de esterilización, deberá demostrarse su idoneidad para el producto y su eficacia para lograr las condiciones deseadas de esterilización en todas las partes de cada tipo de carga que deba someterse a dicho proceso, mediante mediciones físicas e indicadores biológicos cuando sea pertinente. La validez del proceso deberá verificarse a intervalos programados, al menos una vez al año, y siempre que se hayan realizado modificaciones significativas al equipo/s. Deberán conservarse registros de los resultados.
85. Para lograr una esterilización eficaz, todo el material deberá someterse al tratamiento necesario y el proceso deberá diseñarse para garantizar que se consigue este objetivo.
86. Se establecerán patrones validados de carga para todos los procesos de esterilización.
87. Los indicadores biológicos se considerarán como un método adicional de control de la esterilización. Deberán conservarse y utilizarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y su calidad se comprobará mediante controles positivos. En caso de que se utilicen indicadores biológicos, deberán adoptarse precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a partir de los mismos.
88. Debe existir un medio claro para diferenciar los productos que no han sido esterilizados de aquellos que sí lo han sido. Cada cesto, bandeja u otro sistema de transporte de productos o componentes deberá estar etiquetado claramente con el nombre del material, su número de lote y la indicación de si ha sido o no esterilizado. Pueden utilizarse indicadores como cinta de autoclave, cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) ha pasado o no por un proceso de esterilización, pero estos indicadores no aseguran de forma fiable que el lote sea estéril en realidad.
89. Habrá registros de la esterilización de cada ciclo de esterilización. Estos registros se aprobarán como parte del procedimiento de liberación del lote.

Esterilización por calor.

90. Cada ciclo de esterilización por calor deberá registrarse en un gráfico de temperatura/tiempo con una escala suficientemente amplia o mediante otro equipo adecuado que disponga de la precisión y exactitud necesarias. La posición de las sondas de temperatura utilizadas para controlar y/o registrar estos datos habrá sido determinada durante la validación y, en su caso, habrá

sido también comprobado con una segunda sonda de temperatura independiente situada en el mismo lugar.

91. También podrán utilizarse indicadores químicos o biológicos, pero sin que sustituyan a las mediciones físicas.
92. Debe dejarse tiempo suficiente para que toda la carga alcance la temperatura necesaria antes de iniciar el cómputo del tiempo de esterilización. Dicho tiempo tendrá que determinarse para cada tipo de carga que se vaya a tratar.
93. Después de la fase de temperatura elevada en un ciclo de esterilización por calor, deberán tomarse precauciones para evitar la contaminación de la carga esterilizada durante el enfriamiento. Cualquier líquido o gas de refrigeración en contacto con el producto deberá estar esterilizado, salvo que pueda demostrarse que no se aprobaría el uso de ningún envase que pudiera tener fugas.

Calor húmedo.

94. El proceso se controlará mediante mediciones de temperatura y de presión. La instrumentación para ajustar las condiciones será normalmente independiente de la instrumentación de control y de los gráficos de registro. Cuando se utilicen sistemas automáticos de ajuste y control para estas aplicaciones, deberán estar validados para garantizar el cumplimiento de los requisitos críticos del proceso. Los defectos del sistema y del ciclo deberán quedar registrados por el sistema y ser observados por el operario. La lectura del indicador independiente de temperatura debe comprobarse sistemáticamente frente al registro gráfico durante el periodo de esterilización. En caso de esterilizadores provistos de un sumidero en el fondo de la cámara, puede ser necesario también registrar la temperatura en este lugar a lo largo de todo el periodo de esterilización. Deberá comprobarse frecuentemente la ausencia de fugas en la cámara cuando forme parte del ciclo una fase de vacío.
95. Los artículos que se vayan a esterilizar, que no estén en envases cerrados, deberán envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor pero que impida la recontaminación tras la esterilización. Todas las partes de la carga deberán estar en contacto con el agente esterilizador a la temperatura necesaria durante el tiempo necesario.
96. Deberán tomarse medidas para garantizar que el vapor utilizado en la esterilización tenga la calidad adecuada y no contenga aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del producto o del equipo/s.

Calor seco.

97. El proceso utilizado debe incluir la circulación de aire dentro de la cámara y el mantenimiento de una presión positiva para evitar la entrada de aire no estéril. En el caso de que se introduzca aire, éste deberá pasar a través de un filtro HEPA. Cuando este proceso tenga también el objetivo de eliminar los pirógenos, deberán utilizarse como parte de la validación pruebas con carga de endotoxinas.

Esterilización por radiación.

98. La esterilización por radiación se utiliza principalmente para esterilizar materiales y productos sensibles al calor. Muchos medicamentos y algunos materiales de acondicionamiento son sensibles a las radiaciones, por lo que este método sólo podrá permitirse cuando se haya confirmado experimentalmente la ausencia de efectos nocivos sobre el producto. La irradiación ultravioleta no constituye normalmente un método aceptable de esterilización.

99. Durante el procedimiento de esterilización deberá medirse la dosis de radiación. Con este fin, se utilizarán indicadores dosimétricos, independientes de la velocidad de dosis, que den una medida cuantitativa de la dosis recibida por el propio producto. Los dosímetros se incluirán en la carga en número suficiente y lo bastante próximos para garantizar que siempre haya un dosímetro en el irradiador. Cuando se utilicen dosímetros de plástico, no deberá excederse el periodo de validez fijado en su calibración. Las absorbancias de los dosímetros se leerán en un corto periodo de tiempo después de su exposición a la radiación.

100. Podrán utilizarse indicadores biológicos como control adicional.

101. Los procedimientos de validación deben garantizar que se tienen en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

102. Los procedimientos de manipulación de materiales deben evitar la confusión entre los materiales irradiados y los no irradiados. Cada envase debe llevar discos de color sensibles a la radiación para distinguir los envases que se han sometido a la radiación y los que no.

103. La dosis de radiación total deberá administrarse durante un periodo de tiempo determinado previamente.

Esterilización con óxido de etileno.

104. Este método sólo deberá utilizarse cuando no pueda seguirse ningún otro. Durante la validación del proceso, deberá demostrarse que no se produce ningún

efecto nocivo sobre el producto y que las condiciones y el tiempo permitidos para la eliminación del gas son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción a unos límites aceptables definidos según el tipo de producto o material.

- 105.El contacto directo entre el gas y las células microbianas es fundamental; deberán tomarse precauciones para evitar la presencia de microorganismos que puedan estar presentes en materiales como cristales o proteínas desecadas. La naturaleza y la cantidad de los materiales de acondicionamiento pueden afectar al proceso de forma significativa.
- 106.Antes de exponerse al gas, la humedad y la temperatura de los materiales deben equilibrarse con los valores de las mismas requeridos por el proceso. El tiempo necesario para ello se ajustará teniendo en cuenta la necesidad opuesta de reducir el tiempo previo a la esterilización.
- 107.Cada ciclo de esterilización deberá controlarse con indicadores biológicos apropiados, utilizando el número adecuado de unidades de indicadores distribuidas por toda la carga. La información así obtenida deberá incluirse en la documentación del lote.
- 108.En cada ciclo de esterilización se llevarán registros del tiempo empleado en completar el ciclo, de la presión, la temperatura y la humedad dentro de la cámara durante el proceso, y de la concentración del gas así como de la cantidad total de gas utilizada. La presión y la temperatura deberán registrarse a lo largo de todo el ciclo en una gráfica. El registro o registros deberán incluirse en la documentación del lote.
- 109.Tras la esterilización, la carga deberá conservarse de forma controlada en condiciones de ventilación que permitan que el gas residual y los productos de reacción se reduzcan hasta el nivel definido. Este proceso deberá ser validado.

Filtración de medicamentos que no pueden esterilizarse en su envase final.

- 110.La mera filtración no se considera suficiente cuando puede realizarse la esterilización en el envase final. Respecto a los métodos aplicables actualmente, debe preferirse la esterilización por vapor. Si el producto no se puede esterilizar en su envase final, los líquidos o las soluciones pueden filtrarse a través de un filtro estéril de 0,22 micras (o menos) de tamaño de poro nominal, o al menos con propiedades equivalentes de retención de microorganismos, pasando el producto a un recipiente previamente esterilizado. Estos filtros pueden eliminar la mayor parte de las bacterias y los hongos, pero no todos los virus o micoplasmas. Debe considerarse complementar el proceso de filtración con alguna forma de tratamiento por calor.

111. Debido a los posibles riesgos adicionales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, puede ser recomendable realizar una segunda filtración por medio de otro filtro esterilizado de retención microbiana, inmediatamente antes del llenado. La filtración estéril final debe realizarse lo más cerca posible del punto de llenado.
112. Las características de liberación de fibras de los filtros deben ser mínimas.
113. Será necesario comprobar antes de su utilización, la integridad del filtro esterilizado, y deberá confirmarse inmediatamente después de su utilización por un método adecuado, como la prueba de punto de burbuja, velocidad de difusión o mantenimiento de la presión. El tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión que debe aplicarse en el filtro deberán determinarse durante la validación y será necesario registrar e investigar cualquier diferencia importante que se dé en estos parámetros durante la fabricación habitual. Los resultados de estas comprobaciones quedarán registrados en la documentación del lote. Después de cada utilización deberá confirmarse la integridad de los filtros críticos de gas y de venteo. La integridad de los demás filtros deberá confirmarse a intervalos apropiados.
114. No deberá utilizarse el mismo filtro durante más de una jornada de trabajo, salvo previa validación de dicho uso.
115. El filtro no deberá afectar al producto reteniendo componentes de éste ni liberando sustancias.

Acabado de productos estériles.

116. Los viales liofilizados parcialmente cerrados deberán mantenerse en todo momento bajo condiciones de grado A hasta que el tapón sea completamente insertado.
117. Los envases se cerrarán mediante métodos validados adecuadamente. El 100% de los envases cerrados por fusión como, por ejemplo, las ampollas de cristal o plástico deberán someterse a una prueba de integridad. De los otros envases, se someterán muestras a la prueba de integridad según procedimientos adecuados.
118. El sistema de cerrado para viales llenados asépticamente no está totalmente terminado hasta que la cápsula de aluminio ha sido sellada en el vial taponado. Por tanto, el sellado de la cápsula deberá realizarse lo más pronto posible tras la inserción del tapón.

119. Dado que el equipo utilizado para sellar las cápsulas de los viales puede generar grandes cantidades de partículas no viables, éste debe colocarse en una estación separada dotada de una extracción de aire adecuada.
120. El capsulado de los viales puede llevarse a cabo como un proceso aséptico utilizando cápsulas esterilizadas, o como un proceso limpio fuera de la zona aséptica. Cuando se lleva a cabo este último procedimiento, los viales deberán protegerse por condiciones de grado A hasta que abandonen la zona aséptica, y después, los viales tapados deberán protegerse con un suministro de aire de grado A hasta que la cápsula haya sido sellada.
121. Los viales sin tapones o con tapones desplazados deberán rechazarse antes del capsulado. Cuando en la estación de capsulado sea necesaria la intervención humana, se utilizará la tecnología adecuada para prevenir el contacto directo con los viales y minimizar la contaminación microbiana.
122. Para asegurar las condiciones requeridas y minimizar las intervenciones humanas directas en el proceso de capsulado, pueden ser beneficiosas las barreras de acceso restringido y los aisladores.
123. En los envases cerrados al vacío se comprobará el mantenimiento de este vacío tras un periodo adecuado y previamente determinado.
124. Los envases de productos parenterales llenos deberán inspeccionarse individualmente para detectar la contaminación por materia extraña u otros defectos. Si la inspección se hace visualmente, deberá llevarse a cabo en condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. Los operarios que realicen la inspección deberán someterse a controles periódicos de agudeza visual, con gafas si las llevan, y se les permitirá interrumpir frecuentemente dicha inspección. Cuando se utilicen otros métodos de inspección, el proceso deberá validarse y se comprobará periódicamente la eficacia del equipo/s. Los resultados quedarán registrados.

Control de calidad.

125. El ensayo de esterilidad aplicado al producto terminado deberá considerarse sólo como el último elemento de una serie de medidas de control mediante las que se garantiza la esterilidad. El ensayo deberá validarse respecto al producto correspondiente.
126. En aquellos casos en los que se haya autorizado la liberación paramétrica, deberá prestarse especial atención a la validación y la supervisión de todo el proceso de fabricación.



127. Las muestras que se tomen para el ensayo de esterilidad deberán ser representativas del conjunto del lote, pero entre ellas deberán incluirse especialmente muestras tomadas de las partes del lote que se consideren con mayor riesgo de contaminación como, por ejemplo:
- a) en el caso de productos que se hayan llenado asépticamente, las muestras incluirán envases llenados al principio y al final del lote y después de cualquier intervención significativa;
 - b) en el caso de productos que se hayan sometido a esterilización por calor en su envase final, deberá procurarse tomar muestras procedentes de la parte potencialmente más fría de la carga.