

Normas que regulan los Medicamentos en la Unión Europea

Volumen 4 - Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario de la Unión Europea

Anexo 1

Fabricación de medicamentos estériles

Bases legales para la publicación de guías detalladas: Artículo 47 de la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, y Reglamento 2019/6, por el que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios. Este documento proporciona orientaciones técnicas sobre los principios y directrices de las Normas de Correcta Fabricación (NCF) de los medicamentos, establecidos en la Directiva (UE) 2017/1572 de la Comisión para los medicamentos de uso humano, la Directiva 91/412/CEE de medicamentos de uso veterinario y el Reglamento Delegado (UE) 2017/1569 de la Comisión para los medicamentos de uso humano en investigación y las modalidades de inspección que complementan el Reglamento (UE) n^o 536/2014 sobre ensayos clínicos.

El presente anexo tiene por objeto ayudar a las autoridades nacionales en la aplicación de la legislación de la UE. Sólo el Tribunal de Justicia de la Unión Europea es competente para interpretar con autoridad el Derecho de la Unión.

Estado del documento: Revisión de la versión del anexo 1 del 2007.



Historia del documento

Versión anterior de fecha 30 de mayo de 2003, en vigor desde	Septiembre de 2003
Revisión para alinear la tabla de clasificación de salas limpias, para incluir orientaciones sobre las simulaciones con medios de cultivo, la monitorización de la carga biológica y el capsulado de los viales	Noviembre de 2005 a diciembre de 2007
Fecha de entrada en vigor y sustitución	1 de marzo de 2009/1 de marzo de 2010 Nota: Las disposiciones sobre el capsulado de viales se implementaron

Motivos de los cambios: El Grupo de Trabajo de Inspectores de GMP/GDP y el Comité de la PIC/S recomiendan, conjuntamente, que se revise la versión actual del anexo 1, sobre la fabricación de medicamentos estériles, para reflejar los cambios en los entornos regulatorios y de producción. La nueva directriz debe aclarar cómo pueden beneficiarse los fabricantes de las nuevas posibilidades derivadas de la aplicación de una mejor comprensión del proceso mediante el uso de herramientas innovadoras, como se describe en las directrices ICH Q9 y Q10.

La revisión del anexo 1 también debe tener en cuenta los cambios relacionados en otros capítulos y anexos de las NCF, así como en otros documentos reglamentarios. La directriz revisada tratará de eliminar ambigüedades e incoherencias y tendrá en cuenta los avances tecnológicos.

Fecha de entrada en vigor:

- 25 de agosto de 2023: un año a partir de la fecha de publicación en el Volumen 4 de Eudralex.
- 25 de agosto de 2024: dos años a partir de la fecha de publicación en el Volumen 4 de Eudralex, en lo que respecta al punto 8.123.

La guía de NCF se revisa de forma periódica. La Comisión Europea publica la información actualizada sobre las NCF y se puede consultar a través del siguiente enlace:

https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

Índice

Número de sección	Descripción general.
1. Ámbito de aplicación	Incluye áreas adicionales (distintas de las áreas de productos estériles), en las que se pueden aplicar los principios generales de este anexo.
2. Principio	Principios generales aplicados a la fabricación de productos estériles.
3. Sistema de calidad farmacéutico (PQS)	Destaca los requisitos específicos del PQS cuando se aplica a los productos estériles.
4. Instalaciones	Directrices generales acerca de las necesidades específicas en el diseño de las instalaciones y también directrices sobre la cualificación de las instalaciones, incluido el uso de tecnologías de barrera.
5. Equipos	Directrices generales sobre el diseño y funcionamiento de los equipos.
6. Servicios	Directrices sobre los requisitos especiales de los servicios, como agua, gas y vacío.
7. Personal	Directrices sobre los requisitos de formación, conocimientos y competencias específicos. También proporciona directrices relativas a la cualificación del personal.
8. Producción y tecnologías específicas	Directrices sobre los enfoques que deben adoptarse, en relación con los procesos asépticos y de esterilización terminal. Directrices sobre los enfoques para la esterilización de productos, equipos y componentes de acondicionamiento. También es una guía sobre diferentes tecnologías, como la liofilización y la tecnología de formado-llenado-sellado, en las que se aplican requisitos específicos.
9. Monitorización ambiental y de proceso	<p>Esta sección difiere de las directrices dadas en la sección 4, en cuanto a que las directrices aportadas en la presente sección aplican a la monitorización de rutina en curso, en relación con el diseño de los sistemas y el establecimiento de límites de acción y de niveles de alerta, y la revisión de los datos de tendencias.</p> <p>Esta sección también proporciona directrices sobre los requisitos de las simulaciones de llenado aséptico (APS).</p>
10. Control de calidad (QC)	Directrices acerca de algunos de los requisitos específicos de control de calidad relacionados con los productos estériles.
11. Glosario	Explicación de la terminología específica.

1. Ámbito de aplicación

La fabricación de productos estériles abarca una amplia variedad de tipos de productos estériles (principio activo, excipiente, material de acondicionamiento primario y medicamento terminado), tamaños de acondicionamiento (desde unidades individuales a unidades múltiples), procesos (desde procesos altamente automatizados a procesos manuales) y tecnologías (por ejemplo, biotecnología, sistemas de fabricación de moléculas de pequeño tamaño clásicos y sistemas cerrados). Este anexo proporciona directrices generales que deben ser empleadas en el diseño y control de instalaciones, equipos, sistemas y procedimientos utilizados en la fabricación de todos los productos estériles, aplicando los principios de gestión de riesgos para la calidad (QRM) para garantizar que se evite la contaminación microbiana, de partículas y de endotoxinas/pirógenos en el producto final.

La QRM aplica a la totalidad de este documento y, normalmente, no se hará referencia a la misma en párrafos específicos. Cuando se detallen límites o frecuencias o rangos específicos, estos deben ser considerados como un requisito mínimo. Estos han sido establecidos debido a la experiencia regulatoria histórica sobre problemas que se han identificado y que han tenido un impacto en la seguridad de los pacientes.

El propósito de este anexo es proporcionar directrices para la fabricación de productos estériles. Sin embargo, algunos de estos principios y directrices, como la estrategia de control de la contaminación, el diseño de las instalaciones, la clasificación, cualificación, validación, monitorización y vestimenta del personal de las salas limpias, pueden ser empleados para respaldar la fabricación de otros productos que no estén destinados a ser estériles, como ciertos líquidos, cremas, pomadas o productos intermedios biológicos con una baja carga biológica, pero para los que se considera importante el control y la reducción de la contaminación microbiana, de partículas y de endotoxinas/pirógenos. En los casos en los que un fabricante decida aplicar las directrices contenidas en el presente documento a productos no estériles, el fabricante debe documentar claramente qué principios han sido aplicados y reconocer que se debe demostrar el cumplimiento de dichos principios.

2. Principio

2.1 La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales destinados a minimizar los riesgos derivados de la contaminación microbiana, de partículas y de endotoxinas/pirógenos. Se deben tener en cuenta las siguientes áreas fundamentales:

- i. La instalación, los equipos y el proceso se deben diseñar, cualificar y/o validar apropiadamente y, cuando aplique, estos deben estar sujetos a una verificación en curso conforme a las secciones pertinentes de la Guía de Normas de Correcta Fabricación (NCF). Se debe considerar el uso de tecnologías adecuadas (por ejemplo, sistemas de barrera de acceso restringido (Restricted Access Barrier Systems (RABS)), aisladores, sistemas robóticos, métodos rápidos/alternativos y sistemas de monitorización en continuo) para incrementar la protección del producto frente a posibles fuentes ajenas de contaminación microbiana, de partículas y de endotoxinas/pirógenos, como son el personal, los materiales y el entorno circundante, y facilitar una rápida detección de potenciales contaminantes en el ambiente y en el producto.
 - ii. El personal debe tener las cualificaciones y la experiencia, la formación y el comportamiento, adecuados, con un enfoque específico en los principios implicados en la protección de los productos estériles durante los procesos de fabricación, acondicionamiento y distribución.
 - iii. Los procesos y los sistemas de monitorización para la fabricación de productos estériles deben estar diseñados, puestos en servicio, cualificados, monitorizados y revisados regularmente por personal con unos conocimientos sobre los procesos, de ingeniería y microbiológicos apropiados.
 - iv. Las materias primas y los materiales de acondicionamiento se deben controlar y analizar de forma apropiada para garantizar que los niveles de carga biológica y de endotoxinas/pirógenos sean adecuados para su uso.
- 2.2. Los procesos, los equipos, las instalaciones y las actividades de fabricación se deben gestionar de acuerdo con los principios de la QRM, a fin de proporcionar un medio proactivo para identificar, evaluar científicamente y controlar los potenciales riesgos para la calidad. Cuando se utilicen enfoques alternativos, estos deben estar respaldados por una justificación y una evaluación y una mitigación de los riesgos apropiadas, y deben cumplir con el propósito del presente anexo.

En primer lugar, las prioridades derivadas de la QRM deben incluir, un diseño adecuado de las instalaciones, los equipos y los procesos, seguido de la implementación de unos procedimientos bien diseñados, y, por último, la aplicación de unos sistemas de monitorización como el elemento que demuestre que el diseño y los procedimientos se han implementado

correctamente y continúan funcionando de acuerdo con las expectativas. La monitorización o el control analítico, por sí solos, no proporcionan una garantía de esterilidad.

- 2.3. Se debe aplicar una estrategia de control de la contaminación (CCS) en toda la instalación, con el fin de definir todos los puntos de control críticos y evaluar la eficacia de todos los controles (de diseño, procedimentales, técnicos y organizativos) y las medidas de monitorización empleadas para gestionar los riesgos para la calidad y la seguridad de los medicamentos. La estrategia combinada de la CCS debe establecer una garantía sólida de prevención de la contaminación. La CCS debe revisarse de manera activa y, cuando proceda, actualizarse e impulsar la mejora continua de los métodos de fabricación y de control. Su efectividad debe formar parte de la revisión periódica por parte de la dirección. Cuando existan sistemas de control y estos se gestionen adecuadamente, es posible que no se requiera su sustitución, pero se debe hacer una referencia a los mismos en la CCS y se deben entender las correspondientes interacciones entre los sistemas.
- 2.4. El control de la contaminación y las acciones adoptadas para minimizar el riesgo de contaminación procedente de fuentes microbianas, de endotoxinas/pirógenos y de partículas incluyen una serie de acontecimientos y de medidas interrelacionados. Estos son, normalmente, evaluados, controlados y monitorizados de manera individual, pero su efectividad global debe ser considerada de manera conjunta.
- 2.5 El desarrollo de la CCS requiere un conocimiento técnico y de los procesos exhaustivo. Las fuentes potenciales de contaminación son atribuibles a los desechos celulares y microbianos (por ejemplo, pirógenos y endotoxinas), así como a las partículas (por ejemplo, partículas de vidrio y otras partículas visibles y subvisibles).

Entre los elementos que se deben considerar dentro de una CCS se deben incluir los siguientes:

- i. Diseño, tanto de la planta como de los procesos, incluida la documentación asociada.
- ii. Instalaciones y equipos.
- iii. Personal.
- iv. Servicios.
- v. Controles de las materias primas, incluidos los controles en proceso.

- vi. Envases de producto y cierres.
- vii. Aprobación de proveedores, como proveedores de componentes esenciales, esterilización de componentes y sistemas de un solo uso (SUS), y proveedores de servicios críticos.
- viii. Gestión de las actividades subcontratadas y de la disponibilidad/ transferencia de información crítica entre las partes, como, por ejemplo, servicios de esterilización por contrato.
- ix. Gestión de riesgos del proceso.
- x. Validación del proceso.
- xi. Validación de los procesos de esterilización.
- xii. Mantenimiento preventivo – mantenimiento de los equipos, servicios e instalaciones (mantenimiento planificado y no planificado) con un nivel que garantice que no existe un riesgo adicional de contaminación.
- xiii. Limpieza y desinfección.
- xiv. Sistemas de monitorización - incluida una evaluación de la viabilidad de la introducción de métodos alternativos, científicamente sólidos, que optimicen la detección de la contaminación ambiental.
- xv. Mecanismos de prevención – análisis de tendencias, investigación exhaustiva, determinación de la causa raíz, acciones correctoras y preventivas (CAPA), y la necesidad de herramientas de investigación integrales.
- xvi. Mejora continua basada en la información derivada de los elementos anteriores.

2.6 En la CCS se deben considerar todos los aspectos relativos al control de la contaminación, a través de una revisión en curso y periódica, que dé lugar, cuando proceda, a actualizaciones del sistema de calidad farmacéutico. Se deben evaluar los cambios en los sistemas existentes, antes y después de su implementación, para determinar cualquier impacto en la CCS.

2.7 El fabricante debe adoptar todas las medidas y precauciones necesarias para asegurar la esterilidad de los productos fabricados dentro de sus instalaciones. La garantía de la esterilidad o de otros aspectos de la calidad

no debe depender únicamente de un proceso terminal o de un ensayo de producto terminado.

3. Sistema de calidad farmacéutico (PQS)

3.1 La fabricación de productos estériles es una actividad compleja que requiere controles y medidas específicos para garantizar la calidad de los productos fabricados. En consecuencia, el PQS del fabricante debe abarcar y abordar los requisitos específicos de la fabricación de productos estériles y asegurar que todas las actividades estén controladas efectivamente, de manera que se minimice el riesgo de contaminación microbiana, de partículas y de endotoxinas/pirógenos en los productos estériles. Además de los requisitos del PQS detallados en el capítulo 1 de la Guía de NCF (Parte I - Requisitos básicos para medicamentos), el PQS para la fabricación de productos estériles debe también garantizar que:

- i. Un sistema de gestión de riesgos efectivo esté integrado en todas las áreas del ciclo de vida del producto, con el objetivo de minimizar la contaminación microbiana y de asegurar la calidad de los productos estériles fabricados.
- ii. El fabricante posee unos conocimientos y experiencia suficientes, en relación con los productos fabricados y los equipos, la ingeniería y los métodos de fabricación empleados que tienen un impacto en la calidad del producto.
- iii. Se lleva a cabo un análisis de la causa raíz de los fallos de los procedimientos, de los procesos o de los equipos, de tal manera que se identifique y comprenda correctamente el riesgo para el producto, de modo que se implementen acciones correctoras y preventivas (CAPA) adecuadas.
- iv. La gestión de riesgos se aplica en el desarrollo y el mantenimiento de la CCS, para identificar, evaluar, reducir/eliminar (cuando proceda) y controlar los riesgos de contaminación. La gestión de riesgos debe estar documentada e incluir la justificación de las decisiones adoptadas, en relación con la reducción de los riesgos y la aceptación de un riesgo residual.
- v. La alta dirección debe supervisar eficazmente el estado de control a lo largo del ciclo de vida de la instalación y del producto. Los resultados de la gestión de riesgos se deben revisar periódicamente, como parte de la gestión de la calidad en curso, durante un cambio, en el caso de que surja un problema significativo, y durante la revisión de la calidad del producto periódica.

vi. Los procesos asociados con el acabado, el almacenamiento y el transporte de los productos estériles no deben comprometer el producto estéril. Entre los aspectos que se deben considerar se incluyen: la integridad del envase, los riesgos de contaminación y la prevención de la degradación, asegurando que los productos se almacenen y mantengan de acuerdo con las condiciones de almacenamiento registradas.

vii. Las personas responsables de la certificación/liberación de los productos estériles tienen un acceso apropiado a la información de fabricación y de calidad, y poseen unos conocimientos y experiencia adecuados en la fabricación de productos estériles y los atributos de calidad críticos asociados. El objetivo de esto es permitir que dichas personas determinen si los productos estériles han sido fabricados de acuerdo con las especificaciones registradas y el proceso aprobado, y son de la calidad requerida.

3.2 Todas las no conformidades, como los fallos del ensayo de esterilidad, las desviaciones de la monitorización ambiental o las desviaciones con respecto a los procedimientos establecidos, se deben investigar adecuadamente antes de la certificación/liberación del lote. La investigación debe determinar el impacto potencial sobre el proceso y la calidad del producto, y si existen otros procesos o lotes que estén potencialmente afectados. Se debe justificar y documentar claramente la razón de la inclusión o exclusión de un producto o lote del ámbito de la investigación.

4. Instalaciones

4.1 La fabricación de productos estériles se debe llevar a cabo en salas limpias apropiadas, a las cuales se debe acceder a través de vestuarios, que actúen como esclusas de personal, y de esclusas de equipos y materiales. Las salas limpias y los vestuarios se deben mantener en un nivel de limpieza adecuado y deben estar dotados de aire filtrado a través de filtros de una eficiencia apropiada. Los controles y la monitorización deben estar científicamente justificados y deben evaluar, efectivamente, el estado de las condiciones ambientales de las salas limpias, las esclusas de aire y las cámaras de transferencia.

4.2 Las diversas operaciones de preparación de componentes, preparación de productos y llenado se deben llevar a cabo con medidas de separación técnicas y operacionales apropiadas dentro de la sala limpia o de la instalación, para evitar la confusión y la contaminación.

4.3 Los sistemas de barrera de acceso restringido (RABS) o los aisladores son beneficiosos para asegurar las condiciones requeridas y minimizar la contaminación microbiana asociada a las intervenciones humanas directas en la zona crítica. Se debe considerar el uso de estos sistemas en la CCS. Se debe justificar cualquier enfoque alternativo al uso de RABS o aisladores.

4.4 Para la fabricación de productos estériles, existen cuatro grados de salas/zonas limpias:

Grado A: La zona crítica para operaciones de alto riesgo (por ejemplo, línea de procesado aséptico, zona de llenado, bandeja de tapones, acondicionamiento primario abierto o realización de conexiones asépticas bajo la protección del «primer aire» (*first air*)). Normalmente, estas condiciones son provistas por una protección generada a través de un flujo de aire localizado, como las estaciones de trabajo de flujo de aire unidireccional dentro de RABS o aisladores. Se debe demostrar y cualificar el mantenimiento del flujo de aire unidireccional a lo largo de toda el área de grado A. Se debe minimizar la intervención directa (por ejemplo, sin la protección proporcionada por la tecnología de barrera y de puerto de guantes) dentro del área de grado A por parte de los operarios, mediante un diseño de las instalaciones, los equipos, los procesos y los procedimientos.

Grado B: Este es la sala limpia que configura el entorno del grado A, en el caso de la preparación y el llenado asépticos (cuando no se trate de un aislador). Se deben monitorizar de manera continua las diferencias de presión del aire. En los casos en los que se use una tecnología de aislador, se puede considerar la utilización de salas limpias de un grado inferior al grado B (véase el punto 4.20).

Grados C y D: Salas limpias empleadas para llevar a cabo las etapas menos críticas de la producción de productos estériles fabricados mediante llenado aséptico o como entorno de los aisladores. También se pueden utilizar para la preparación/llenado de productos sometidos a una esterilización terminal (véase la sección 8 para los detalles específicos sobre las actividades de esterilización terminal).

4.5 En las salas limpias y las zonas críticas, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin fisuras, con el fin de minimizar la emisión o acumulación de partículas o microorganismos.

4.6 Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no debe haber recovecos que sean difíciles de limpiar con eficacia, por lo que las repisas, estantes, armarios y equipos que sobresalgan se deben reducir al mínimo.

Las puertas se deben diseñar de manera que se evite que existan recovecos que no se puedan limpiar. Por esta razón, las puertas correderas pueden no ser recomendables.

- 4.7 Se deben seleccionar los materiales empleados en las salas limpias, tanto en la construcción de la sala como en los elementos utilizados dentro de la misma, para minimizar la generación de partículas y permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza, desinfectantes y esporicidas, cuando se utilicen.
- 4.8 Los techos se deben diseñar y sellar de forma que se evite la contaminación procedente del espacio situado por encima de los mismos.
- 4.9 Los fregaderos y sumideros deben estar prohibidos en las áreas de grado A y de grado B. En otras salas limpias, se deben instalar sifones entre la máquina o el fregadero y los sumideros. Los sumideros del suelo de las salas limpias de menor grado deben estar equipados con trampillas o tapas herméticas diseñadas para prevenir el reflujó, y deben ser limpiadas, desinfectadas y mantenidas regularmente.
- 4.10 La transferencia de equipos y materiales hacia el interior y el exterior de las salas limpias y zonas críticas es una de las mayores fuentes potenciales de contaminación. Se debe evaluar cualquier actividad que tenga la capacidad de comprometer la limpieza de las salas limpias o de la zona crítica, y, si no se puede eliminar, se deben implementar controles apropiados.
- 4.11 La transferencia de materiales, equipos y componentes a las áreas de grado A o B se debe llevar a cabo a través de un proceso unidireccional. Siempre que sea posible, los artículos se deben esterilizar e introducir en estas áreas a través de esterilizadores de doble extremo (por ejemplo, a través de autoclaves de doble puerta u hornos/túneles de despirogenización), anclados en la pared. Cuando no se pueda realizar la esterilización de los materiales durante su transferencia, se debe validar e implementar un procedimiento que logre el mismo objetivo de no introducir contaminación (por ejemplo, utilización de un procedimiento efectivo de desinfección durante la transferencia, sistemas de transferencia rápida en los aisladores, o, en el caso de los materiales gaseosos o líquidos, un filtro de retención bacteriana). La retirada de los elementos de las áreas de grado A y B (por ejemplo, materiales, residuos, muestras de la monitorización ambiental) se debe llevar a cabo mediante un proceso unidireccional independiente. Si esto no es posible, se debe considerar la separación basada en el tiempo de la transferencia (material entrante/saliente) por procedimiento y se deben aplicar controles para evitar la posible contaminación de los artículos entrantes.

4.12 Las esclusas deben diseñarse y utilizarse de manera que proporcionen una separación física y minimicen la contaminación microbiana y de partículas de las distintas áreas, y deben estar presentes cuando se trasladen materiales y personas entre áreas de distinto grado. Siempre que sea posible, las esclusas utilizadas para el tránsito del personal deben estar separadas de las esclusas empleadas para la transferencia de materiales. Cuando esto no sea práctico, se debe considerar la posibilidad de una separación basada en el tiempo de los movimientos del personal y de los materiales por procedimiento. Las esclusas estarán barridas de manera eficaz con aire filtrado para garantizar que se mantenga el grado de la sala limpia. La fase final de la esclusa debe tener, en estado de «en reposo», el mismo grado de limpieza (en cuanto a partículas viables y totales) que la sala limpia a la que conduzca. Es recomendable utilizar vestuarios separados para la entrada y la salida de las áreas de grado B. Cuando esto no sea práctico, se debe considerar la separación basada en el tiempo de las actividades (entrada/salida) por procedimiento. Cuando la CCS indique que existe un riesgo de contaminación elevado, se deben utilizar vestuarios separados de entrada y de salida de las áreas de producción. Las esclusas se deben diseñar de la siguiente manera:

- i. Exclusas de personal (vestuarios): áreas con un nivel creciente de limpieza utilizadas para la entrada de personal (por ejemplo, desde el área de grado D al área de grado C y desde ésta última al área de grado B). En general, sólo existirán instalaciones de lavabos en la primera etapa del vestuario y no deben estar presentes en los vestuarios desde los que se acceda directamente al área de grado B.
- ii. Exclusas de materiales: empleadas para la transferencia de materiales y equipos.
 - Sólo los materiales y los equipos que hayan sido incluidos en una lista aprobada y evaluados durante la validación del proceso de transferencia se deben transferir a las áreas de grado A o grado B, a través de esclusas o cámaras de transferencia. Los equipos y los materiales (destinados a ser utilizados en el área de grado A) se deben proteger durante su tránsito a través del área de grado B. Se debe aprobar previamente, como una excepción, la transferencia de cualquier artículo que no se encuentre aprobado y que requiera ser transferido. Se deben aplicar y documentar una evaluación de riesgos y unas medidas de mitigación de riesgos apropiadas, de conformidad con la CCS del fabricante, y estas deben incluir un programa específico de desinfección y monitorización aprobado por garantía de calidad.

- Las cámaras de transferencia se deben diseñar con objeto de proteger el entorno de mayor grado mediante, por ejemplo, un barrido eficaz con un suministro de aire filtrado activo.
- El movimiento de materiales o equipos desde áreas de un grado inferior o no clasificadas a áreas limpias de un grado superior debe estar sujeto a una limpieza y desinfección proporcionales al riesgo y de acuerdo con la CCS.

4.13 En el caso de las cámaras de transferencia y de las esclusas (de materiales y de personal), las puertas de entrada y de salida no se deben abrir simultáneamente. En las esclusas que conduzcan a las áreas de grado A y de grado B, se debe utilizar un sistema de enclavamiento. En el caso de las esclusas que conduzcan a las áreas de grados C y D, debe estar operativo, como mínimo, un sistema de alarma visual y/o auditiva. Cuando se requiera mantener una segregación entre distintas áreas, se debe establecer un retardo temporal entre el cierre y la apertura de las puertas enclavadas.

4.14 Las salas limpias deben estar provistas de un suministro de aire filtrado que mantenga una presión positiva y/o un flujo de aire con respecto al entorno de un grado inferior, en todas las condiciones operativas, y que debe barrer el área eficazmente. Las salas adyacentes de diferentes grados deben tener una diferencia de presión de aire de un mínimo de 10 pascales (valor orientativo). Se debe prestar especial atención a la protección de la zona crítica. Cuando sea necesaria la contención de ciertos materiales (por ejemplo, productos patógenos, altamente tóxicos o radiactivos, o materiales que contengan virus o bacterias vivos), puede resultar necesario modificar las recomendaciones relativas a los suministros y las presiones de aire. Esta modificación puede incluir esclusas presurizadas positiva o negativamente que eviten que los materiales peligrosos contaminen las áreas circundantes. Para algunas operaciones, pueden ser necesarios la descontaminación de las instalaciones (por ejemplo, de las salas limpias y de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)) y el tratamiento del aire que salga de un área limpia. Cuando la contención requiera que el aire fluya hacia una zona crítica, la fuente de aire debe proceder de un área del mismo grado o superior.

4.15 Se deben visualizar los patrones de flujo de aire dentro de las salas y zonas limpias para demostrar que no se produce una entrada de aire desde las áreas de grado inferior a las áreas de grado superior, y que el aire no se desplaza desde las áreas menos limpias (tales como, el suelo) ni sobre los operarios o los equipos, de manera que se pueda transferir la contaminación a las áreas de grado superior. Cuando se requiera un flujo

de aire unidireccional, se deben realizar estudios de visualización para determinar el cumplimiento de este requisito (véanse los puntos 4.4 y 4.19). Cuando los productos llenos y cerrados se transfieran a una sala limpia adyacente de un grado inferior a través de un pequeño punto de salida, los estudios de visualización del flujo del aire deben demostrar que el aire no ingresa desde las salas limpias de grado inferior al área de grado B. Cuando se demuestre que el movimiento del aire presenta un riesgo de contaminación para el área limpia o la zona crítica, se deben implementar acciones correctivas, tales como una mejora del diseño. Los estudios de los patrones de flujo del aire se deben llevar a cabo, tanto «en reposo como «en funcionamiento» (por ejemplo, simulando intervenciones de los operarios). Se deben conservar las grabaciones de video de los patrones de flujo del aire. El resultado de los estudios de visualización del aire se debe documentar y tener en cuenta a la hora de establecer el programa de monitorización ambiental de la instalación.

- 4.16 Se deben instalar medidores de las diferencias de presión del aire entre las salas limpias y/o entre los aisladores y su entorno. Los puntos de consigna y la criticidad de las diferencias de presión del aire deben considerarse dentro de la CCS. Se deben monitorizar de forma continua, y registrar, las diferencias de presión del aire que se identifiquen como críticas. Se debe disponer de un sistema de alarma que indique y advierta de manera instantánea a los operarios de cualquier fallo en el suministro de aire o reducción de las diferencias de presión del aire (por debajo de los límites fijados en aquellas identificadas como críticas). No se debe anular la señal de alarma sin una evaluación de la misma, y se debe disponer de un procedimiento en el que se describan los pasos a seguir cuando se produzca una señal de alarma. En el caso de que se establezcan retardos en las alarmas, estos deben ser evaluados y justificados como parte de la CCS. Otras diferencias de presión del aire se deben monitorizar y registrar a intervalos regulares.
- 4.17 Las instalaciones se deben diseñar de manera que se permita observar las actividades de producción desde el exterior de las áreas de grado A y B (por ejemplo, mediante la provisión de ventanas o cámaras a distancia con una visión completa del área y de los procesos para permitir su observación y supervisión sin necesidad de entrar a dichas áreas). Este requisito debe tenerse en cuenta al diseñar unas nuevas instalaciones o durante la renovación de unas instalaciones existentes.

Tecnologías de barrera

- 4.18 Los aisladores o los RABS, que son tecnologías diferentes, y sus procesos asociados, se deben diseñar de manera que proporcionen una protección a través de la separación del ambiente de grado A del ambiente de la sala circundante. Se debe minimizar la introducción de peligros a través de la entrada o retirada de materiales durante el procesado y ésta debe estar respaldada por el uso de tecnologías de transferencia de alta capacidad o sistemas validados que prevengan la contaminación de forma consistente y sean apropiados para la tecnología correspondiente.
- 4.19 El diseño de la tecnología y de los procesos utilizados debe garantizar que se mantengan las condiciones apropiadas en la zona crítica para proteger el producto expuesto durante las operaciones.
- i. Aisladores:
- a. El diseño de los aisladores abiertos debe garantizar unas condiciones de grado A con una protección del «primer aire» (*first air*) en la zona crítica y un flujo de aire unidireccional que barra por encima y hacia fuera de los productos expuestos durante el procesado.
 - b. El diseño de los aisladores cerrados debe garantizar unas condiciones de grado A con una protección adecuada de los productos expuestos durante el procesado. El flujo de aire puede no ser completamente unidireccional en los aisladores cerrados donde se realizan operaciones simples. Sin embargo, cualquier flujo de aire turbulento existente no debe aumentar el riesgo de contaminación del producto expuesto. Cuando las líneas de procesado se encuentren incluidas en aisladores cerrados, se deben garantizar las condiciones de grado A con una protección del «primer aire» (*first air*) en la zona crítica y un flujo de aire unidireccional, que barra por encima y hacia fuera de los productos expuestos durante el procesado.
 - c. Los aisladores de presión negativa sólo se deben utilizar cuando se considere esencial la contención del producto (por ejemplo, radiofármacos) y, en ese caso, se deben aplicar unas medidas especializadas de control de riesgos para garantizar que la zona crítica no se vea comprometida.

ii. RABS:

El diseño de los RABS debe garantizar unas condiciones de grado A con un flujo de aire unidireccional y una protección del «primer aire» (*first air*) en la zona crítica. Se debe mantener un flujo de aire positivo desde la zona crítica hacia el entorno de fondo circundante.

4.20 El entorno de fondo que rodea los aisladores o los RABS debe garantizar que se minimice el riesgo de transferencia de la contaminación.

i. Aisladores:

- a. El entorno de fondo de los aisladores abiertos debe corresponder, generalmente, a un grado C, como mínimo. El entorno de los aisladores cerrados debe corresponder, como mínimo, a un grado D. La decisión sobre la clasificación del entorno debe basarse en una evaluación de riesgos y justificarse en la CCS.
- b. Entre las consideraciones clave a tener en cuenta al realizar la evaluación de riesgos de la CCS de un aislador, se deben incluir: el programa de biodescontaminación, el alcance de la automatización, el impacto de las manipulaciones de los guantes que puedan comprometer potencialmente la protección del «primer aire» (*first air*) de los puntos críticos del proceso, el impacto de la pérdida potencial de la integridad de la barrera/guante, los mecanismos de transferencia utilizados y las actividades, como el montaje o el mantenimiento, que puedan requerir una apertura de las puertas antes de la biodescontaminación final del aislador. Cuando se identifique que en el proceso existen riesgos adicionales, se debe considerar la necesidad de un grado superior del entorno, a menos que esté debidamente justificado en la CCS.
- c. Los estudios del patrón de flujo de aire se deben realizar en las interfaces de los aisladores abiertos para demostrar la ausencia de una entrada de aire.

ii. RABS:

El entorno de fondo de los RABS utilizados para el procesado aséptico debe corresponder, como mínimo, a un grado B y se deben realizar estudios del patrón de flujo de aire para demostrar la ausencia de una entrada de aire durante las intervenciones, incluidas, si procede, las aperturas de puertas.

4.21 Se debe demostrar que los materiales utilizados para los sistemas de guantes (tanto para aisladores como para RABS) poseen una resistencia mecánica y química apropiadas. Se debe definir la frecuencia del reemplazo de los guantes en la CCS.

i. Aisladores:

- a. En los aisladores, se deben realizar pruebas de fugas del sistema de guantes utilizando una metodología que demuestre que es adecuada para dicha tarea y la criticidad. Las pruebas se deben efectuar a intervalos definidos. Por lo general, las pruebas de integridad de los guantes se deben realizar con una frecuencia mínima de al comienzo y al final de cada lote o campaña. Puede ser necesario realizar pruebas adicionales de integridad de los guantes dependiendo de la duración de la campaña validada.

La monitorización de la integridad de los guantes debe incluir una inspección visual asociada con cada uso y después de cualquier manipulación que pueda afectar la integridad del sistema.

En las actividades de procesado aséptico manual, en las que se producen unidades individuales o tamaños de lote pequeños, la frecuencia de la verificación de la integridad se puede basar en otros criterios, como el comienzo y el final de cada sesión de fabricación.

- b. Las pruebas de integridad/fugas de los sistemas aisladores se deben realizar a intervalos definidos.

ii. RABS:

En los RABS, los guantes utilizados en el área de grado A deben esterilizarse antes de su instalación y esterilizarse o biodescontaminarse eficazmente mediante un método validado antes de cada campaña de fabricación. Si se exponen al ambiente del entorno durante la operación, se debe completar la desinfección utilizando una metodología aprobada después de cada exposición. Los guantes se deben examinar visualmente en cada uso, y se deben realizar pruebas de integridad a intervalos periódicos.

4.22 Los métodos de descontaminación (limpieza y biodescontaminación y, en su caso, inactivación de los materiales biológicos) se deben definir y controlar apropiadamente. El proceso de limpieza previo a la fase de biodescontaminación es esencial; cualquier residuo que permanezca puede inhibir la eficacia del proceso de descontaminación. También se debe disponer de pruebas que demuestren que los agentes de limpieza y biodescontaminación utilizados no tienen un impacto adverso en el producto producido en el RABS o en el aislador.

i. En los aisladores:

El proceso de biodescontaminación de su interior se debe automatizar, validar y controlar dentro de unos parámetros del ciclo definidos y debe incluir un agente esporicida en una forma adecuada (por ejemplo, en forma gaseosa o vaporizada). Los guantes se deben extender apropiadamente con los dedos separados para garantizar el contacto con el agente. Los métodos utilizados (limpieza y biodescontaminación con esporicida) deben lograr que las superficies interiores y la zona crítica del aislador estén libres de microorganismos viables.

ii. En los RABS:

La desinfección con esporicida debe incluir la aplicación regular de un agente esporicida utilizando un método que se haya validado y demostrado que incluye de manera consistente todas las áreas de las superficies interiores y que garantiza un ambiente adecuado para el procesado aséptico.

Cualificación de las salas limpias y de los equipos de aire limpio

4.23 Las salas limpias y los equipos de aire limpio, como las unidades de flujo de aire unidireccional (UDAFs), los RABS y los aisladores, empleados en la fabricación de productos estériles, se deben cualificar de acuerdo con las características requeridas del ambiente. Cada operación de fabricación exige un nivel de limpieza del ambiente adecuado, en el estado de funcionamiento, con el fin de minimizar el riesgo de contaminación del producto o de los materiales que se manipulen. Se deben mantener unos niveles apropiados de limpieza en los estados de «en reposo» y «en funcionamiento».

4.24 Las salas limpias y los equipos de aire limpio se deben cualificar utilizando una metodología de conformidad con los requisitos del anexo 15. La

cualificación de las salas limpias (incluida su clasificación) se debe diferenciar claramente de la monitorización ambiental en funcionamiento.

4.25 La cualificación de las salas limpias y de los equipos de aire limpio es el proceso general de evaluación del nivel de cumplimiento de una sala limpia o de un equipo de aire limpio, clasificados, con su uso previsto. Como parte de los requisitos de cualificación del anexo 15, la cualificación de las salas limpias y de los equipos de aire limpio debe incluir (cuando sea pertinente para el diseño/funcionamiento de la instalación):

- i. Ensayos de fugas e integridad del sistema de filtros instalado.
- ii. Ensayos del flujo de aire – volumen y velocidad.
- iii. Ensayo de las diferencias de presión.
- iv. Ensayo de dirección y visualización del flujo de aire.
- v. Contaminación microbiana del aire y de las superficies.
- vi. Ensayo de medición de la temperatura.
- vii. Ensayo de humedad relativa.
- viii. Ensayo de recuperación.
- ix. Ensayo de fuga contenida.

Se puede encontrar una orientación para la cualificación de las salas limpias y de los equipos de aire limpio en la serie de normas ISO 14644.

4.26 La clasificación de la sala limpia forma parte de su cualificación y es un método para evaluar el nivel de limpieza del aire, en comparación con una especificación de una sala limpia o de un equipo de aire limpio, mediante la medición de la concentración de partículas totales. Las actividades de clasificación deben programarse y realizarse con el fin de evitar cualquier impacto en la calidad del proceso o del producto. Por ejemplo, la clasificación inicial se debe llevar a cabo durante operaciones simuladas y la reclasificación se debe efectuar durante operaciones simuladas o durante la simulación del proceso aséptico (APS).

4.27 Para la clasificación de las salas limpias, se debe medir el total de partículas de tamaño igual o superior a 0,5 y 5 μm . Esta medición se debe llevar a cabo, tanto «en reposo» como durante operaciones simuladas, de acuerdo con los límites especificados en la Tabla 1.

Tabla 1: Concentración máxima de partículas totales permitidas en la clasificación.

Grado	Límites máximos de partículas totales $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Límites máximos de partículas totales $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	en reposo	en funcionamiento	en reposo	en funcionamiento
A	3.520	3.520	No especificado ^(a)	No especificado ^(a)
B	3.520	352.000	No especificado ^(a)	2.930
C	352.000	3.520.000	2.930	29.300
D	3.520.000	No predeterminado ^(b)	29.300	No predeterminado ^(b)

(a) Se puede considerar la inclusión de las partículas de $5 \mu\text{m}$, como parte de la clasificación, si así se indica en la CCS o por las tendencias históricas.

(b) Para el grado D, los límites «en funcionamiento» no están predeterminados. El fabricante debe establecer los límites «en funcionamiento», basándose en una evaluación de riesgos y en los datos de rutina, cuando proceda.

4.28 En la Parte 1 de la norma ISO 14644, se pueden encontrar el número mínimo de ubicaciones de muestreo requerido para la clasificación de la sala limpia y la posición de las mismas. En el caso del área de procesado aséptico y su entorno de fondo (las áreas de grado A y de grado B, respectivamente), se deben considerar unas ubicaciones de muestreo adicionales y se deben evaluar todas las áreas de procesado críticas, tales como el punto de llenado y la tolva de alimentación de los cierres de los envases. Las ubicaciones de procesado críticas se deben determinar mediante una evaluación de riesgos documentada y el conocimiento del proceso y de las operaciones que se van a llevar a cabo en el área.

4.29 La clasificación de las salas limpias se debe realizar en los estados de «en reposo» y «en funcionamiento».

- i. Se define el estado «en reposo», como la situación en la que la instalación de todos los servicios está completa, con inclusión de cualquier sistema HVAC en funcionamiento, con los equipos principales de fabricación instalados, según lo especificado, pero sin que estos estén funcionando y sin el personal presente en la sala.
 - ii. Se define el estado «en funcionamiento», como la situación en la que la instalación de la sala limpia está completa, el sistema HVAC está en pleno funcionamiento, los equipos están instalados y funcionando en el modo operativo definido por el fabricante y con el número máximo de personas presentes, realizando o simulando el trabajo operativo de rutina.
 - iii. Los límites de partículas totales proporcionados en la Tabla 1 anterior para el estado de «en reposo» se deben alcanzar después de un periodo de «limpieza», tras la finalización de las operaciones y de las actividades de despeje/limpieza de la línea. El periodo de «limpieza» (un valor orientativo de menos de 20 minutos) debe determinarse durante la cualificación de las salas, documentarse y cumplirse en los procedimientos para reestablecer un estado de limpieza cualificado, si éste se interrumpe durante la operación.
- 4.30 La velocidad del aire suministrado mediante los sistemas de flujo de aire unidireccional se debe justificar claramente en el protocolo de cualificación, con inclusión de la ubicación para la medición de la velocidad del aire. La velocidad del aire debe diseñarse, medirse y mantenerse, de modo que se garantice que un movimiento del aire unidireccional apropiado proporcione una protección del producto y de los componentes abiertos en la posición de trabajo (por ejemplo, cuando tienen lugar las operaciones de alto riesgo y cuando el producto y/o los componentes están expuestos). Los sistemas de flujo de aire unidireccional deben proporcionar una velocidad del aire homogénea en un intervalo de 0,36 – 0,54 m/s (valor orientativo) en la posición de trabajo, salvo que se justifique científicamente lo contrario en la CCS. Los estudios de visualización del flujo del aire deben correlacionarse con la medición de la velocidad del aire.
- 4.31 El nivel de contaminación microbiana de las salas limpias se debe determinar como parte de la cualificación de la sala limpia. El número de ubicaciones de muestreo debe basarse en una evaluación de riesgos documentada y en los resultados obtenidos en la clasificación de la sala, en los estudios de visualización del aire y en el conocimiento del proceso y de las operaciones que se vayan a realizar en el área. Los límites máximos de contaminación microbiana permitidos durante la cualificación, para cada grado, se recogen en la Tabla 2. La cualificación debe incluir, tanto el estado «en reposo» como el estado «en funcionamiento».

Tabla 2: Nivel máximo de contaminación microbiana permitido durante la cualificación

Grado	Muestra de aire UFC/m³	Placas de sedimentación (90 mm de diámetro) UFC/4 horas ^(a)	Placas de contacto (55 mm de diámetro) UFC/placa
A	Sin crecimiento		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

- (a) Las placas de sedimentación se deben exponer durante el tiempo de duración de las operaciones y se deben cambiar, según sea necesario, después de un máximo de 4 horas. El tiempo de exposición se debe basar en estudios de recuperación y no debe permitir la desecación de los medios utilizados.

Nota 1: Todos los métodos indicados en la tabla para un grado específico se deben utilizar para cualificar el área de ese grado específico. Si uno de los métodos incluidos en la tabla no se utiliza, o se emplean métodos alternativos, el enfoque adoptado se debe justificar apropiadamente.

Nota 2: Los límites se aplican utilizando UFC a lo largo de todo el documento. Si se usan tecnologías diferentes o nuevas, que presenten resultados de una manera distinta a la de las UFC, el fabricante debe justificar científicamente los límites aplicados y, siempre que sea posible, correlacionarlos con las UFC.

Nota 3: Para la cualificación de la vestimenta del personal, se deben aplicar los límites proporcionados en la Tabla 6 para las placas de contacto y la impresión de guantes.

Nota 4: Los métodos de muestreo no deben suponer un riesgo de contaminación de las operaciones de fabricación.

4.32 La recualificación de las salas limpias y de los equipos de aire limpio se debe llevar a cabo periódicamente siguiendo unos procedimientos definidos. En la recualificación se debe incluir, como mínimo, lo siguiente:

- Clasificación de las salas limpias (concentración de partículas totales).
- Ensayo de integridad de los filtros terminales.

- Medición del volumen del flujo de aire.
- Verificación de la diferencia de presión del aire entre las salas.
- Ensayo de velocidad del aire (Nota: En los grados B, C y D, el ensayo de velocidad del aire se debe realizar de acuerdo con una evaluación de riesgos documentada como parte de la CCS. Sin embargo, es necesario efectuarlo en las zonas de llenado con un suministro de flujo de aire unidireccional (por ejemplo, al llenar productos sometidos a una esterilización terminal o cuando se trate del entorno del grado A y de los RABS). En los grados con un flujo de aire no unidireccional, el ensayo de velocidad se debe reemplazar con una medición del ensayo de recuperación).

El intervalo de tiempo máximo para la recualificación de las áreas de grados A y B, es de 6 meses.

El intervalo de tiempo máximo para la recualificación de las áreas de grados C y D, es de 12 meses.

Se debe también llevar a cabo una recualificación apropiada que consista en, al menos, los ensayos indicados anteriormente, una vez completadas las acciones correctivas implementadas para rectificar un estado de no cumplimiento de los equipos o las instalaciones, o después de cambios en los equipos, instalaciones o procesos, según corresponda. La importancia de un cambio se debe determinar a través del proceso de gestión de cambios. Entre los ejemplos de cambios que se deben considerar, se incluyen los siguientes:

- i. Interrupción del movimiento de aire que afecte al funcionamiento de la instalación.
- ii. Cambio en el diseño de la sala limpia o de los parámetros de configuración operativa del sistema HVAC.
- iii. Mantenimiento especial que afecte al funcionamiento de la instalación (por ejemplo, cambio de los filtros terminales).

Desinfección

4.33 La desinfección de las salas limpias es particularmente importante. Se deben limpiar y desinfectar a fondo, de acuerdo con un programa escrito. Para que la desinfección sea efectiva, se debe llevar a cabo, previamente, una limpieza para eliminar la contaminación de las superficies. Los

programas de limpieza deben eliminar eficazmente los residuos de desinfectantes. Se debe emplear más de un tipo de agente desinfectante para asegurar que, cuando posean diferentes mecanismos de acción, su uso combinado sea efectivo frente a bacterias y hongos. La desinfección debe incluir el uso periódico de un agente esporicida. Se debe realizar regularmente una monitorización, con el fin de evaluar la efectividad del programa de desinfección y para detectar cambios en los tipos de flora microbiana (por ejemplo, organismos resistentes al régimen de desinfección en uso en ese momento).

- 4.34 Se debe validar el proceso de desinfección. Los estudios de validación deben demostrar la idoneidad y la efectividad de los desinfectantes en la forma específica en la cual se utilizan y, sobre el tipo de material de cada superficie, o de material representativo, si éste está justificado, y deben respaldar los periodos de validez en uso de las soluciones preparadas.
- 4.35 Los desinfectantes y los detergentes utilizados en las áreas de grado A y de grado B deben ser estériles antes de su uso. También puede exigirse que los desinfectantes usados en los grados C y D sean estériles, cuando así se determine en la CCS. Cuando los desinfectantes y los detergentes sean diluidos/preparados por parte del fabricante del producto estéril, esto se debe efectuar de manera que se evite la contaminación y estos se deben controlar en cuanto a la contaminación microbiana. Las diluciones se deben conservar en recipientes que hayan sido limpiados previamente (y esterilizados, cuando proceda) y sólo se deben almacenar durante el periodo definido. Si los desinfectantes y los detergentes se suministran «listos para su uso», en ese caso, se pueden aceptar los resultados de los certificados de análisis o de conformidad, lo que estará sujeto a una conclusión satisfactoria de la cualificación del proveedor aplicable.
- 4.36 Cuando se utilice una fumigación o una desinfección por vapor (por ejemplo, peróxido de hidrógeno en fase de vapor) de las salas limpias y de las superficies asociadas, se debe comprender y validar la eficacia de cualquier agente de fumigación y del sistema de dispersión.

5. Equipos

- 5.1 Debe estar disponible una descripción detallada, por escrito, del diseño de los equipos (incluidos los diagramas de proceso y de instrumentación, cuando sea apropiado). Ésta debe formar parte de la documentación de la cualificación inicial y debe mantenerse actualizada.
- 5.2 Se deben definir los requisitos de la monitorización de los equipos en las «especificaciones de los requisitos de usuario», durante las etapas

tempranas de desarrollo, y confirmarse durante la cualificación. Los incidentes de alarma de los procesos y de los equipos deben reconocerse y evaluarse a fin de determinar las tendencias. La frecuencia con la cual se evalúan las alarmas se debe basar en su criticidad (con una revisión inmediata de las alarmas críticas).

5.3 En la medida de lo posible, los equipos, los accesorios y los servicios se deben diseñar e instalar de manera que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones se puedan llevar a cabo fuera de la sala limpia. Si el mantenimiento tuviese que realizarse dentro de la sala limpia, y no se pudiesen mantener los estándares requeridos de limpieza y/o asepsia, en ese caso, se debe considerar la adopción de precauciones, tales como la restricción del acceso al área de trabajo a personal específico y la generación de protocolos de trabajo y procedimientos de mantenimiento claramente definidos. Se deben considerar también una limpieza, una desinfección y una monitorización ambiental adicionales. Si se requiere la esterilización de los equipos, ésta se debe llevar a cabo, siempre que sea posible, después del reensamblaje completo del equipo.

5.4 El proceso de limpieza se debe validar para poder:

- i. Eliminar cualquier residuo o resto que pueda afectar negativamente a la efectividad del agente desinfectante utilizado.
- ii. Minimizar la contaminación química, microbiana y por partículas del producto durante el proceso y antes de la desinfección.

5.5 En el caso de los procesos asépticos, se deben esterilizar las partes en contacto directo e indirecto con el producto. Las partes en contacto directo con el producto son aquellas por las que pasa el producto, como las agujas o las bombas de llenado. Las partes en contacto indirecto con el producto son partes del equipo que no entran en contacto con el producto, pero que pueden entrar en contacto con otras superficies esterilizadas, cuya esterilidad es crítica para la esterilidad integral del producto (por ejemplo, artículos esterilizados, como las bandejas y conducciones de tapones, y componentes esterilizados).

5.6 Todos los equipos, tales como los esterilizadores, los sistemas de tratamiento de aire (incluida la filtración de aire) y los sistemas de agua deben estar sujetos a una cualificación, una monitorización y un mantenimiento planificado. Una vez finalizado el mantenimiento, se debe aprobar su regreso al uso.

- 5.7 Cuando se vaya a realizar un mantenimiento no planificado de un equipo crítico para la esterilidad del producto, se debe llevar a cabo y registrar una evaluación del impacto potencial sobre la esterilidad del producto.
- 5.8 Una cinta transportadora no debe pasar a través de una separación entre un área de grado A o B y un área de procesado de un grado de limpieza del aire inferior, a menos que la propia cinta se esterilice continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).
- 5.9 Los contadores de partículas, incluidos los tubos de muestreo, se deben cualificar. Se deben tener en cuenta las especificaciones recomendadas por el fabricante, en cuanto al diámetro del tubo y los radios de curvatura. Por lo general, la longitud del tubo no debe ser superior a 1 m, a menos que esté justificado, y se debe minimizar el número de curvaturas. Para la clasificación, se deben utilizar contadores de partículas portátiles, con un tubo de toma de muestra de longitud corta. En los sistemas de flujo de aire unidireccional, se deben utilizar cabezales de muestreo isocinéticos. Estos deben orientarse apropiadamente y colocarse lo más cerca posible de la ubicación crítica para garantizar que las muestras sean representativas.

6. Servicios

- 6.1 La naturaleza y el alcance de los controles aplicados a los sistemas de servicios deben ser proporcionales al riesgo para la calidad del producto asociado con el servicio. El impacto se debe determinar mediante una evaluación de riesgos y documentar como parte de la CCS.
- 6.2 En general, los servicios de mayor riesgo son aquellos que:
- i. Establecen contacto directo con el producto, como, por ejemplo, el agua para el lavado y el aclarado, los gases y el vapor para la esterilización.
 - ii. Establecen contacto con materiales que, en última instancia, se convertirán en parte del producto.
 - iii. Establecen contacto con superficies que entran en contacto con el producto.
 - iv. Impactan directamente, de otra manera, en el producto.
- 6.3 Los servicios deben diseñarse, instalarse, cualificarse, manejarse, mantenerse y monitorizarse de manera que se garantice que el sistema del servicio funcione según lo esperado.

- 6.4 Los resultados de los parámetros críticos y los atributos de calidad críticos de los servicios de alto riesgo deben someterse a un análisis de tendencias periódico para garantizar que las capacidades del sistema sigan siendo apropiadas.
- 6.5 Se deben mantener registros de la instalación del sistema del servicio a lo largo del ciclo de vida del sistema. Dichos registros deben incluir planos y diagramas esquemáticos, listas de los materiales de construcción y especificaciones del sistema actuales. Normalmente, la información importante incluye atributos, tales como:
- i. Dirección del flujo, pendientes, diámetro y longitud de las tuberías.
 - ii. Detalles de los tanques y recipientes.
 - iii. Válvulas, filtros, drenajes, puntos de muestreo y de uso.
- 6.6 Las tuberías, los conductos y otros servicios no deben estar presentes en las salas limpias. Si es inevitable, en ese caso, se deben instalar de manera que no se creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar. La instalación debe permitir la limpieza y desinfección de la superficie externa de las tuberías.

Sistemas de agua

- 6.7 Las plantas de tratamiento de agua y los sistemas de distribución se deben diseñar, construir, instalar, poner en servicio, cualificar, monitorizar y mantener de manera que se prevenga la contaminación microbiológica y se garantice una fuente segura de agua de la calidad apropiada. Se deben adoptar medidas para minimizar el riesgo de una presencia de partículas, contaminación/proliferación microbiana y endotoxinas/pirógenos (por ejemplo, inclinación de las tuberías para aportar un drenaje completo y evitar tramos muertos). Cuando se incluyan filtros en el sistema, se debe prestar especial atención a su monitorización y mantenimiento. El agua producida debe cumplir con la monografía vigente de la Farmacopea pertinente.
- 6.8 Los sistemas de agua se deben cualificar y validar para mantener los niveles apropiados de control físico, químico y microbiano, teniendo en cuenta el efecto de la variación estacional.
- 6.9 En los sistemas de distribución de agua, el flujo de agua debe permanecer turbulento a lo largo de las tuberías para minimizar el riesgo de adherencia

microbiana, y la ulterior formación de biopelículas. El caudal se debe establecer durante la cualificación y se debe controlar de forma rutinaria.

- 6.10 El agua para inyección (WFI) se debe producir a partir de agua que cumpla las especificaciones que hayan sido definidas durante el proceso de cualificación, y se debe almacenar y distribuir de tal manera que se minimice el riesgo de crecimiento microbiano (por ejemplo, mediante una circulación constante a una temperatura superior a 70 °C). El agua para inyección debe ser producida por destilación o mediante un proceso de purificación que sea equivalente a la destilación. Esto puede incluir una ósmosis inversa conjuntamente con otras técnicas apropiadas como la electrodesionización (EDI), la ultrafiltración o la nanofiltración.
- 6.11 Cuando los tanques de almacenamiento de WFI estén equipados con filtros de venteo de retención bacteriana hidrofóbicos, los filtros no deben ser una fuente de contaminación y la integridad del filtro se debe ensayar antes de su instalación y después de su uso. Se deben establecer controles para evitar la formación de condensación en el filtro (por ejemplo, por calentamiento).
- 6.12 Para minimizar el riesgo de formación de biopelículas, la esterilización, desinfección o regeneración de los sistemas de agua se debe llevar a cabo de acuerdo con un programa predeterminado y como una acción correctiva tras resultados fuera de límite o de especificación. La desinfección de un sistema de agua con productos químicos debe ir seguida de un procedimiento de aclarado/lavado validado. El agua se debe analizar después de una desinfección/regeneración. Los resultados de los ensayos químicos se deben aprobar antes de que el sistema de agua se vuelva a utilizar y se debe verificar que los resultados microbiológicos/de endotoxinas se encuentren dentro de las especificaciones y aprobados, antes de que los lotes fabricados utilizando agua del sistema se consideren para su certificación/liberación.
- 6.13 Se debe realizar una monitorización química y microbiológica, en curso y periódica, de los sistemas de agua para garantizar que el agua continúe cumpliendo con los requisitos descritos en la Farmacopea. Los niveles de alerta se deben basar en los datos de la cualificación inicial y, posteriormente, se deben reevaluar periódicamente a partir de los datos obtenidos durante las recualificaciones posteriores, la monitorización rutinaria y las investigaciones. Se debe llevar a cabo la revisión de los datos de la monitorización en curso para identificar cualquier tendencia adversa en el funcionamiento del sistema. Los programas de muestreo deben reflejar los requisitos de la CCS y deben incluir todos los drenajes y puntos de uso, en un intervalo de tiempo especificado, para garantizar que se obtengan muestras de agua representativas para su análisis de forma

periódica. Los planes de muestreo se deben basar en los datos de cualificación, deben tener en cuenta los puntos de muestreo considerados los posibles peores casos y deben garantizar que, cada día, se incluya, al menos, una muestra representativa del agua que se utiliza en los procesos de fabricación.

- 6.14 Las desviaciones de los niveles de alerta deben documentarse y revisarse, e incluir una investigación para determinar si la desviación es un acontecimiento único (aislado) o si los resultados son indicativos de una tendencia adversa o de un deterioro del sistema. Se debe investigar cada desviación de los límites de acción para determinar las causas raíz probables y cualquier impacto potencial en la calidad de los productos y de los procesos de fabricación, como consecuencia del uso del agua.
- 6.15 En los sistemas de WFI se deben incluir sistemas de monitorización en continuo como los de carbono orgánico total (TOC) y de conductividad, debido a que estos pueden proporcionar una mejor indicación del funcionamiento global del sistema que el muestreo individual. Las ubicaciones de los sensores se deben basar en el riesgo.

Vapor utilizado como agente esterilizante directo

- 6.16 El agua de alimentación del generador de vapor puro (vapor limpio) se debe purificar apropiadamente. Los generadores de vapor puro se deben diseñar, cualificar y manejar de manera que se garantice que la calidad del vapor producido cumpla con los niveles químicos y de endotoxinas definidos.
- 6.17 El vapor utilizado como agente esterilizante directo debe ser de la calidad adecuada y no debe contener aditivos en un nivel que pudiera causar una contaminación del producto o del equipo. En el caso de un generador que suministre vapor puro utilizado para la esterilización directa de materiales o de superficies en contacto con el producto (por ejemplo, cargas de autoclave de artículos sólidos porosos), el condensado de vapor debe cumplir la monografía vigente de WFI de la Farmacopea pertinente (no es obligatorio realizar ensayos microbianos del condensado de vapor). Debe existir un programa de muestreo adecuado para garantizar que se obtienen muestras representativas de vapor puro para su análisis de forma regular. Otros aspectos de la calidad del vapor puro utilizado para la esterilización se deben evaluar periódicamente con respecto a los parámetros validados. Estos parámetros deben incluir los siguientes (a menos que se justifique lo contrario): gases no condensables, valor de sequedad (fracción de sequedad) y sobrecalentamiento.

Sistemas de gases y vacío

- 6.18 Los gases que entran en contacto directo con el producto/superficies del acondicionamiento primario deben tener una calidad química, de partículas y microbiológica apropiadas. Se deben especificar todos los parámetros relevantes, incluido el contenido de aceite y agua, teniendo en cuenta el tipo de gas y su uso, el diseño del sistema de generación del gas y, cuando corresponda, cumplir la monografía vigente de la Farmacopea pertinente o el requisito de calidad del producto.
- 6.19 Los gases utilizados en los procesos asépticos se deben filtrar a través de un filtro de grado esterilizante (con un tamaño de poro nominal de un máximo de 0,22 μm) en el punto de uso. Cuando el filtro se usa en relación con un lote (por ejemplo, para la filtración de un gas empleado para la cobertura de los productos llenados asépticamente) o se utiliza como filtro de venteo del recipiente de producto, en ese caso, el filtro se debe someter a un ensayo de integridad y los resultados se deben revisar como parte del proceso de certificación/liberación del lote. Se debe esterilizar cualquier tubería o conducto de transferencia que esté ubicado después del filtro de grado esterilizante final. Cuando los gases se utilizan en el proceso, se debe realizar, periódicamente, una monitorización microbiológica del gas en el punto de uso.
- 6.20 En el caso de que el reflujo de los sistemas de vacío o de presión presente un riesgo potencial para el producto, deben existir mecanismos para evitar el reflujo cuando el sistema de vacío o de presión esté apagado.

Sistemas de calefacción y refrigeración e hidráulicos

- 6.21 Los elementos principales de los equipos asociados con los sistemas de calefacción y refrigeración e hidráulicos, se deben ubicar, siempre que sea posible, fuera de la sala de llenado. Debe haber unos controles apropiados para contener cualquier derrame y/o contaminación cruzada asociada con los fluidos del sistema.
- 6.22 Cualquier fuga procedente de estos sistemas, que pueda representar un riesgo para el producto, debe ser detectable (por ejemplo, un sistema de indicación de fugas).

7. Personal

- 7.1 El fabricante debe asegurarse de que dispone de personal suficiente y apropiado, debidamente cualificado, formado y con experiencia en la fabricación y control de productos estériles, y en cualquiera de las

tecnologías de fabricación específicas utilizadas en las operaciones de fabricación de la planta de producción, para garantizar el cumplimiento de las NCF aplicables a la fabricación y manipulación de productos estériles.

- 7.2 En las salas limpias, solamente debe estar presente el número mínimo de personal requerido. El número máximo de operarios permitido en las salas limpias se debe determinar, documentar y considerar durante actividades, tales como la cualificación inicial y la APS, con el objeto de que no se comprometa la garantía de la esterilidad.
- 7.3 Todo el personal, incluido el que realiza la limpieza, el mantenimiento, la monitorización, y el que accede a las salas limpias, debe recibir una formación periódica, cualificación en el proceso de vestimenta, y ser evaluado en disciplinas que sean pertinentes para la correcta fabricación de productos estériles. Esta formación debe incluir los elementos básicos de la microbiología e higiene, con un enfoque específico en las prácticas de las salas limpias, el control de la contaminación, las técnicas asépticas y la protección de los productos estériles (para aquellos operarios que entren en las salas limpias de grado B y/o intervengan dentro del grado A), y las potenciales implicaciones de seguridad para el paciente, si el producto no es estéril. El nivel de formación se debe basar en la criticidad de la función y del área en la cual esté trabajando el personal.
- 7.4 El personal que acceda a las áreas de grados A y B debe recibir formación relativa al uso de la vestimenta aséptica y a los comportamientos asépticos. El cumplimiento de los procedimientos sobre el uso de la vestimenta aséptica se debe confirmar mediante una evaluación y una reevaluación periódica, al menos, anualmente, y debe incluir, tanto una evaluación visual como microbiana (utilizando lugares de monitorización, tales como los dedos de los guantes, los antebrazos, el pecho y la capucha (mascarilla/frente). Consultar el punto 9.30, en lo que respecta a los límites previstos). El acceso no supervisado a las áreas de grado A y de grado de B, donde se efectúen o donde se vayan a llevar a cabo operaciones asépticas, debe estar restringido a personal debidamente cualificado, que haya aprobado la evaluación sobre el uso de la vestimenta y haya participado en una APS satisfactoria.
- 7.5 El personal no cualificado no debe entrar en las salas limpias de grado B o en el grado A, en funcionamiento. Si es necesario, en casos excepcionales, los fabricantes deben establecer procedimientos escritos que describan el proceso mediante el cual el personal no cualificado se incorpora a las áreas de grado B y de grado A. Una persona autorizada por parte del fabricante debe supervisar al personal no cualificado durante sus actividades y debe evaluar el impacto de estas actividades en la limpieza del área. El acceso de estas personas se debe evaluar y registrar de acuerdo con el PQS.

- 7.6 Deben existir sistemas, para la descualificación del personal para trabajar en las salas limpias o para permitir su entrada, sin supervisión, en las salas limpias, que se basen en aspectos que incluyan una evaluación en curso y/o la identificación de una tendencia adversa en el programa de monitorización de personal y/o después de haber estado implicado en una APS fallida. Una vez descualificado, se deben completar una repetición de la formación y una recualificación, antes de permitir que el operario intervenga de nuevo en las prácticas asépticas. En el caso de los operarios que entren en las salas limpias de grado B o que realicen intervenciones dentro del grado A, esta recualificación debe incluir la consideración de su participación en una APS satisfactoria.
- 7.7 Es esencial garantizar altos niveles de higiene y limpieza personal para prevenir una emisión de partículas excesiva o un mayor riesgo de introducción de contaminación microbiana. Se debe instruir al personal involucrado en la fabricación de productos estériles para que informe de cualquier afección de la salud o dolencia específicas, que puedan causar la emisión de unas cantidades o unos tipos anormales de contaminantes, y que, por consiguiente, le impidan el acceso a la sala limpia. Las condiciones de salud y las acciones que se deben tomar con respecto al personal que pueda estar introduciendo un peligro microbiano indebido, deben ser proporcionadas por la persona competente designada a tal efecto y descritas en los procedimientos.
- 7.8 El personal que haya estado involucrado en el procesamiento de materiales de tejidos humanos o animales o de cultivos de microorganismos, distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, o cualesquiera otras actividades que puedan tener un impacto negativo en la calidad (por ejemplo, contaminación microbiana), no debe entrar en las áreas limpias, a menos que se hayan seguido procedimientos de entrada y de descontaminación claramente definidos y efectivos.
- 7.9 En las áreas limpias, no se deben permitir los relojes de pulsera, el maquillaje, las joyas, otros objetos personales como teléfonos móviles y cualquier otro artículo no esencial. Los dispositivos electrónicos usados en las salas limpias, por ejemplo, teléfonos móviles y tabletas, que sean suministrados por el fabricante sólo para su uso en las salas limpias pueden aceptarse, si están adecuadamente diseñados para permitir su limpieza y desinfección de manera proporcional al grado en el cual se usan. El uso y desinfección de dichos equipos debe incluirse en la CCS.
- 7.10 El cambio de vestimenta y el lavado de manos en la sala limpia deben seguir un procedimiento escrito diseñado de manera que se minimice la

contaminación de la vestimenta de la sala limpia y/o la transferencia de contaminantes a las áreas limpias.

7.11 La vestimenta y su calidad deben ser apropiadas para el proceso y el grado de clasificación del área de trabajo. Ésta se debe llevar puesta, de tal manera, que se proteja al producto de la contaminación. Cuando el tipo de vestimenta elegida deba proporcionar una protección al operario frente al producto, ésta no debe comprometer la protección del producto contra la contaminación. Se deben verificar visualmente la limpieza y la integridad de las prendas inmediatamente antes y después del cambio de vestimenta. La integridad de la vestimenta se debe comprobar también a la salida. En el caso de las prendas y los protectores oculares esterilizados, se debe prestar especial atención a asegurar que han sido sometidos al proceso de esterilización, que se encuentran dentro de su tiempo de espera especificado y que, antes de su uso, el embalaje se inspecciona visualmente para garantizar que está íntegro. Se deben reemplazar las prendas (incluidos los protectores oculares) reutilizables, si se advierte que se encuentran dañados, o con una frecuencia establecida, que se determine durante los estudios de cualificación. En la cualificación de las prendas, se debe considerar cualquier requisito de control de las prendas que resulte necesario, incluido el deterioro de las prendas que no pueda ser identificado mediante, únicamente, una inspección visual.

7.12 Se debe elegir ropa que limite la emisión de partículas debido al movimiento de los operarios.

7.13 A continuación, se proporciona la descripción de la vestimenta distintiva requerida en cada grado de limpieza:

- i. Grado B (incluido el acceso/intervenciones dentro del grado A): Se deben llevar puestas unas prendas apropiadas, que estén dedicadas para su uso debajo de un traje esterilizado, antes de iniciar el proceso de colocación de la vestimenta (véase el punto 7.14). Se deben utilizar guantes de goma o de plástico, sin polvos, debidamente esterilizados, mientras se esté procediendo a la colocación de las prendas esterilizadas. El tocado estéril debe cubrir todo el cabello (incluido el vello facial) y cuando esté separado del resto de la vestimenta, se debe introducir por dentro del cuello del traje estéril. Se deben utilizar una mascarilla estéril y protectores oculares estériles (por ejemplo, gafas) para cubrir y tapar toda la piel de la cara y evitar la emisión de gotitas y partículas. Se debe utilizar calzado esterilizado apropiado (por ejemplo, cubrebotas). Las perneras del pantalón se deben introducir dentro del calzado. Las mangas de las prendas se deben introducir dentro de un segundo par de guantes estériles que se deben llevar puestos sobre el par que se utiliza

durante la colocación de la vestimenta. La ropa protectora debe minimizar la emisión de fibras o partículas y retener las partículas desprendidas por el cuerpo. La emisión de partículas y la eficiencia de las prendas en la retención de las partículas se deben evaluar durante la cualificación de las prendas. Las prendas se deben empaquetar y doblar, de tal manera que los operarios puedan ponerse la vestimenta sin rozar la superficie exterior de la prenda y evitando que la prenda toque el suelo.

- ii. Grado C: El pelo, la barba y el bigote deben estar cubiertos. Se debe utilizar un traje de pantalón de una o dos piezas recogido en las muñecas y con cuello alto, y calzado o cubrezapatos desinfectados apropiadamente. Se debe reducir al mínimo la emisión de fibras y partículas de esta vestimenta.
- iii. Grado D: El pelo, la barba y el bigote deben estar cubiertos. Se debe utilizar un traje de protección general y calzado o cubrezapatos desinfectados apropiadamente. Se deben tomar medidas adecuadas para evitar cualquier entrada de contaminantes desde el exterior del área limpia.
- iv. Puede ser requerido el uso de vestimenta adicional, incluidos guantes y mascarilla, en las áreas de grados C y D, cuando se realicen actividades que se considere que constituyen un riesgo de contaminación, según lo definido en la CCS.

7.14 El cambio de la vestimenta de sala limpia se debe realizar en vestuarios de un grado de limpieza apropiado para garantizar que se mantenga la limpieza de la vestimenta. La ropa procedente del exterior (distinta de la ropa interior personal), incluidos los calcetines, no se debe introducir en los vestuarios que conduzcan directamente a las áreas de grados B y C. Antes de entrar a los vestuarios de acceso a los grados B y C, se deben llevar puestos trajes de pantalón de una o dos piezas destinados a su uso en la instalación, que cubran la longitud total de los brazos y las piernas, y calcetines propios de la instalación que cubran los pies. Los trajes y calcetines propios de la instalación no deben presentar un riesgo de contaminación del área del vestuario o de los procesos de cambio de vestimenta.

7.15 Cualquier operario que ingrese a las áreas de grados B o A, se debe vestir, en cada entrada, con prendas de protección limpias y esterilizadas (incluidos los protectores oculares y las mascarillas) de una talla apropiada. El periodo máximo durante el cual se puede utilizar cada prenda

esterilizada, antes de su sustitución durante un turno, se debe definir como parte de la cualificación de las prendas.

- 7.16 Los guantes se deben desinfectar regularmente durante las operaciones. Las prendas y los guantes se deben cambiar inmediatamente, si se encuentran dañados y presentan un riesgo de contaminación del producto.
- 7.17 La ropa reutilizable de las áreas limpias se debe lavar en una instalación de lavandería adecuadamente segregada de las operaciones de producción, utilizando un proceso cualificado que garantice que la ropa no se dañe y/o no se contamine con fibras o partículas durante el proceso de lavado repetido. Las instalaciones de lavandería utilizadas no deben introducir un riesgo de contaminación o contaminación cruzada. La manipulación y uso inapropiado de la ropa puede dañar las fibras y aumentar el riesgo de emisión de partículas. Después del lavado y antes de su empaquetado, las prendas se deben inspeccionar visualmente para detectar posibles daños y verificar el estado de limpieza mediante la vista. Los procesos de gestión de las prendas se deben evaluar y determinar como parte del programa de cualificación de las mismas y deben incluir un número máximo de ciclos de lavado y esterilización.
- 7.18 En las áreas limpias, se deben reducir al mínimo las actividades que no sean críticas para los procesos de producción, especialmente cuando estén en curso operaciones asépticas. El movimiento del personal debe ser lento, controlado y metódico para evitar la emisión excesiva de partículas y organismos debido a una actividad demasiado vigorosa. Los operarios que realicen operaciones asépticas deben respetar las técnicas asépticas, en todo momento, para evitar cambios de las corrientes de aire que puedan introducir aire de una menor calidad dentro de la zona crítica. Se debe restringir el movimiento en la proximidad de la zona crítica y se debe evitar la obstrucción de la trayectoria del flujo de aire unidireccional (primer aire (*first air*)). Se debe contemplar una revisión de los estudios de visualización del flujo de aire como parte del programa de formación.

8. Producción y tecnologías específicas

Productos sometidos a esterilización terminal

- 8.1 La preparación de componentes y materiales debe realizarse en una sala limpia de, al menos, grado D, con el fin de limitar el riesgo de contaminación microbiana, por endotoxinas/pirógenos y por partículas, de modo que el producto sea apropiado para la esterilización. Cuando el producto presente un riesgo elevado o inusual de contaminación microbiana (por ejemplo, el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano, el producto deba conservarse durante largos períodos de tiempo antes del llenado o el producto no se procese en su mayor parte en recipientes cerrados), en ese caso, se debe llevar a cabo la preparación en, al menos, un entorno de grado C. La preparación de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones debe realizarse en, al menos, un entorno de grado C antes de la esterilización terminal. En el anexo 4 de la Guía de NCF, se puede encontrar una orientación específica relativa a los medicamentos veterinarios sometidos a una esterilización terminal.
- 8.2 Los envases y los componentes del acondicionamiento primario se deben limpiar utilizando procesos validados para garantizar que la contaminación por partículas, por endotoxinas/pirógenos y por carga biológica se controle apropiadamente.
- 8.3 El llenado de los productos que se van a someter a una esterilización terminal se debe llevar a cabo en un entorno de, al menos, grado C.
- 8.4 Cuando en la CCS se identifique que el producto presenta un riesgo inusual de contaminación procedente del ambiente debido a que, por ejemplo, la operación de llenado es lenta, los envases tienen un cuello ancho o están expuestos, necesariamente, durante más de unos pocos segundos antes de ser cerrados, en ese caso, el producto se debe llenar en grado A con un entorno, al menos, de grado C.
- 8.5 El procesado de la solución de granel debe incluir una etapa de filtración con un filtro de retención de microorganismos, siempre que sea posible, para reducir los niveles de carga biológica y las partículas antes del llenado en los envases de producto terminado, y debe haber un tiempo permitido máximo entre la preparación y el llenado.
- 8.6 En la tabla 3, se proporcionan ejemplos de las operaciones que se deben llevar a cabo en los distintos grados.

Tabla 3: Ejemplos de operaciones y grados para las operaciones de preparación y procesado de esterilización terminal.

Grado A	- Llenado de productos, cuando exista un riesgo inusual.
Grado C	- Preparación de soluciones, cuando exista un riesgo inusual. - Llenado de productos.
Grado D	- Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior.

Preparación y procesado asépticos

- 8.7 El proceso aséptico se debe definir claramente. Los riesgos asociados con el proceso aséptico, y cualquier requisito relacionado, se deben identificar, evaluar y controlar apropiadamente. En la CCS de la planta de producción se deben definir claramente los criterios de aceptación de estos controles, los requisitos de la monitorización y la revisión de su efectividad. Se deben describir e implementar los métodos y los procedimientos para controlar estos riesgos. Se deben documentar, formalmente, los riesgos residuales aceptados.
- 8.8 Se deben tomar precauciones para minimizar la contaminación microbiana, de endotoxinas/pirógenos y de partículas, según la CCS de la planta de producción, durante la preparación del ambiente aséptico, durante todas las etapas de procesado (incluidas las etapas anteriores y posteriores a la esterilización del producto a granel), y hasta que el producto esté sellado en su envase final. En las salas limpias, se debe reducir al mínimo la presencia de materiales susceptibles de generar partículas y fibras.
- 8.9 Se debe considerar, siempre que sea posible, el uso de equipos como RABS, aisladores u otros sistemas, con el fin de reducir la necesidad de intervenciones críticas dentro del grado A y de minimizar el riesgo de contaminación. Se pueden considerar también la robótica y la automatización de procesos para eliminar las intervenciones humanas directas críticas (por ejemplo, túnel de calor seco, carga automática del liofilizador, esterilización *in situ*).
- 8.10 En la tabla 4, se proporcionan ejemplos de las operaciones que se deben llevar a cabo en los diferentes grados ambientales.

Tabla 4: Ejemplos de operaciones y grados para las operaciones de preparación y procesado asépticos

Grado A	<ul style="list-style-type: none">- Ensamblaje aséptico de los equipos de llenado.- Conexiones realizadas en condiciones asépticas (donde las superficies en contacto con el producto esterilizado están expuestas), que se encuentran después del filtro de grado esterilizante final. Estas conexiones se deben esterilizar con vapor <i>in situ</i>, siempre que sea posible.- Formulación y mezclado asépticos.- Reposición de producto a granel, envases y cierres, estériles.- Retirada y enfriamiento de artículos sin protección (por ejemplo, sin envoltorio) de los esterilizadores.- Permanencia y transporte de los componentes del acondicionamiento primario estériles en la línea de llenado aséptico, mientras no estén envueltos.- Llenado aséptico, sellado de envases, tales como ampollas, cierre de viales, transferencia de viales abiertos o parcialmente taponados.- Carga de un liofilizador.
Grado B	<ul style="list-style-type: none">- Entorno de fondo del grado A (cuando no se opere en un aislador).- Transporte o permanencia de equipos, componentes y artículos auxiliares para su introducción dentro del grado A, mientras están protegidos del entorno circundante.
Grado C	<ul style="list-style-type: none">- Preparación de soluciones que vayan a ser filtradas, incluidos el muestreo y la dispensación.
Grado D	<ul style="list-style-type: none">- Limpieza de equipos.- Manipulación de componentes, equipos y accesorios después de su limpieza.- Montaje, bajo flujo de aire filtrado a través de un filtro HEPA, de componentes, equipos y accesorios, limpios, antes de su esterilización.- Montaje de SUS cerrados y esterilizados utilizando dispositivos de conexión intrínsecamente estéril.

8.11 En el caso de los productos estériles, en los que la formulación final no se pueda filtrar, se debe considerar lo siguiente:

- i. Todos los equipos en contacto con el producto y con los componentes se deben esterilizar antes de su uso.

- ii. Todas las materias primas o los productos intermedios se deben esterilizar y adicionar asépticamente.
 - iii. Se deben esterilizar las soluciones de granel o los productos intermedios.
- 8.12 La retirada del envoltorio, el montaje y la preparación de los equipos, los componentes y los artículos auxiliares esterilizados, con contacto directo o indirecto con el producto, se deben tratar como un proceso aséptico y se deben realizar en grado A, con un entorno de grado B. La configuración de la línea de llenado y el llenado del producto estéril deben tratarse como un proceso aséptico y efectuarse en grado A, con un entorno de grado B. Cuando se utilice un aislador, el entorno debe estar de acuerdo con lo dispuesto en el punto 4.20.
- 8.13 La preparación y el llenado de productos estériles, tales como pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones se deben realizar en grado A, con un entorno de grado B, cuando el producto y los componentes estén expuestos al ambiente, y el producto no se filtre posteriormente (a través de un filtro de grado esterilizante) ni se someta a una esterilización terminal. Cuando se utilice un aislador o un RABS, el entorno debe estar de acuerdo con lo dispuesto en el punto 4.20.
- 8.14 Las conexiones asépticas se deben realizar en grado A, con un entorno de grado B, a menos que, posteriormente, se esterilicen *in situ* o se lleven a cabo con dispositivos de conexión intrínsecamente estéril, que minimicen cualquier contaminación potencial procedente del entorno inmediato. Los dispositivos de conexión intrínsecamente estéril se deben diseñar de forma que mitiguen el riesgo de contaminación.
- Cuando se utilice un aislador, el entorno debe ajustarse a lo dispuesto en el punto 4.20. Se deben evaluar apropiadamente las conexiones asépticas y se debe verificar su eficiencia. Para conocer los requisitos relativos a los dispositivos de conexión intrínsecamente estéril, véanse los puntos 8.129 y 8.130.
- 8.15 Las manipulaciones asépticas (incluidos los dispositivos de conexión no intrínsecamente estéril) se deben minimizar mediante el uso de soluciones de diseño de ingeniería, como serían los equipos preensamblados y esterilizados. Siempre que sea posible, las tuberías y el equipo en contacto con el producto se deben ensamblar previamente y esterilizar *in situ*.
- 8.16 Debe existir una lista autorizada de intervenciones permitidas y cualificadas, tanto inherentes como correctivas, que pueden ocurrir durante la producción (véase el punto 9.34). Se deben diseñar las intervenciones

cuidadosamente para garantizar que se minimiza de manera efectiva el riesgo de contaminación del ambiente, del proceso y del producto. El proceso de diseño de las intervenciones debe incluir la consideración de cualquier impacto en los flujos de aire y en las superficies y productos críticos. Se deben utilizar, siempre que sea posible, soluciones de ingeniería para minimizar la incursión de los operarios durante la intervención. Se debe observar una técnica aséptica en todo momento, incluido el uso apropiado de utensilios estériles para las manipulaciones. Los procedimientos que especifican los tipos de intervenciones inherentes y correctivas, y cómo realizarlas, se deben evaluar, en primer lugar, a través de la gestión de riesgos y la APS, y mantenerse actualizados. Las intervenciones no cualificadas sólo deben utilizarse en circunstancias excepcionales, con la debida consideración de los riesgos asociados a la intervención y contando con la autorización de la unidad de calidad. Los detalles de la intervención llevada a cabo se deben someter a una evaluación de riesgos, registrar e investigar en profundidad, en el marco del PQS del fabricante. Cualquier intervención no cualificada debe ser evaluada minuciosamente por el departamento de calidad y considerada durante la decisión sobre la liberación del lote.

- 8.17 Las intervenciones y las paradas se deben registrar en el protocolo de producción del lote. Cada parada o intervención de la línea debe estar suficientemente documentada en los protocolos de producción de los lotes, con el tiempo asociado, la duración del acontecimiento y los operarios involucrados (consultar el punto 9.34).
- 8.18 La duración de cada aspecto de la preparación y el procesado asépticos debe reducirse al mínimo y limitarse a un tiempo máximo definido y validado, que incluya:
- i. El tiempo de espera entre la limpieza, el secado y la esterilización de los equipos, componentes y envases.
 - ii. El tiempo de espera de los equipos, componentes y envases esterilizados, antes de su uso y durante el llenado/ensamblaje.
 - iii. El tiempo de espera de un ambiente descontaminado, como el del RABS o el del aislador antes de su uso.
 - iv. El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de un producto y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención de microorganismos (si procede), hasta el final del proceso de llenado aséptico. Debe existir un tiempo permitido máximo para cada producto que tenga en cuenta su composición y el método de almacenamiento establecido.

- v. El tiempo de espera del producto esterilizado antes del llenado.
- vi. El tiempo de procesado aséptico.
- vii. El tiempo de llenado.

8.19 Las operaciones asépticas (incluida la APS) se deben observar periódicamente por parte de personal con experiencia específica en el procesado aséptico para verificar el correcto desempeño de las operaciones, incluido el comportamiento del operario en la sala limpia, y abordar las prácticas inapropiadas, si éstas se detectan.

Acabado de productos estériles

8.20 Los envases de acondicionamiento primario abiertos se deben mantener en condiciones de grado A, con un entorno apropiado para cada una de las tecnologías descritas en el punto 4.20. En el caso de los viales o de las jeringas precargadas parcialmente taponados, véase el punto 8.126.

8.21 Los envases finales se deben cerrar mediante métodos debidamente validados.

8.22 Cuando los envases finales se cierran por fusión, por ejemplo, envases formados por soplado-llenado-sellado (BFS), envases formados por formado-llenado-sellado (FFS), bolsas parenterales de pequeño y gran volumen (SVP y LVP), ampollas de vidrio o plástico, los parámetros y variables críticos, que afectan a la integridad del sellado, se deben evaluar, determinar, y controlar y monitorizar eficazmente durante las operaciones. Las ampollas de vidrio, las unidades de BFS y los envases de pequeño volumen (≤ 100 ml), cerrados por fusión, se deben someter a una prueba de integridad del 100 % de las unidades utilizando métodos validados. En el caso de los envases de gran volumen (> 100 ml) cerrados por fusión, se puede aceptar un muestreo reducido cuando esté científicamente justificado y se base en datos que demuestren la coherencia del proceso existente, y un nivel de control del proceso elevado. Cabe señalar que la inspección visual no se considera un método de la prueba de integridad aceptable.

8.23 Se deben tomar muestras de los productos que utilicen sistemas distintos al de fusión y se debe comprobar su integridad utilizando métodos validados. La frecuencia de las pruebas debe basarse en el conocimiento y la experiencia en los sistemas de envase y cierre que se utilicen. Se debe aplicar un plan de muestreo científicamente justificado. El tamaño de la muestra se debe basar en determinada información, como la gestión

de proveedores, las especificaciones de los componentes de acondicionamiento y el conocimiento del proceso.

- 8.24 Los envases sellados al vacío se deben someter a pruebas que permitan comprobar el mantenimiento del vacío después de un período previamente determinado apropiado, antes de la certificación/liberación y durante su periodo de validez.
- 8.25 La validación de la integridad del cierre del envase debe tener en cuenta cualquier requisito de transporte o distribución que pueda afectar negativamente a la integridad del envase (por ejemplo, por descompresión o temperaturas extremas).
- 8.26 Cuando el equipo utilizado para sellar las cápsulas de los viales pueda generar grandes cantidades de partículas no viables, se deben adoptar medidas para prevenir la contaminación por partículas, como la colocación del equipo en una estación separada físicamente y dotada de una extracción de aire adecuada.
- 8.27 El capsulado de viales de productos llenados asépticamente se puede llevar a cabo como un proceso aséptico utilizando cápsulas esterilizadas o como un proceso limpio fuera del área de procesado aséptico. Cuando se adopte este último enfoque, los viales se deben proteger mediante condiciones de grado A hasta el punto en el que se abandone el área de procesado aséptico y, posteriormente, los viales taponados se deben proteger con un suministro de aire de grado A hasta que se haya sellado la cápsula. El entorno de fondo que proporciona una protección al suministro de aire de grado A debe cumplir, al menos, con los requisitos de grado D. Cuando el capsulado sea un proceso manual, éste se debe realizar en condiciones de grado A, ya sea en un aislador diseñado apropiadamente o en grado A con un entorno de grado B.
- 8.28 Cuando el capsulado de los productos estériles llenados asépticamente se lleve a cabo como un proceso limpio, con una protección proporcionada por un suministro de aire de grado A, antes del capsulado, se deben rechazar los viales sin tapones o con tapones desplazados. Deben existir métodos automatizados, y debidamente cualificados, para la detección de la altura del tapón.
- 8.29 Cuando, en la estación de capsulado, se requiera una intervención humana, se deben utilizar las medidas tecnológicas y organizativas apropiadas para evitar el contacto directo con los viales y para minimizar la contaminación. Los RABS y los aisladores pueden ser beneficiosos para garantizar las condiciones requeridas.

- 8.30 Todos los envases llenos de productos parenterales se deben inspeccionar individualmente para detectar una contaminación por materia extraña u otros defectos. La clasificación y la criticidad de los defectos debe determinarse durante la cualificación y basarse en el riesgo y en el conocimiento histórico. Los factores que deben considerarse incluyen, entre otros, el impacto potencial del defecto en el paciente y la vía de administración. Se deben categorizar los diferentes tipos de defectos y se debe analizar el rendimiento del lote. Se deben investigar los lotes con niveles inusuales de defectos, en comparación con los números de defectos rutinarios del proceso (basados en datos de rutina y de tendencias). Se debe generar y mantener una biblioteca de defectos que comprenda todas las clases de defectos conocidas. Se debe utilizar la biblioteca de defectos para la formación del personal de producción y de garantía de calidad. No se deben identificar defectos críticos durante ningún muestreo e inspección posteriores de los envases que se consideren aceptables. Cualquier defecto crítico, identificado posteriormente, debe desencadenar una investigación, ya que indica un posible fallo del proceso de inspección original.
- 8.31 Cuando la inspección se realice manualmente, ésta se debe llevar a cabo en condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. La velocidad de la inspección se debe controlar y cualificar apropiadamente. Los operarios que realicen la inspección se deben someter a una cualificación de la inspección visual (utilizando lentes correctoras, en el caso de usarlas normalmente), al menos, una vez al año. La cualificación se debe acometer utilizando muestras apropiadas procedentes de la biblioteca de defectos del fabricante y teniendo en cuenta los escenarios que constituyen los peores casos (por ejemplo, el tiempo de inspección, la velocidad de la línea donde el producto se transfiere hasta el operario mediante un sistema transportador, el tamaño del envase o la fatiga) y debe incluir la consideración de realizar exámenes de agudeza visual. Se deben minimizar las distracciones de los operarios y estos deben tomar descansos frecuentes, de una duración adecuada, durante la inspección.
- 8.32 Cuando se utilicen métodos automatizados de inspección, se debe validar el proceso para detectar los defectos conocidos (que puedan afectar a la calidad o seguridad del producto), y estos métodos deben ser iguales, o mejores, que los métodos de inspección manual. El rendimiento del equipo debe ponerse a prueba utilizando defectos que sean representativos, antes de la puesta en marcha y a intervalos regulares a lo largo de todo el lote.
- 8.33 Se deben registrar los resultados de la inspección y se deben determinar las tendencias de los tipos y números de defectos. Se deben generar también las tendencias, basadas en principios estadísticos, de los niveles

de rechazo para los diversos tipos de defectos. El impacto sobre el producto en el mercado se debe evaluar, como parte de la investigación, cuando se observen unas tendencias adversas.

Esterilización

- 8.34 Siempre que sea posible, el producto terminado se debe someter a una esterilización terminal, utilizando un proceso de esterilización validado y controlado, debido a que esto proporciona una mayor garantía de esterilidad que un proceso de filtración estéril y/o procesado aséptico validados y controlados. Cuando un producto no se pueda someter a una esterilización terminal, se debe considerar la posibilidad de utilizar un tratamiento térmico terminal con posterioridad al procesado aséptico, combinado con un proceso aséptico, para proporcionar una garantía de esterilidad reforzada.
- 8.35 La selección, el diseño y la ubicación del equipo y el ciclo/programa utilizado para la esterilización se deben basar en principios y datos científicos, que demuestren la repetibilidad y la confiabilidad del proceso de esterilización. Se deben definir todos los parámetros y, cuando sean críticos, estos se deben controlar, monitorizar y registrar.
- 8.36 Se deben validar todos los procesos de esterilización. Los estudios de validación deben tener en cuenta la composición del producto, las condiciones de almacenamiento y el tiempo máximo entre el inicio de la preparación de un producto o material que vaya a esterilizarse y su esterilización. Antes de adoptar cualquier proceso de esterilización, se deben validar su idoneidad para el producto y el equipo, y su eficacia para lograr de forma constante las condiciones de esterilización deseadas en todas las partes de cada tipo de carga que vaya a procesarse, en particular, mediante mediciones físicas y, cuando corresponda, mediante indicadores biológicos (BI). Para una esterilización efectiva, la totalidad del producto, y de las superficies de los equipos y de los componentes, se deben someter al tratamiento requerido, y el proceso se debe diseñar de modo que se garantice que esto se logra.
- 8.37 Se debe prestar una especial atención, cuando el método de esterilización del producto adoptado no esté descrito en la edición vigente de la Farmacopea, o cuando se utilice para un producto que no sea una solución acuosa simple. Siempre que sea posible, la esterilización por calor es el método de elección.
- 8.38 Se deben establecer patrones de carga validados para todos los procesos de esterilización y los patrones de carga deben estar sujetos a una revalidación periódica. Las cargas máxima y mínima se deben considerar,

también, como parte de la estrategia global de validación de la carga.

- 8.39 La validez del proceso de esterilización se debe revisar y verificar a intervalos programados, en función del riesgo. Los ciclos de esterilización por calor se deben revalidar con una frecuencia mínima de al menos una vez al año, en el caso de los patrones de carga que se consideren el peor de los casos posibles. Otros patrones de carga se deben validar con una frecuencia justificada en la CCS.
- 8.40 Se deben establecer y cumplir los parámetros de funcionamiento rutinarios de todos los procesos de esterilización; por ejemplo, parámetros físicos y patrones de carga.
- 8.41 Deben existir mecanismos para detectar un ciclo de esterilización que no se ajuste a los parámetros validados. Se debe investigar cualquier esterilización fallida o esterilización que se desvíe del proceso validado (por ejemplo, que tenga fases más largas o más cortas, tales como los ciclos de calentamiento).
- 8.42 Los indicadores biológicos, adecuados y colocados en lugares apropiados, se deben considerar como un método adicional para respaldar la validación del proceso de esterilización. Los indicadores biológicos se deben almacenar y utilizar de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Cuando los indicadores biológicos se utilicen para respaldar una validación y/o para monitorizar un proceso de esterilización (por ejemplo, con óxido de etileno), se deben analizar unos controles positivos en cada ciclo de esterilización. Si se utilizan indicadores biológicos, se deben adoptar unas precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a los procesos de fabricación o a otros procesos de ensayo. Los resultados del indicador biológico no se deben utilizar de forma aislada para ignorar otros parámetros y elementos del diseño del proceso críticos.
- 8.43 La fiabilidad de los indicadores biológicos es importante. Los proveedores deben estar cualificados y las condiciones de transporte y almacenamiento se deben controlar, a fin de que la calidad del indicador biológico no se vea comprometida. Antes de utilizar un nuevo lote/partida de indicador biológico, se deben verificar la población, la pureza y la identidad del organismo indicador del lote/partida. Para otros parámetros críticos, como, por ejemplo, el valor D o el valor Z, se puede utilizar, normalmente, el certificado del lote proporcionado por el proveedor cualificado.
- 8.44 Debe existir un medio claro de diferenciar los productos, equipos y componentes que no hayan sido sometidos al proceso de esterilización de aquellos que sí lo hayan sido. Los equipos, como las cestas o bandejas utilizadas para transportar productos, otros elementos de los equipos y/o

los componentes, deben estar claramente etiquetados (o trazados electrónicamente), con el nombre y el número de lote del producto y una indicación de si se han esterilizado o no. Se pueden utilizar indicadores, tales como cinta de autoclave, o indicadores de irradiación, cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o material de un sublote, componente, equipo) ha pasado o no a través de un proceso de esterilización. Sin embargo, estos indicadores sólo muestran que ha tenido lugar el proceso de esterilización; no indican la esterilidad del producto ni si se ha logrado el nivel de garantía de esterilidad requerido.

- 8.45 Los registros de la esterilización deben estar disponibles para cada ciclo de esterilización. Cada ciclo debe tener un identificador único. Su conformidad se debe revisar y aprobar como parte del procedimiento de certificación/liberación de lotes.
- 8.46 Cuando sea necesario, los materiales, equipos y componentes se deben esterilizar mediante métodos validados apropiados para el material específico. Se debe proporcionar una protección adecuada después de la esterilización para evitar la recontaminación. Si los artículos esterilizados no se utilizan inmediatamente después de la esterilización, estos se deben almacenar utilizando un embalaje debidamente sellado y se debe establecer un tiempo de espera máximo. Cuando esté justificado, los componentes que hayan sido envueltos con múltiples capas de embalaje estéril no necesitan almacenarse en una sala limpia, si la integridad y la configuración del embalaje estéril permiten que los artículos sean desinfectados fácilmente por los operarios durante su transferencia al grado A (por ejemplo, mediante el uso de múltiples envoltorios estériles que puedan retirarse en cada transferencia de un grado inferior a uno superior). Cuando la protección se logre mediante la contención en embalajes sellados, este proceso de embalaje se debe llevar a cabo antes de la esterilización.
- 8.47 Cuando los materiales, equipos, componentes y artículos auxiliares se esterilicen en embalajes sellados y luego se transfieran al grado A, esto debe llevarse a cabo utilizando métodos validados apropiados (por ejemplo, esclusas de aire o cámaras de transferencia), acompañado de la desinfección del exterior del embalaje sellado. También se debe considerar el uso de la tecnología de puertos de transferencia rápida. Se debe demostrar que estos métodos controlan de forma efectiva el riesgo potencial de contaminación de las áreas de grado A y de grado B y, del mismo modo, se debe demostrar que el procedimiento de desinfección es eficaz para reducir cualquier contaminación del embalaje a niveles que sean aceptables para la entrada del artículo dentro de las áreas de grado A y de grado B.

- 8.48 Cuando los materiales, equipos, componentes y artículos auxiliares se esterilicen en embalajes o recipientes sellados, el embalaje debe estar cualificado para reducir al mínimo el riesgo de contaminación por partículas, microbiana, por endotoxinas/pirógenos o química, y para demostrar la compatibilidad con el método de esterilización seleccionado. Se debe validar el proceso de sellado del embalaje. La validación debe tener en cuenta la integridad del sistema de barrera protectora estéril, el tiempo de espera máximo antes de la esterilización y el periodo de validez máximo asignado a los artículos esterilizados. Antes de su uso, se debe comprobar la integridad del sistema de barrera protectora estéril para cada uno de los artículos esterilizados.
- 8.49 En el caso de los materiales, equipos, componentes y artículos auxiliares que no constituyan una parte en contacto directo o indirecto con el producto y que sean necesarios para el procesado aséptico, pero que no puedan esterilizarse, debe existir un proceso de desinfección y transferencia efectivo y validado. Estos artículos, una vez desinfectados, deben protegerse para evitar su recontaminación. Estos artículos, y otros que representen posibles vías de contaminación, se deben incluir en el programa de monitorización ambiental.

Esterilización por calor

- 8.50 Cada ciclo de esterilización por calor se debe registrar electrónicamente o en papel, utilizando equipos con la exactitud y la precisión adecuadas. El sistema debe disponer de salvaguardias y/o redundancia en su instrumentación de control y de monitorización para detectar un ciclo que no se ajuste a los requisitos de los parámetros del ciclo validados y, abortar o dar como fallido este ciclo (por ejemplo, mediante el uso de sondas duplicadas/dobles conectadas a sistemas de control y de monitorización independientes).
- 8.51 La posición de las sondas de temperatura utilizadas para controlar y/o registrar debe determinarse durante la validación y debe seleccionarse en función del diseño del sistema y con el fin de registrar y representar correctamente las condiciones del ciclo de rutina. Los estudios de validación deben diseñarse de forma que demuestren la idoneidad de las ubicaciones de las sondas de control y de registro del sistema, y deben incluir la verificación del desempeño y de la ubicación de estas sondas mediante el uso de una sonda de monitorización independiente, situada en la misma posición durante la validación.
- 8.52 Toda la carga debe alcanzar la temperatura requerida antes de que comience la medición del período de tiempo de la esterilización. En los ciclos de esterilización controlados mediante el uso de una sonda de

referencia dentro de la carga, se debe prestar una especial atención a garantizar, antes del inicio del ciclo, que la temperatura de la sonda de la carga se controle dentro del rango de temperatura definido.

- 8.53 Una vez completada la fase de alta temperatura de un ciclo de esterilización por calor, se deben tomar precauciones frente a la contaminación de una carga esterilizada durante el enfriamiento. Se debe esterilizar cualquier líquido o gas refrigerante que entre en contacto con el producto o el material esterilizado.
- 8.54 En los casos en los que se haya autorizado la liberación paramétrica, se debe aplicar un sistema robusto para la validación a lo largo del ciclo de vida del producto y para la monitorización de rutina del proceso de fabricación. Este sistema debe revisarse periódicamente. En el anexo 17, se proporciona una orientación adicional sobre la liberación paramétrica.

Esterilización por calor húmedo

- 8.55 La esterilización por calor húmedo se puede lograr utilizando vapor (contacto directo o indirecto), pero también incluye otros sistemas, como los sistemas de agua sobrecalentada (ciclos de cascada o de inmersión), que podrían utilizarse para los envases que pueden dañarse con otros diseños de los ciclos (por ejemplo, envases de soplado, llenado y sellado, bolsas de plástico).
- 8.56 Los artículos que se van a esterilizar, excepto los productos en envases sellados, deben estar secos, y ser empaquetados en un sistema de barrera protectora que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor, y evite la recontaminación después de la esterilización. Todos los artículos de la carga deben estar secos al retirarlos del esterilizador. Como parte de la aceptación del proceso de esterilización, se debe confirmar, mediante una inspección visual, que la carga se encuentra seca.
- 8.57 En el caso de los ciclos de materiales porosos (artículos sólidos), el tiempo, la temperatura y la presión se deben utilizar para monitorizar el proceso y se deben registrar. Cada artículo esterilizado se debe inspeccionar al retirarlo del autoclave, en cuanto a daños, integridad del material de empaquetado y humedad. Se debe retirar del área de fabricación cualquier artículo que se considere que no es apto para su finalidad y se debe realizar una investigación.
- 8.58 En el caso de los autoclaves capaces de realizar ciclos de esterilización de prevacío, se debe registrar la temperatura en el drenaje de la cámara durante todo el período de esterilización. También se pueden utilizar sondas en la carga, cuando sea apropiado, pero el sistema de control debe

permanecer en consonancia con la validación de la carga. En los sistemas de vapor *in situ*, se debe registrar la temperatura, en las ubicaciones de drenaje del condensado apropiadas, durante todo el período de esterilización.

- 8.59 La validación de los ciclos porosos debe incluir un cálculo del tiempo de equilibrio, el tiempo de exposición, la correlación de presión y temperatura y el rango de temperatura mínima/máxima durante la exposición. La validación de los ciclos de fluidos debe incluir la temperatura, el tiempo y/o el valor F_0 . Los parámetros críticos del procesado deben estar sujetos a unos límites definidos (incluidas las tolerancias apropiadas) y estos se deben confirmar como parte de los criterios de aceptación de los ciclos de esterilización de la validación y de rutina.
- 8.60 Se deben llevar a cabo las pruebas de fugas en el esterilizador periódicamente (normalmente una vez a la semana), cuando una fase de vacío forme parte del ciclo o el sistema retorne, después de la esterilización, a una presión inferior a la del entorno que rodea al esterilizador.
- 8.61 Se debe garantizar adecuadamente que se produce la eliminación del aire, antes y durante la esterilización, cuando el proceso de esterilización incluya purgas de aire (por ejemplo, cargas de autoclave porosas, cámaras de liofilizadores). En el caso de los autoclaves, esto debe incluir un ciclo de una prueba de eliminación del aire (normalmente realizado a diario) o el uso de un sistema de detección de aire. Las cargas que se vayan a esterilizar se deben diseñar de forma que permitan una eliminación efectiva del aire y deben drenar libremente para evitar la acumulación de condensado.
- 8.62 La deformación y el daño de los envases no rígidos que se esterilizan terminalmente, como los envases producidos por las tecnologías de soplado, llenado y sellado o de formado, llenado y sellado, deben evitarse mediante un diseño y un control de los ciclos apropiados (por ejemplo, estableciendo la presión, las tasas de calentamiento y enfriamiento y los patrones de carga correctos).
- 8.63 Cuando se utilicen sistemas de vapor *in situ* para la esterilización (por ejemplo, para tuberías fijas, recipientes y cámaras de liofilizador), el sistema se debe diseñar y validar adecuadamente para garantizar que todas las partes del sistema se sometan al tratamiento requerido. El sistema se debe monitorizar, en lo que respecta a la temperatura, la presión y el tiempo, en ubicaciones apropiadas durante el uso rutinario para garantizar que todas las áreas se esterilicen de manera efectiva y reproducible. Se debe demostrar que estas ubicaciones son representativas y que están correlacionadas con las ubicaciones de calentamiento más lento durante las validaciones inicial y de rutina. Una vez que un sistema haya sido

esterilizado por vapor *in situ*, debe permanecer íntegro y, cuando las operaciones lo requieran, debe mantenerse a una presión positiva o, de otro modo, equiparse con un filtro de venteo esterilizante antes de su uso.

- 8.64 En los ciclos de carga de fluidos, en los que se utiliza agua sobrecalentada como el medio de transferencia de calor, el agua calentada debe alcanzar de forma constante todos los puntos de contacto requeridos. Los estudios de la cualificación inicial deben incluir un mapeo de la temperatura de la carga completa. Debe haber controles de rutina del equipo para garantizar que las boquillas (donde se introduce el agua) no estén bloqueadas y que los desagües permanezcan libres de residuos.
- 8.65 La validación de la esterilización de las cargas de fluidos en un autoclave de agua sobrecalentada debe incluir un mapeo de la temperatura de toda la carga y los estudios de penetración del calor y reproducibilidad. Todas las partes de la carga deben calentarse de manera uniforme y alcanzar la temperatura deseada durante el tiempo especificado. Las sondas de monitorización de temperatura en rutina deben estar correlacionadas con las posiciones consideradas los peores casos, que se han identificado durante el proceso de cualificación.

Esterilización por calor seco

- 8.66 En la esterilización por calor seco se utilizan altas temperaturas de aire o gas para esterilizar un producto o artículo. La esterilización por calor seco es particularmente útil en la eliminación térmica de contaminantes resistentes al calor difíciles de eliminar, como endotoxinas/pirógenos, y se utiliza a menudo en la preparación de componentes para el llenado aséptico. La combinación de tiempo y temperatura a la que están expuestos el producto, los componentes o los equipos debe producir un nivel adecuado y reproducible de letalidad y/o inactivación/eliminación de endotoxinas/pirógenos, cuando se opera de forma rutinaria dentro de los límites establecidos. El proceso se puede efectuar en un horno o en un proceso de túnel continuo, por ejemplo, para la esterilización y despirogenización de envases de vidrio.
- 8.67 Los túneles de esterilización/despirogenización por calor seco se deben configurar de modo que garanticen que el flujo de aire proteja la integridad y el rendimiento de la zona de esterilización de grado A, mediante el mantenimiento de unos diferenciales de presión y un flujo de aire a través del túnel apropiados. Se deben evaluar los perfiles de las diferencias de presión del aire. Se debe evaluar el impacto de cualquier cambio en el flujo de aire para garantizar que se mantenga el perfil de calentamiento. Todo el aire suministrado al túnel debe pasar, al menos, a través de un filtro HEPA y se deben realizar ensayos periódicos (al menos dos veces al año) para

demostrar la integridad del filtro de aire. Cualquier parte del túnel que entre en contacto con los componentes esterilizados se debe esterilizar o desinfectar apropiadamente. Entre los parámetros críticos del proceso que se deben considerar durante la validación y/o el procesado de rutina se deben incluir los siguientes:

- i. La velocidad de la cinta o el tiempo de permanencia dentro de la zona de esterilización.
- ii. La temperatura – las temperaturas mínimas y máximas.
- iii. La penetración de calor del material/artículo.
- iv. La distribución/uniformidad del calor.
- v. Los flujos de aire, determinados por unos perfiles de diferencia de presión del aire, que estén correlacionados con los estudios de distribución y penetración de calor.

8.68 Cuando se utiliza un proceso térmico como parte del proceso de despirogenización de cualquier componente o equipo/material en contacto con el producto, se deben realizar estudios de validación para demostrar que el proceso proporciona un valor de F_h adecuado y da como resultado una reducción, como mínimo, de $3 \log_{10}$ en la concentración de endotoxinas. Cuando esto se logra, no existe ningún requisito adicional de demostrar la esterilización en estos casos.

8.69 Durante la validación se deben utilizar envases inoculados con endotoxinas y estos se deben manejar cuidadosamente, realizando una reconciliación completa. Los envases deben ser representativos de los materiales procesados normalmente (en lo que respecta a la composición de los materiales de acondicionamiento, la porosidad, las dimensiones, el volumen nominal). Se deben demostrar, también, la cuantificación y la eficiencia de la recuperación de endotoxinas.

8.70 Los hornos de calor seco se emplean normalmente para esterilizar o despirogenizar componentes de acondicionamiento primario, materiales de partida o principios activos, pero se pueden utilizar para otros procesos. Se deben mantener a una presión positiva, en relación con las áreas limpias de grado inferior, a lo largo de los procesos de esterilización y de conservación posterior a la esterilización, a menos que se mantenga la integridad del envase. Todo el aire que entre en el horno debe pasar a través de un filtro HEPA. Entre los parámetros críticos del proceso que se deben considerar en la cualificación y/o el procesado de rutina se deben incluir los siguientes:

- i. La temperatura.
- ii. El periodo/tiempo de exposición.
- iii. La presión de la cámara (para el mantenimiento de una sobrepresión).
- iv. La velocidad del aire.
- v. La calidad del aire en el interior del horno.
- vi. La penetración de calor del material/artículo (puntos de calentamiento lento).
- vii. La distribución/uniformidad del calor.
- viii. El patrón y la configuración de la carga de los artículos que se deben esterilizar/despirogenizar, incluidas las cargas mínima y máxima.

Esterilización por radiación

8.71 La esterilización por radiación se utiliza, principalmente, para la esterilización de materiales y productos sensibles al calor. La irradiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización. En el Anexo 12, se puede encontrar orientación sobre la esterilización por radiación ionizante.

8.72 Los procedimientos de validación deben garantizar que se consideran los efectos de la variación en la densidad del producto y de los envases.

Esterilización con óxido de etileno

8.73 Este método sólo se debe utilizar cuando no sea factible ningún otro método. Durante la validación del proceso, se debe demostrar que no se produce ningún efecto perjudicial sobre el producto y que las condiciones y el tiempo establecidos para la desgasificación dan como resultado la reducción de cualquier gas óxido de etileno (EO) residual y de los productos de reacción hasta unos límites aceptables definidos para el producto o material dado.

8.74 El contacto directo entre el gas y las células microbianas es esencial; se deben tomar precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar confinados en materiales como los cristales o las proteínas deshidratadas. La naturaleza, la porosidad y la cantidad de los materiales

de acondicionamiento pueden afectar al proceso de forma significativa.

- 8.75 Antes de la exposición al gas, los materiales deben equilibrarse con la humedad y la temperatura requeridas por el proceso. Cuando se utilice vapor para acondicionar la carga para la esterilización, éste debe ser de una calidad adecuada. El tiempo requerido para esto último debe estar equilibrado con la necesidad opuesta de minimizar el tiempo antes de la esterilización.
- 8.76 Se debe monitorizar cada ciclo de esterilización con indicadores biológicos adecuados, utilizando el número apropiado de unidades de ensayo, las cuales se distribuirán a lo largo de la carga, en unas ubicaciones definidas que se haya demostrado, durante la validación, que son las ubicaciones peor caso.
- 8.77 Entre los parámetros críticos del proceso que podrían considerarse como parte de la validación del proceso de esterilización y de la monitorización de rutina, se incluyen los siguientes:
- i. La concentración del gas óxido de etileno.
 - ii. La presión.
 - iii. La cantidad de gas óxido de etileno utilizada.
 - iv. La humedad relativa.
 - v. La temperatura.
 - vi. El tiempo de exposición.
- 8.78 Después de la esterilización, la carga se debe airear para permitir la desorción del gas óxido de etileno, y/o de sus productos de reacción, del producto envasado hasta unos niveles predeterminados. La aireación puede ocurrir dentro de una cámara de un esterilizador y/o en una cámara de aireación o sala de aireación separadas. Se debe validar la fase de aireación como parte de la validación general del proceso de esterilización con óxido de etileno.

Esterilización mediante filtración de productos que no pueden ser esterilizados en su envase final

- 8.79 Si el producto no se puede esterilizar en su envase final, las soluciones o los líquidos se deben esterilizar mediante una filtración, a través de un filtro

de grado esterilizante estéril (con un tamaño de poro nominal de un máximo de 0,22 μm , que haya sido validado apropiadamente para obtener un filtrado estéril) y, posteriormente, se deben llenar asépticamente en un envase previamente esterilizado. La selección del filtro utilizado debe garantizar que éste sea compatible con el producto y tal como se describe en la autorización de comercialización (véase el punto 8.135).

- 8.80 Se pueden utilizar prefiltros de reducción de la carga biológica y/o filtros de grado esterilizante adecuados, en múltiples puntos durante el proceso de fabricación, para garantizar una carga biológica baja y controlada del líquido antes del filtro esterilizante final. Debido a los posibles riesgos adicionales de un proceso de filtración estéril, en comparación con otros procesos de esterilización, se debe considerar, como parte de una CCS global, el efectuar una filtración adicional a través de un filtro de grado esterilizante estéril, lo más cerca posible del punto de llenado.
- 8.81 La selección de componentes para el sistema de filtración y su interconexión y disposición dentro del sistema de filtración, incluidos los prefiltros, deben basarse en los atributos de calidad críticos del producto, y deben estar justificados y documentados. El sistema de filtración debe minimizar la generación de fibras y partículas, no causar ni contribuir a niveles inaceptables de impurezas, ni poseer características que, de otra manera, alteren la calidad y la eficacia del producto. Del mismo modo, las características del filtro deben ser compatibles con el fluido y no deben verse afectadas negativamente por el producto que vaya a ser filtrado. Se deben evaluar la adsorción de los componentes del producto y la extracción/lixiviación de los componentes del filtro (véase el punto 8.135).
- 8.82 El sistema de filtración se debe diseñar para:
- i. Permitir operar dentro de los parámetros del proceso validados.
 - ii. Mantener la esterilidad del filtrado.
 - iii. Minimizar el número de conexiones asépticas requeridas entre el filtro de grado esterilizante final y el llenado final del producto.
 - iv. Permitir que se lleven a cabo los procedimientos de limpieza, según sea necesario.
 - v. Permitir que se lleven a cabo los procedimientos de esterilización, incluida la esterilización *in situ*, según sea necesario.
 - vi. Permitir la realización del ensayo de integridad *in situ* del filtro de grado esterilizante final de 0,22 μm , preferiblemente como un sistema

cerrado, tanto antes como después de la filtración, según sea necesario. Se debe efectuar la selección de los métodos del ensayo de integridad *in situ* de manera que se evite cualquier impacto adverso en la calidad del producto.

8.83 La filtración estéril de líquidos se debe validar de acuerdo con los requisitos de la Farmacopea pertinentes. La validación se puede agrupar según las diferentes concentraciones o variaciones de un producto, pero se debe realizar en las condiciones consideradas los peores casos. El fundamento de la agrupación debe estar justificado y documentado.

8.84 Durante la validación del filtro, siempre que sea posible, se debe utilizar el producto que vaya a ser filtrado en las pruebas de retención bacteriana del filtro de grado esterilizante. Cuando el producto que vaya a ser filtrado no sea adecuado para su uso en las pruebas de retención bacteriana, se debe justificar el uso, en la prueba, de un producto sustituto adecuado. Se debe fundamentar el organismo de desafío utilizado en la prueba de retención bacteriana.

8.85 Entre los parámetros de la filtración que se deben considerar y establecer durante la validación se deben incluir los siguientes:

- i. El fluido de humectación utilizado en el ensayo de integridad del filtro:
 - Se debe basar en la recomendación del fabricante del filtro o en el fluido que se vaya a filtrar. Se debe establecer la especificación del valor del ensayo de integridad apropiada.
 - Si el sistema se enjuaga o se lleva a cabo el ensayo de integridad *in situ* con un fluido distinto del producto, se deben adoptar las acciones apropiadas para evitar cualquier efecto perjudicial sobre la calidad del producto.
- ii. Las condiciones del proceso de filtración, que incluyen:
 - El tiempo de espera de la prefiltración del fluido y su efecto sobre la carga biológica.
 - El acondicionamiento del filtro, con fluido, si es necesario.
 - El tiempo de filtración máximo/el tiempo total en el que el filtro está en contacto con el fluido.
 - Presión de funcionamiento máxima.

- Velocidad de flujo.
- Volumen de filtración máximo.
- Temperatura.
- El tiempo necesario para filtrar un volumen conocido de la solución de granel y la diferencia de presión que se utilizará a través del filtro.

8.86 Se deben implementar controles de proceso rutinarios para garantizar el cumplimiento de los parámetros de la filtración validados. Se deben incorporar, en el protocolo de producción del lote, los resultados de los parámetros del proceso críticos, incluidos, entre otros, el tiempo mínimo necesario para filtrar un volumen conocido de la solución de granel y la diferencia de presión a través del filtro. Se debe documentar e investigar, cualquier diferencia significativa, con respecto a los parámetros críticos, que se produzca durante la fabricación.

8.87 Se debe verificar la integridad del ensamblaje del filtro esterilizado mediante un ensayo de integridad antes de su uso (ensayo de integridad posterior a la esterilización y previo al uso o PUPSIT), para verificar si existen daños y una pérdida de la integridad causados por la preparación del filtro antes de su uso. Un filtro de grado esterilizante, que se utilice para esterilizar un fluido, se debe someter a un ensayo de integridad no destructivo después de su uso y antes de retirar el filtro de su carcasa. El proceso del ensayo de integridad se debe validar y los resultados del ensayo se deben correlacionar con la capacidad de retención microbiana del filtro establecida durante la validación. Como ejemplos de los ensayos que se utilizan, se incluyen, punto de burbuja, flujo difusivo, intrusión de agua o prueba de retención de presión. Se reconoce que puede que no sea siempre posible realizar el PUPSIT después de la esterilización debido a las limitaciones del proceso (por ejemplo, la filtración de volúmenes muy pequeños de solución). En estos casos, se puede adoptar un enfoque alternativo, siempre que se haya realizado una evaluación de los riesgos exhaustiva y se logre el cumplimiento mediante la implementación de controles apropiados para mitigar cualquier riesgo de que el sistema de filtración no esté íntegro. Entre los puntos a considerar en dicha evaluación de riesgos se deben incluir:

- i. Un profundo conocimiento y control del proceso de esterilización del filtro para garantizar que se minimice el potencial de dañar el filtro.
- ii. Un profundo conocimiento y control de la cadena de suministro, que incluye:

- Instalaciones de esterilización por contrato.
- Mecanismos de transporte definidos.
- Embalaje del filtro esterilizado, para evitar daños en el filtro durante el transporte y el almacenamiento.

iii. Un profundo conocimiento del proceso, como:

- El tipo de producto específico, incluida su carga de partículas y si existe algún riesgo de que impacte en los valores de integridad del filtro, como la posibilidad de alterar los valores de los ensayos de integridad y, por lo tanto, que, durante un ensayo de integridad del filtro posterior al uso, se impida la detección de un filtro que no sea íntegro.
- Los pasos de procesado y de prefiltración, anteriores al filtro de grado esterilizante final, que eliminarían la carga de partículas y clarificarían el producto antes de la filtración estéril.

8.88 La integridad de los filtros de venteo de gases y de aire, estériles, críticos (que están directamente relacionados con la esterilidad del producto) se debe verificar mediante un ensayo después de su uso, permaneciendo el filtro en el ensamblaje o carcasa del filtro.

8.89 La integridad de los filtros de venteo de gases o de aire, no críticos, se debe confirmar y registrar a intervalos apropiados. Cuando los filtros de gases se encuentren instalados durante períodos de tiempo prolongados, se debe llevar a cabo el ensayo de integridad en el momento de la instalación y antes de su reemplazo. Se debe especificar y controlar la duración máxima del uso en función del riesgo (por ejemplo, teniendo en cuenta el número máximo de usos y los ciclos de tratamiento térmico/esterilización permitidos, según proceda).

8.90 Para la filtración de los gases, se debe evitar humedecer o mojar accidentalmente el filtro o el equipo de filtración.

8.91 Si el proceso de filtración esterilizante se ha validado como un sistema que consta de múltiples filtros que son necesarios para lograr la esterilidad de un fluido determinado, se considera que el sistema de filtración constituye una única unidad esterilizante y todos los filtros dentro del sistema deben superar satisfactoriamente los ensayos de integridad después de su uso.

8.92 En un sistema de filtración redundante (en el que un segundo filtro de grado

esterilizante redundante esté presente como filtro de respaldo, pero en el que, según la validación del proceso de esterilización, sólo se requiera un filtro), se debe realizar un ensayo de integridad posteriormente al uso del filtro de grado esterilizante primario y, si se demuestra que éste es íntegro, entonces, no es necesario realizar un ensayo de integridad del filtro redundante (de respaldo) posteriormente al uso. Sin embargo, en el caso de un fallo del ensayo de integridad efectuado posteriormente al uso en el filtro primario, se debe realizar un ensayo de integridad posteriormente al uso en el filtro secundario (redundante), junto con una investigación y una evaluación de riesgos para determinar el motivo del fallo del ensayo del filtro primario.

- 8.93 Las muestras de la determinación de la carga biológica se deben tomar del producto a granel e inmediatamente antes de la filtración estéril final. En el caso de que se utilice una configuración de filtración redundante, éstas se deben tomar antes del primer filtro. Los sistemas de toma de muestras se deben diseñar de forma que no introduzcan una contaminación.
- 8.94 Los filtros de grado esterilizante de líquidos se deben desechar después del procesado de un único lote y el mismo filtro no se debe usar de forma continua durante más de una jornada laboral, a menos que dicho uso haya sido validado.
- 8.95 Cuando la fabricación por campañas de un producto haya sido debidamente justificada en la CCS y validada, el usuario del filtro debe:
- i. Evaluar y documentar los riesgos asociados a la duración del uso del filtro en el proceso de filtración estéril de un fluido determinado.
 - ii. Realizar y documentar estudios de cualificación y validación efectivos, a fin de demostrar que la duración de uso del filtro en un proceso de filtración estéril dado y para un fluido determinado no compromete el rendimiento del filtro de grado esterilizante final o la calidad del filtrado.
 - iii. Documentar la duración validada máxima de uso del filtro e implementar unos controles para garantizar que los filtros no se utilicen más allá de la duración máxima validada. Se deben mantener registros de estos controles.
 - iv. Implementar unos controles para garantizar que los filtros contaminados con residuos de fluidos o de agentes de limpieza, o que se consideren defectuosos de cualquier otra manera, sean retirados del uso.

Formado-Llenado-Sellado (FFS)

- 8.96 Las condiciones aplicables a las máquinas de FFS utilizadas para los productos sometidos a esterilización terminal deben cumplir los requisitos ambientales de los puntos 8.3 y 8.4 del presente anexo. Las condiciones aplicables a las máquinas de FFS utilizadas en la producción aséptica deben cumplir los requisitos ambientales del punto 8.10 del presente anexo.
- 8.97 La contaminación de las películas de envasado utilizadas en el proceso de FFS debe reducirse al mínimo mediante unos controles apropiados durante la fabricación, el suministro y la manipulación de los componentes. Debido a la criticidad de las películas de envasado, se deben implementar procedimientos para garantizar que las películas suministradas cumplan con las especificaciones definidas y sean de la calidad adecuada, incluidos el espesor y la resistencia del material, la contaminación por partículas y microbiana, la integridad y las inscripciones, según corresponda. La frecuencia de muestreo, la carga biológica y, en su caso, los niveles de endotoxinas/pirógenos de las películas de envasado y de los componentes asociados se deben definir y controlar dentro del PQS y se deben considerar en la CCS.
- 8.98 Se debe prestar especial atención a la comprensión y evaluación del funcionamiento del equipo, incluidos los procesos de configuración, llenado, sellado y corte, de modo que los parámetros del proceso críticos se comprendan, validen, controlen y monitoricen apropiadamente.
- 8.99 Todos los gases en contacto con el producto, por ejemplo, los utilizados para inflar el envase o los empleados como cobertura del producto, se deben filtrar apropiadamente, lo más cerca posible del punto de uso. La calidad de los gases utilizados y la eficiencia de los sistemas de filtración de los gases se deben verificar periódicamente de conformidad con los puntos 6.18 y 6.19.
- 8.100 Los controles identificados durante la cualificación del FFS deben estar en consonancia con la CCS. Los aspectos que se deben considerar incluyen, entre otros, los siguientes:
- i. La determinación de los límites de la zona crítica.
 - ii. El control y la monitorización ambientales, tanto de la máquina como del entorno en el que se ubica.
 - iii. Los requisitos de la vestimenta del personal.
 - iv. Los ensayos de integridad de las líneas de llenado de producto y de

los sistemas de filtración (según corresponda).

- v. La duración del lote o de la campaña de llenado.
- vi. El control de las películas de envasado, incluidos los requisitos para la descontaminación o esterilización de la película.
- vii. La limpieza *in situ* y la esterilización *in situ* del equipo, según sea necesario.
- viii. El funcionamiento, la configuración y la gestión de las alarmas de la máquina (según corresponda).

8.101 Se deben determinar los parámetros críticos del proceso de FFS durante la cualificación del equipo y, se deben incluir, entre otros, los siguientes:

- i. Ajustes para lograr unas dimensiones y un corte del envase uniformes de acuerdo con los parámetros validados.
- ii. Configuración, mantenimiento y monitorización de las temperaturas de conformado validadas (incluidos el precalentamiento y el enfriamiento), de los tiempos y de las presiones de conformado, según corresponda.
- iii. Configuración, mantenimiento y monitorización de las temperaturas de sellado validadas, de la uniformidad de la temperatura de sellado en todo el contorno sellado, de los tiempos y de las presiones de sellado, según corresponda.
- iv. Temperatura del ambiente y del producto.
- v. Pruebas, específicas de cada lote, para determinar la resistencia y la uniformidad del sellado del envase.
- vi. Ajustes para unos volúmenes, unas velocidades y una uniformidad de llenado correctos.
- vii. Ajustes para cualquier impresión adicional (codificación de lote), grabado en alto relieve (*embossing*) o grabado en bajo relieve (*debossing*) para garantizar que la integridad de la unidad no se vea comprometida.
- viii. Métodos y parámetros para las pruebas de integridad de los envases llenos (véase el punto 8.22).

- 8.102 Durante la producción, se deben aplicar unos procedimientos apropiados para la verificación, la monitorización y el registro de los parámetros del proceso de FFS críticos y del funcionamiento del equipo.
- 8.103 Los procedimientos de trabajo deben describir cómo se detectan y se rectifican los problemas de conformado y de sellado. Se deben registrar e investigar las unidades rechazadas o los problemas de sellado.
- 8.104 Se deben establecer unos procedimientos de mantenimiento apropiados, basados en el riesgo, e incluir unos planes de inspección y mantenimiento de aquellos instrumentos que sean esenciales para la efectividad del sellado de las unidades. Se debe documentar e investigar cualquier asunto identificado, que indique la existencia de un problema potencial sobre la calidad del producto.

Soplado-llenado-sellado

- 8.105 Los equipos de soplado, llenado y sellado, utilizados para la fabricación de productos sometidos a una esterilización terminal, se deben instalar en un entorno de al menos grado D. Las condiciones en el punto de llenado deben cumplir con los requisitos ambientales de los puntos 8.3 y 8.4.
- 8.106 Equipos BFS utilizados para el procesado aséptico:
- i. En el caso de los equipos de tipo lanzadera, utilizados en el llenado aséptico, el parísón está expuesto al ambiente y, por lo tanto, en las zonas críticas de las áreas donde tiene lugar la extrusión, el moldeado por soplado y el sellado del parísón se debe cumplir con las condiciones de grado A. El entorno del llenado debe diseñarse y mantenerse de modo que cumpla con las condiciones de grado A para los límites de partículas totales y viables, tanto en reposo como en funcionamiento.
 - ii. En el caso de los equipos de tipo rotativo, utilizados en el llenado aséptico, en los que el parísón, generalmente, se encuentra cerrado al ambiente una vez formado, el entorno del llenado dentro del parísón debe diseñarse y mantenerse de modo que cumpla con las condiciones de grado A para los límites de partículas totales y viables, tanto en reposo como en funcionamiento.
 - iii. El equipo se debe instalar en un entorno de, al menos, grado C, siempre y cuando se utilice vestimenta de grado A/B. La monitorización microbiológica de los operarios que lleven vestimenta de grado A/B, en un área de grado C, se debe realizar de conformidad con los principios de gestión de riesgos, y los límites y las frecuencias

de la monitorización se deben aplicar teniendo en cuenta las actividades realizadas por estos operarios.

- 8.107 Debido a la generación de partículas a partir de la extrusión y el corte de los polímeros durante la operación, y al tamaño restringido de las zonas de llenado críticas de los equipos de BFS, no se espera que se realice una monitorización, en funcionamiento, de las partículas totales en los equipos de BFS. Sin embargo, deben estar disponibles los datos que demuestren que el diseño de los equipos garantiza que las zonas críticas del entorno del proceso de llenado cumplan con las condiciones de grado A en funcionamiento.
- 8.108 La monitorización ambiental de partículas viables de los procesos de BFS se debe basar en el riesgo y debe diseñarse de acuerdo con la sección 9 del presente anexo. Se debe llevar a cabo una monitorización de partículas viables, en funcionamiento, durante toda la duración del procesado crítico, incluido el ensamblaje de los equipos. En el caso de los equipos de BFS de tipo rotativo, se reconoce que puede que no sea posible una monitorización de la zona de llenado crítica.
- 8.109 El programa de monitorización y control ambientales debe tener en cuenta las partes móviles y las trayectorias complejas del flujo de aire, generadas por el proceso de BFS y el efecto de las altas emisiones de calor del proceso (por ejemplo, mediante el uso de estudios de visualización del flujo de aire y/u otros estudios equivalentes). Los programas de monitorización ambiental también deben tener en cuenta factores como, la configuración del filtro de aire, la integridad del filtro de aire, la integridad de los sistemas de refrigeración (véase el punto 6.21), el diseño y la cualificación de los equipos.
- 8.110 El aire u otros gases que entren en contacto con las superficies críticas del envase durante la extrusión, conformado o sellado del envase moldeado deben someterse a una filtración adecuada. La calidad del gas utilizado y la eficiencia de los sistemas de filtración de gases deben verificarse periódicamente de conformidad con los puntos 6.18 y 6.19.
- 8.111 La contaminación por partículas y microbiana del granulado de polímero debe evitarse mediante un diseño, un control y un mantenimiento apropiados de los sistemas de almacenamiento, muestreo y distribución del granulado de polímero.
- 8.112 Se debe comprender y validar la capacidad del sistema de extrusión para proporcionar una garantía de la esterilidad apropiada del envase moldeado. La frecuencia de muestreo, la carga biológica y, en su caso, los niveles de endotoxinas/pirógenos del polímero de partida deben definirse y controlarse

dentro del PQS y considerarse en la CCS.

8.113 Las intervenciones que requieran el cese del llenado y/o de la extrusión, del moldeado y del sellado y, cuando sea necesario, la reesterilización de la máquina de llenado, deben estar claramente definidas y descritas en el procedimiento de llenado, e incluirse en la APS, según proceda (véanse los puntos 9.34, 9.35 y 9.36).

8.114 Los controles identificados durante la cualificación del BFS deben estar en consonancia con la CCS de la planta de producción. Los aspectos que se deben tener en cuenta incluyen, entre otros, los siguientes:

- i. La determinación de los límites de la zona crítica.
- ii. El control y la monitorización ambientales, tanto de la máquina como del entorno en el que se ubica.
- iii. Los requisitos de la vestimenta del personal.
- iv. Los ensayos de integridad de las líneas de llenado de producto y de los sistemas de filtración (según corresponda).
- v. La duración del lote o de la campaña de llenado.
- vi. El control del granulado de polímero, incluidos los sistemas de distribución y las temperaturas de extrusión críticas.
- vii. La limpieza *in situ* y la esterilización *in situ* del equipo, según sea necesario.
- viii. El funcionamiento, la configuración y la gestión de las alarmas de la máquina (según corresponda).

8.115 Se deben determinar los parámetros críticos del proceso de BFS durante la cualificación del equipo y se deben incluir, entre otros, los siguientes:

- i. Limpieza *in situ* y esterilización *in situ* de las tuberías de producto y las agujas de llenado (mandriles).
- ii. Configuración, mantenimiento y monitorización de los parámetros de extrusión, incluidos la temperatura, la velocidad y los ajustes de la garganta de la extrusora para fijar el espesor del parison.
- iii. Configuración, mantenimiento y monitorización de las temperaturas del molde, incluida la velocidad de enfriamiento, cuando sea

necesario para la estabilidad del producto.

- iv. Preparación y esterilización de los componentes auxiliares que se incorporan a la unidad moldeada, por ejemplo, cápsulas de frascos.
- v. Control ambiental, limpieza, esterilización y monitorización de las áreas de extrusión, transferencia y llenado críticas, según corresponda.
- vi. Pruebas de espesor de la pared del envase, específicas de cada lote, en puntos críticos del envase.
- vii. Ajustes para unos volúmenes, unas velocidades y una uniformidad de llenado correctos.
- viii. Ajustes para cualquier impresión adicional (codificación de lote), grabado en alto relieve (*embossing*) o grabado en bajo relieve (*debossing*) para garantizar que la integridad y la calidad de la unidad no se vean comprometidas.
- ix. Métodos y parámetros de las pruebas de integridad del 100 % de todos los envases llenados (véase el punto 8.22).
- x. Ajustes para cortadores o punzones utilizados para eliminar los residuos de plástico que rodean las unidades llenadas (eliminación de rebabas).

8.116 Durante la producción, se deben aplicar procedimientos apropiados para la verificación, la monitorización y el registro de los parámetros del proceso de BFS críticos y del funcionamiento del equipo.

8.117 Los procedimientos de trabajo deben describir cómo se detectan y rectifican los problemas de soplado, conformado y sellado. Se deben registrar e investigar las unidades rechazadas o los problemas de sellado.

8.118 Cuando el proceso de BFS incluya la adición de componentes a los envases moldeados (por ejemplo, la incorporación de cápsulas a los frascos LVP), estos componentes se deben descontaminar apropiadamente y agregarse al proceso utilizando un proceso limpio y controlado.

- i. En el caso de los procesos asépticos, la adición de los componentes se debe realizar en condiciones de grado A, para garantizar la esterilidad de las superficies críticas, utilizando componentes preesterilizados.

- ii. En el caso de los productos sometidos a una esterilización terminal, la validación de los procesos de esterilización terminal debe garantizar la esterilidad de todas las trayectorias del producto críticas, entre el componente y el envase moldeado, incluidas las áreas que no se humedecen durante la esterilización.
- iii. Se deben establecer y validar los procedimientos de ensayo para garantizar el sellado efectivo de los componentes y de los envases moldeados.

8.119 Se deben establecer procedimientos de mantenimiento apropiados, basados en el riesgo, e incluir planes de inspección y de mantenimiento de los elementos que sean críticos para el sellado, la integridad y la esterilidad de la unidad.

8.120 Los moldes utilizados para formar los envases se consideran equipos críticos y cualquier cambio o modificación de los moldes debe dar lugar a una evaluación de la integridad del envase del producto terminado y, cuando la evaluación lo indique, debe estar respaldado por una validación. Se debe documentar e investigar cualquier asunto identificado, que indique la existencia de un problema potencial sobre la de calidad del producto.

Liofilización

8.121 La liofilización es una etapa crítica del proceso y todas las actividades que puedan afectar a la esterilidad del producto o material se deben considerar como prolongaciones del procesado aséptico del producto esterilizado. El equipo de liofilización y sus procesos se deben diseñar para garantizar que se mantenga la esterilidad del producto o material durante la liofilización, evitando la contaminación por partículas y microbiana entre el llenado de productos para la liofilización y la finalización del proceso de liofilización. Todas las medidas de control implementadas deben estar determinadas por la CCS de la planta de producción.

8.122 La esterilización del liofilizador y de los equipos asociados (por ejemplo, bandejas, anillos de soporte de los viales) se debe validar y el tiempo de espera entre el ciclo de esterilización y el uso se debe confrontar adecuadamente durante la APS (véase el punto 9.33). El liofilizador se debe esterilizar regularmente, en función del diseño del sistema. Se debe realizar una reesterilización después del mantenimiento o la limpieza. Los liofilizadores y los equipos asociados esterilizados se deben proteger de la contaminación después de la esterilización.

8.123 Los liofilizadores y las áreas de carga/descarga y de transferencia de productos asociadas se deben diseñar de manera que se reduzca al

mínimo, en la medida de lo posible, la intervención del operario. La frecuencia de la esterilización del liofilizador se debe determinar en función del diseño y de los riesgos relacionados con la contaminación del sistema durante el uso. Los liofilizadores que se cargan o descargan manualmente, sin una separación mediante una tecnología de barrera, se deben esterilizar antes de cada carga. En el caso de los liofilizadores que se cargan y descargan mediante sistemas automatizados o que se encuentran protegidos por sistemas de barrera cerrados, la frecuencia de la esterilización se debe justificar y documentar como parte de la CCS.

- 8.124 Se debe mantener la integridad del liofilizador después de la esterilización y durante la liofilización. El filtro utilizado para mantener la integridad del liofilizador se debe esterilizar antes de cada uso del sistema y los resultados del ensayo de integridad de este filtro deben formar parte de la certificación/liberación del lote. Se debe documentar la frecuencia de los ensayos de integridad de vacío/fugas de la cámara y se debe especificar y comprobar, al comienzo de cada ciclo, la fuga de aire permitida máxima dentro del liofilizador.
- 8.125 Las bandejas de liofilización se deben examinar regularmente para asegurarse de que no estén deformadas o dañadas.
- 8.126 Los puntos que se deben considerar para el diseño de la carga (y de la descarga, cuando el material liofilizado aún se encuentra sin sellar y expuesto), incluyen, entre otros, los siguientes:
- i. Se debe especificar y documentar el patrón de carga dentro del liofilizador.
 - ii. La transferencia de envases parcialmente cerrados a un liofilizador debe realizarse en condiciones de grado A en todo momento y manejarse de una manera que esté diseñada para minimizar la intervención directa del operario. Se deben utilizar tecnologías, tales como, los sistemas transportadores o sistemas de transferencia portátiles (por ejemplo, carros de transferencia de aire limpio, estaciones de trabajo de flujo de aire unidireccional portátiles) para garantizar que se mantenga la limpieza del sistema utilizado para transferir los envases parcialmente cerrados. Alternativamente, cuando esté respaldado por una validación, se pueden utilizar las bandejas cerradas en grado A, y que no se hayan reabierto mientras se encuentren en el área de grado B, para proteger los viales parcialmente taponados (por ejemplo, cajas debidamente cerradas).
 - iii. Los patrones de flujo de aire no deben verse afectados negativamente por los dispositivos de transporte y la ventilación de la

zona de carga.

- iv. Los envases sin sellar (como los viales parcialmente taponados) se deben mantener en condiciones de grado A y, normalmente, deben estar separados de los operarios mediante una tecnología de barrera física o cualquier otra medida apropiada.
- v. Cuando, antes de abrir la cámara del liofilizador, no se haya completado el asentamiento de los tapones, el producto retirado del liofilizador debe permanecer en condiciones de grado A durante la manipulación posterior.
- vi. Los utensilios utilizados durante la carga y descarga del liofilizador (por ejemplo, bandejas, bolsas, dispositivos de colocación, pinzas) deben ser estériles.

Sistemas cerrados

- 8.127 El uso de sistemas cerrados puede reducir el riesgo de contaminación microbiana, por partículas y química, desde el entorno adyacente. Los sistemas cerrados siempre se deben diseñar de manera que se reduzcan la necesidad de manipulaciones manuales y los riesgos asociados.
- 8.128 Es crítico garantizar la esterilidad de todas las superficies, en contacto con el producto, de los sistemas cerrados utilizados para el procesado aséptico. El diseño y la selección de cualquier sistema cerrado utilizado para el procesado aséptico deben garantizar el mantenimiento de la esterilidad. La conexión de los equipos estériles (por ejemplo, conductos/tuberías) a la trayectoria del producto esterilizado, después del filtro de grado esterilizante final, se debe diseñar de forma que estos se conecten de manera aséptica (por ejemplo, mediante dispositivos de conexión intrínsecamente estéril).
- 8.129 Se deben adoptar las medidas adecuadas para garantizar la integridad de los componentes utilizados en las conexiones asépticas. Los medios mediante los cuales esto se logra deben determinarse y reflejarse en la CCS. Se deben contemplar unas pruebas de integridad del sistema apropiadas cuando exista un riesgo de comprometer la esterilidad del producto. La evaluación del proveedor debe incluir la recopilación de datos en relación con los posibles modos de fallo que puedan conducir a una pérdida de esterilidad del sistema.
- 8.130 El entorno de fondo en el que se sitúen los sistemas cerrados se debe basar en su diseño y en los procesos que se acometan. Para el procesado aséptico y, cuando exista algún riesgo de que la integridad del sistema pueda verse comprometida, el sistema debe ubicarse en grado A. Si se

puede demostrar que el sistema permanece íntegro en cada uso (por ejemplo, mediante pruebas de presión y/o monitorización), en ese caso, se puede utilizar un área con una clasificación inferior. Cualquier transferencia entre las distintas áreas clasificadas debe evaluarse minuciosamente (véase el punto 4.10). Si se abre el sistema cerrado (por ejemplo, para el mantenimiento de una línea de fabricación de granel), en ese caso, esto debe realizarse en un área clasificada apropiada para los materiales (por ejemplo, grado C, en los procesos de esterilización terminal, o grado A, en el procesado aséptico) o estar sujeto a una limpieza y una desinfección adicionales (y esterilización, en el caso de procesos asépticos).

Sistemas de un solo uso (SUS)

8.131 Los sistemas de un solo uso (SUS) son aquellas tecnologías, utilizadas en la fabricación de productos estériles, que se emplean como alternativa a los equipos reutilizables. Los SUS pueden ser componentes individuales o estar compuestos por múltiples componentes, como, bolsas, filtros, tubos, conectores, válvulas, botellas de almacenamiento y sensores. Los sistemas de un solo uso se deben diseñar de forma que se reduzcan la necesidad de manipulaciones y la complejidad de las intervenciones manuales.

8.132 Existen algunos riesgos específicos asociados con los SUS, que se deben evaluar como parte de la CCS. Entre estos riesgos, se incluyen los siguientes:

- i. La interacción entre el producto y la superficie de contacto con el producto (como la adsorción, o los lixiviables y los extraíbles).
- ii. La fragilidad del sistema en comparación con los sistemas reutilizables fijos.
- iii. El aumento en el número y la complejidad de las operaciones manuales (incluidos la inspección y el manejo del sistema) y las conexiones realizadas.
- iv. La complejidad del ensamblaje.
- v. El rendimiento de los ensayos de integridad previos y posteriores al uso de los filtros de grado esterilizante (véase el punto 8.87).
- vi. El riesgo de perforaciones y fugas.
- vii. La posibilidad de comprometer el sistema en el momento de abrir el embalaje exterior.

- viii. El riesgo de contaminación por partículas.
- 8.133 Se deben validar los procesos de esterilización de los SUS y se debe demostrar que estos no tienen ningún impacto adverso en el rendimiento del sistema.
- 8.134 La evaluación de los proveedores de los sistemas desechables, incluida la esterilización, es crítica para la selección y el uso de estos sistemas. En el caso de los SUS estériles, se debe llevar a cabo una verificación de la garantía de la esterilidad como parte de la cualificación del proveedor y, en el momento de la recepción, se debe comprobar la prueba de la esterilización de cada unidad.
- 8.135 La adsorción y la reactividad del producto con las superficies de contacto con el producto se deben evaluar en las condiciones del proceso.
- 8.136 Se deben evaluar los perfiles de extraíbles y de lixiviables de los SUS y cualquier impacto en la calidad del producto, especialmente cuando el sistema esté compuesto de materiales a base de polímeros. Se debe llevar a cabo una evaluación de cada componente para evaluar la aplicabilidad de los datos del perfil de extraíbles. En el caso de los componentes que se considera que presentan un alto riesgo debido a los lixiviables, incluidos los que pueden absorber materiales procesados o aquellos con tiempos de contacto con el material prolongados, se debe tener en cuenta una evaluación de los estudios del perfil de lixiviables, incluidos los problemas que puedan existir sobre la seguridad. Si se aplican condiciones de procesamiento simuladas, éstas deben reflejar con precisión las condiciones reales de procesamiento y basarse en una justificación científica.
- 8.137 Los SUS se deben diseñar de forma que se mantenga la integridad durante todo el procesamiento en las condiciones operativas previstas. Es necesario prestar atención a la integridad estructural de los componentes de un solo uso cuando estos puedan estar expuestos a condiciones más extremas (por ejemplo, procesos de congelación y descongelación), ya sea durante el procesamiento o el transporte de rutina. Esto debe incluir la verificación de que los dispositivos de conexión intrínsecamente estéril (tanto los termosellados como los sellados mecánicamente) permanecen íntegros en estas condiciones.
- 8.138 Se deben establecer e implementar criterios de aceptación para los SUS que correspondan a los riesgos o a la criticidad de los productos y de sus procesos. En el momento de la recepción, se debe comprobar cada pieza del SUS para asegurar que éstas se han fabricado, suministrado y entregado de acuerdo con la especificación aprobada. Antes de su uso, se

debe llevar a cabo y documentar una inspección visual del embalaje exterior (por ejemplo, apariencia de la caja de cartón exterior, de las bolsas de productos), la impresión de etiquetas y la revisión de los documentos adjuntos (por ejemplo, certificado de conformidad y prueba de esterilización).

8.139 Las operaciones de manipulación manual críticas de los SUS, como el ensamblaje y las conexiones, deben estar sujetas a controles apropiados y verificarse durante la APS.

9 Monitorización ambiental y de proceso

General

9.1 El programa de monitorización ambiental y de procesos de la planta de producción forma parte de la CCS global y se utiliza para monitorizar los controles diseñados para minimizar el riesgo de contaminación microbiana y por partículas. Cabe señalar que la fiabilidad de cada uno de los elementos del sistema de monitorización (partículas viables, partículas no viables y APS), cuando se valora de forma aislada, es limitada y no se debe contemplar individualmente como un indicador de asepsia. Cuando se consideran en conjunto, los resultados ayudan a confirmar la fiabilidad del diseño, de la validación y del funcionamiento del sistema que están monitorizando.

9.2 Este programa se compone, generalmente, de los siguientes elementos:

- i. Monitorización ambiental – partículas totales.
- ii. Monitorización ambiental y de personal – partículas viables.
- iii. Temperatura, humedad relativa y otras características específicas.
- iv. APS (sólo producto fabricado asépticamente).

9.3 La información de estos sistemas se debe utilizar para la certificación/liberación de lotes rutinaria y para la evaluación periódica durante la revisión o investigación del proceso. Esto se aplica, tanto a los procesos de esterilización terminal como de preparación aséptica; sin embargo, la criticidad del impacto puede variar según el tipo de proceso y de producto.

Monitorización ambiental y de proceso

9.4 Se debe establecer y documentar un programa de monitorización ambiental. El propósito del programa de monitorización ambiental es el de:

- i. Garantizar que las salas limpias y los equipos de aire limpio continúen proporcionando un entorno de limpieza del aire adecuado, de acuerdo con los requisitos reglamentarios y de diseño.
- ii. Detectar de manera efectiva las desviaciones de los límites ambientales que desencadenen una investigación y una evaluación del riesgo para la calidad del producto.

Se deben realizar evaluaciones de riesgos para establecer este programa integral de monitorización ambiental, es decir, que incluya, las ubicaciones de muestreo, la frecuencia de la monitorización, los métodos de monitorización y las condiciones de incubación (por ejemplo, tiempo, temperatura(s), condiciones aeróbicas y/o anaeróbicas).

Estas evaluaciones de riesgos se deben llevar a cabo sobre la base de un conocimiento detallado de: las entradas de materiales al proceso y el producto final, la instalación, los equipos, la criticidad de los procesos y etapas específicos, las operaciones implicadas, los datos de la monitorización de rutina, los datos de la monitorización obtenidos durante la cualificación y el conocimiento de la flora microbiana típica aislada del ambiente.

La evaluación de riesgos debe incluir la determinación de las ubicaciones de monitorización críticas, aquellas ubicaciones en las que la presencia de microorganismos durante el procesado puede tener un impacto en la calidad del producto (por ejemplo, grado A, áreas de procesado aséptico, y las áreas de grado B que interactúan directamente con el área de grado A). También se debe considerar la inclusión de otra información, como los estudios de visualización del aire.

Estas evaluaciones de riesgos deben revisarse periódicamente para confirmar la efectividad del programa de monitorización ambiental de la planta de producción. El programa de monitorización debe contemplarse en el contexto general del análisis de tendencias y de la CCS de la planta de producción.

9.5 Se debe realizar la monitorización rutinaria, en funcionamiento, de las salas limpias, de los equipos de aire limpio y del personal durante todas las etapas críticas del procesado, incluido el montaje de los equipos.

- 9.6 Otras características, como la temperatura y la humedad relativa, se deben controlar dentro de los rangos que se alineen con los requisitos del producto/procesado/personal y respalden el mantenimiento de los estándares de limpieza definidos (por ejemplo, grado A o B).
- 9.7 La monitorización del grado A debe demostrar el mantenimiento de las condiciones del procesado aséptico durante las operaciones críticas. La monitorización se debe realizar en las ubicaciones que presenten el mayor riesgo de contaminación de las superficies de los equipos, de los envases, de los cierres y del producto, estériles. La selección de los lugares de monitorización, y la orientación y la colocación de los dispositivos de muestreo, deben estar justificadas y ser apropiadas para obtener unos datos fiables de las zonas críticas.
- 9.8 Los métodos de muestreo no deben representar un riesgo de contaminación para las operaciones de fabricación.
- 9.9 Se deben establecer niveles de alerta y límites de acción apropiados para los resultados de la monitorización de partículas totales y viables. Los límites de acción máximos de las partículas totales se describen en la Tabla 5 y los límites de acción máximos de las partículas viables se describen en la Tabla 6. Sin embargo, se pueden aplicar límites de acción más estrictos en función de las tendencias de los datos, la naturaleza del proceso o según lo determinado dentro de la CCS. Tanto los niveles de alerta de partículas totales como de partículas viables, se deben establecer sobre la base de los resultados de las pruebas de cualificación de las salas limpias y se deben revisar periódicamente en función de los datos de tendencias en curso.
- 9.10 Los niveles de alerta para el grado A (partículas totales solamente), grado B, grado C y grado D se deben establecer de manera que se detecten y aborden las tendencias adversas (por ejemplo, una serie de incidentes o incidentes individuales que indiquen un deterioro del control ambiental).
- 9.11 Los procedimientos de monitorización deben definir el enfoque en cuanto a las tendencias. Las tendencias deben incluir, entre otros:
- i. Los números crecientes de desviaciones de los límites de acción o de los niveles de alerta.
 - ii. Las desviaciones consecutivas de los niveles de alerta.

- iii. Las desviaciones regulares, pero aisladas, de los límites de acción que pueden tener una causa común (por ejemplo, desviaciones individuales que siempre ocurren tras un mantenimiento preventivo planificado).
- iv. Los cambios en el tipo y la cantidad de la flora microbiana y predominio de organismos específicos. Se debe prestar especial atención a los organismos recuperados que pueden indicar una pérdida de control, un deterioro de la limpieza o la presencia de organismos que pueden ser difíciles de controlar, como los microorganismos y hongos formadores de esporas.

9.12 La monitorización de las salas limpias de grados C y D, en funcionamiento, debe realizarse sobre la base de los datos recopilados durante la cualificación y de los datos de rutina para permitir un análisis de tendencias efectivo. Los requisitos de los niveles de alerta y de los límites de acción dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas. Los límites de acción pueden ser más estrictos que los reflejados en la Tabla 5 y en la Tabla 6.

9.13 Si se superan los límites de acción, los procedimientos de trabajo deben proponer una investigación de la causa raíz, una evaluación del impacto potencial sobre el producto (con inclusión de los lotes producidos entre la monitorización y la presentación del informe) y los requisitos de las acciones correctivas y preventivas. Si se superan los niveles de alerta, los procedimientos de trabajo deben proponer una evaluación y un seguimiento, los cuales deben incluir la consideración de una investigación y/o de acciones correctivas para evitar un mayor deterioro del ambiente.

Monitorización ambiental - partículas totales

9.14 Se debe establecer un programa de monitorización de partículas totales, a fin de obtener los datos necesarios para evaluar los riesgos potenciales de contaminación y para garantizar el mantenimiento del ambiente donde se realizan las operaciones estériles en un estado cualificado.

9.15 Los límites de la monitorización ambiental de la concentración de partículas en suspensión en el aire para cada área clasificada se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Concentración máxima de partículas totales permitida en la monitorización

Grado	Límites máximos de partículas totales $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Límites máximos de partículas totales $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	en reposo	en funcionamiento	en reposo	en funcionamiento
A	3.520	3.520	29	29
B	3.520	352.000	29	2.930
C	352.000	3.520.000	2.930	29.300
D	3.520.000	No predeterminado ^(a)	29.300	No predeterminado ^(a)

^(a) En el caso del grado D, los límites en funcionamiento no están predeterminados. El fabricante debe establecer los límites en funcionamiento, basándose en una evaluación de riesgos y en los datos de rutina, cuando proceda.

Nota 1: Los límites de partículas indicados en la tabla para el estado de «en reposo» se deben alcanzar después de un breve período de «limpieza» definido durante la cualificación (inferior a 20 minutos (valor orientativo)), en ausencia de personal, tras la finalización de las operaciones (véase el punto 4.29).

Nota 2: La indicación ocasional de recuentos de macropartículas, especialmente $\geq 5 \mu\text{m}$, dentro del grado A, puede considerarse como unos recuentos falsos debidos al ruido electrónico, la luz desviada, la pérdida de coincidencia, etc. Sin embargo, el recuento consecutivo o regular de niveles bajos puede ser indicativo de un posible incidente de contaminación y debe investigarse. Tales incidentes pueden indicar un fallo temprano del sistema de filtración del suministro de aire de la sala, un fallo del equipo, o también pueden ser un diagnóstico de unas malas prácticas durante el montaje de la máquina y las operaciones de rutina.

- 9.16 En el caso del grado A, se debe llevar a cabo una monitorización de partículas a lo largo de toda la duración de los procesos críticos, incluido el montaje de los equipos.
- 9.17 El área de grado A se debe monitorizar continuamente (para partículas $\geq 0,5$ y $\geq 5 \mu\text{m}$) y con un caudal de muestra adecuado (al menos 28 litros (1 pie³) por minuto), de modo que se detecten todas las intervenciones, los acontecimientos transitorios y cualquier deterioro del sistema. El sistema debe correlacionar, frecuentemente, cada resultado de una muestra individual con los niveles de alerta y los límites de acción, con una frecuencia tal que cualquier posible desviación pueda identificarse y responderse de manera oportuna. Las alarmas se deben activar si se superan los niveles de alerta. Los procedimientos deben definir las acciones que se deben adoptar en respuesta a las alarmas, incluida la consideración de una monitorización microbiológica adicional.
- 9.18 Se recomienda utilizar un sistema similar para el área de grado B, aunque se pueda reducir la frecuencia de muestreo. El área de grado B debe monitorizarse con tal frecuencia y con un tamaño de muestra adecuado, de forma que el programa detecte cualquier incremento de los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema. Si se superan los niveles de alerta, se deben activar las alarmas.
- 9.19 La selección del sistema de monitorización debe tener en cuenta cualquier riesgo que presenten los materiales utilizados en la operación de fabricación (por ejemplo, aquellos que impliquen organismos vivos, productos en polvo o radiofármacos), que puedan dar lugar a peligros biológicos, químicos o de radiación.
- 9.20 En el caso de que haya contaminantes presentes debido a los procesos implicados y estos puedan potencialmente dañar el contador de partículas o presentar un peligro (por ejemplo, organismos vivos, productos en polvo y peligro de radiación), la frecuencia y la estrategia empleadas deben ser tales que aseguren la clasificación ambiental, tanto antes como después de la exposición al riesgo. Se debe considerar un aumento en la monitorización de partículas viables para garantizar una monitorización integral del proceso. Además, la monitorización se debe realizar durante las operaciones simuladas. Dichas operaciones se deben realizar a intervalos apropiados. El enfoque se debe definir en la CCS.
- 9.21 El tamaño de las muestras tomadas en la monitorización utilizando sistemas automatizados será, 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 equipos de aire limpio. Se deben justificar los volúmenes de las muestras de la monitorización.

Monitorización ambiental y de personal - partículas viables

- 9.22 Cuando se realicen operaciones asépticas, la monitorización microbiológica debe ser frecuente utilizando una combinación de métodos, tales como, las placas de sedimentación, el muestreo volumétrico de aire, los guantes, la vestimenta y el muestreo de superficies (por ejemplo, hisopos y placas de contacto). El método de muestreo utilizado debe estar justificado dentro de la CCS y debe demostrarse que no tiene un impacto perjudicial en los patrones de flujo de aire de los grados A y B. Las superficies de las salas limpias y de los equipos se deben monitorizar al final de una operación.
- 9.23 La monitorización de partículas viables también debe realizarse dentro de las salas limpias cuando no se estén llevando a cabo las operaciones de fabricación normales (por ejemplo, después de la desinfección, antes del inicio de la fabricación, al finalizar el lote y después de un período de parada), y en las salas asociadas que no se hayan utilizado, a fin de detectar posibles incidentes de contaminación que puedan afectar a los controles dentro de las salas limpias. En caso de un incidente, se podrán utilizar ubicaciones de muestreo adicionales, como una verificación de la efectividad de una acción correctiva (por ejemplo, limpieza y desinfección).
- 9.24 Se debe llevar a cabo una monitorización continua de partículas viables del aire en el grado A (por ejemplo, muestreo de aire o placas de sedimentación) durante toda la duración del procesado crítico, incluidos el ensamblaje (configuración aséptica) del equipo y el procesamiento crítico. Se debe considerar un enfoque similar para las salas limpias de grado B, en función del riesgo de impacto en el procesado aséptico. La monitorización debe realizarse, de tal manera, que se detecten todas las intervenciones, acontecimientos transitorios y cualquier deterioro del sistema, y se evite cualquier riesgo causado por las intervenciones de las operaciones de monitorización.
- 9.25 En una evaluación de riesgos se deben evaluar las ubicaciones, el tipo y la frecuencia de la monitorización del personal, en función de las actividades realizadas y la proximidad a las zonas críticas. La monitorización debe incluir el muestreo del personal a intervalos periódicos durante el proceso. El muestreo del personal se debe realizar de tal manera que éste no comprometa el proceso. Se debe prestar especial atención a la monitorización del personal tras su participación en intervenciones críticas

(como mínimo, los guantes, pero se puede requerir la monitorización de algunas partes de la vestimenta según sea aplicable al proceso) y en cada salida de la sala limpia de grado B (guantes y vestimenta). Cuando la monitorización de los guantes se realice después de las intervenciones críticas, los guantes exteriores deben reemplazarse antes de continuar con la actividad. Cuando se requiera la monitorización de la vestimenta después de las intervenciones críticas, la vestimenta debe sustituirse antes de realizar una actividad adicional en la sala limpia.

- 9.26 Se debe realizar una monitorización microbiológica del personal en las áreas de grado A y grado B. En el caso de que las operaciones sean de naturaleza manual (por ejemplo, formulación o llenado asépticos), el aumento del riesgo debe dar lugar a poner un mayor énfasis en la monitorización microbiana de la vestimenta y debe estar justificado como parte de la CCS.
- 9.27 En el caso de que el personal de producción lleve a cabo de forma rutinaria las actividades de monitorización, éstas deben estar sujetas a una supervisión periódica por parte de la unidad de calidad (véase también el punto 8.19).
- 9.28 Los fabricantes deben considerar la posibilidad de adoptar sistemas de monitorización alternativos adecuados, tales como los métodos rápidos, a fin de acelerar la detección de problemas de contaminación microbiológica y reducir el riesgo para el producto. Estos métodos de monitorización microbiológica rápidos y automatizados pueden adoptarse después de que la validación haya demostrado su equivalencia o superioridad con respecto a los métodos establecidos.
- 9.29 Se deben entender completamente los métodos de muestreo y los equipos utilizados y se deben establecer procedimientos para el correcto funcionamiento e interpretación de los resultados obtenidos. Se debe disponer de los datos que respalden la eficiencia de la recuperación de los métodos de muestreo elegidos.
- 9.30 En la Tabla 6, se muestran los límites de acción para la contaminación por partículas viables.

Tabla 6: Límites de acción máximos para la contaminación por partículas viables

Grado	Muestra de aire ufc/m³	Placas de sedimentación (diámetro 90 mm) ufc/4 horas ^(a)	Placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa ^(b)	Impresión de guantes (incluidos los 5 dedos de ambas manos) ufc/guante
A	Sin crecimiento ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- (a) - Las placas de sedimentación se deben exponer en las áreas de grados A y B durante el tiempo de duración de las operaciones (incluido el montaje del equipo) y se deben cambiar, según sea necesario, después de un máximo de 4 horas (el tiempo de exposición se debe basar en la validación, incluidos los estudios de recuperación, y no debe tener ningún efecto negativo sobre la idoneidad de los medios utilizados).
- En las áreas de grados C y D, el tiempo de exposición (con un máximo de 4 horas) y la frecuencia se deben basar en la QRM.
 - Las placas de sedimentación individuales pueden estar expuestas durante menos de 4 horas.
- (b) Los límites de las placas de contacto se aplican a las superficies de los equipos, de las salas y de la vestimenta dentro de las áreas de grado A y de grado B. Normalmente, no se requiere la monitorización rutinaria de la vestimenta en las áreas de grados C y D, dependiendo ésta de su función.
- (c) Cabe señalar que, en el caso del grado A, cualquier crecimiento debe dar lugar a una investigación.

Nota 1: Cabe señalar que los tipos de métodos de monitorización enumerados en la tabla anterior son ejemplos y que se pueden utilizar otros métodos, siempre que cumplan con el objetivo de proporcionar información a lo largo de todo el proceso crítico, donde el producto puede estar contaminado (por ejemplo, en el montaje de la línea aséptica, en el procesado aséptico, en el llenado y en la carga del liofilizador).

Nota 2: Los límites se aplican utilizando las UFC a lo largo del documento. Si se utilizan tecnologías nuevas o diferentes, que presenten los resultados de una manera distinta a la de las UFC, el fabricante debe justificar

científicamente los límites aplicados y, cuando sea posible, correlacionarlos con las UFC.

- 9.31 Los microorganismos detectados en las áreas de grado A y de grado B se deben identificar a nivel de especie y se debe evaluar el impacto potencial de dichos microorganismos en la calidad del producto (en cada lote implicado) y en el estado general de control. Se debe contemplar, igualmente, la identificación de los microorganismos detectados en las áreas de grados C y D (por ejemplo, cuando se superen los límites de acción o los niveles de alerta) o a raíz del aislamiento de organismos que, puedan indicar una pérdida de control, un deterioro de la limpieza o puedan ser difíciles de controlar, como los microorganismos y hongos formadores de esporas, y con una frecuencia suficiente como para mantener un conocimiento actual de la flora típica de estas áreas.

Simulación de proceso aséptico (APS) (también conocida como *media fill*)

- 9.32 La verificación periódica de la efectividad de los controles establecidos para el procesado aséptico debe incluir una APS, en la que se utilice un medio nutritivo estéril y/o un producto sustituto en lugar del producto. La APS no debe considerarse como el medio principal para validar el proceso aséptico o aspectos del proceso aséptico. La efectividad del proceso aséptico se debe determinar a través del diseño del proceso, la adherencia al sistema de calidad farmacéutico y a los controles del proceso, la formación y la evaluación de los datos de la monitorización. La selección de un medio nutritivo y/o de un producto sustituto apropiados se debe realizar en función de la capacidad del medio y/o del producto sustituto de imitar las características físicas del producto, que se considere que representan un riesgo para la esterilidad del producto durante el proceso aséptico. En el caso de que las etapas de procesado puedan afectar indirectamente a la viabilidad de cualquier contaminación microbiana introducida (por ejemplo, semisólidos, polvos, materiales sólidos, microesferas, liposomas y otras formulaciones, producidos asépticamente, en los que el producto se enfría, se calienta o se liofiliza), se deben desarrollar procedimientos alternativos que representen las operaciones lo más fielmente posible. Cuando se utilicen materiales sustitutos, como tampones, en distintas partes de la APS, el material sustituto no debe inhibir el crecimiento de ninguna contaminación potencial.
- 9.33 La APS debe imitar lo más fielmente posible el proceso de fabricación aséptico de rutina e incluir todos los pasos críticos del proceso de fabricación, específicamente:

- i. En la APS se deben evaluar todas las operaciones asépticas realizadas con posterioridad a los ciclos de esterilización y descontaminación de los materiales utilizados en el proceso hasta el punto en el que el envase esté sellado.
- ii. En el caso de las formulaciones no filtrables, se debe evaluar cualquier paso aséptico adicional.
- iii. Cuando la fabricación aséptica se realice en una atmósfera inerte, el gas inerte se debe sustituir por aire en la simulación del proceso, a no ser que se pretenda una simulación anaeróbica.
- iv. Los procesos que requieran la adición de polvos estériles deben utilizar un material sustituto aceptable en recipientes idénticos a aquellos utilizados en el proceso en evaluación.
- v. Se deben evitar las simulaciones separadas que correspondan a operaciones unitarias individuales (por ejemplo, procesos que impliquen secado, mezclado, molienda y subdivisión de un polvo estéril). Cualquier uso de simulaciones individuales debe estar respaldado por una justificación documentada y asegurar que la suma total de las simulaciones individuales continúe incluir abarcando completamente la totalidad del proceso.
- vi. El procedimiento de simulación del proceso para los productos liofilizados debe representar la totalidad de la cadena de procesado aséptico, incluidos el llenado, el transporte, la carga, una duración representativa de la permanencia en la cámara, la descarga y el sellado en condiciones especificadas, documentadas y justificadas que representen los peores casos de los parámetros operativos.
- vii. La simulación del proceso de liofilización debe reproducir todos los aspectos del proceso, salvo aquellos que puedan afectar a la viabilidad o recuperación de contaminantes. Por ejemplo, se debe evitar la ebullición o la congelación real de la solución. Los factores que se deben considerar para determinar el diseño de la APS incluyen, cuando corresponda:
 - El uso de aire para romper el vacío, en lugar de nitrógeno u otros gases de proceso.
 - Reproducir el intervalo máximo de tiempo entre la esterilización del liofilizador y su uso.

- Reproducir el periodo máximo de tiempo entre la filtración y la liofilización.
- Los aspectos cuantitativos de las situaciones consideradas el peor de los casos, como, por ejemplo, cargar el número máximo de bandejas, reproducir la mayor duración del proceso de carga durante el cual la cámara se encuentra abierta al ambiente.

9.34 En la APS se deben tener en cuenta las diversas manipulaciones e intervenciones asépticas, que se sabe que ocurren durante la producción normal, así como las situaciones consideradas el peor caso, y se debe tener en cuenta lo siguiente:

- i. Las intervenciones inherentes y correctivas, representativas del proceso de rutina, se deben realizar de una manera y con una frecuencia similares a las del proceso aséptico de rutina.
- ii. La inclusión y la frecuencia de las intervenciones en la APS se deben basar en los riesgos evaluados que se plantean para la esterilidad del producto.

9.35 Las APS no se deben utilizar para justificar prácticas que planteen riesgos de contaminación innecesarios.

9.36 Al desarrollar el plan de la APS, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- i. La identificación de las condiciones consideradas los peores casos que abarcan las variables relevantes, tales como el tamaño del envase y la velocidad de la línea, y su impacto en el proceso. En la conclusión de la evaluación se deben justificar las variables seleccionadas.
- ii. Determinar los tamaños representativos de las combinaciones de envase/cierre que se utilizarán en la validación. Se puede considerar un enfoque matricial (*matrixing*) o factorial (*bracketing*) para la validación de la misma configuración de envase/cierre para diferentes productos cuando la equivalencia del proceso esté justificada científicamente.
- iii. Los tiempos de espera máximos permitidos para productos y equipos estériles expuestos durante el proceso aséptico.
- iv. El volumen llenado por envase, que debe ser suficiente para asegurar que el medio entre en contacto con todas las superficies de los

equipos y de los componentes que puedan contaminar directamente el producto estéril. El volumen utilizado debe proporcionar un espacio de cabeza suficiente para favorecer un crecimiento microbiano potencial y asegurar que se pueda detectar la turbidez durante la inspección.

- v. El requisito de sustitución de cualquier gas inerte utilizado en el proceso de fabricación aséptica rutinario por aire, a menos que se pretenda una simulación anaeróbica. En estas situaciones, se debe considerar la inclusión de simulaciones anaeróbicas ocasionales, como parte de la estrategia de validación general (véase el punto 9.33, inciso iii).
- vi. Los medios nutritivos seleccionados deben ser capaces de permitir el crecimiento de un grupo designado de microorganismos de referencia, descritos en la Farmacopea pertinente, y de microorganismos aislados propios que sean convenientemente representativos.
- vii. El método de detección de la contaminación microbiana debe estar científicamente justificado para garantizar que la contaminación se detecte de manera fiable.
- viii. La simulación del proceso debe tener una duración suficiente para desafiar el proceso, los operarios que llevan a cabo las intervenciones, los cambios de turno y la capacidad del ambiente donde se desarrolla el procesado de proporcionar unas condiciones adecuadas para la fabricación de un producto estéril.
- ix. Cuando el fabricante opere en turnos diferentes o prolongados, la APS se debe diseñar de forma que incorpore los factores específicos de aquellos turnos que se considere que representan un riesgo para la esterilidad del producto, como, por ejemplo, el tiempo máximo durante el cual un operador puede estar presente en la sala limpia.
- x. Simular las interrupciones normales que ocurren durante la fabricación aséptica, en las que el proceso está parado (por ejemplo, cambios de turno, recarga de los tanques dispensadores, introducción de equipos adicionales).
- xi. Asegurar que la monitorización ambiental se lleve a cabo según lo requerido en la producción rutinaria, y a lo largo de la duración completa de la simulación del proceso.
- xii. Cuando tenga lugar la fabricación por campañas, como ocurre en el

uso de las tecnologías de barrera o en la fabricación de sustancias activas estériles, se debe prestar atención a diseñar y realizar la simulación del proceso de forma que se simulen los riesgos asociados, tanto con el principio como con el final de la campaña, y a demostrar que la duración de la campaña no supone ningún riesgo.

- xiii. La ejecución de una "APS de fin de producción o de campaña" puede ser utilizada como una garantía adicional o con fines de investigación; sin embargo, su uso debe justificarse en la CCS y no debe sustituir a las APS rutinarias. Si se utiliza, se debe demostrar que la presencia de cualquier producto residual no afecta negativamente a la recuperación de cualquier contaminación microbiana potencial.

9.37 En el caso de las sustancias activas estériles, el tamaño de lote debe ser lo suficientemente grande como para representar la operación de rutina, simular una operación de intervención en el peor de los casos y abarcar todas las superficies que puedan entrar en contacto con el producto estéril. Además, todos los materiales simulados (sustitutos o medio de cultivo) se deben someter a una evaluación microbiológica. Los materiales de simulación deben ser suficientes para satisfacer la evaluación del proceso que se esté simulando y no deben comprometer la recuperación de microorganismos.

9.38 La APS se debe realizar como parte de la validación inicial, con al menos tres pruebas de simulación satisfactorias consecutivas, que abarquen todos los turnos de trabajo en los que se pueda llevar a cabo el proceso aséptico, y después de cualquier modificación significativa de las prácticas operativas, instalaciones, servicios o equipos, que se evalúe que tienen un impacto en la garantía de esterilidad del producto (por ejemplo, modificación del sistema HVAC, de los equipos, cambios en el proceso, en el número de turnos y en el número de personas, cierre de instalaciones principales). Normalmente, la APS (revalidación periódica) se debe repetir dos veces al año (aproximadamente cada seis meses) para cada proceso aséptico, cada línea de llenado y cada turno. Cada operario debe participar en al menos una APS satisfactoria anualmente. Se debe considerar la importancia de realizar una APS después del último lote fabricado antes del cierre, antes de largos períodos de inactividad o antes del desmantelamiento o la reubicación de una línea.

9.39 En caso de realizar una operación manual (por ejemplo, formulación o llenado asépticos), cada tipo de envase, de cierre de envase y de equipos que intervienen en la línea de producción, se debe validar inicialmente, participando cada operario en al menos tres APS satisfactorias consecutivas, y se debe revalidar con la ejecución de una APS cada seis meses aproximadamente por parte de cada operario. El tamaño de lote de la APS

debe reproducir el utilizado en el proceso de fabricación aséptica de rutina.

- 9.40 El número de unidades procesadas (llenadas) en la APS debe ser suficiente para simular efectivamente todas las actividades que son representativas del proceso de producción aséptica. Se debe reflejar claramente en la CCS la justificación del número de unidades que se deben llenar. Normalmente, se llenan un mínimo de 5.000 a 10.000 unidades. En el caso de lotes pequeños (por ejemplo, aquellos de menos de 5.000 unidades), el número de envases de la APS debe ser al menos igual al tamaño del lote de producción.
- 9.41 Las unidades llenadas de la APS se deben agitar, rotar o invertir antes de la incubación para garantizar el contacto del medio de cultivo con todas las superficies internas del envase. Todas las unidades de la APS que estén íntegras deben ser incubadas y evaluadas, incluidas las unidades con defectos cosméticos o aquellas que han pasado por comprobaciones de controles en proceso no destructivas. Si algunas unidades se descartan durante la simulación del proceso y no se incuban, estas unidades deben ser comparables a las unidades descartadas durante un llenado de rutina, y sólo pueden desecharse si los PNTs de producción especifican claramente que las unidades deben eliminarse en esas mismas circunstancias (es decir, tipo de intervención; ubicación de la línea; número específico de unidades descartadas). En ningún caso, se deben retirar más unidades durante una intervención de llenado de medio de cultivo (*media fill*) de las que se eliminarían durante una ejecución de un lote de producción. Como ejemplos se pueden incluir aquellas que se deben descartar durante la producción rutinaria, tras el proceso de configuración o después de un tipo específico de intervención. Para comprender completamente el proceso y evaluar los riesgos de contaminación durante la configuración aséptica o los obligatorios despejes de la línea, estas unidades, generalmente, se incubarán por separado y no se incluirían, necesariamente, en los criterios de aceptación de la APS.
- 9.42 Cuando los procesos incluyan materiales que entren en contacto con las superficies de contacto del producto, pero luego se desechen (por ejemplo, enjuagado de productos), el material descartado debe simularse con medios nutritivos e incubarse como parte de la APS, a no ser que se pueda demostrar claramente que este proceso de eliminación de residuos no afectaría a la esterilidad del producto.
- 9.43 Las unidades de la APS llenadas se deben incubar en un envase transparente para garantizar la detección visual de crecimiento microbiano. Cuando el envase del producto no sea transparente (por ejemplo, vidrio topacio o plástico opaco), se pueden sustituir por envases transparentes de configuración idéntica para facilitar la detección de la contaminación. Cuando no se pueda sustituir por un envase transparente de configuración idéntica,

se debe desarrollar y validar un método adecuado para la detección del crecimiento microbiano. Los microorganismos aislados de las unidades contaminadas se deben identificar a nivel de especie, cuando sea útil, para ayudar en la determinación de la fuente probable del contaminante.

9.44 Las unidades de la APS llenadas se deben incubar sin retrasos innecesarios para conseguir la mejor recuperación posible de una contaminación potencial. La selección de las condiciones y la duración de la incubación deben estar científicamente justificadas y validadas para proporcionar un nivel apropiado de sensibilidad de detección de la contaminación microbiana.

9.45 Al finalizar la incubación:

- i. Las unidades llenadas en la APS deben ser inspeccionadas por personal que haya sido debidamente formado y cualificado para la detección de una contaminación microbiológica. La inspección debe realizarse en condiciones que faciliten la identificación de cualquier contaminación microbiana.
- ii. Las muestras de las unidades llenadas se deben someter a un control positivo mediante una inoculación con una variedad adecuada de organismos de referencia y microorganismos aislados propios que sean convenientemente representativos.

9.46 El objetivo debe ser un crecimiento cero. Cualquier unidad contaminada debe dar como resultado una APS fallida y se deben implementar las siguientes acciones:

- i. Una investigación para determinar la(s) causa(s) raíz más probable(s).
- ii. Determinación e implementación de medidas correctoras apropiadas.
- iii. Se debe llevar a cabo un número suficiente de repeticiones de la APS consecutivas satisfactorias (normalmente un mínimo de tres) para demostrar que el proceso ha sido restituido a un estado de control.
- iv. Una revisión sin demora de todos los registros apropiados relacionados con la producción aséptica desde la última APS satisfactoria.
 - a) El resultado de la revisión debe incluir una evaluación de riesgos sobre los posibles incumplimientos de la esterilidad en los lotes fabricados desde la última APS satisfactoria.

- b) El resto de los lotes no liberados al mercado se deben incluir en el ámbito de la investigación. En cualquier decisión con respecto a su estado de liberación se debe considerar el resultado de la investigación.
 - v. Todos los productos que se hayan fabricado en una línea, tras un fallo en la simulación del proceso, se deben poner en cuarentena hasta que se haya producido una resolución satisfactoria del fallo en la simulación del proceso.
 - vi. Cuando la investigación de la causa raíz indique que el fallo estuvo relacionado con la actividad de un operario, se deben emprender acciones para limitar las actividades del operario, hasta que vuelva a estar formado y recualificado.
 - vii. La producción sólo debe reanudarse después de completar con éxito la revalidación.
- 9.47 Todas las ejecuciones de la APS deben estar completamente documentadas e incluir un balance de las unidades procesadas (por ejemplo, unidades llenadas, incubadas y no incubadas). Se debe incluir en la documentación una justificación de las unidades llenadas y no incubadas. Se deben registrar todas las intervenciones llevadas a cabo durante la APS, incluida la hora de inicio y de finalización de cada intervención y la persona involucrada. Se deben registrar en el protocolo de producción del lote de la APS, todos los datos de la monitorización microbiana, así como otros datos de las pruebas realizadas.
- 9.48 Una ejecución de la APS se debe abortar sólo en circunstancias en las que, en los procedimientos escritos, se requiera una actuación idéntica en el caso de que se tratara de los lotes comerciales. En tales casos, se debe documentar una investigación.
- 9.49 Un proceso aséptico debe estar sujeto a una repetición de la validación inicial cuando:
- i. El proceso aséptico específico no ha estado en funcionamiento durante un período de tiempo prolongado.
 - ii. Existe un cambio en el proceso, los equipos, los procedimientos o el entorno que tiene el potencial de afectar el proceso aséptico, o una adición de nuevos envases de producto o combinaciones de envase-cierre.

10 Control de Calidad (QC)

- 10.1 Debe haber personal disponible con la formación y experiencia apropiadas en microbiología, garantía de la esterilidad y conocimiento de los procesos para respaldar el diseño de las actividades de fabricación, el régimen de la monitorización ambiental y cualquier investigación que evalúe el impacto de incidentes relacionados microbiológicamente con la seguridad del producto estéril.
- 10.2 Las especificaciones de las materias primas, los componentes y los productos deben incluir los requisitos relativos a los límites microbianos, de partículas y de endotoxinas/pirógenos, cuando la necesidad de incluirlos se haya indicado en la monitorización y/o en la CCS.
- 10.3 El ensayo de carga biológica se debe realizar en cada lote, tanto en los productos llenados asépticamente como en los productos esterilizados terminalmente, y los resultados tenidos en cuenta como parte de la revisión final de lote. Deben existir límites definidos de la carga biológica inmediatamente antes del filtro de grado esterilizante final o del proceso de esterilización terminal, que estén relacionados con la eficiencia del método que vaya a utilizarse. Las muestras se deben tomar de forma que sean representativas del peor de los casos (por ejemplo, al final del tiempo de espera). Cuando se establezcan parámetros de sobreesterilización (*overkill*) para los productos sometidos a esterilización terminal, la carga biológica se debe controlar a intervalos programados adecuados.
- 10.4 En el caso de los productos autorizados para su liberación paramétrica, con el fin de respaldar la misma, se debe desarrollar un programa de control de la carga biológica, preesterilización, del producto envasado, antes del inicio del ciclo de esterilización, y se debe realizar el ensayo de carga biológica en cada lote. Las ubicaciones de muestreo de las unidades llenadas, antes de la etapa de esterilización, deben basarse en el peor de los casos y deben ser representativas del lote. Se deben identificar los organismos hallados durante los ensayos de carga biológica y se debe determinar su impacto en la eficacia del proceso de esterilización. Cuando proceda, se debe controlar el nivel de endotoxinas/pirógenos.
- 10.5 El ensayo de esterilidad aplicado al producto terminado debe ser contemplado únicamente como la última de una serie de medidas de control críticas mediante las cuales se garantiza la esterilidad. No se puede utilizar para asegurar la esterilidad de un producto que no cumpla con sus parámetros de diseño, de procedimiento o de validación. El ensayo debe validarse para el producto de que se trate.

10.6 El ensayo de esterilidad debe realizarse en condiciones asépticas. Las muestras que se tomen para el ensayo de esterilidad deben ser representativas de la totalidad del lote, pero, en particular, se deben incluir muestras tomadas de las partes del lote que se considere comportan un mayor riesgo de contaminación, como, por ejemplo:

- i. En el caso de los productos que se hayan llenado asépticamente, las muestras deben incluir envases llenados al principio y al final del lote. Se debe considerar la toma, basada en el riesgo, de muestras adicionales, como, por ejemplo, muestras tomadas después de intervenciones críticas.
- ii. En los productos que se hayan esterilizado por calor en sus envases finales, las muestras que se tomen deben ser representativas de las ubicaciones que constituyan el peor de los casos (por ejemplo, la parte potencialmente más fría o la parte que se calienta con mayor lentitud de cada carga).
- iii. En los productos que hayan sido liofilizados, las muestras se tomarán de las diferentes cargas de la liofilización.

Nota: En el caso de que el proceso de fabricación dé lugar a sublotes (por ejemplo, en productos sometidos a esterilización terminal), se deben tomar muestras de esterilidad de cada sublote y se debe realizar un ensayo de esterilidad de cada sublote. Se debe considerar la realización de ensayos individuales de cada sublote también en el caso de otros controles de producto terminado.

10.7 En el caso de algunos productos, puede que no sea posible obtener un resultado del ensayo de esterilidad antes de su liberación debido a que el periodo de validez del producto es demasiado corto como para permitir que se complete un ensayo de esterilidad. En estos casos, se deben evaluar y documentar las consideraciones adicionales sobre el diseño del proceso y la monitorización adicional y/o los métodos de ensayo alternativos, necesarias para mitigar los riesgos identificados.

10.8 Cualquier proceso (por ejemplo, peróxido de hidrógeno vaporizado, ultravioleta), utilizado para descontaminar las superficies externas de las muestras de esterilidad antes del ensayo, no debe influir negativamente en la sensibilidad del método de ensayo o en la fiabilidad de la muestra.

10.9 Los medios utilizados para los ensayos del producto se deben someter a los ensayos de control de calidad, de acuerdo con la Farmacopea correspondiente antes de su uso. Los medios utilizados para la monitorización ambiental y la APS deben someterse a ensayos de promoción

de crecimiento antes de su uso, utilizando un grupo designado y científicamente justificado de microorganismos de referencia, y con la inclusión de microorganismos aislados localmente que sean adecuadamente representativos. Los ensayos de control de calidad de los medios deben ser realizados, normalmente, por el usuario final. Cualquier dependencia de los ensayos subcontratados o de los ensayos efectuados por los proveedores de medios debe estar justificada y, en este caso, se deben considerar las condiciones de transporte y distribución de forma exhaustiva.

10.10 Los datos de monitorización ambiental y los datos de tendencias de las áreas clasificadas generados se deben revisar como parte de la certificación/liberación del lote de producto. Se debe disponer de un procedimiento escrito, en el que se describan las acciones que se deben adoptar cuando los datos procedentes de la monitorización ambiental se encuentren fuera de tendencia o superen los límites establecidos. En el caso de los productos con un periodo de validez corto, es posible que no estén disponibles los datos ambientales obtenidos en el transcurso de la fabricación del lote; en estos casos, la conformidad debe incluir una revisión de los datos disponibles más recientes. Los fabricantes de estos productos deben considerar el uso de métodos alternativos/rápidos.

10.11 Cuando se utilicen métodos microbianos rápidos y automatizados en la producción habitual, estos métodos se deben validar para el (los) producto(s) o los procesos de que se trate.

Glosario (Según orden alfabético en español)

Agente esporicida (*Sporicidal agent*) – Un agente que destruye las esporas bacterianas y fúngicas, cuando se utiliza a una concentración suficiente durante un tiempo de contacto especificado. Se espera que destruya todos los microorganismos vegetativos.

Aislador (*Isolator*) – Un recinto capaz de ser objeto de una biodescontaminación de su interior que sea reproducible, con una zona de trabajo interna que cumpla las condiciones de Grado A y que proporcione un aislamiento continuo y sin excepciones, de su interior respecto al ambiente externo (p. ej., del aire de la sala limpia circundante y del personal). Existen dos tipos principales de aisladores:

- i. Los sistemas de aislador cerrado excluyen la contaminación externa del interior del aislador al lograr la transferencia de material a través de una conexión aséptica a unos equipos auxiliares, en lugar de utilizando aberturas al entorno circundante. Los sistemas cerrados permanecen sellados durante las operaciones.
- ii. Los sistemas de aislador abiertos están diseñados para permitir la entrada y/o la salida continua o semicontinua de materiales durante las operaciones mediante una o más aberturas. Las aberturas están diseñadas (p. ej., utilizando una sobrepresión continua) para excluir la entrada de contaminantes externos en el aislador.

Aislados locales (*Local isolates*) – Microorganismos adecuadamente representativos de la planta de producción que se recuperan con frecuencia a través de la monitorización ambiental dentro de las zonas/áreas clasificadas, especialmente, en las áreas de grados A y B, la monitorización del personal o los resultados positivos de los ensayos de esterilidad.

Área clasificada (*Classified area*) – Un área que contiene cierto número de salas limpias (véase la definición de sala limpia).

Área limpia (*Clean area*) – Un área con estándares definidos de limpieza de partículas y microbiológico que, normalmente, contiene una serie de salas limpias unidas.

Asepsia (*Asepsis*) – Un estado de control conseguido mediante la utilización de un área de trabajo aséptica y la realización de las actividades de una forma que se impida la contaminación microbiana del producto estéril expuesto.

Barrera (*Barrier*) – Una partición física que proporciona una protección al área de procesado aséptico (normalmente, de Grado A), al separarla del entorno circundante. Dichos sistemas utilizan con frecuencia, en parte o totalmente, las tecnologías de barrera, conocidas como RABS, o los aisladores.

Biodescontaminación (*Bio-decontamination*) – Un proceso que elimina la carga biológica viable mediante el uso de agentes químicos esporicidas.

Cabezal isocinético de muestreo (*Isokinetic sampling head*) – Un cabezal de muestreo diseñado de manera que se altere el aire lo menos posible para que entren en la boquilla las mismas partículas que habrían pasado por el área, si la boquilla no hubiera estado allí presente (es decir, una condición del muestreo en la cual la velocidad media del aire que alcanza la entrada de la sonda de muestreo es prácticamente la misma (± 20 por ciento) que la velocidad media del flujo de aire en dicha ubicación).

Cámara de transferencia (*Pass-through hatch*) – Sinónimo de esclusa (véase la definición de esclusa), pero, normalmente, de menor tamaño.

Carga biológica (Biocarga) (*Bioburden*) – El número total de microorganismos asociado con un elemento específico, como el personal, los entornos de producción (aire y superficies), los equipos, el acondicionamiento del producto, las materias primas (incluida el agua), los materiales en proceso, o los productos terminados.

Clasificación de salas limpias (*Cleanroom classification*) – Un método para evaluar el nivel de limpieza del aire, en comparación con una especificación para una sala limpia o un equipo de aire limpio, mediante la medición de la concentración de partículas totales.

Contaminación (*Contamination*) – Introducción no deseada de impurezas de origen microbiológico (cantidad y tipo de microorganismos, pirógenos), o de partículas extrañas, en o sobre una materia prima, producto intermedio, principio activo o medicamento durante la producción, muestreo, acondicionamiento o reacondicionamiento, almacenamiento o transporte con el potencial de influir adversamente en la calidad del producto.

Cualificación de salas limpias (*Cleanroom qualification*) – Un método de evaluación del grado de cumplimiento de una sala limpia o de un equipo de aire limpio, clasificados, con respecto a su uso previsto.

Cualificación de la vestimenta (*Gowning qualification*) – Un programa que establece, tanto inicialmente como periódicamente, la capacidad de un individuo para colocarse la vestimenta completa.

Descontaminación (Decontamination) – El proceso general de eliminación o reducción de cualquier contaminante (químico, desecho, residuo o microorganismos) de un área, objeto o persona. El método de descontaminación utilizado (p. ej., limpieza, desinfección, esterilización) debe seleccionarse y validarse para alcanzar un nivel de limpieza apropiado al uso previsto del artículo descontaminado. Véase también Biodescontaminación.

Desinfección (Disinfection) – El proceso por el cual se logra la reducción del número de microorganismos mediante la acción irreversible de un producto sobre su estructura o metabolismo, hasta un nivel considerado apropiado para un propósito definido.

Despirogenización (Depyrogenation) – Un proceso diseñado para eliminar o inactivar un material pirogénico (p.ej., endotoxinas) hasta una cantidad mínima especificada.

Dispositivo de conexión intrínsecamente estéril (Intrinsic sterile connection device) – Un dispositivo que reduce el riesgo de contaminación durante el proceso de conexión; éste puede ser mecánico o de sellado por fusión.

Endotoxina (Endotoxin) – Un producto pirogénico (es decir, lipopolisacárido) presente en la pared celular de las bacterias Gram negativas. Las endotoxinas pueden provocar reacciones que oscilan desde la fiebre hasta la muerte, en pacientes que reciban inyecciones.

Ensayo de integridad del filtro (Filter Integrity test) – Un ensayo para confirmar que un filtro (de producto, de gas o filtro de HVAC) conserva sus propiedades de retención y no ha sufrido daños durante su manipulación, su instalación o el procesamiento.

Esclusa (Airlock) – Un espacio cerrado con puertas enclavadas, construido para mantener el control de la presión del aire entre salas adyacentes (generalmente, con diferentes estándares de limpieza del aire). El propósito de una esclusa es impedir la entrada de contaminación de partículas y de microorganismos desde un área menos controlada.

Esterilización terminal (Terminal sterilisation) – La aplicación a un producto, en su envase final, de un agente esterilizante o de condiciones letales para alcanzar un nivel predeterminado de aseguramiento de la esterilidad (SAL) de 10^{-6} o mejor (p. ej., la probabilidad teórica de que haya un único microorganismo viable presente sobre o dentro de una unidad esterilizada es igual o inferior a 1×10^{-6} (una en un millón)).

Estrategia de control de la contaminación (CCS) (*Contamination Control Strategy (CCS)*) – Un conjunto planificado de controles de microorganismos, endotoxinas/pirógenos y partículas, derivado de la comprensión actual del producto y del proceso, que garantice el rendimiento del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con los materiales y componentes del principio activo, excipiente y medicamento, las condiciones de funcionamiento de la instalación y los equipos, los controles en proceso, las especificaciones del producto terminado, y los métodos y la frecuencia de la monitorización y control asociados.

Extraíbles (*Extractables*) – Entidades químicas que migran desde la superficie del equipo de proceso, la cual está expuesta a un solvente apropiado en condiciones extremas, hacia el producto o material que se esté procesando.

Fabricación por campaña (*Campaign manufacture*) – Fabricación de una serie de lotes del mismo producto secuencialmente, en un período de tiempo determinado, con un estricto cumplimiento de las medidas de control establecidas y validadas.

Filtro de grado esterilizante (*Sterilising grade filter*) – Un filtro que, cuando se haya validado apropiadamente, eliminará una carga definida de un microorganismo de desafío de un fluido o un gas, produciendo un efluente estéril. Normalmente, dichos filtros tienen un tamaño de poro igual o inferior a 0,22 μm .

Filtro HEPA (*HEPA filter*) – Filtro de aire de alta eficiencia frente a partículas especificado de acuerdo con una norma internacional pertinente.

Flujo de aire turbulento (*Turbulent airflow*) – Aire que no es unidireccional. En las salas limpias, el aire turbulento debe barrer la sala limpia a través de una dilución del flujo mixto y garantizar el mantenimiento de una calidad del aire aceptable.

Flujo de aire unidireccional (*Unidirectional airflow*) – Un flujo de aire que se mueve en una única dirección, de una manera consistente y uniforme, y a una velocidad suficiente, para barrer, de forma reproducible, las partículas del área de procesado o de ensayo crítica.

Formado-llenado-sellado (FFS) (*Form-Fill-Seal (FFS)*) – Un proceso de llenado automatizado, normalmente, utilizado para productos sometidos a una esterilización terminal, que construye el envase primario a partir de un rollo plano continuo de película de envasado, mientras que, simultáneamente, llena el envase formado con producto y sella los envases llenos en un proceso continuo. Los procesos FFS pueden utilizar un sistema de banda única (donde un solo rollo plano de película se envuelve alrededor de sí mismo para formar

una cavidad), o un sistema de banda dual (donde dos rollos planos de película se unen para formar una cavidad), a menudo con la ayuda de moldes al vacío o gases presurizados. La cavidad formada se llena, se sella y se corta en secciones. Las películas consisten, normalmente, en un material polimérico, una lámina recubierta de polímero u otro material adecuado.

Indicadores biológicos (BI) (*Biological Indicators (BI)*) – Una población de microorganismos inoculados en un medio adecuado (p. ej., solución, envase o cierre) y colocada dentro de un esterilizador o en ubicaciones de una carga o de una sala para determinar la eficacia de un ciclo de esterilización o desinfección de un proceso físico o químico. El microorganismo de desafío se selecciona y se valida, en función de su resistencia al proceso dado. El valor D del lote entrante, el recuento microbiológico y la pureza definen la calidad del BI.

Intervención correctiva (*Corrective intervention*) – Una intervención que se realiza para corregir o ajustar un proceso aséptico durante su ejecución. Puede que éstas no se produzcan con una frecuencia establecida en el proceso aséptico de rutina. Algunos ejemplos incluyen: la eliminación de atascos de componentes, la detención de fugas, el ajuste de sensores y el reemplazo de componentes de los equipos.

Intervención crítica (*Critical intervention*) – Una intervención (correctiva o inherente) en la zona crítica.

Intervenciones inherentes (*Inherent interventions*) – Una intervención que es una parte integral del proceso aséptico y que se requiere para la configuración, operación rutinaria y/o monitorización (p. ej., ensamblaje aséptico, reposición de envases, muestreo ambiental). Las intervenciones inherentes son requeridas mediante un procedimiento o una instrucción de trabajo para la ejecución del proceso aséptico.

Límite de acción (*Action limit*) – Una medición adecuada establecida (p. ej., límites microbianos o de partículas en el aire) que, cuando se exceda, debe desencadenar una investigación apropiada y una acción correctora basada en la investigación.

Limpieza (*Cleaning*) – Un proceso de eliminación de la contaminación, p. ej., residuos de producto o residuos de desinfectante.

Liofilización (*Lyophilization*) – Un proceso de secado físico-químico diseñado para eliminar disolventes, mediante una sublimación, tanto de sistemas acuosos como no acuosos, principalmente para conseguir la estabilidad del producto o del material. La liofilización es sinónimo del término, secado por congelación (*freeze-drying*).

Lixiviables (*Leachables*) – Entidades químicas que migran a los productos desde la superficie de contacto con el producto de los equipos del proceso o de los envases, en las condiciones normales de uso y/o almacenamiento.

Materia prima (*Raw material*) – Cualquier ingrediente destinado a ser utilizado en la fabricación de un producto estéril, incluidos los que puedan no aparecer en el medicamento final.

Nivel de alerta (*Alert level*) – Una medición adecuada establecida (p. ej., niveles microbianos o de partículas en el aire), que proporciona una alerta temprana sobre una posible desviación de las condiciones normales de funcionamiento y del estado validado, la cual no necesariamente justifica la adopción de acciones correctoras, pero que desencadena un escrutinio y un seguimiento apropiados para abordar el problema potencial. Los niveles de alerta se establecen en función de los datos de tendencias de rutina y de la cualificación, y se revisan periódicamente. El nivel de alerta se puede basar en una serie de parámetros que incluyen las tendencias adversas, las desviaciones individuales por encima de un límite establecido y los incidentes repetidos.

Operario (*Operator*) – Cualquier persona que participe en la operación de procesado, incluidos el montaje de la línea, el llenado, el mantenimiento, u otro personal asociado con las actividades de fabricación.

Paciente (*Patient*) – Humano o animal, incluidos los participantes en un ensayo clínico.

Parisón (*Parison*) – El «tubo» de polímero extruido por la máquina BFS, a partir del cual se forman los envases.

Peor caso (*Worst case*) – Un conjunto de condiciones, que abarcan los límites de procesado y las circunstancias, incluidas las que se encuentran dentro de los procedimientos normalizados de trabajo, que representan la máxima probabilidad de fallo del proceso o del producto (en comparación con las condiciones ideales). Dichas condiciones tienen el mayor potencial, pero no necesariamente siempre, de ocasionar un fallo del producto o del proceso.

Pirógeno (*Pyrogen*) – Una sustancia que induce una reacción febril en pacientes que reciben inyecciones.

Preparación/procesado aséptico (*Aseptic preparation / processing*) – La manipulación de productos, envases y/o dispositivos estériles en un entorno controlado, en el que el suministro de aire, los materiales y el personal están regulados para prevenir la contaminación microbiana, de endotoxinas/pirógenos y de partículas.

Primer aire (*First air*) – Se refiere al aire filtrado que no se ha visto interrumpido antes de entrar en contacto con el producto expuesto y con las superficies de contacto con el producto, con el potencial de añadir contaminación al aire antes de que éste alcance la zona crítica.

Procesado aséptico manual (*Manual aseptic processing*) – Un proceso aséptico, en el que el operario fórmula, llena, coloca y/o sella manualmente un envase abierto con un producto estéril.

Producto estéril (*Sterile product*) – A los efectos de la presente guía, producto estéril se refiere a uno o más de los elementos esterilizados, que se han expuesto a unas condiciones asépticas, y que, en última instancia, forman parte de la sustancia activa estéril o del producto estéril final. Estos elementos incluyen los envases, cierres y componentes del medicamento terminado. O bien, un producto que se ha esterilizado mediante un proceso de esterilización terminal.

Prueba de retención bacteriana (*Bacterial retention testing*) – Esta prueba se realiza para validar que un filtro pueda eliminar bacterias de un gas o un líquido. La prueba se suele realizar utilizando un organismo estándar, como *Brevundimonas diminuta*, a una concentración mínima de 10^7 unidades formadoras de colonia/cm².

Retirada de servicio (*Decommission*) – Cuando un proceso, equipo o sala limpia se clausuran y no se van a utilizar nuevamente.

Sala limpia (*Cleanroom*) – Una sala diseñada, mantenida y controlada para prevenir la contaminación de partículas y microbiana de medicamentos. A dicha sala se le asigna un nivel de limpieza del aire apropiado, el cual se cumple de forma reproducible.

Simulación de proceso aséptico (APS) (*Aseptic Process Simulation (APS)*) – Una simulación de todo el proceso de fabricación aséptica, con el fin de verificar la capacidad del proceso para garantizar la esterilidad del producto. Incluye todas las operaciones asépticas asociadas con la fabricación rutinaria, p. ej., los procesos de montaje de equipos, formulación, llenado, liofilización y sellado, según sea necesario.

Sistema cerrado (*Closed system*) – Un sistema en el cual el producto no está expuesto al ambiente circundante. Por ejemplo, esto se puede conseguir mediante la utilización de contenedores de productos a granel (como tanques o bolsas), que se conectan entre sí por conducciones o tubos formando un sistema, y que, cuando se emplea para productos estériles, el sistema completo se esteriliza tras realizar las conexiones. Algunos ejemplos de estos sistemas pueden ser, entre otros, los sistemas reutilizables a gran escala, como los

observados en la fabricación de principios activos, o los sistemas desechables de bolsas y conexiones múltiples, como los observados en la fabricación de productos biológicos. Los sistemas cerrados no se abren hasta la conclusión de una operación. El uso del término «sistema cerrado», en el presente anexo, no se refiere a sistemas como los RABS o los sistemas aisladores.

Sistema de agua (*Water system*) – Un sistema para producir, almacenar y distribuir agua, que, generalmente, cumple con un grado de Farmacopea específico (p. ej., agua purificada y agua para inyección (WFI)).

Sistema de barrera de acceso restringido (RABS) (*Restricted Access Barrier System (RABS)*) – Sistema que proporciona un ambiente cerrado, pero no completamente sellado, que cumple con las condiciones definidas de calidad del aire (para el grado A de procesado aséptico) y que utiliza un recinto de pared rígida y guantes integrados para separar su interior del entorno de la sala limpia circundante. Las superficies interiores del RABS se desinfectan y descontaminan con un agente esporicida. Los operarios usan guantes, medios trajes, sistemas de transferencia rápida (RTPs) y otros puertos de transferencia integrados para llevar a cabo manipulaciones o transportar materiales al interior del RABS. Dependiendo del diseño, las puertas rara vez se abren, y sólo lo hacen en condiciones estrictamente predefinidas.

Sistema/Puerto rápido de transferencia (RTP) (*Rapid Transfer System/Port (RTP)*) – Un sistema utilizado para la transferencia de artículos a los RABS o a los aisladores que minimiza el riesgo para la zona crítica. Un ejemplo puede ser un contenedor de transferencia rápida con un puerto alfa/beta.

Sistemas de un solo uso (SUS) (*Single Use Systems (SUS)*) – Sistemas en los que los componentes en contacto con el producto sólo se utilizan una vez para reemplazar equipos reutilizables, como líneas de transferencia de acero inoxidable o contenedores de granel. Los SUS incluidos en este documento son los que se utilizan en los procesos de fabricación de productos estériles y están compuestos, generalmente, por componentes desechables como bolsas, filtros, tubos, conectores, botellas de almacenamiento y sensores.

Sobreesterilización (*overkill*) (*Overkill sterilisation*) – Un proceso que es suficiente para proporcionar, al menos, una reducción de $12 \log_{10}$ de microorganismos con un valor D mínimo de 1 minuto.

Soplado-Llenado-Sellado (BFS) (*Blow-Fill-Seal (BFS)*) – Una tecnología, en la que los envases se forman a partir de un granulado termoplástico, se llenan con producto, y, posteriormente, se sellan en una operación continua, integrada y automatizada. Los dos tipos más comunes de máquinas de BFS son el tipo lanzadera (con corte de parisón) y el tipo rotativo (parisón cerrado).

Suministro de aire de Grado A (Grade A air supply) – Aire que se pasa a través de un filtro, cualificado como capaz de producir aire de calidad de grado A, en cuanto a partículas totales, pero donde no existe el requisito de realizar una monitorización continua de partículas totales o de cumplir con los límites de monitorización de viables en grado A. Se utiliza, específicamente, para la protección de viales completamente taponados, en los que la cápsula aún no se ha sellado.

Superficies críticas (Critical surfaces) – Superficies que pueden entrar directamente en contacto con, o afectan directamente a, un producto estéril o sus envases o cierres. Las superficies críticas se esterilizan antes del inicio de la operación de fabricación, y se mantiene la esterilidad de las mismas durante todo el procesado.

Tiempo de equilibrio (Equilibration time) – Período que transcurre entre la consecución de la temperatura de esterilización en el punto de medición de referencia y la consecución de la temperatura de esterilización en todos los puntos dentro de la carga.

Tramo muerto (Dead leg) – Longitud de una tubería sin circulación (en la que los fluidos pueden permanecer estáticos), la cual es superior a tres diámetros internos de la tubería.

Tratamiento térmico terminal de procesado postaséptico (Post-aseptic processing terminal heat treatment) – Un proceso térmico húmedo terminal empleado después del procesado aséptico, que se ha demostrado que proporciona un nivel de aseguramiento de la esterilidad (SAL) $\leq 10^{-6}$, pero en el que no se cumplen los requisitos de esterilización por vapor (por ejemplo, $F_0 \geq 8$ minutos). Esto también puede ser beneficioso en la destrucción de virus que no se puedan eliminar a través de la filtración.

Unidad de flujo de aire unidireccional (UDAF) (Unidirectional Airflow (UDAF) unit) – Una cabina provista con un flujo de aire unidireccional filtrado (previamente denominada como unidad de flujo de aire laminar o LAF).

Unidad Formadora de Colonia (UFC) (Colony Forming Unit (CFU)) – Un término microbiológico, que describe una colonia individual detectable que se origina a partir de uno o más microorganismos. Las unidades formadoras de colonia se expresan, típicamente, como UFC por ml, en las muestras líquidas, como UFC por m³, en las muestras de aire, y como UFC por muestra, en las muestras obtenidas sobre un medio sólido, tales como las placas de sedimentación o de contacto.



Valor D (*D-value*) – El valor de un parámetro de esterilización (duración o dosis absorbida) requerido para reducir el número de organismos viables al 10 por ciento del número original.

Valor Z (*Z-value*) – La diferencia de temperatura que da lugar a un cambio de 10 veces en el valor D de los indicadores biológicos.

Zona crítica (*Critical zone*) – Un espacio dentro del área de procesado aséptico, en el cual el producto y las superficies críticas están expuestos al ambiente.