

2025/2091

27.10.2025

REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) 2025/2091 DE LA COMISIÓN

de 17 de octubre de 2025

por el que se establecen buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios de conformidad con el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE ⁽¹⁾, y en particular su artículo 93, apartado 2,

Considerando lo siguiente:

- (1) De conformidad con el Reglamento (UE) 2019/6, los titulares de una autorización de fabricación («fabricantes») deben observar buenas prácticas de fabricación. Se requiere el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación para la fabricación de medicamentos veterinarios en la Unión, incluida la fabricación de medicamentos veterinarios destinados a la exportación, así como para la importación de medicamentos veterinarios en la Unión.
- (2) La Comisión debe adoptar buenas prácticas de fabricación de los medicamentos veterinarios aplicables en la Unión. Las buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios aplicables en la Unión deben seguir ajustándose a las normas internacionales pertinentes.
- (3) La fabricación de determinados tipos de medicamentos veterinarios merece una consideración específica. En la fabricación de medicamentos veterinarios estériles y en la fabricación aséptica deben aplicarse requisitos adicionales. Un ensayo de esterilidad del producto final tiene una capacidad limitada para detectar la contaminación. En cambio, los datos obtenidos de los controles durante el proceso y mediante el seguimiento de los parámetros de esterilización pertinentes pueden proporcionar información más precisa y relevante para apoyar la garantía de esterilidad del producto. Por consiguiente, no debe ser posible basarse únicamente en ensayos finales para demostrar la esterilidad.
- (4) También deben aplicarse requisitos adicionales en la fabricación de medicamentos veterinarios biológicos e inmunológicos, entre ellos medidas para proteger a los trabajadores y al medio ambiente, así como requisitos específicos de calidad y trazabilidad en relación con el uso de materiales de origen biológico. En los casos en que exista un proceso continuo, desde el origen o el aislamiento del principio activo a partir de una fuente biológica hasta la fabricación del producto acabado (por ejemplo, medicamentos veterinarios que consistan en células, vacunas a base de virus o fagos), no deben aplicarse los requisitos de las buenas prácticas de fabricación de los principios activos; en su lugar, deben aplicarse los requisitos establecidos en el presente Reglamento a todo el proceso de fabricación. No obstante, el presente Reglamento no debe aplicarse a la fabricación de medicamentos veterinarios inmunológicos inactivados que se fabriquen a partir de patógenos y antígenos obtenidos de uno o varios animales de una unidad epidemiológica y utilizados para el tratamiento de dicho animal o animales en esa misma unidad epidemiológica o para el tratamiento de uno o varios animales en otra unidad respecto de la cual se haya confirmado la existencia de una relación epidemiológica.
- (5) La fabricación de medicamentos veterinarios a base de plantas, de medicamentos veterinarios destinados a ser incorporados en piensos medicamentosos, de medicamentos veterinarios ectoparasitarios para aplicación externa y de líquidos, cremas y pomadas, así como de gases medicinales y medicamentos veterinarios en forma de aerosoles en inhaladores dosificadores presurizados, requiere una atención específica. Por lo tanto, es necesario establecer determinados ajustes de los requisitos relativos a las buenas prácticas de fabricación o, en su caso, requisitos adicionales para tales productos.

⁽¹⁾ DO L 4 de 7.1.2019, p. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) La fabricación de medicamentos veterinarios homeopáticos sujetos a un procedimiento de registro de conformidad con el artículo 86, apartado 1, del Reglamento (UE) 2019/6 debe cumplir buenas prácticas de fabricación. Los requisitos establecidos en el presente Reglamento deben aplicarse adaptados al hecho de que tales productos no disponen de una autorización de comercialización. Por consiguiente, las referencias a los términos de la autorización de comercialización deben entenderse, en el caso de estos productos, como referencias a los términos del registro.
- (7) De conformidad con el Reglamento (UE) 2019/6, los certificados de buenas prácticas de fabricación deben expedirse cuando se demuestre el cumplimiento de los requisitos establecidos en el presente Reglamento. Para evitar toda restricción al desarrollo de nuevos conceptos o nuevas tecnologías, los fabricantes solo deben poder aplicar enfoques alternativos a los establecidos en el presente Reglamento si pueden demostrar que el enfoque alternativo es capaz de alcanzar los mismos objetivos y que se garantiza la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario, así como su conformidad con los términos de la autorización de comercialización.
- (8) Las buenas prácticas de fabricación deben aplicarse a lo largo de todo el ciclo de vida del medicamento veterinario, incluida la transferencia de tecnología, y hasta el cese de la producción.
- (9) Para que el fabricante pueda cumplir las buenas prácticas de fabricación, es necesaria la cooperación entre este y el titular de la autorización de comercialización. Cuando el fabricante y el titular de la autorización de comercialización sean entidades jurídicas diferentes, las obligaciones recíprocas del fabricante y el titular de la autorización de comercialización deben especificarse en un acuerdo técnico entre ellos.
- (10) Los fabricantes deben garantizar que los productos son aptos para el uso previsto, cumplen los requisitos de la autorización de comercialización y no suponen riesgos para los animales tratados ni para el usuario debido a una calidad inadecuada. Para alcanzar este objetivo, los fabricantes deben aplicar un sistema global de calidad farmacéutica.
- (11) Mediante revisiones de la calidad de los productos, los fabricantes deben verificar la coherencia de los procesos existentes, la idoneidad de las especificaciones actuales, detectar tendencias y señalar las mejoras de los productos y los procesos. Cuando proceda, el resultado de dichas revisiones debe conducir a la aplicación de medidas correctoras o preventivas. También deben realizarse autoinspecciones periódicas para verificar la eficacia del sistema de calidad farmacéutica.
- (12) A fin de garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios, los fabricantes deben contar con una cantidad adecuada de personal competente con responsabilidades claras. El personal debe recibir formación inicial y continua pertinente para las tareas asignadas.
- (13) A fin de garantizar la calidad, los fabricantes deben disponer de instalaciones y equipos adecuados para la fabricación y el control de los medicamentos veterinarios, así como de instalaciones adecuadas para el almacenamiento de materiales y productos. Estos equipos e instalaciones deben mantenerse adecuadamente. La cualificación y la validación de las instalaciones y los equipos, incluidas las infraestructuras de servicios y los sistemas utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios, deben establecerse como requisito básico de las buenas prácticas de fabricación.
- (14) A fin de garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios, los fabricantes deben velar por que se mantengan en todo momento normas de higiene adecuadas durante el proceso de fabricación.
- (15) Debe establecerse un sistema de documentación integral como componente clave del sistema de calidad farmacéutica. El sistema de documentación debe garantizar que se disponen las instrucciones y especificaciones adecuadas, incluidos los controles y los procedimientos de seguimiento pertinentes, con el fin de asegurar la calidad de los medicamentos veterinarios y el cumplimiento de los términos de la autorización de comercialización. Además, el sistema de documentación debe garantizar que todas las actividades que, directa o indirectamente, puedan afectar a la calidad de los medicamentos veterinarios estén debidamente registradas y que la integridad de los datos se mantenga a lo largo del período de conservación pertinente.
- (16) Mediante la validación del proceso, los fabricantes deben velar por que los aspectos críticos del proceso de fabricación estén debidamente controlados y que se garantice una producción uniforme de conformidad con los requisitos de calidad establecidos en la autorización de comercialización.

- (17) Deben establecerse requisitos relativos a la manipulación de materiales y productos, la cualificación de los proveedores, la prevención de la contaminación cruzada y las operaciones de envasado.
- (18) Deben aplicarse procedimientos de control de calidad para garantizar que los materiales no se liberen para su uso y que los productos no se liberen para el suministro hasta que se haya verificado su calidad. Como tal, el control de calidad debe abarcar el muestreo, las especificaciones y los ensayos, así como las medidas organizativas, la documentación y los procedimientos de liberación.
- (19) Un muestreo correcto es esencial para garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios. Las muestras de referencia y las muestras para conservación deben guardarse como registro del lote del producto acabado o de los lotes de los materiales utilizados en la fabricación del medicamento veterinario y para su evaluación en caso de que se realicen investigaciones en materia de calidad.
- (20) A fin de garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios y el cumplimiento de los términos de la autorización de comercialización, los fabricantes deben realizar ensayos relativos a la liberación de lotes y controles durante el proceso. También debe aplicarse un programa de estabilidad permanente.
- (21) Los ensayos en tiempo real y los ensayos de liberación paramétrica deben ser aceptables en determinadas condiciones.
- (22) Debe detallarse el proceso de certificación por parte de la persona cualificada y la liberación de lotes. En el caso de los medicamentos veterinarios fabricados fuera de la Unión, el proceso de certificación debe considerarse la última fase del proceso de fabricación anterior a la introducción efectiva en el mercado.
- (23) A fin de garantizar que el uso de sistemas informatizados no aumente los riesgos para la calidad de los medicamentos veterinarios, deben establecerse determinados requisitos para el uso de tales sistemas.
- (24) A fin de garantizar que la externalización de actividades relacionadas con la fabricación y el control de medicamentos veterinarios no aumente los riesgos para la calidad del producto, deben establecerse determinados requisitos. En particular, la externalización debe hacerse por escrito y debe establecerse una delimitación clara de las responsabilidades de cada parte.
- (25) A fin de garantizar que los problemas de calidad se detecten y resuelvan rápidamente, los fabricantes deben establecer un sistema para registrar e investigar las sospechas de defectos de calidad y las reclamaciones relacionadas con la calidad. Además, deben establecerse procedimientos para tratar las recuperaciones.
- (26) Deben establecerse requisitos específicos para el uso de radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos veterinarios.
- (27) Si bien los requisitos sobre buenas prácticas de fabricación establecidos en el presente Reglamento siguen ajustándose a los requisitos aplicables en virtud de la Directiva 2001/82/CE del Parlamento europeo y del Consejo ⁽²⁾, debe darse tiempo a las autoridades competentes y a las partes interesadas para que conozcan las disposiciones del presente Reglamento. Por consiguiente, debe aplazarse su aplicación.
- (28) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité Permanente de Medicamentos Veterinarios.

⁽²⁾ Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios (DO L 311 de 28.11.2001, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

CAPÍTULO I

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 1

Objeto y ámbito de aplicación

1. El presente Reglamento establece los requisitos relativos a las buenas prácticas de fabricación de los medicamentos veterinarios.
2. La fabricación de medicamentos veterinarios estériles y la fabricación aséptica deberán cumplir los requisitos adicionales establecidos en el anexo I.
3. La fabricación de medicamentos veterinarios biológicos e inmunológicos deberá cumplir los requisitos adicionales establecidos en el anexo II. No obstante, el presente Reglamento no será aplicable a los medicamentos veterinarios inmunológicos inactivados que se fabriquen a partir de patógenos y antígenos obtenidos de uno o varios animales de una unidad epidemiológica y se utilicen para el tratamiento de dicho animal o animales en esa misma unidad epidemiológica o para el tratamiento de uno o varios animales en otra unidad respecto de la cual se haya confirmado la existencia de una relación epidemiológica.
4. En el anexo III se disponen requisitos adicionales y adaptaciones específicas de los requisitos establecidos en el presente Reglamento para los siguientes medicamentos veterinarios:
 - a) los medicamentos veterinarios a base de plantas;
 - b) los medicamentos veterinarios destinados a ser incorporados a piensos medicamentosos;
 - c) los medicamentos veterinarios ectoparasitarios para aplicación externa;
 - d) los líquidos, las cremas y las pomadas;
 - e) los gases medicinales;
 - f) los aerosoles en inhaladores dosificadores presurizados.
5. Si bien el cumplimiento de los requisitos establecidos en el presente Reglamento demuestra el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios, podrán aplicarse enfoques alternativos a los requisitos establecidos en el presente Reglamento cuando esté debidamente justificado que el enfoque alternativo es capaz de alcanzar los mismos objetivos y que se garantizan la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario de que se trate y el cumplimiento de los términos de la autorización de comercialización.

Artículo 2

Definiciones

A los efectos del presente Reglamento, se entenderá por:

- 1) «sistema de calidad farmacéutica»: el conjunto de medidas aplicadas como parte del proceso de fabricación para garantizar que los medicamentos tengan la calidad exigida para el uso al que están destinados;
- 2) «gestión de riesgos para la calidad»: el proceso sistemático, aplicado tanto de forma proactiva como retrospectiva, para la evaluación, el control, la comunicación y la revisión de los riesgos para la calidad de un medicamento veterinario durante toda la vida útil de ese medicamento;
- 3) «centro de fabricación»: el centro donde se realiza alguna de las actividades para las que se requiere una autorización de fabricación de conformidad con el artículo 88, apartado 1, del Reglamento (UE) 2019/6;

- 4) «lote»: una cantidad definida de materiales o productos que se someten a los mismos procesos, de modo que cabe esperar que sean homogéneos; a efectos de control del producto acabado, se entenderá por lote de un medicamento veterinario el conjunto de unidades de una forma farmacéutica que provengan de una misma masa inicial de materiales y hayan sido sometidas a una sola serie de operaciones de fabricación o a una sola operación de esterilización o, en el caso de un proceso de producción continua, el conjunto de unidades fabricadas en un lapso de tiempo determinado; en caso de fabricación continua, un lote corresponde a una fracción definida de la producción, caracterizada por su homogeneidad prevista;
- 5) «producto a granel»: todo producto que haya completado todas las fases de transformación hasta el envasado final, sin incluir dicho envasado final;
- 6) «producto intermedio»: el material parcialmente procesado que debe someterse a fases de fabricación adicionales antes de convertirse en un producto a granel;
- 7) «producto acabado»: un medicamento veterinario que ha sido sometido a todas las fases de producción, incluido el envasado en su recipiente final;
- 8) «envasado»: todas las operaciones, incluidos el llenado (excepto el llenado estéril) y el etiquetado, a las que debe someterse un producto a granel para convertirse en producto acabado;
- 9) «material de envasado»: cualquier material empleado en el envasado de un medicamento veterinario, con exclusión de cualquier embalaje exterior utilizado para el transporte o el envío; el material de envasado puede referirse al acondicionamiento primario o al embalaje exterior;
- 10) «controles durante el proceso»: las comprobaciones realizadas durante la producción con el fin de supervisar y, en caso necesario, adaptar el proceso para garantizar que el producto se ajusta a las especificaciones requeridas; la vigilancia ambiental y los controles de los equipos forman parte de los controles durante el proceso;
- 11) «cualificación»: el proceso de demostrar que las entidades, las instalaciones, los equipos, las infraestructuras de servicios, los sistemas o los materiales son adecuados para la tarea prevista y pueden producir los resultados esperados;
- 12) «validación»: el proceso por el que se demuestra que un método o proceso es adecuado para el uso previsto;
- 13) «muestra de referencia»: una muestra de un lote de materiales utilizados en la fabricación de un medicamento veterinario o de un producto acabado que se almacena para ser analizada en caso de necesidad durante la vida útil del lote de que se trate;
- 14) «muestra para conservación»: una muestra de una unidad totalmente envasada de un lote de producto acabado que se almacena con fines de identificación;
- 15) «reprocesamiento»: el tratamiento de la totalidad o de parte de un lote de producto de una calidad inaceptable desde una fase determinada de producción, de modo que su calidad pueda resultar aceptable mediante una o varias operaciones adicionales;
- 16) «zona»: un espacio; un conjunto específico de salas dentro de un edificio asociadas a la fabricación de uno o más productos que cuentan con una unidad común de tratamiento del aire se considera una única zona;
- 17) «zona limpia»: una zona diseñada, mantenida y controlada para evitar la contaminación microbiológica y por partículas;
- 18) «zona confinada»: una zona diseñada (incluidos el tratamiento y la filtración del aire), mantenida y controlada para evitar la contaminación del entorno exterior por agentes biológicos o de otro tipo;
- 19) «zona separada»: una zona dentro de un centro de fabricación que cuenta con un almacenamiento separado y un centro de producción independiente con HVAC propio (calefacción, ventilación y aire acondicionado), equipos específicos reservados exclusivamente para la producción de un tipo de producto con un perfil de riesgo específico y restricciones a la circulación de personal y equipos;

- 20) «esclusa»: un espacio cerrado con puertas con enclavamiento, construido para mantener el control de la presión del aire entre salas contiguas (generalmente con diferentes grados de limpieza del aire); la finalidad de una esclusa es evitar la entrada de partículas y la contaminación por microorganismos procedentes de una zona menos controlada; un pasamateriales es lo mismo que una esclusa, pero suele ser de menor tamaño;
- 21) «sistema cerrado»: un sistema diseñado y utilizado para evitar la exposición del producto o material al ambiente de la sala; los materiales pueden introducirse en un sistema cerrado, pero la entrada debe hacerse de forma que se evite la exposición del producto al ambiente de la sala (por ejemplo, mediante conectores estériles o sistemas de fusión); puede ser necesario abrir un sistema cerrado (por ejemplo, para instalar un filtro o hacer una conexión), pero se le devuelve al estado cerrado a través de una fase de desinfección o esterilización antes de proceder a utilizarlo;
- 22) «contaminación cruzada»: la contaminación de un material o producto con otro material o producto;
- 23) «aislador»: un recinto que puede ser objeto de biodescontaminación interior reproducible, con una zona de trabajo interior que cumple las condiciones de grado A y que proporciona un aislamiento riguroso y continuo de su interior respecto del entorno exterior (por ejemplo, el aire y el personal de la sala limpia circundantes); hay dos tipos principales de aisladores:
- a) sistemas aisladores cerrados, que excluyen la contaminación externa del interior del aislador mediante transferencia de material a través de la conexión aséptica a equipos auxiliares, en lugar de utilizar aberturas al entorno circundante; los sistemas cerrados permanecen sellados a lo largo de las operaciones;
 - b) sistemas aisladores abiertos, diseñados para permitir la entrada o salida continua o semicontinua de materiales durante las operaciones a través de una o varias aberturas; las aberturas se diseñan (por ejemplo, utilizando sobrepresión continua) para excluir la entrada de contaminantes externos en el aislador;
- 24) «fabricación por campañas»: la fabricación secuencial de una serie de lotes del mismo producto en un período de tiempo determinado, seguida de una estricta observancia de medidas de control preestablecidas antes de pasar a otro producto; es posible utilizar el mismo equipo para productos distintos en la fabricación por campañas, siempre que se apliquen las medidas de control adecuadas;
- 25) «procesamiento aséptico / fabricación aséptica»: las actividades de procesamiento o fabricación realizadas en condiciones que eviten la contaminación;
- 26) «cuarentena»: el aislamiento, físico o por otros medios eficaces, de materiales, productos intermedios, a granel o acabados a la espera de una decisión sobre su liberación o su rechazo;
- 27) «conciliación»: la comparación, teniendo debidamente en cuenta la variación normal, entre la cantidad de producto obtenido o materiales utilizados teóricamente y el producto obtenido o los materiales utilizados realmente;
- 28) «estudio de extremos»: un enfoque por el que solo se someten a ensayo o se validan los extremos de determinados factores predeterminados; el diseño supone que la validación de cualquier nivel intermedio está cubierta por los ensayos o la validación de los extremos;
- 29) «enfoque matricial»: un enfoque en el que un subconjunto del número total de muestras posibles para todas las combinaciones de factores se somete a ensayo en un momento determinado y otro subconjunto de muestras para todas las combinaciones de factores se somete a ensayo en un momento posterior; se supone que los resultados de cada subconjunto de muestras son representativos de todas las muestras en un momento dado;
- 30) «firmado»: el registro de la persona que realizó una determinada acción o revisión; este registro puede ser en forma de iniciales, firma completa manuscrita, sello personal o firma electrónica avanzada como se define en el artículo 3, punto 11, del Reglamento (UE) n.º 910/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾.

⁽³⁾ Reglamento (UE) n.º 910/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de julio de 2014, relativo a la identificación electrónica y los servicios de confianza para las transacciones electrónicas en el mercado interior y por el que se deroga la Directiva 1999/93/CE (DO L 257 de 28.8.2014, p. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

Artículo 3

Función del titular de la autorización de comercialización en relación con las buenas prácticas de fabricación

1. El titular de la autorización de comercialización velará por que las especificaciones e instrucciones enviadas al fabricante se ajusten a los términos de la autorización de comercialización. Los cambios en las especificaciones o instrucciones necesarios para ajustarse a una modificación de los términos de la autorización de comercialización se notificarán inmediatamente al fabricante.
2. El titular de la autorización de comercialización comunicará rápidamente al fabricante cualquier información que sea pertinente para el proceso de fabricación, así como cualquier información pertinente que pueda afectar a la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento veterinario. A su vez, el fabricante informará al titular de la autorización de comercialización de cualquier información recopilada en el contexto de las actividades de fabricación y que sea pertinente para la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento veterinario.
3. Cuando el titular de la autorización de comercialización sea una entidad distinta del fabricante, evaluará los resultados de la revisión de la calidad de los productos a que se refiere el artículo 6 y evaluará si debe aplicarse alguna medida adecuada.
4. Las obligaciones del titular de la autorización de comercialización y del fabricante, así como las obligaciones recíprocas, se definirán por escrito.

CAPÍTULO II

SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICA

Artículo 4

Aplicación de un sistema de calidad farmacéutica

1. Los fabricantes dispondrán de un sistema global de calidad farmacéutica diseñado para garantizar la calidad de los medicamentos veterinarios.
2. El cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y de los términos de la autorización de comercialización será una parte esencial del sistema de calidad farmacéutica.

Artículo 5

Requisitos del sistema de calidad farmacéutica

1. El diseño del sistema de calidad farmacéutica se basará en los siguientes principios de gestión de riesgos:
 - a) la evaluación de los riesgos para la calidad se basa en los conocimientos científicos, la experiencia en el proceso y, en última instancia, los vínculos con la protección del usuario y la seguridad de los animales tratados;
 - b) el nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos para la calidad es proporcional al nivel de riesgo.
2. Aunque algunos aspectos pueden afectar a toda la empresa, el sistema de calidad farmacéutica debe desarrollarse y aplicarse a nivel del centro.
3. El tamaño de la empresa y la complejidad de las actividades pertinentes se tendrán en cuenta a la hora de desarrollar un sistema de calidad farmacéutica o de modificar uno existente. La alta dirección tendrá la responsabilidad última de garantizar la eficacia del sistema de calidad farmacéutica y, a tal fin, velará por que se asignen los recursos adecuados.
4. El sistema de calidad farmacéutica estará debidamente documentado y se controlará su eficacia.

5. El sistema de calidad farmacéutica garantizará que:
- a) existe una cantidad adecuada de personal con las cualificaciones necesarias y la formación adecuada, y existe una clara asignación de responsabilidades, incluidas las responsabilidades de dirección;
 - b) las instalaciones y los equipos son adecuados para el uso previsto y disponen de un mantenimiento adecuado;
 - c) existe un sistema de documentación adecuado que garantiza que se establecen las especificaciones adecuadas para los materiales utilizados en la fabricación del medicamento veterinario, el producto intermedio, el producto a granel y el producto acabado, que los procedimientos de producción y control de calidad están claramente definidos y que se llevan los registros adecuados;
 - d) se establecen disposiciones para la selección y el seguimiento de los proveedores;
 - e) el proceso de fabricación se revisa sistemáticamente para garantizar que es capaz de entregar de manera uniforme un producto de la calidad requerida de conformidad con las especificaciones pertinentes y los términos de la autorización de comercialización;
 - f) se llevan a cabo controles adecuados de los productos intermedios y cualesquiera otros controles y validaciones durante el proceso;
 - g) los medicamentos veterinarios no se venden ni se suministran antes de que una persona cualificada haya certificado que cada lote de producción ha sido producido y controlado de conformidad con los requisitos de la autorización de comercialización y con las buenas prácticas de fabricación;
 - h) los resultados del seguimiento de productos y procesos se tienen en cuenta en el contexto de la liberación de lotes y en la investigación de desviaciones;
 - i) se detectan lo antes posible defectos de calidad, desviaciones y otros problemas o hechos inusuales que puedan afectar a la calidad del medicamento veterinario, se investigan las causas y se adoptan las medidas correctoras o preventivas adecuadas; la eficacia de dichas medidas será objeto de seguimiento y evaluación;
 - j) se establecen disposiciones para la evaluación prospectiva de los cambios previstos y su aprobación antes de su aplicación, teniendo en cuenta los requisitos reglamentarios aplicables, y disposiciones para la evaluación de los cambios aplicados (control de los cambios);
 - k) se aplican procesos para garantizar una gestión adecuada de las actividades externalizadas;
 - l) los conocimientos relacionados con el producto y su fabricación se gestionan debidamente a lo largo de todo el ciclo de vida del medicamento veterinario y, en particular, en el contexto de la transferencia de actividades y la aplicación de cambios en el proceso de fabricación o en los procedimientos de control;
 - m) existe un proceso de autoinspección o auditoría de calidad que evalúa periódicamente la eficacia del sistema de calidad farmacéutica.

Artículo 6

Revisiones de la calidad de los productos

1. Las revisiones de la calidad de los productos se realizarán y se documentarán anualmente para cada medicamento veterinario, teniendo en cuenta las revisiones anteriores, e incluirán, como mínimo, una revisión de los siguientes elementos:
- a) los materiales utilizados en el proceso de fabricación, especialmente los procedentes de nuevas fuentes;
 - b) la trazabilidad de la cadena de suministro de los principios activos;
 - c) los controles críticos durante el proceso y los resultados de los productos acabados;
 - d) todos los lotes que no cumplan las especificaciones establecidas y la investigación al respecto;
 - e) las desviaciones o no conformidades significativas, la investigación de estas y la eficacia de las medidas correctoras y preventivas adoptadas;
 - f) los cambios realizados en el proceso de fabricación o en los métodos analíticos;
 - g) las modificaciones de los términos de la autorización de comercialización que afecten a la calidad que hayan sido presentadas, concedidas o denegadas, así como una revisión de las obligaciones posteriores a la comercialización que afecten a la calidad, incluidas las pertinentes para los medicamentos veterinarios destinados únicamente a la exportación;

- h) los resultados del programa de seguimiento de la estabilidad y cualquier tendencia adversa;
- i) las devoluciones relacionadas con la calidad, las reclamaciones y recuperaciones y las investigaciones realizadas en ese momento;
- j) la adecuación de cualquier otra acción correctiva previa de productos, procesos o equipos;
- k) el estatus de cualificación de los equipos y las infraestructuras de servicios pertinentes, como HVAC, agua o gases comprimidos;
- l) cualquier acuerdo contractual para las actividades externalizadas a fin de garantizar que esté actualizado.

2. Se establecerán procedimientos para la realización y evaluación de las revisiones de la calidad de los productos y se verificará su eficacia durante las autoinspecciones a que se refiere el artículo 7. Las revisiones de la calidad de los productos pueden agruparse por tipo de producto (por ejemplo, formas farmacéuticas sólidas, formas farmacéuticas líquidas, productos estériles), cuando esté científicamente justificado.

3. Se evaluarán los resultados de la revisión de la calidad de los productos y se estudiará si es necesario adoptar medidas correctoras o preventivas o realizar una revalidación. Cuando proceda, se tendrán en cuenta las posibilidades de mejora de la calidad.

Artículo 7

Autoinspección

1. Se realizarán autoinspecciones para supervisar la aplicación de las disposiciones relativas al personal, las instalaciones, el equipo, la documentación, la producción, el control de calidad, la liberación de lotes y las disposiciones destinadas a tratar las reclamaciones y las recuperaciones relacionadas con la calidad, con el fin de verificar su idoneidad para garantizar que los medicamentos veterinarios cumplen las normas de calidad requeridas, así como los términos de la autorización de comercialización y las buenas prácticas de fabricación.

2. Las autoinspecciones estarán a cargo de personas que no participen en las actividades auditadas y se realizarán a intervalos predefinidos.

3. Asimismo, se registrarán. Los informes incluirán las observaciones formuladas y, en su caso, las propuestas de medidas correctoras. También se registrarán las medidas adoptadas posteriormente.

Artículo 8

Revisión por parte de la dirección

Se realizará una revisión periódica del funcionamiento del sistema de calidad farmacéutica, con la participación de la alta dirección, a fin de determinar las posibilidades de mejora de los medicamentos veterinarios, el proceso de fabricación y el propio sistema.

CAPÍTULO III

PERSONAL

Artículo 9

Requisitos generales para el personal

1. En cada centro de fabricación habrá una cantidad suficiente de personal con las cualificaciones y la experiencia práctica necesarias en relación con las operaciones previstas. Se establecerán claramente las responsabilidades individuales del personal.

2. El personal clave, incluidas las personas cualificadas a que se refiere el artículo 97 del Reglamento (UE) 2019/6, el jefe de producción, el jefe de control de calidad y, en su caso, el jefe de aseguramiento de la calidad o el jefe de la unidad de calidad serán nombrados por la alta dirección. Deberán disponer de recursos suficientes para el desempeño de sus funciones.

3. Las funciones del personal clave se definirán claramente en las descripciones de los puestos de trabajo. Las relaciones jerárquicas se plasmarán en un organigrama. No habrá lagunas ni solapamientos inexplicados. El jefe de producción asumirá la responsabilidad de las actividades establecidas en el capítulo VI, así como de la formación del personal y de la cualificación y el mantenimiento de los equipos y las instalaciones utilizados para la producción. El jefe del control de calidad será responsable de las operaciones de control de calidad establecidas en el capítulo VII y de la formación del personal.

4. Los responsables de la producción y el control de calidad serán independientes unos de otros. En las grandes organizaciones, puede ser necesario delegar algunas de sus tareas. No obstante, dicha delegación de tareas no implicará una delegación de responsabilidad. Además, en función del tamaño y la estructura organizativa de la empresa, podrá nombrarse a un jefe independiente de aseguramiento de la calidad o a un jefe independiente de la unidad de calidad. En tal caso, las responsabilidades de los jefes de producción y de control de calidad podrán compartirse con el jefe de aseguramiento de la calidad o con el jefe de la unidad de calidad.

5. Los consultores contarán con una educación, una formación y una experiencia adecuadas para asesorar sobre el tema para el que sean seleccionados. Se llevará un registro de las cualificaciones y del tipo de servicio prestado por los consultores.

Artículo 10

Formación

1. Todo el personal recibirá formación inicial y continua relacionada con las tareas asignadas. Se impartirá formación sobre el sistema de calidad farmacéutica y las buenas prácticas de fabricación al personal que, por sus tareas, se incorpore a las zonas de producción y almacenamiento o a los laboratorios de control, así como a otro personal cuyas actividades puedan afectar a la calidad del producto. El personal que trabaje en zonas en las que la contaminación constituya un peligro, como las zonas limpias o en las que se manipulen materiales altamente activos, tóxicos, infecciosos o sensibilizantes, recibirá formación específica. La formación incluirá también los programas de higiene a que se refiere el artículo 11.

2. La eficacia práctica de la formación se evaluará periódicamente. Se conservarán registros de las formaciones.

Artículo 11

Higiene

1. Se establecerán programas detallados de higiene adaptados a las diferentes necesidades del centro de fabricación. Estos programas incluirán procedimientos relativos a la salud, las prácticas de higiene y el vestuario del personal. Se prestará especial atención a las medidas de higiene necesarias para la fabricación de preparados estériles y biológicos. Todas las personas que entren en las zonas de producción y control deberán seguir estrictamente los procedimientos de higiene.

2. Se ofrecerá al personal un reconocimiento médico en el momento de la contratación y posterior seguimiento sanitario proporcional a los riesgos derivados de las características específicas del producto fabricado y de las tareas del personal. Se animará al personal a declarar al fabricante los problemas de salud que puedan ser relevantes para la calidad de los productos.

3. En la medida de lo posible, ninguna persona afectada por una enfermedad infecciosa o que tenga lesiones abiertas en la superficie expuesta del cuerpo intervendrá en la fabricación de medicamentos veterinarios.

4. Toda persona que entre en las zonas de fabricación llevará ropa de protección adecuada a las operaciones que se vayan a llevar a cabo, que se cambiará cuando proceda. La ropa y su calidad serán adecuadas para el proceso y el grado de la zona de trabajo. Se llevará de forma que proteja al operador y al producto del riesgo de contaminación.

5. Se evitará el contacto directo entre las manos del operador y el producto expuesto, así como con cualquier parte del equipo que entre en contacto con el producto.

6. Queda prohibido comer, beber, mascar o fumar, o almacenar alimentos, bebidas, materiales para fumar o medicamentos personales en las zonas de producción y almacenamiento. También se prohibirá cualquier práctica antihigiénica en la zona de fabricación o en cualquier otra zona en la que el producto pueda verse afectado negativamente.

7. Por lo general, los visitantes o el personal sin formación no entrarán a las zonas de producción o de control de calidad. Si esto es inevitable, se informará previamente a los visitantes o al personal sin formación, en particular sobre la higiene personal y la ropa de protección prescrita, y se les supervisará de cerca.

CAPÍTULO IV

INSTALACIONES Y EQUIPOS

Artículo 12

Requisitos generales para las instalaciones

1. Las instalaciones utilizadas para la fabricación o la importación de medicamentos veterinarios serán adecuadas para las operaciones previstas. En particular, las instalaciones se diseñarán o adaptarán, se equiparán, se utilizarán, se limpiarán y se mantendrán de manera que se minimice la posibilidad de contaminación externa, contaminación cruzada, riesgo de errores y cualquier efecto adverso en la calidad de los productos.
2. Las instalaciones deben estar diseñadas y equipadas de manera que ofrezcan la máxima protección frente a la entrada de insectos u otros animales. Se aplicarán medidas para impedir la entrada de personas no autorizadas.
3. Las zonas de producción, almacenamiento y control de calidad no se utilizarán como zonas con derecho de paso por el personal que no trabaje en dichas zonas.

Artículo 13

Zonas de producción

1. La contaminación cruzada se evitará mediante el diseño y el funcionamiento adecuados de las instalaciones. Las medidas para evitar la contaminación cruzada serán proporcionales a los riesgos. Se utilizarán los principios de gestión de riesgos para la calidad para evaluar y controlar los riesgos.
2. Dependiendo del nivel de riesgo y sobre la base de los resultados de una evaluación de la gestión de riesgos para la calidad, puede ser necesario dedicar instalaciones y equipos para las operaciones de fabricación o envasado a un producto o una clase de productos concretos. Se requerirán instalaciones específicas cuando un riesgo no pueda controlarse adecuadamente mediante medidas operativas o técnicas.
3. El diseño de las instalaciones permitirá que la producción tenga lugar en zonas conectadas en un orden lógico que corresponda a la secuencia de las operaciones y al nivel de limpieza requerido.
4. La disposición del espacio de trabajo y de almacenamiento durante el proceso deberá ser adecuada para minimizar el riesgo de confusión entre diferentes productos o sus componentes, evitar la contaminación cruzada y minimizar el riesgo de omisión o aplicación incorrecta de cualquiera de las fases de fabricación o control.
5. Cuando los materiales utilizados en la producción de un medicamento veterinario, un producto intermedio o un producto a granel estén expuestos al entorno, las superficies interiores de la zona (paredes, suelos y techos) deberán ser lisas, no presentar grietas ni juntas abiertas, no liberar partículas y permitir una limpieza y, en caso necesario, una desinfección fáciles y eficaces.

6. Las tuberías, los dispositivos de iluminación, los puntos de ventilación y otros servicios se diseñarán y situarán de manera que se eviten recovecos difíciles de limpiar. En la medida de lo posible, para fines de mantenimiento, serán accesibles desde fuera de las zonas de fabricación.
7. Los desagües serán de un tamaño adecuado y tendrán sumideros con sifón. Se evitarán los canales abiertos en la medida de lo posible, pero, cuando sean necesarios, serán poco profundos para facilitar la limpieza y desinfección.
8. Las zonas de producción se ventilarán de manera eficaz, con instalaciones de control del aire (incluidas la temperatura y, en su caso, la humedad y la filtración) adecuadas a los productos manipulados, a las operaciones realizadas en ellas y al entorno exterior.
9. En los casos en que se genere polvo, por ejemplo durante las operaciones de muestreo, pesaje, mezcla y procesamiento o envasado de productos secos, se aplicarán medidas específicas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

Artículo 14

Zonas de control de calidad

1. Por lo general, las zonas de control de calidad se separarán de las zonas de producción. Los laboratorios de control de productos biológicos, microbiológicos y radioisótopos también se separarán entre sí. No obstante, los controles durante el proceso podrán llevarse a cabo dentro de la zona de producción, siempre que no entrañen ningún riesgo para los productos.
2. Las zonas de control de calidad se diseñarán de manera que estén adaptadas a las operaciones que deban llevarse a cabo en ellas. Se dispondrá de espacio suficiente para evitar las confusiones y la contaminación cruzada durante los ensayos. Se dispondrá de un espacio de almacenamiento adecuado para las muestras y los registros. También pueden ser necesarias salas separadas para proteger los instrumentos sensibles de las vibraciones, las interferencias eléctricas, la humedad o cualquier otra condición que pueda tener un impacto negativo en su rendimiento.
3. Se tomarán precauciones especiales en las zonas de control de calidad al manipular sustancias peligrosas, como muestras biológicas.

Artículo 15

Zonas de almacenamiento

1. Las zonas de almacenamiento tendrán la capacidad suficiente para permitir el almacenamiento ordenado de las diversas categorías de materiales y productos, incluidos los productos en cuarentena, y los productos liberados, rechazados, devueltos o recuperados.
2. Los módulos de recepción y de expedición protegerán los materiales y productos de las inclemencias meteorológicas. Las zonas de recepción estarán diseñadas y equipadas para permitir, en caso necesario, la limpieza de los recipientes de los materiales entrantes antes del almacenamiento.
3. Los materiales o productos que presenten un riesgo específico se almacenarán en zonas seguras y protegidas.
4. Cuando el estatus de cuarentena se garantice mediante el almacenamiento en zonas separadas, dichas zonas estarán claramente marcadas y su acceso se restringirá al personal autorizado. Todo sistema que sustituya a una cuarentena física proporcionará una seguridad equivalente.
5. Se dispondrán zonas separadas para el almacenamiento de materiales o productos rechazados, recuperados o devueltos. Cuando el muestreo se realice en la zona de almacenamiento, se hará de forma que se evite la contaminación o la contaminación cruzada.

Artículo 16

Zonas auxiliares

1. Las salas de descanso y de aseo estarán separadas de las zonas de producción, almacenamiento y control de calidad. Los aseos no comunicarán directamente con las zonas de producción, almacenamiento o control de calidad.

2. Los talleres de mantenimiento se separarán, en la medida de lo posible, de las zonas de producción. Siempre que se almacenen partes y herramientas en la zona de producción, se guardarán en salas o taquillas reservadas para ese uso.
3. Los animales se mantendrán en zonas separadas, con una entrada y unas instalaciones de tratamiento del aire independientes.

Artículo 17

Controles de temperatura y ambientales

1. Las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación serán adecuadas y no afectarán negativamente, ni directa ni indirectamente, a los medicamentos veterinarios durante su fabricación y almacenamiento, ni al correcto funcionamiento del equipo. Cuando se requieran condiciones especiales (por ejemplo, de temperatura o humedad), estas deberán especificarse y supervisarse.
2. Se aplicarán medidas adecuadas para supervisar los parámetros ambientales clave en el centro de fabricación.

Artículo 18

Equipos

1. Los equipos utilizados en las operaciones de producción o control serán adecuados para los fines previstos y no presentarán ningún peligro para el producto. Las partes del equipo de producción que entren en contacto con el producto no tendrán propiedades reactivas, aditivas, de adsorción ni de absorción no deseadas que puedan afectar a la calidad del producto.
2. Los equipos que sean esenciales para la calidad de los productos estarán sujetos a una cualificación adecuada.
3. Las balanzas y los equipos de medición deberán tener un intervalo y una precisión adecuados para garantizar la exactitud de las operaciones de pesaje.
4. En el manejo y el mantenimiento de los equipos se procederá de manera que se reduzca al mínimo el riesgo de error y se evite la contaminación, la contaminación cruzada y, en general, cualquier efecto negativo para la calidad del producto.
5. Los equipos se calibrarán, inspeccionarán o comprobarán, según proceda, a intervalos definidos para garantizar un funcionamiento adecuado. En el caso de los sistemas informatizados, los controles incluirán una evaluación de la capacidad del sistema para garantizar la integridad de los datos. Se llevarán registros adecuados de dichos controles. En el anexo IV se establecen requisitos adicionales relativos a la utilización de sistemas informatizados.
6. El equipo deberá limpiarse adecuadamente para evitar el riesgo de contaminación de los productos. Los procedimientos de limpieza o descontaminación se detallarán por escrito y se garantizará que el equipo de limpieza no se convierta en una fuente de contaminación. El equipo solo se guardará limpio y seco.
7. La ubicación y la instalación del equipo deberán ser adecuadas para reducir al mínimo los riesgos de errores o contaminación. En general, los equipos, incluidos los de laboratorio, no se trasladarán entre zonas de alto riesgo. Si los equipos se trasladan entre zonas de alto riesgo, se aplicarán las medidas adecuadas para evitar el riesgo de contaminación cruzada. Cuando proceda, también se reconsiderará el estatus de cualificación de los equipos trasladados.
8. Las tuberías fijas se etiquetarán claramente para indicar el contenido y, en su caso, la dirección del flujo.
9. El agua para uso farmacéutico y, en su caso, otras tuberías de agua se desinfectarán con arreglo a procedimientos escritos en los que se detallen los límites de actividad para la contaminación microbiana y las medidas que deben adoptarse.
10. Los equipos defectuosos se retirarán de las zonas de producción y control de calidad o, si no fuera posible retirarlos, se etiquetarán claramente como defectuosos.

*Artículo 19***Cualificación de las instalaciones y los equipos**

1. Las instalaciones y los equipos utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios, incluidas las infraestructuras de servicios y los sistemas, estarán cualificados según proceda para garantizar que son adecuados para las operaciones previstas. La cualificación se realizará de conformidad con los requisitos establecidos en el anexo V.
2. Las decisiones sobre el ámbito y el alcance de la cualificación se basarán en una evaluación del riesgo, que se documentará.
3. Antes de iniciar la fabricación de un nuevo tipo de medicamento veterinario en instalaciones que ya hayan sido cualificadas, el fabricante evaluará si es necesaria una recualificación teniendo en cuenta los riesgos y características específicos del nuevo proceso de fabricación o del nuevo producto.
4. Las instalaciones y los equipos se reevaluarán a intervalos adecuados para confirmar que siguen siendo apropiados para las operaciones previstas.

CAPÍTULO V

DOCUMENTACIÓN*Artículo 20***Sistema de documentación**

1. Se establecerá y mantendrá un sistema de documentación adecuado para alcanzar los objetivos del sistema de calidad farmacéutica.
2. El sistema de documentación abarcará de manera exhaustiva las instrucciones y especificaciones, así como otra documentación pertinente para el sistema de calidad farmacéutica, y velará por que se conserven registros de las actividades que, directa o indirectamente, puedan afectar a la calidad de los medicamentos veterinarios.
3. El contenido de los documentos será inequívoco y se mantendrá actualizado.
4. La documentación podrá conservarse de diversas formas y los requisitos establecidos en el presente capítulo serán aplicables con independencia de la forma. Cuando se utilicen sistemas electrónicos, fotográficos, de grabación de vídeo u otros sistemas de tratamiento de datos, primero se validarán los sistemas pertinentes a fin de garantizar que dichos sistemas sean adecuados para almacenar adecuadamente los datos durante el período de almacenamiento requerido.

*Artículo 21***Especificaciones e instrucciones**

1. Las especificaciones y las instrucciones se redactarán de manera ordenada y clara.
2. Las especificaciones de los materiales utilizados en la producción de medicamentos veterinarios y las del producto acabado, así como las instrucciones de fabricación, serán adecuadas para garantizar el cumplimiento de los términos de la autorización de comercialización y el nivel de calidad requerido. Se documentará debidamente, en particular, lo siguiente:
 - a) las especificaciones de los principios activos y otras sustancias utilizadas en la fabricación del medicamento veterinario y las de los materiales de acondicionamiento primario, incluidas las siguientes:
 - la descripción de los principios activos u otras sustancias utilizadas, incluida cualquier información pertinente necesaria para evitar el riesgo de error (por ejemplo, el uso de códigos internos), y la identificación del proveedor o proveedores autorizados; cuando proceda, se facilitará una referencia a una monografía de la farmacopea;

- los requisitos cualitativos y cuantitativos, así como los criterios de aceptación, según proceda;
- instrucciones para la toma de muestras y los ensayos, según proceda;
- las condiciones de almacenamiento y, en su caso, las precauciones especiales de manipulación;
- el período máximo de almacenamiento;
- b) las especificaciones de los productos intermedios y a granel, incluidos los criterios de liberación y el período máximo de almacenamiento, se establecerán para las fases críticas y cuando dichos productos se compren o se expidan;
- c) las especificaciones de los productos acabados, en particular:
 - el nombre o la identificación del producto y, en su caso, el código de referencia;
 - una descripción de la forma farmacéutica y del envase;
 - instrucciones para la toma de muestras y los ensayos;
 - los requisitos cualitativos y cuantitativos con límites de aceptación;
 - las condiciones de almacenamiento y, en su caso, las precauciones especiales de manipulación;
 - la vida útil;
- d) las instrucciones de fabricación (incluida una descripción del equipo principal que vaya a utilizarse) y los controles durante el proceso, incluidos los siguientes:
 - el nombre del producto, con un código de referencia del producto en relación con sus especificaciones;
 - una descripción de la forma farmacéutica, la concentración del producto y el tamaño del lote;
 - una lista de todos los materiales que vayan a utilizarse y las cantidades correspondientes de cada uno de ellos;
 - una indicación del rendimiento final esperado con los límites aceptables y, en su caso, de los rendimientos intermedios correspondientes;
 - una indicación del lugar en el que debe tener lugar la fase correspondiente y del equipo principal que debe utilizarse;
 - una indicación o referencia de los métodos que se utilizarán para preparar el equipo crítico (por ejemplo, limpieza, montaje, calibrado y esterilización);
 - las instrucciones detalladas por etapas que deben seguirse (por ejemplo, verificación de que el equipo y el puesto de trabajo están limpios de productos anteriores, controles de los materiales, pretratamientos, secuencia para añadir materiales, parámetros críticos del proceso tales como el tiempo, la temperatura, etc.);
 - las instrucciones para cualquier control durante el proceso, junto con sus límites;
 - en caso necesario, los requisitos para el almacenamiento a granel de los productos, incluidos el recipiente, las etiquetas y, en su caso, las condiciones especiales de almacenamiento;
 - las precauciones especiales que deban observarse;
- e) las instrucciones de envasado para cada medicamento veterinario y el tamaño del envase, que incluyan:
 - el nombre del producto, así como el número de lote del producto a granel y del producto acabado;
 - la descripción de su forma farmacéutica y, en su caso, de su concentración;
 - el tamaño del envase, expresado en cantidad, peso o volumen del producto en el recipiente final;
 - una lista completa de todos los materiales de envasado requeridos, incluidas las cantidades, tamaños y tipos, con el código o el número de referencia correspondiente a la especificación de cada material de envasado;

- las instrucciones pertinentes con indicación del equipo que vaya a utilizarse y las precauciones que hay que tener en cuenta, incluida la necesidad de un examen minucioso de la zona y del equipo para determinar que la línea está despejada antes de que empiecen las operaciones;
 - los detalles de los controles durante el proceso con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptación.
3. Los documentos con las especificaciones e instrucciones, incluida cualquier modificación de estas, serán aprobados, firmados y fechados por personas autorizadas y se definirá la fecha de entrada en funcionamiento. Se tomarán medidas para garantizar que solo se utilice la versión actual de un documento.

Artículo 22

Registros

1. Se llevarán registros adecuados que permitan rastrear todo el historial de un lote. Como mínimo, se documentará lo siguiente:
- a) registros de recepción de cada entrega de los materiales utilizados en la fabricación de los medicamentos veterinarios, incluidos los productos a granel, los productos intermedios y los materiales de envasado; los registros de recepción incluirán:
 - el nombre del material que figura en el albarán y los recipientes, así como cualquier nombre interno o código interno, si procede;
 - el nombre del proveedor y del fabricante;
 - el número de lote o de referencia del proveedor;
 - la cantidad total y el número de recipientes recibidos;
 - la fecha de recepción;
 - el número de lote asignado tras la recepción;
 - cualquier observación pertinente;
 - b) un registro de transformación de lotes que contendrá la siguiente información:
 - el nombre del producto y el número de lote;
 - las fechas y horas de inicio, de fases intermedias críticas y de finalización de la producción;
 - el número de lote o el número de control analítico y las cantidades realmente pesadas de cada material utilizado;
 - una identificación (por ejemplo, mediante iniciales u otro sistema adecuado) del operador que haya realizado cada fase significativa y, en su caso, de la persona que haya controlado estas operaciones;
 - un registro de los controles durante el proceso y de las iniciales del operador que los haya llevado a cabo;
 - detalles de las operaciones de fabricación realizadas e identificación de los equipos principales utilizados;
 - el rendimiento del producto obtenido en las fases pertinentes de fabricación;
 - las anotaciones relativas a cualquier problema o hecho inusual que pueda afectar a la calidad del producto, incluidos los detalles pertinentes, con la autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones de fabricación;
 - la aprobación del registro de procesamiento por lotes por parte de la persona responsable de las operaciones de transformación;

cuando un proceso validado se supervise y controle continuamente, el registro de lotes podrá limitarse a informes generados automáticamente con resúmenes de conformidad e informes de datos de excepción o no incluidos en las especificaciones;

- c) un registro de envasado de lotes que contendrá la siguiente información:
- el nombre del producto y el número de lote;
 - las fechas y horas de las operaciones de envasado;
 - una identificación (por ejemplo, mediante iniciales u otro sistema adecuado) del operador que haya realizado cada fase significativa y, en su caso, de la persona que haya controlado esas operaciones;
 - los registros de los controles relativos a la conformidad con las instrucciones de envasado, incluidos los resultados de los controles durante el proceso;
 - detalles de las operaciones de envasado realizadas e identificación de los equipos principales y las líneas de envasado utilizados;
 - siempre que sea posible, muestras de los materiales de envasado impresos utilizados, incluida la codificación del lote, la fecha de caducidad y cualquier sobreimpresión adicional;
 - las anotaciones relativas a cualquier problema o hecho inusual que pueda afectar a la calidad del producto, incluidos los detalles pertinentes, con la autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones de envasado;
 - las cantidades y el número de referencia o la identificación de todos los materiales de envasado impresos y de los productos a granel distribuidos, utilizados, destruidos o devueltos al almacén, así como las cantidades de productos obtenidos, con el fin de garantizar una conciliación adecuada; esta información podrá omitirse cuando existan controles electrónicos;
 - la aprobación del registro de envasado por lotes por parte de la persona responsable de las operaciones de envasado.
2. Los registros se realizarán o completarán en el momento de cada acción y de manera que puedan rastrearse todas las actividades significativas relacionadas con la fabricación de medicamentos veterinarios.
3. Se llevarán diarios de los ensayos analíticos importantes o críticos, de los equipos de producción y de las zonas en las que se haya transformado un producto. Se utilizarán para registrar por orden cronológico, según proceda, cualquier uso de la zona, el equipo o el método, las calibraciones, el mantenimiento, la limpieza o las operaciones de reparación, incluidas las fechas y la identidad de las personas que llevaron a cabo dichas operaciones.
4. Los registros pertinentes constituirán la base de la evaluación de la idoneidad para la certificación y la liberación de un lote concreto.

Artículo 23

Otra documentación

1. Las políticas y los procedimientos aplicados para salvaguardar la calidad del producto estarán debidamente documentados, incluidos los siguientes:
- a) la formación del personal;
 - b) la validación del proceso de fabricación y de los métodos analíticos pertinentes;
 - c) la cualificación de las instalaciones y los equipos (incluidas las infraestructuras de servicios y los sistemas);
 - d) los procedimientos o las instrucciones para la manipulación de materiales y productos;
 - e) los procedimientos de liberación y rechazo de materiales y productos;
 - f) los procedimientos de limpieza y su validación, que se ajustarán a los requisitos establecidos en el anexo V;
 - g) los procedimientos relativos al control de calidad;
 - h) el mantenimiento y la calibración de los equipos;

- i) la vigilancia ambiental;
 - j) las investigaciones sobre desviaciones y no conformidades;
 - k) los procedimientos de tramitación de reclamaciones relacionadas con la calidad y de recuperación o devolución de productos;
 - l) los procedimientos para gestionar los cambios en el proceso de fabricación (control de cambios);
 - m) las auditorías internas, así como las auditorías de proveedores y subcontratistas;
 - n) la transferencia de tecnología, cuando proceda.
2. Se dispondrá de procedimientos operativos claros para los equipos principales de fabricación y ensayo.
3. Se preparará un archivo maestro para cada centro de fabricación que participe en la fabricación de medicamentos veterinarios, y en él se proporcionará una descripción de alto nivel de las instalaciones, las actividades realizadas en el centro de fabricación y el sistema de calidad aplicado. En el anexo VI figura un modelo de plantilla.

Artículo 24

Períodos de conservación

1. La documentación del lote se conservará durante un año después de la expiración del lote al que se refiera o al menos cinco años después de la certificación del lote por la persona cualificada, si esta última fecha es posterior.
2. La documentación crítica que respalde la información contenida en la autorización de comercialización se conservará mientras la autorización siga en vigor, incluidos los datos brutos pertinentes, como los relacionados con la validación o la estabilidad. Puede considerarse aceptable retirar determinada documentación, como los datos brutos de apoyo a los informes de validación o a los informes de estabilidad, cuando los datos hayan sido sustituidos por un conjunto completo de nuevos datos. La justificación de ello se documentará y tendrá en cuenta los requisitos de conservación de la documentación de los lotes. En el caso de los datos de validación del proceso, los datos brutos de apoyo se conservarán durante un período de tiempo al menos igual al de los registros de todos los lotes cuya liberación haya sido respaldada sobre la base de dicho ejercicio de validación.
3. Para otros tipos de documentación, el período de conservación dependerá de la actividad empresarial que respalde la documentación.

Artículo 25

Integridad de los datos

1. Se aplicarán medidas adecuadas para garantizar la integridad de los datos desde el momento en que se generan y a lo largo de todo el período de conservación pertinente, en particular:
- a) medidas para proteger los datos contra pérdidas o daños accidentales mediante métodos adecuados, como la duplicación o la copia de seguridad y la transferencia a otro sistema de almacenamiento;
 - b) medidas para proteger los datos contra la manipulación o el uso no autorizado. En el caso de los sistemas informatizados, se establecerán controles adecuados para limitar el acceso a las personas autorizadas, como el uso de claves, tarjetas de acceso, códigos personales con contraseñas, datos biométricos o acceso restringido a equipos informáticos y zonas de almacenamiento de datos. El tipo de controles de seguridad se adaptará a la criticidad del sistema informatizado;
 - c) medidas para garantizar la exactitud, exhaustividad, disponibilidad y legibilidad de los documentos durante todo el período de conservación. Las anotaciones manuscritas se harán de manera clara, legible e indeleble.

Las medidas aplicadas serán proporcionales a los riesgos y a la criticidad de los datos.

2. La publicación, revisión, sustitución y retirada de todos los documentos se controlará manteniendo un registro de todas las revisiones (historiales de revisión).
3. Cualquier modificación de la entrada en un documento irá firmada y fechada. La modificación no impedirá que se lea la información original. Cuando proceda, se registrarán los motivos de la modificación.

CAPÍTULO VI

PRODUCCIÓN

Artículo 26

Requisitos generales para la producción

1. Las operaciones de fabricación (incluidas las operaciones de envasado) y los controles se ajustarán a procedimientos claramente definidos diseñados para garantizar la calidad del producto y el cumplimiento de los requisitos establecidos en la autorización de fabricación y la autorización de comercialización pertinentes.
2. Se validarán las fases de fabricación que puedan afectar a la calidad o reproducibilidad de la producción, incluidos los cambios significativos que se realicen. Se requerirá una revalidación periódica para garantizar que dichos procesos de fabricación sigan siendo capaces de alcanzar los resultados previstos. El proceso de validación deberá cumplir los requisitos contemplados en el anexo V.
3. Los procesos de fabricación se documentarán debidamente y se revisarán periódicamente, y se mejorarán según proceda. Los efectos de los cambios en el proceso de fabricación sobre la calidad del producto acabado y en relación con la necesidad de garantizar la coherencia de la producción se tendrán en cuenta antes de aplicar cualquier cambio. No se aplicará ningún cambio con respecto a las especificaciones y los procesos descritos en el expediente de apoyo a la autorización de comercialización antes de obtener la aprobación pertinente de las autoridades competentes, con excepción de las modificaciones que no exijan evaluación de conformidad con el artículo 61 del Reglamento (UE) 2019/6.
4. Deberá disponerse de recursos adecuados y suficientes para la realización de controles durante el proceso de fabricación.
5. Se evitará, en la medida de lo posible, cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Si se produce una desviación, será aprobada por escrito por una persona responsable tras haber evaluado su impacto en la calidad, la seguridad y la eficacia, con la participación de la persona cualificada, según proceda. Se investigarán las desviaciones para determinar la causa subyacente y aplicar medidas correctoras y preventivas, según proceda.
6. El fabricante informará al titular de la autorización de comercialización de cualquier restricción en las operaciones de fabricación que pueda dar lugar a una restricción anómala del suministro del medicamento veterinario.

Artículo 27

Manipulación de materiales y productos

1. La manipulación de los materiales y productos, incluidos los aspectos relacionados con la recepción, la cuarentena, el muestreo, el almacenamiento, el etiquetado y el envasado, se realizará de conformidad con procedimientos o instrucciones escritos y se registrará según proceda.
2. Se controlarán todos los materiales entrantes para garantizar que la partida corresponde al pedido.
3. Los recipientes se limpiarán cuando sea necesario. Los daños causados a los recipientes y cualquier otro problema (por ejemplo, pruebas de manipulación no autorizada del precinto o de violaciones de la integridad del envase) que puedan afectar negativamente a la calidad del material se investigarán, registrarán y notificarán al departamento responsable del control de calidad.
4. Las condiciones de transporte de los productos a granel, los productos intermedios y las muestras se verificarán para garantizar el cumplimiento de las condiciones especificadas.
5. Los materiales entrantes se pondrán en cuarentena física o administrativa inmediatamente después de su recepción, hasta que una persona responsable autorice su liberación, previa verificación del cumplimiento de las especificaciones pertinentes. Si una entrega de material está compuesta por lotes diferentes, cada lote se considerará por separado a efectos de muestreo, ensayo y liberación.

6. Todos los materiales se almacenarán en condiciones adecuadas para garantizar la calidad y de manera ordenada para permitir la separación (física o electrónica) de lotes y la rotación de existencias.

7. Los recipientes deberán etiquetarse adecuadamente, y la etiqueta incluirá:

- a) el nombre designado del producto y el código de referencia interno, cuando proceda;
- b) el número de lote asignado tras la recepción;
- c) en su caso, el estatus del contenido (por ejemplo, en cuarentena, en fase de ensayo, liberado, rechazado);
- d) cuando proceda, una fecha de expiración más allá de la cual sea necesario volver a realizar los ensayos.

Cuando se utilicen sistemas de almacenamiento totalmente informatizados, no será necesario que toda la información mencionada en las letras a) a d) figure de forma legible en la etiqueta.

8. En todo momento durante el proceso de fabricación, todos los materiales, recipientes para material a granel, equipos principales y, en su caso, salas utilizadas deberán etiquetarse o identificarse de otro modo con la indicación del producto o material que se está transformando, su concentración (si procede) y el número de lote. Cuando proceda, esta indicación mencionará también la fase de producción.

9. Se tomarán precauciones especiales al manipular materiales o productos secos para evitar la generación y propagación de polvo, en particular en el caso de materiales altamente activos o sensibilizantes.

Artículo 28

Cualificación de los proveedores y cumplimiento de las especificaciones

1. Los proveedores de materiales utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios se autorizarán una vez comprobada su idoneidad. En el caso de los materiales fundamentales, se exigirá la cualificación de los proveedores. El nivel de supervisión de los proveedores será proporcional a los riesgos para la calidad del producto que planteen los distintos materiales.

2. Los requisitos de calidad (especificaciones) de los materiales utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios se acordarán con el proveedor y se documentarán.

3. El cumplimiento de los requisitos establecidos en la autorización de comercialización se verificará mediante ensayos adecuados. El nivel de supervisión y los ensayos adicionales necesarios serán proporcionales a los riesgos. La estrategia de los ensayos estará justificada y, como mínimo, se llevará a cabo un control de identidad de cada lote mediante ensayos realizados con muestras tomadas de todos los recipientes. El muestreo de una parte de los recipientes solo será aceptable cuando existan procedimientos validados basados en principios de gestión de riesgos para la calidad que garanticen el etiquetado correcto de los recipientes y se aborden los posibles riesgos para la calidad, por ejemplo, mediante la cualificación del proveedor.

A intervalos adecuados, teniendo en cuenta los riesgos, se llevará a cabo un análisis completo de los principios activos y otros materiales fundamentales y los resultados se compararán con el certificado de análisis del fabricante o el proveedor para comprobar la fiabilidad de este. Los ensayos podrán externalizarse. Si en esos ensayos se detecta alguna discrepancia, se llevará a cabo una investigación y se adoptarán las medidas adecuadas. La aceptación de los certificados de análisis del fabricante o el proveedor del material se suspenderá hasta que se apliquen tales medidas.

4. Antes de reducir los ensayos internos, se requerirá experiencia suficiente con el proveedor o el fabricante de principios activos, incluida la evaluación de los lotes recibidos previamente y el historial de cumplimiento. Cualquier cambio significativo en los procesos de fabricación o ensayo de los principios activos también se considerará un factor relevante.

5. Las auditorías en las instalaciones de los fabricantes y distribuidores de principios activos se llevarán a cabo a intervalos adecuados siguiendo un enfoque basado en el riesgo para confirmar que cumplen las buenas prácticas de fabricación, las buenas prácticas de distribución y las especificaciones facilitadas. Se prestará especial atención a la posible contaminación cruzada procedente de otros materiales presentes en las instalaciones. Se señalarán claramente las deficiencias y se aplicarán medidas correctoras y preventivas según proceda.

*Artículo 29***Prevención de la contaminación cruzada**

1. En general, se evitará la producción de productos no medicinales en las zonas y con los equipos destinados a la producción de medicamentos veterinarios, a menos que se apliquen de manera eficaz medidas para evitar la contaminación cruzada. En particular, se evitará la producción o el almacenamiento de sustancias químicas utilizadas en biocidas y productos fitosanitarios en las zonas utilizadas para la fabricación o el almacenamiento de medicamentos veterinarios, excepto cuando la misma sustancia y su grado se utilicen también para la fabricación de medicamentos veterinarios.
2. Cuando los medicamentos veterinarios se produzcan en una zona compartida con productos no medicinales, se aplicarán buenas prácticas de fabricación de medicamentos en esa zona.
3. Las operaciones con productos diferentes no se llevarán a cabo de forma simultánea o consecutiva en la misma sala, a menos que no exista riesgo de confusión o contaminación cruzada.
4. Antes de iniciar cualquier operación de fabricación, se tomarán medidas para garantizar que la zona de trabajo y el equipo estén limpios y exentos de materiales, productos, residuos de productos o documentos no necesarios para la operación en curso. Se evitarán las confusiones de materiales.
5. En todas las fases de la producción, los productos y materiales estarán protegidos contra la contaminación microbiana y de cualquier otro tipo. El riesgo de contaminación cruzada se evaluará teniendo en cuenta las características del producto y el proceso de fabricación. Se evaluará el riesgo de contaminación cruzada accidental resultante de la liberación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, material genético u organismos a partir de principios activos u otros materiales utilizados en la producción, de residuos en los equipos y de la ropa de los trabajadores.
6. Se adoptarán medidas para evitar la contaminación cruzada detectada sobre la base de los principios de gestión de riesgos para la calidad. Entre las medidas que pueden considerarse para prevenir la contaminación cruzada figuran las siguientes:
 - a) la dedicación de todo un centro de fabricación o de una zona de producción independiente para una campaña (separación en el tiempo) seguida de un proceso de limpieza de eficacia validada;
 - b) el uso de zonas separadas;
 - c) el uso de sistemas cerrados para la transformación y la transferencia de materiales o productos;
 - d) el uso de esclusas y cascadas de presión para limitar los posibles contaminantes atmosféricos dentro de una zona determinada;
 - e) el uso de sistemas de barrera física, incluidos los aisladores, como medidas de contención;
 - f) la dedicación de equipos específicos o de determinadas partes de estos (por ejemplo, filtros) a un determinado tipo de producto con un perfil de riesgo específico;
 - g) la utilización de tecnologías desechables de un solo uso;
 - h) la aplicación de procedimientos validados de limpieza o descontaminación adaptados a las características específicas del producto y del proceso de fabricación; los procedimientos de limpieza o descontaminación necesarios, incluida su frecuencia, se determinarán a partir de una evaluación del riesgo;
 - i) otras medidas organizativas adecuadas, como el almacenamiento de la ropa de protección específica dentro de las zonas en las que se procesan productos con alto riesgo de contaminación, la aplicación de medidas adecuadas para la manipulación de los residuos, el agua de aclarado contaminada y la suciedad, o la imposición de restricciones a los desplazamientos del personal.
7. La estrategia de control abordará todos los riesgos potenciales, incluidas las medidas aplicables a las instalaciones, el equipo y el personal, los controles de los materiales utilizados en la fabricación, la aplicación de procedimientos eficaces de esterilización e desinfección y los sistemas de seguimiento adecuados. La totalidad de las medidas aplicadas garantizará la ausencia de contaminación de los productos fabricados en el centro de fabricación. No se confiará de manera exclusiva en ningún proceso terminal ni en ningún ensayo del producto acabado.

8. La eficacia de las medidas aplicadas se revisará periódicamente con arreglo a los procedimientos establecidos. Esta evaluación dará lugar a la aplicación de medidas correctoras y preventivas cuando sea necesario.

Artículo 30

Operaciones de envasado

1. El nombre y el número de lote del producto manipulado deberán figurar en cada estación o línea de envasado.
2. Antes de llenar los recipientes para llenar, estos deberán estar limpios. El llenado y el sellado irán seguidos lo antes posible de un etiquetado. Si no fuera posible, se aplicarán los procedimientos adecuados para evitar las confusiones o el etiquetado incorrecto.
3. Se comprobará y registrará la correcta ejecución de las operaciones de impresión (por ejemplo, números de código, fechas de caducidad). La información impresa y en relieve en los materiales de envasado deberá ser clara y resistente a la falsificación o la supresión.
4. Se comprobará el correcto funcionamiento de todos los lectores de códigos electrónicos, contadores de etiquetas o dispositivos similares.
5. Se aplicarán medidas adecuadas para evitar las confusiones, como almacenar y transportar etiquetas precortadas y otros materiales impresos sueltos en recipientes cerrados separados. Se tendrá especial cuidado con la utilización de etiquetas precortadas y la sobreimpresión fuera de la línea de envasado. Para evitar las confusiones, las etiquetas en rollo suelen ser preferibles a las etiquetas precortadas.
6. Durante las operaciones de envasado, se realizarán los siguientes controles en el producto:
 - a) aspecto general de los envases;
 - b) si los envases están completos;
 - c) si se utilizan los productos y materiales de envasado correctos;
 - d) si la sobreimpresión es correcta;
 - e) si los monitores de la línea funcionan correctamente.

No se reinsertarán las muestras retiradas de la línea de envasado.

7. Cualquier discrepancia significativa o inusual observada durante la conciliación de la cantidad de productos a granel y materiales de envasado y el número de unidades producidas se investigará y resolverá antes de la liberación del producto.
8. El material de acondicionamiento primario o el material de envasado impreso anticuado u obsoleto se destruirá y se registrará dicha eliminación. Se seguirá un procedimiento documentado si se devuelven al almacén materiales impresos sin codificar.

Artículo 31

Materiales rechazados, recuperados y devueltos

1. Los materiales rechazados se marcarán claramente como tales y se almacenarán por separado en zonas restringidas. Serán devueltos a los proveedores o, cuando proceda, reprocesados o destruidos. Cualquiera que sea la acción emprendida, deberá ser aprobada y registrada por el personal autorizado.
2. El reprocesamiento de los materiales rechazados solo puede aceptarse excepcionalmente y siempre que la calidad del producto final no se vea afectada y que se cumplan las especificaciones establecidas en la autorización de comercialización. La recuperación de materiales conformes a las especificaciones exigidas de un lote distinto solo es posible tras una evaluación de los riesgos, incluido cualquier posible efecto sobre la vida útil. Se mantendrán registros.
3. La necesidad de realizar ensayos adicionales de cualquier producto acabado que haya sido reprocesado o al que se haya incorporado un material reprocesado será evaluada por el departamento de control de calidad.

4. Los productos devueltos que hayan salido del control del fabricante serán destruidos, a menos que el departamento de control de calidad confirme su calidad. En la evaluación se tendrán en cuenta la naturaleza del producto, su estado y su historial, las condiciones especiales de almacenamiento y el tiempo transcurrido desde su distribución. En caso de duda sobre la calidad del producto, no se considerará adecuado para su redistribución o reutilización. Se registrarán todas las medidas adoptadas.

Artículo 32

Uso de radiación ionizante

El uso de radiación ionizante en la fabricación de medicamentos veterinarios deberá cumplir los requisitos adicionales establecidos en el anexo VII.

CAPÍTULO VII

CONTROL DE CALIDAD

Artículo 33

Requisitos generales para el control de calidad

1. Se creará y mantendrá un departamento de control de calidad independiente de otros departamentos.
2. Se asignarán al departamento de control de calidad los recursos adecuados, también en lo que respecta al personal, las instalaciones y los equipos, para garantizar que el control de calidad pueda llevarse a cabo de manera eficaz teniendo en cuenta la naturaleza y el tamaño de las operaciones de fabricación.
3. El departamento de control de calidad velará por que se lleven a cabo los ensayos pertinentes y por que los materiales no se liberen para su uso, ni los productos se liberen para la venta o el suministro, hasta que se haya considerado que su calidad es satisfactoria. El departamento de control de calidad será responsable, como mínimo, de lo siguiente:
 - a) establecer, validar y aplicar procedimientos de control de calidad;
 - b) supervisar el control de las muestras de referencia y las muestras para conservación de materiales y productos, cuando proceda;
 - c) garantizar el etiquetado correcto de los recipientes de materiales y productos;
 - d) garantizar el seguimiento de la estabilidad de los productos;
 - e) participar en la investigación de las reclamaciones relacionadas con la calidad del producto.

Todas las actividades a que se refiere el párrafo primero, letras a) a e), se llevarán a cabo de conformidad con procedimientos escritos y, en caso necesario, se registrarán.

4. El responsable del control de calidad supervisará todos los procedimientos de control de calidad. En particular, será responsable de las tareas siguientes:
 - a) aprobar especificaciones, instrucciones de muestreo, métodos de ensayo y otros procedimientos de control de calidad;
 - b) garantizar que se llevan a cabo los ensayos necesarios y se evalúan los registros asociados;
 - c) garantizar que se realizan las validaciones adecuadas;
 - d) aprobar o rechazar materiales utilizados en la producción, productos intermedios, productos a granel y productos acabados;
 - e) garantizar la cualificación y el mantenimiento de las instalaciones y los equipos utilizados para el control de calidad;
 - f) aprobar y supervisar a los analistas de contratos.

5. El personal que participe en el control de calidad tendrá acceso a las zonas de producción y a todos los documentos necesarios para la evaluación del control de calidad, incluidos:

- a) las especificaciones;
- b) los procedimientos que describan el muestreo y los ensayos;
- c) los informes de los ensayos y los certificados de análisis;
- d) los procedimientos de calibración y cualificación de los instrumentos y el mantenimiento de los equipos, así como los registros pertinentes;
- e) los registros de validación de los métodos de ensayo, cuando proceda;
- f) los datos de vigilancia ambiental para el aire, el agua y otras infraestructuras de servicios, cuando sea necesario;
- g) los procedimientos para la investigación de resultados no incluidos en la especificación y de resultados fuera de tendencia.

6. Los datos de control de calidad pertinentes, como los resultados de los ensayos, los rendimientos y los datos ambientales, se evaluarán de manera que permitan la evaluación de tendencias. En caso de resultados no incluidos en las especificaciones o de tendencias atípicas significativas, se evaluará su posible impacto en los lotes del mercado. Cuando, tras la evaluación, se concluya que la calidad del medicamento veterinario comercializado puede verse afectada o que cabe esperar una escasez de suministro, se informará a las autoridades competentes.

7. Se efectuará un control de calidad antes de que un medicamento veterinario acabado se libere para la venta o la distribución. Dicho control abarcará todos los factores pertinentes, incluidas las condiciones de producción, los resultados de los ensayos durante el proceso, una revisión de la documentación de fabricación (incluido el envasado), el cumplimiento de las especificaciones del producto acabado y el examen del envase acabado final.

8. Las actividades de control de calidad pueden externalizarse siempre que se respeten los requisitos establecidos en el artículo 43. Cuando se externalicen ensayos de materiales utilizados en la fabricación de los medicamentos veterinarios, el fabricante o un tercero realizarán auditorías para garantizar el cumplimiento de los requisitos pertinentes de las buenas prácticas de fabricación y de las especificaciones o los métodos facilitados.

Artículo 34

Muestreo

1. Se establecerá un plan de muestreo que tenga en cuenta los riesgos para la calidad del medicamento veterinario y cubra los diferentes materiales utilizados en el proceso de fabricación, así como las distintas fases de producción.

2. Las muestras serán representativas del lote de materiales o productos del que se tomen. La toma de muestras se realizará de conformidad con procedimientos escritos que describan al menos lo siguiente:

- a) la cantidad de muestra que debe tomarse;
- b) el equipo y los recipientes que deben utilizarse;
- c) las precauciones que deben observarse para evitar la contaminación;
- d) otras precauciones que deban observarse, en particular en el caso de materiales estériles o nocivos;
- e) las condiciones de almacenamiento de las muestras tomadas;
- f) las instrucciones de limpieza del equipo utilizado.

3. El personal encargado de la toma de muestras recibirá formación sobre lo siguiente:

- a) las técnicas y los equipos de muestreo;
- b) los riesgos de contaminación cruzada;
- c) las precauciones que deben tomarse con respecto a las sustancias inestables o estériles;
- d) la necesidad de registrar cualquier circunstancia inesperada o inusual;
- e) otros aspectos pertinentes para la aplicación de los procedimientos de muestreo.

4. Los recipientes de muestreo llevarán una etiqueta que indique el contenido, el número de lote, la fecha de la toma de muestras y los recipientes de los que se hayan tomado las muestras. Si los recipientes son demasiado pequeños, podrá considerarse el uso de códigos de barras u otros medios que permitan acceder a dicha información.

Los recipientes de muestreo se manipularán y almacenarán de manera que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión o el deterioro de su contenido. Se aplicarán las condiciones de almacenamiento establecidas en la autorización de comercialización.

5. Las muestras se mantendrán a disposición de las autoridades competentes durante los períodos siguientes:

a) Las muestras de referencia y las muestras para conservación de cada lote de productos acabados se conservarán durante al menos un año a partir de la fecha de caducidad. La muestra de referencia deberá estar contenida en su acondicionamiento primario acabado.

No obstante, en el caso de presentaciones de gran volumen, cuando no sea posible conservar muestras de cada lote en su envase final, el fabricante velará por que se conserven suficientes muestras representativas de cada lote y por que el recipiente utilizado para el almacenamiento esté compuesto por el mismo material que el recipiente inmediato en el que se comercializa el producto.

b) Las muestras de referencia de los materiales utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios, distintos de los disolventes, los gases o el agua, se conservarán durante al menos dos años después de la liberación del producto. Dicho período podrá reducirse si el período de estabilidad del material, indicado en la especificación pertinente, tiene una duración menor.

c) Las muestras de los materiales de envasado se conservarán durante la vida útil del producto acabado de que se trate. A tal fin, también es aceptable la conservación de material impreso como parte de las muestras de referencia o para conservación.

En el caso de los productos acabados, las muestras de referencia y las muestras para conservación podrán considerarse intercambiables.

6. Las muestras de referencia deberán tener un tamaño suficiente para permitir la realización en al menos dos ocasiones de controles analíticos completos del lote de conformidad con la autorización de comercialización.

7. En los casos en que el titular de la autorización de comercialización no sea la entidad responsable de la liberación del lote o cuando varios centros sean responsables de la fabricación o de la liberación del lote, la responsabilidad de la toma y el almacenamiento de muestras de referencia y para conservación se definirá por escrito.

8. Se garantizará la capacidad de realizar los ensayos pertinentes a lo largo de toda la vida útil del medicamento veterinario.

Artículo 35

Ensayos

1. Se realizarán ensayos para garantizar que cada lote del producto acabado cumple las especificaciones pertinentes y se ajusta a los términos de la autorización de comercialización. Los ensayos se realizarán en las fases adecuadas de la producción para controlar las condiciones que sean importantes para la calidad del producto. Se validarán los métodos de ensayo.

2. En relación con los ensayos realizados, se llevarán los registros siguientes:

- a) nombre del material o producto y, en su caso, forma farmacéutica;
- b) número de lote y, en su caso, fabricante o proveedor;
- c) referencias a las especificaciones y procedimientos de ensayo pertinentes;
- d) resultados de los ensayos, incluidas las observaciones y los cálculos, y la referencia a los certificados de análisis;
- e) fechas de ejecución de los ensayos;
- f) identificación de las personas que realizaron las pruebas;
- g) identificación de las personas que verificaron los ensayos y los cálculos, en su caso;

- h) una declaración clara de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre el estatus) y la firma fechada de la persona responsable;
- i) una referencia al equipo utilizado.

3. Los patrones de referencia serán adecuados para el uso previsto. Se documentará su estatus de cualificación o de certificación. Siempre que existan patrones de referencia farmacopeicos de una fuente oficialmente reconocida, estos se utilizarán preferentemente como patrones de referencia primarios, salvo en casos debidamente justificados. Se documentará el uso de patrones secundarios y se demostrará su trazabilidad con respecto a los patrones primarios. Los materiales farmacopeicos se utilizarán para los fines descritos en la monografía correspondiente, a menos que la autoridad competente pertinente autorice otra cosa.

4. Los materiales utilizados para los ensayos de control de calidad, tales como reactivos, medios de cultivo, material de vidrio y patrones de referencia, serán de la calidad adecuada y se utilizarán de acuerdo con las instrucciones del fabricante, a menos que esté científicamente justificado otro uso. En la etiqueta se indicará la fecha de caducidad de los reactivos y los medios de cultivo, junto con las condiciones específicas de almacenamiento. Cuando sea necesario, la verificación de la identidad o los ensayos se considerarán en el momento de la recepción o antes de su utilización.

5. Cuando proceda, los animales utilizados para el ensayo de componentes, materiales o productos se mantendrán en cuarentena antes de su utilización. Se mantendrán y controlarán de manera que se garantice su idoneidad para el uso previsto. Además, se identificarán y se llevarán registros adecuados que muestren el historial de su uso.

6. Los medios microbiológicos y las cepas utilizados se descontaminarán con arreglo a un procedimiento estándar y se eliminarán de manera que se evite la contaminación cruzada.

Artículo 36

Programa de estabilidad permanente

1. Tras la concesión de la autorización de comercialización, se aplicará un programa para verificar que, en las condiciones de almacenamiento especificadas en la autorización de comercialización y en el envase tal como está destinado a la comercialización, el medicamento veterinario cumple las especificaciones durante su vida útil («programa de estabilidad permanente»).

2. El programa de estabilidad permanente se describirá en un protocolo escrito en el que se detallará, entre otras cosas, el número de lotes, los métodos de ensayo que deben utilizarse, los criterios de aceptación y los intervalos de ensayo. La metodología del programa de estabilidad permanente puede diferir del enfoque seguido para obtener los datos de estabilidad presentados en la solicitud de autorización de comercialización (por ejemplo, diferente frecuencia de las pruebas), siempre que esté justificado.

3. Por lo general, los estudios de estabilidad permanente se realizarán con el producto acabado tal como lo haya liberado el fabricante, a menos que se justifique debidamente un enfoque diferente. Cuando los productos intermedios o a granel se almacenen durante períodos de tiempo prolongados, se estudiará la posibilidad de incluir en el programa de estabilidad permanente los lotes que se hayan fabricado a partir de materiales almacenados durante períodos más largos. No será necesario realizar estudios de estabilidad sobre el producto reconstituido como parte del programa de estabilidad permanente.

4. El número de lotes y la frecuencia de los ensayos serán adecuados para permitir el análisis de tendencias y tendrán en cuenta los riesgos, como cambios significativos en la producción, desviaciones significativas y operaciones de reelaboración o de reprocesamiento. Al menos un lote del producto por concentración y tipo de envase se incluirá anualmente en el programa de estabilidad permanente, a menos que no se produzca ninguno en un año determinado o que se justifique otra frecuencia. En particular, cuando el seguimiento de la estabilidad permanente requiera la realización de ensayos con animales y no se disponga de técnicas alternativas adecuadas, podrá adaptarse la frecuencia de los ensayos. Podrán aplicarse enfoques de estudio de extremos y matriciales si está justificado científicamente en el protocolo.

5. Los resultados de los estudios de estabilidad permanente se someterán a revisión periódica y se pondrán a disposición del personal clave y, en particular, de la persona cualificada. Se conservará un resumen de todos los datos generados.

*Artículo 37***Transferencia técnica de métodos de ensayo**

1. Antes de transferir un método de ensayo, el centro que transfiere verificará que el método de ensayo cumple los términos de la autorización de comercialización y los requisitos reglamentarios pertinentes.
2. La transferencia de métodos de ensayo de un laboratorio (laboratorio que transfiere) a otro (laboratorio receptor) se describirá en un protocolo detallado.
3. El protocolo incluirá, entre otras cosas, los elementos siguientes:
 - a) indicación de los ensayos que deben realizarse y del método de ensayo pertinente que se está transfiriendo;
 - b) indicación de los requisitos específicos de formación;
 - c) indicación de los patrones y las muestras que deben someterse a ensayo;
 - d) indicación de las condiciones especiales de transporte y almacenamiento de los productos sometidos a ensayo;
 - e) criterios de aceptación del ensayo.
4. Las desviaciones del protocolo se investigarán antes del cierre del proceso de transferencia técnica. El informe de transferencia técnica documentará el resultado comparativo del proceso y señalará los ámbitos que requieran una nueva revalidación del método de ensayo, si procede.

CAPÍTULO VIII

CERTIFICACIÓN Y LIBERACIÓN DE LOTES*Artículo 38***Persona cualificada**

1. Cada centro de fabricación de medicamentos veterinarios en la Unión contará con al menos una persona cualificada.
2. Para cumplir la obligación establecida en el artículo 97, apartado 6, del Reglamento (UE) 2019/6, la persona cualificada verificará, como mínimo, los siguientes aspectos:
 - a) la fuente y las especificaciones de los materiales utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios y los materiales de envasado cumplen los términos de la autorización de comercialización;
 - b) los principios activos se han fabricado de conformidad con las buenas prácticas de fabricación y se han distribuido de conformidad con las buenas prácticas de distribución;
 - c) cuando proceda, la seguridad vírica y microbiana y el estatus de EET (encefalopatías espongiformes transmisibles) de todos los materiales utilizados en la fabricación cumplen los términos de la autorización de comercialización;
 - d) todas las fases de fabricación, incluidos los controles y los ensayos, se han realizado de conformidad con la autorización de comercialización, en un centro de fabricación autorizado en ella y de conformidad con las buenas prácticas de fabricación;
 - e) se han realizado todos los controles durante el proceso y todas las verificaciones necesarias, incluida la vigilancia ambiental, y existen registros adecuados;
 - f) los datos de los ensayos de control de calidad del producto acabado muestran el cumplimiento de las especificaciones pertinentes o, en su caso, del programa de ensayos de liberación en tiempo real;
 - g) los datos de estabilidad permanente siguen apoyando la certificación;
 - h) se ha evaluado el impacto de cualquier desviación del proceso de fabricación o ensayo y se han completado todos los controles y ensayos adicionales;
 - i) se ha evaluado el impacto de cualquier cambio en el proceso de fabricación o ensayo y se han completado todos los controles y ensayos adicionales;

- j) las auditorías de los centros de fabricación y de los centros que participan en la fabricación o el ensayo de los principios activos respaldan la certificación del lote;
- k) existen medidas relacionadas con la externalización de la fabricación o los ensayos, según lo previsto en los acuerdos de subcontratación;
- l) todas las investigaciones sobre asuntos que puedan afectar a la calidad del lote que se está certificando se han completado en un grado suficiente para apoyar la certificación del lote;
- m) el programa de autoinspección está activo.

La persona cualificada, al tiempo que será responsable de garantizar la realización de las verificaciones a que se refiere el párrafo primero, podrá delegar dichas tareas en personal debidamente formado o en terceros.

3. La persona cualificada tendrá acceso a toda la documentación relevante para las fases de las que asume su responsabilidad, incluidos los detalles de la autorización de comercialización necesarios para evaluar el cumplimiento de los requisitos pertinentes y los datos pertinentes sobre todo el proceso de fabricación del medicamento veterinario, también las actividades de importación, en su caso.

4. Cuando más de una persona cualificada participe en la evaluación de un lote de un medicamento veterinario, la división de responsabilidades entre ellas, incluidos los detalles sobre la responsabilidad de evaluar las posibles desviaciones, se establecerá claramente por escrito.

5. La persona cualificada podrá basarse en auditorías realizadas por terceros que acrediten el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación en centros de fabricación específicos. En tales casos, se aplicarán los requisitos establecidos en el artículo 43. La persona cualificada tendrá acceso a toda la documentación que sea relevante para la revisión del resultado de la auditoría.

Para la aprobación del informe de auditoría, la persona cualificada tendrá en cuenta lo siguiente:

- a) si el informe de auditoría aborda los requisitos generales de las buenas prácticas de fabricación, como el sistema de gestión de la calidad y los procedimientos de producción y control de calidad relacionados con el producto suministrado, con un nivel de detalle suficiente para permitir concluir que las actividades pertinentes cubiertas por la auditoría son conformes con la autorización de comercialización y cumplen las buenas prácticas de fabricación;
- b) en el caso de las actividades externalizadas, si se ha verificado la conformidad con la autorización de comercialización y las buenas prácticas de fabricación.

Artículo 39

Certificación y liberación de lotes

1. Los lotes de medicamentos veterinarios solo pueden liberarse para la venta o el suministro al mercado después de que una persona cualificada certifique, mediante un informe de control, que cada lote de un medicamento veterinario ha sido fabricado y sometido a ensayo de acuerdo con los requisitos de la autorización de comercialización y las buenas prácticas de fabricación. La certificación solo puede emitirla la persona cualificada, miembro del personal de un centro de fabricación, descrita en la autorización de comercialización. En el anexo VIII figura un modelo de certificado de liberación de lotes.

2. El recurso por parte de la persona cualificada a los ensayos de liberación en tiempo real o a la liberación paramétrica solo es posible si se cumplen las condiciones y requisitos establecidos en el anexo IX.

3. La persona cualificada inscribirá las pruebas de la certificación a que se refiere el apartado 1 en un registro o documento equivalente previsto a tal efecto. Ese registro o documento equivalente se mantendrá actualizado y permanecerá a disposición de la autoridad competente durante un año después de la expiración del lote al que se refiera o al menos cinco años después de la certificación del lote por la persona cualificada, si esta última fecha es posterior.

4. La persona cualificada que lleve a cabo la certificación del lote de un medicamento veterinario podrá asumir la plena responsabilidad de todas las fases de fabricación del lote o podrá compartir esta responsabilidad con otras personas cualificadas que hayan confirmado la conformidad de determinadas fases de fabricación y control de un lote.

Si un centro de fabricación solo lleva a cabo operaciones de fabricación parciales, la persona cualificada en dicho centro confirmará, como mínimo, que las operaciones realizadas en ese centro de fabricación se han llevado a cabo de conformidad con las buenas prácticas de fabricación y las condiciones del acuerdo escrito en el que se detallan las operaciones de las que es responsable el centro de fabricación. La fabricación parcial solo tendrá lugar en un centro de fabricación autorizado de conformidad con los términos de la autorización de comercialización. En el anexo VIII figura un modelo de confirmación de fabricación parcial.

5. Cuando varios lotes de producto acabado procedan de un mismo lote de producto a granel, la certificación de los diferentes lotes de producto acabado podrá basarse en los ensayos de control de calidad de un lote previamente certificado, siempre que ello esté justificado sobre la base de los principios de gestión de riesgos para la calidad. La persona cualificada verificará, como mínimo, los siguientes elementos:

- a) se han cumplido los requisitos pertinentes para el almacenamiento del producto a granel antes del envasado;
- b) el lote del producto acabado se ha almacenado y, en su caso, transportado en las condiciones requeridas;
- c) la partida ha permanecido segura y no hay pruebas de manipulación durante el almacenamiento o el transporte;
- d) se ha establecido la identidad del producto;
- e) las muestras analizadas son representativas de todos los lotes de productos acabados derivados del lote de producto a granel.

6. Cuando la persona cualificada certifique un lote de un medicamento veterinario de conformidad con el apartado 1, asignará el estatus de liberado a dicho lote mediante una notificación formal e inequívoca al centro de fabricación que libere el producto.

7. A la espera de que se le asigne el estatus de liberado a que se refiere el apartado 6, el lote permanecerá en el lugar de fabricación o se enviará en cuarentena a otro centro de fabricación autorizado a tal efecto. Se establecerán salvaguardas para garantizar que no se liberen lotes sin certificar. Estas salvaguardas pueden ser físicas (mediante la separación y el etiquetado) o electrónicas (utilizando sistemas informatizados validados). Cuando se trasladen lotes no certificados de un centro de fabricación autorizado a otro, se mantendrán las salvaguardas para evitar la liberación prematura.

Artículo 40

Consideraciones adicionales para las importaciones de medicamentos veterinarios

1. Para cumplir la obligación establecida en el artículo 97, apartado 7, del Reglamento (UE) 2019/6, la certificación por parte de la persona cualificada se realizará únicamente tras una importación física. El lugar de importación física y el emplazamiento de la persona cualificada responsable de la certificación/confirmación se autorizarán de conformidad con el artículo 88, apartado 1, del Reglamento (UE) 2019/6.

2. El muestreo del producto importado será totalmente representativo del lote. Las muestras necesarias para el ensayo del lote importado, así como las muestras de referencia o para conservación, podrán tomarse tras la llegada del lote a la Unión o en el centro de fabricación del tercer país de conformidad con un procedimiento documentado. Las responsabilidades en relación con el muestreo se definirán en un acuerdo escrito entre los centros de fabricación. Todas las muestras tomadas fuera de la Unión se enviarán en condiciones de transporte equivalentes a las del lote que representan.

3. Cuando el muestreo se realice en un centro de fabricación de un tercer país, el procedimiento documentado a que se refiere el apartado 2 se justificará de conformidad con los principios de gestión de riesgos para la calidad e incluirá, como mínimo, los siguientes elementos:

- a) auditorías de las actividades de fabricación, incluido el muestreo, en el centro de fabricación del tercer país y evaluación de las fases de transporte posteriores tanto del lote como de las muestras para garantizar que las muestras sean representativas del lote importado;

- b) un análisis exhaustivo que respalde la conclusión de que las muestras tomadas en el tercer país son representativas del lote tras la importación y que incluya, como mínimo, lo siguiente:
 - una descripción del proceso de muestreo;
 - una descripción de las condiciones de transporte de la muestra y del lote importado; cualquier diferencia deberá justificarse;
 - un análisis comparativo de las muestras tomadas en el tercer país y las muestras tomadas después de la importación; en caso de discrepancias o de resultados fuera de la tendencia, estos deberán documentarse e investigarse;
 - examen del intervalo de tiempo entre el muestreo y la importación del lote y generación de datos para apoyar unos límites definidos adecuados;
 - c) se llevará a cabo un análisis periódico aleatorio de las muestras tomadas tras la importación para justificar el uso continuado de las muestras tomadas en un tercer país;
 - d) las condiciones de almacenamiento y transporte del producto acabado y de las muestras se comprobarán antes de certificar cualquier lote;
 - e) la documentación del lote facilitada por el centro de fabricación del tercer país se presentará en un formato y un lenguaje comprensibles para el importador;
 - f) los pedidos y la documentación de entrega pertinentes estarán disponibles para su inspección en el centro de fabricación responsable de la certificación;
 - g) cuando los lotes se subdividan y las cantidades parciales se importen por separado, se verificará y documentará la conciliación de las cantidades; cualquier discrepancia se investigará bajo la responsabilidad de la persona cualificada responsable de la certificación del lote.
 - h) el centro de fabricación responsable de la certificación garantizará la existencia de un programa de estabilidad permanente y la toma de muestras de referencia y para conservación; el programa de estabilidad permanente podrá llevarse a cabo en el centro de fabricación del tercer país.
4. El centro de fabricación responsable de la certificación cualificará al fabricante del tercer país y llevará a cabo un seguimiento periódico, también mediante auditorías *in situ*, para garantizar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y de los términos de la autorización de comercialización.

Artículo 41

Operaciones de reenvasado

La persona cualificada de un centro de fabricación que solo participe en operaciones de reenvasado certificará que el reenvasado se ha realizado de conformidad con los requisitos pertinentes en materia de buenas prácticas de fabricación.

Artículo 42

Gestión de desviaciones no planificadas

Cuando se haya producido una desviación no planificada relacionada con el proceso de fabricación o los métodos de control analítico, una persona cualificada podrá confirmar la conformidad o certificar el lote solo si se cumplen las siguientes condiciones:

- a) se cumplen las especificaciones relativas a los principios activos, los excipientes, los materiales de envasado y el producto acabado;
- b) existe una evaluación en profundidad del impacto de la desviación que respalda la conclusión de que la incidencia no tiene un efecto negativo sobre la calidad, la seguridad o la eficacia del producto;
- c) en su caso, se ha evaluado la necesidad de incluir el lote o lotes afectados en el programa de estabilidad permanente.

CAPÍTULO IX

ACTIVIDADES EXTERNALIZADAS

Artículo 43

Requisitos aplicables a las actividades externalizadas

1. La externalización de las operaciones relacionadas con la fabricación o el control de medicamentos veterinarios se realizará mediante un contrato escrito que establezca una delimitación clara de las responsabilidades de cada parte.
2. El fabricante («agente contratante») evaluará la idoneidad del contratista («agente contratado») para llevar a cabo las actividades externalizadas.
3. El agente contratante se asegurará de que se transmite al agente contratado información adecuada para la ejecución de las actividades externalizadas y de que este es consciente de cualquier problema relacionado con el producto o el trabajo que pueda suponer un peligro para las instalaciones, el equipo, el personal, otros materiales u otros productos.
4. El contrato incluirá los siguientes aspectos adicionales:
 - a) el agente contratado deberá cumplir las buenas prácticas de fabricación;
 - b) el agente contratado permitirá auditorías o inspecciones por parte del agente contratante y de las autoridades competentes en relación con las actividades externalizadas;
 - c) todos los registros relacionados con las actividades externalizadas, así como las muestras de referencia, se transferirán al agente contratante o, alternativamente, se le concederá acceso a ellos;
 - d) el agente contratado no subcontratará ninguna parte de los trabajos que le hayan sido confiados mediante el contrato sin la autorización escrita del agente contratante.
5. El agente contratante revisará y evaluará los registros y los resultados relacionados con las actividades externalizadas y adoptará las medidas pertinentes cuando proceda.

CAPÍTULO X

DEFECTOS DE CALIDAD Y RECUPERACIÓN DE LOS PRODUCTOS

Artículo 44

Defectos de calidad

1. Se establecerá un sistema para garantizar que todas las reclamaciones relacionadas con la calidad, recibidas oralmente o por escrito, se registren e investiguen exhaustivamente y que se apliquen las medidas adecuadas, incluida la recuperación de medicamentos veterinarios cuando proceda.
2. El personal responsable de la gestión de las reclamaciones relacionadas con la calidad y de las investigaciones sobre defectos de calidad será independiente de los departamentos de comercialización y venta, salvo que se justifique lo contrario. Si la persona cualificada que participa en la certificación de los lotes en cuestión no participa en la investigación, se le informará oportunamente.
3. Se desarrollarán procedimientos operativos que describan las medidas que deben adoptarse tras la recepción de una reclamación relacionada con la calidad. Dichos procedimientos operativos abordarán, como mínimo, lo siguiente:
 - a) la determinación del alcance del defecto de calidad;
 - b) la evaluación de los riesgos que plantea el defecto de calidad;
 - c) la determinación de las posibles causas subyacentes del defecto de calidad o, cuando no pueda determinarse dicha causa subyacente, la razón más probable;
 - d) la necesidad de medidas adecuadas de minimización del riesgo;

- e) la necesidad de medidas correctoras o preventivas;
 - f) la evaluación del impacto que cualquier acción de recuperación pueda tener en la disponibilidad del medicamento veterinario;
 - g) las comunicaciones internas y externas que deben realizarse.
4. Si la tramitación de las reclamaciones relacionadas con la calidad y los presuntos defectos de calidad se gestiona de forma centralizada dentro de una organización, se documentarán las funciones y responsabilidades relativas de las partes afectadas.
5. Si el medicamento veterinario es fabricado por una entidad que no sea el titular de la autorización de comercialización, se establecerán por escrito la función y las responsabilidades del fabricante, del titular de la autorización de comercialización y de cualquier otro tercero pertinente.
6. Cuando se descubra o sospeche la existencia de un defecto de calidad en un lote, se estudiará si es necesario comprobar otros lotes o, en su caso, otros productos para determinar si también se ven afectados. Se investigarán los lotes que puedan contener partes del lote defectuoso o componentes defectuosos.
7. Las investigaciones sobre defectos de calidad incluirán una revisión de informes previos sobre defectos de calidad o cualquier otra información pertinente que indique problemas específicos o recurrentes.
8. La prioridad durante una investigación será garantizar que se adoptan las medidas adecuadas de minimización del riesgo. Todas las decisiones y medidas adoptadas reflejarán el nivel de riesgo y estarán documentadas. Se supervisará la eficacia de las medidas correctoras y preventivas aplicadas.
9. Los defectos de calidad se notificarán oportunamente al titular de la autorización de comercialización. También se informará a las autoridades competentes en caso de que se confirme un defecto de calidad que pueda dar lugar a la recuperación del producto o a una restricción anómala del suministro. No será necesario notificar las desviaciones no planificadas descritas en el artículo 42.
10. Las medidas para abordar los defectos de calidad serán proporcionales a los riesgos y la prioridad será la protección de los animales tratados y la seguridad de los usuarios. Siempre que sea posible, las medidas que deban adoptarse se debatirán previamente con las autoridades competentes interesadas.

Artículo 45

Recuperaciones de productos

1. Se establecerán procedimientos para la recuperación de los productos, que incluirán cómo debe iniciarse la recuperación, quién debe ser informado en caso de recuperación (incluidas las autoridades competentes) y cómo debe tratarse el material recuperado. Deberán establecerse claramente la función y las tareas respectivas del fabricante y del titular de la autorización de comercialización en relación con el inicio y la organización de las recuperaciones.
2. Se garantizará que las operaciones de recuperación puedan iniciarse sin demora y en cualquier momento. En determinados casos, y con el fin de proteger la salud de los consumidores o de los animales, puede ser necesario recuperar los productos antes de determinar la causa subyacente o la extensión completa del defecto de calidad.
3. La eficacia del procedimiento de recuperación se evaluará periódicamente, tanto durante las horas de oficina como fuera de estas. Se estudiará la posibilidad de llevar a cabo acciones de recuperación simuladas y se documentará el resultado de esta evaluación.
4. Los productos recuperados se identificarán y almacenarán por separado en una zona segura a la espera de una decisión sobre su destino. Los avances de la recuperación se registrarán hasta que concluya el procedimiento de recuperación y se emita un informe final que incluya una conciliación entre las cantidades entregadas y las recuperadas de los productos o lotes en cuestión.
5. Se informará a todas las autoridades competentes afectadas antes de iniciar una recuperación, a menos que sea necesario adoptar medidas urgentes para proteger la salud de los consumidores o de los animales. También se informará a las autoridades competentes en aquellos casos en que no se proponga ninguna acción de recuperación de un lote defectuoso por haber expirado el lote.
6. Además de las recuperaciones, existen otras medidas de reducción del riesgo que pueden considerarse para gestionar los riesgos que presentan los defectos de calidad, como la transmisión de información adecuada a los profesionales sanitarios. Esta actuación se debatirá y acordará con las autoridades competentes.

CAPÍTULO XI

DISPOSICIONES FINALES

*Artículo 46***Entrada en vigor y aplicación**

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

Será aplicable a partir del 16 de julio de 2026.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 17 de octubre de 2025.

Por la Comisión
La Presidenta
Ursula VON DER LEYEN

ANEXO I

PRODUCTOS ESTÉRILES Y FABRICACIÓN ASÉPTICA

SECCIÓN I

ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los requisitos adicionales establecidos en el presente anexo se aplicarán a la fabricación de productos estériles y a los productos que requieran una fabricación aséptica.

SECCIÓN II

PRINCIPIOS GENERALES

- II.1. La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales destinados a reducir al mínimo los riesgos de contaminación microbiana, por partículas y por endotoxinas o pirógenos. Se tendrán en cuenta específicamente los siguientes aspectos:
- a) las instalaciones, los equipos y los procesos estarán adecuadamente diseñados, cualificados o validados y, en su caso, se someterán a una verificación continua. Se considerará la posibilidad de utilizar tecnologías adecuadas (sistemas de barrera de acceso restringido, aisladores, sistemas robóticos, métodos rápidos o alternativos y sistemas de seguimiento continuo) para aumentar la protección del producto frente a posibles fuentes externas de contaminación microbiana, por endotoxinas o pirógenos y por partículas y contribuir a la rápida detección de posibles contaminantes en el ambiente y en el producto;
 - b) el personal tendrá las cualificaciones, la experiencia y la formación adecuadas, con una atención especial a los principios relativos a la protección de los productos estériles;
 - c) los procesos y sistemas de seguimiento para la fabricación de productos estériles deberán ser diseñados, puestos en servicio, cualificados, supervisados y revisados periódicamente por personal con los conocimientos adecuados (también sobre aspectos relacionados con el proceso y los conocimientos microbiológicos y de ingeniería pertinentes);
 - d) las materias primas y los materiales de envasado se controlarán y someterán a ensayo de forma adecuada para garantizar que el nivel de carga biológica y de endotoxinas o pirógenos sea apropiado para su uso;
 - e) los procesos asociados al acabado y almacenamiento de productos estériles no comprometerán la esterilidad del producto. Entre los aspectos que deben tenerse en cuenta a este respecto figuran la integridad de los recipientes y el mantenimiento de unas condiciones de almacenamiento adecuadas;
 - f) todas las no conformidades, como los fallos en los ensayos de esterilidad, las desviaciones de la vigilancia ambiental o las desviaciones de los procedimientos establecidos, se investigarán adecuadamente antes de la certificación o la liberación del lote. La investigación determinará el posible impacto en la calidad del proceso y del producto y si otros procesos o lotes pueden verse afectados. El motivo de la inclusión o exclusión de un producto o lote en el ámbito de la investigación deberá estar claramente justificado y registrado.
- II.2. Los procesos, equipos, instalaciones y actividades de fabricación se gestionarán de acuerdo con los principios de gestión de riesgos para la calidad, a fin de determinar, evaluar y controlar de forma proactiva los posibles riesgos para la calidad. La supervisión o los ensayos por sí solos no se consideran suficientes para garantizar la esterilidad.
- II.3. El fabricante desarrollará una estrategia de control de la contaminación que se aplicará en el centro. Esta estrategia tendrá por objeto evitar la contaminación mediante la determinación de todos los puntos críticos de control y la evaluación de la eficacia de todos los controles (técnicos, organizativos, de diseño y de procedimiento) y las medidas de seguimiento aplicadas para gestionar los riesgos. La eficacia de la estrategia de control de la contaminación se revisará periódicamente y, en su caso, se actualizará, e impulsará asimismo la mejora continua de los métodos de fabricación y control.

- II.4. Si bien la estrategia de control de la contaminación incluye una serie de medidas interrelacionadas que suelen evaluarse, controlarse y supervisarse de manera individual, la eficacia de las medidas aplicadas se evaluará en su conjunto.
- II.5. El desarrollo de la estrategia de control de la contaminación requiere conocimientos técnicos y de procesos detallados. Las posibles fuentes de contaminación son atribuibles a los residuos microbianos y celulares (por ejemplo, pirogenos o endotoxinas), así como a las partículas (de vidrio y otras partículas visibles y subvisibles). Los elementos que deben tenerse en cuenta en una estrategia de control de la contaminación son, entre otros:
- diseño de las plantas y los procesos, incluida la documentación asociada;
 - instalaciones y equipos;
 - personal;
 - infraestructuras de servicios;
 - controles de las materias primas, incluidos los controles durante el proceso;
 - recipientes de producto y cierres;
 - aprobación de proveedores de componentes clave y prestadores de servicios esenciales;
 - gestión de las actividades externalizadas y disponibilidad o transferencia de información crítica entre las partes;
 - validación de los procesos, incluidos los de esterilización;
 - mantenimiento preventivo: mantenimiento de equipos, infraestructuras de servicios e instalaciones (mantenimiento planificado y no planificado) para reducir al mínimo el riesgo de contaminación;
 - limpieza y desinfección;
 - sistemas de seguimiento, incluida una evaluación de la viabilidad de la introducción de métodos alternativos, científicamente sólidos, que optimicen la detección de la contaminación ambiental;
 - mecanismos de prevención: análisis de tendencias, investigación detallada, determinación de las causas subyacentes, medidas correctoras y preventivas y la necesidad de herramientas de investigación exhaustivas;
 - mejora continua basada en la información derivada de lo anterior.
- II.6. Los cambios en los sistemas existentes se evaluarán para detectar cualquier impacto en la estrategia de control de la contaminación antes y después de su aplicación.
- II.7. El fabricante tomará todas las medidas y precauciones necesarias para garantizar la esterilidad de los productos fabricados en sus instalaciones. No se confiará exclusivamente en un ensayo al final del proceso ni en un ensayo del producto acabado.

SECCIÓN III

INSTALACIONES

III.1. **Requisitos generales**

- III.1.1. La fabricación de productos estériles se llevará a cabo en salas limpias adecuadas, a las que se accederá a través de vestuarios, que actuarán como esclusas para el personal, y de esclusas para equipos y materiales.
- III.1.2. Las salas limpias y los vestuarios se mantendrán con un nivel de limpieza adecuado y estarán dotados de aire que haya pasado por filtros de una eficacia apropiada. Los controles y el seguimiento estarán científicamente justificados y evaluarán de manera eficaz el estado de las condiciones ambientales de las salas limpias, las esclusas y los pasamateriales.

- III.1.3. Las distintas operaciones de preparación de los componentes, preparación de los productos y llenado se llevarán a cabo con medidas de separación técnicas y operativas adecuadas dentro de la sala limpia o de las instalaciones para evitar la confusión y la contaminación.
- III.1.4. Los sistemas de barrera de acceso restringido (RABS) ⁽¹⁾ o los aisladores pueden reducir al mínimo la contaminación microbiana asociada a las intervenciones humanas directas en la zona crítica ⁽²⁾. Por lo tanto, su uso se considerará parte de la estrategia de control de la contaminación; deberá justificarse el uso de enfoques alternativos.
- III.1.5. Se utilizarán los siguientes grados de sala o zona limpia:
- a) Grado A: para operaciones de alto riesgo, como la línea de procesamiento aséptico, la zona de llenado, el alimentador de tapones, el envasado primario abierto o la realización de conexiones asepticas bajo la protección de aire virgen ⁽³⁾.
Las condiciones de grado A suelen ser provistas por una protección generada a través de un flujo de aire localizado, como las estaciones de trabajo con flujo de aire unidireccional ⁽⁴⁾ dentro de los RABS o los aisladores. El mantenimiento del flujo de aire unidireccional se demostrará y cualificará en toda la zona de grado A. Se reducirá al mínimo la intervención directa (por ejemplo, sin la protección de la tecnología de barrera y puerto de guantes) en la zona de grado A por parte de los operadores.
 - b) Grado B: se trata de la sala limpia que constituye el entorno del grado A para la preparación y el llenado asepticos (excepto en el caso de los aisladores). Las diferencias de presión del aire se controlarán continuamente. Podrá considerarse la posibilidad de utilizar salas limpias de un grado inferior al B cuando se utilice tecnología de aislamiento (véase la sección III.3.3 del presente anexo).
 - c) Grados C y D: para fases menos críticas de la fabricación de productos estériles de llenado aseptico o como entorno de aisladores. También podrán utilizarse para la preparación o el llenado de productos esterilizados terminalmente.
- III.1.6. En las salas limpias y zonas críticas, todas las superficies expuestas serán lisas, impermeables y sin fisuras para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos.
- III.1.7. A fin de reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no habrá huecos difíciles de limpiar eficazmente. Por lo tanto, se reducirán al mínimo las repisas, las estanterías, los armarios y los equipos salientes. Las puertas estarán diseñadas para evitar huecos que no puedan limpiarse. Por esta razón, no se suelen preferir las puertas correderas.
- III.1.8. Los materiales utilizados en las salas limpias, tanto en la construcción de la sala como para los artículos utilizados en ella, se seleccionarán de forma que se reduzca al mínimo la generación de partículas y se permita la aplicación repetida de agentes limpiadores, desinfectantes y esporicidas, según proceda.
- III.1.9. Los techos estarán diseñados y sellados de forma que se evite la contaminación procedente del espacio situado sobre ellos.
- III.1.10. Los sumideros y desagües no están permitidos en las zonas de grado A y B. En los demás grados, se instalarán sistemas de sifón entre la máquina o el sumidero y los desagües. Los desagües de piso de las salas limpias de grado inferior estarán equipados con trampillas o juntas hidráulicas diseñadas para evitar el reflujo y se limpiarán, desinfectarán y mantendrán periódicamente.

⁽¹⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «sistemas de barrera de acceso restringido» un sistema que proporciona un entorno cerrado, pero no completamente sellado, que cumple determinadas condiciones de calidad del aire, y que utiliza un recinto rígido y guantes integrados para separar su interior del entorno limpio circundante. Las superficies interiores del RABS se desinfectan y descontaminan con un agente esporicida. Los operadores utilizan guantes, trajes parciales, sistemas o puertos de transferencia rápida y otros puertos de transferencia integrados para realizar manipulaciones o transportar materiales al interior del RABS. En función del diseño, las puertas rara vez se abren, y solo en condiciones estrictamente predefinidas.

⁽²⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «zona crítica» un espacio dentro de la zona de preparación aseptica en el que el producto y las superficies críticas están expuestos al ambiente.

⁽³⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «aire virgen» el aire filtrado que no se haya interrumpido antes de ponerse en contacto con el producto expuesto y las superficies en contacto con el producto.

⁽⁴⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «flujo de aire unidireccional» un flujo de aire que se mueve en una sola dirección, de manera firme y uniforme y a una velocidad suficiente, para barrer de forma reproducible las partículas de la zona crítica de procesamiento o ensayo.

- III.1.11. Las salas limpias estarán provistas de un suministro de aire filtrado que mantenga una presión positiva o un flujo de aire con respecto al entorno de un grado inferior en todas las condiciones operativas y que purgue la zona de forma eficaz. Las salas adyacentes de grados distintos tendrán una diferencia de presión de 10 pascales como mínimo (valor orientativo). Deberá prestarse especial atención a la protección de la zona crítica.
- III.1.12. Los requisitos anteriormente mencionados en relación con el suministro de aire y la presión podrán modificarse cuando sea necesario para contener determinados materiales (por ejemplo, productos patógenos, altamente tóxicos o radiactivos o materiales víricos o bacterianos vivos). La modificación puede incluir esclusas presurizadas positiva o negativamente que impidan que el material peligroso contamine las zonas circundantes. Cuando, por razones de contención, sea necesario que el aire fluya en una zona crítica, la fuente del aire deberá estar en una zona del mismo grado o de un grado superior.
- III.1.13. La descontaminación de las instalaciones (por ejemplo, las salas limpias y los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado [HVAC]) y el tratamiento del aire que sale de una zona limpia pueden ser necesarios para algunas operaciones sobre la base de una evaluación de riesgos (por ejemplo, en un contexto de producción que implique materiales patógenos, altamente tóxicos o radiactivos o materiales víricos o bacterianos vivos, cuando exista un riesgo de propagación al ambiente o cuando se haya detectado contaminación).
- III.1.14. Se visualizarán los patrones de flujo de aire dentro de las salas y zonas limpias y se demostrará que no hay penetración desde las zonas de grado inferior a las zonas de grado superior y que el aire no se desplaza desde zonas menos limpias (como el suelo), operadores o equipos de modo que pueda transferirse la contaminación a las zonas de grado superior. En concreto, se aplicará lo siguiente:
- a) Cuando se requiera un flujo de aire unidireccional, se realizarán estudios de visualización para determinar la conformidad.
 - b) Cuando se transfieran productos llenados y cerrados a una sala limpia adyacente de grado inferior a través de un punto de salida pequeño, los estudios de visualización del flujo de aire demostrarán que el aire no penetra desde las salas limpias de grado inferior a la zona de grado B.
 - c) Cuando se demuestre que el movimiento del aire supone un riesgo de contaminación de la zona limpia o la zona crítica, se aplicarán medidas correctoras, como la mejora del diseño.
 - d) Los estudios de los patrones de flujo de aire se realizarán tanto en reposo como en funcionamiento (por ejemplo, simulando las intervenciones de los operadores). Se conservarán grabaciones de vídeo de los patrones de flujo de aire. Los resultados de los estudios de visualización del aire se documentarán y se tendrán debidamente en cuenta al establecer el programa de seguimiento ambiental de la instalación.
- III.1.15. Se instalarán indicadores de las diferencias de presión del aire entre las salas limpias o entre los aisladores y su entorno. Los valores de consigna y la criticidad de las diferencias de presión del aire se abordarán como parte de la estrategia de control de la contaminación. Las diferencias de presión del aire consideradas críticas se supervisarán y registrarán de forma continua. Se establecerá un sistema de alerta para indicar y alertar de inmediato a los operadores de cualquier fallo en el suministro de aire o de la reducción de las diferencias de presión del aire (por debajo de los límites establecidos para aquellas consideradas críticas). La señal de alerta no se anulará sin una evaluación y se dispondrá de un procedimiento para definir las medidas que deben adoptarse cuando se emita una señal de alerta. Cuando se establezcan retardos en las alarmas, estos se evaluarán y justificarán. Se supervisarán y registrarán a intervalos regulares otras diferencias de presión del aire.
- III.1.16. Las instalaciones estarán diseñadas para permitir la observación de las actividades de producción desde fuera de las zonas de grado A y B (por ejemplo, disponiendo ventanas o cámaras remotas con una visión completa de la zona y de los procesos para permitir su observación y supervisión sin necesidad de entrar). Este requisito se aplicará al diseñar nuevas instalaciones o durante la renovación de las instalaciones existentes.

III.2. Transferencia de equipos y materiales y desplazamiento del personal

- III.2.1. 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, por lo que deberán aplicarse controles adecuados. En particular, la transferencia de materiales, equipos y componentes a las zonas de grado A o B se llevará a cabo a través de un proceso unidireccional. En la medida de lo posible, los objetos se esterilizarán y pasarán a estas zonas a través de esterilizadores de doble puerta (por ejemplo, a través de un autoclave de doble puerta o de un horno/túnel de despirogenización) sellados en la pared. Cuando no sea posible la esterilización en el momento de la transferencia de los objetos, se aplicará un procedimiento validado que logre el mismo objetivo de no introducir contaminación (por ejemplo, la utilización de un proceso eficaz de desinfección durante la transferencia, sistemas de transferencia rápida para aisladores o, en el caso de los materiales gaseosos o líquidos, un filtro de retención de bacterias). La retirada de objetos de las zonas de grado A y B (por ejemplo, materiales, residuos, muestras ambientales) se llevará a cabo mediante un proceso unidireccional independiente. Si esto no es posible, se considerará la posibilidad de una separación del desplazamiento (material entrante o saliente) basada en el tiempo y se aplicarán los controles adecuados para evitar una posible contaminación.
- III.2.2. Solo los materiales y equipos que se hayan incluido en una lista aprobada, elaborada sobre la base de una evaluación durante la validación del proceso de transferencia, se transferirán a las zonas de grado A o B a través de una esclusa o de pasamateriales. Cualquier objeto no aprobado que requiera transferencia deberá aprobarse previamente con carácter excepcional.
- III.2.3. Los materiales o equipos que se desplacen desde una zona de grado inferior o una zona no clasificada a una zona limpia de grado superior se someterán a una limpieza y una desinfección proporcionales a los riesgos. Los equipos y materiales (destinados a ser utilizados en la zona de grado A) estarán protegidos cuando transiten por la zona de grado B. Se aplicarán y registrarán medidas adecuadas de evaluación y mitigación de riesgos, incluido un programa específico de desinfección y seguimiento aprobado por el departamento responsable del aseguramiento de la calidad.
- III.2.4. Las esclusas se diseñarán y utilizarán para proporcionar una separación física y reducir al mínimo la contaminación microbiana y por partículas de las distintas zonas, y se utilizarán para el material y el personal que se desplacen entre zonas de grados diferentes. Siempre que sea posible, las esclusas utilizadas para el desplazamiento del personal estarán separadas de las utilizadas para el desplazamiento de materiales. Cuando esto no sea posible, se considerará la posibilidad de una separación del desplazamiento (del personal y de los materiales) basada en el tiempo. Las esclusas se purgarán de manera eficaz con aire filtrado para garantizar el mantenimiento del grado de la sala limpia. La fase final de la esclusa, en el estado «en reposo», deberá tener el mismo grado de limpieza (partículas viables y totales) que la sala limpia a la que conduzca. Es recomendable el uso de vestuarios separados para entrar y salir de la zona de grado B. Cuando esto no sea posible, se considerará la posibilidad de una separación de las actividades (entrada y salida) basada en el tiempo. Cuando el riesgo de contaminación sea elevado, se utilizarán vestuarios separados para entrar y salir de las zonas de producción.
- III.2.5. En el diseño de las esclusas se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:
- Exclusas para el personal ⁽⁷⁾: en general, las instalaciones para el lavado de manos solo estarán ubicadas en la primera fase del vestuario y no estarán presentes en los vestuarios que den acceso directo a la zona de grado B.
 - Exclusas para materiales ⁽⁸⁾: las esclusas y los pasamateriales estarán diseñados para proteger el entorno de grado superior, por ejemplo, mediante una purga eficaz con un suministro activo de aire filtrado.
- En el caso de los pasamateriales y las esclusas (para materiales y personal), las puertas de entrada y salida no se abrirán simultáneamente. En el caso de las esclusas que conduzcan a zonas de grado A y B, se utilizará un sistema de enclavamiento. En el caso de las esclusas que conduzcan a zonas de grado C y D, se implantará al menos un sistema de alerta visual o acústica. Cuando sea necesario para mantener la separación de la zona, se aplicará un retardo entre el cierre y la apertura de las puertas con enclavamiento.

⁽⁷⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «exclusa para el personal» una zona de limpieza creciente utilizada para la entrada del personal (por ejemplo, de la zona de grado D a la de grado C o de la zona de grado C a la de grado B).

⁽⁸⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «exclusa para materiales» una zona utilizada para la transferencia de materiales y equipos.

III.3. Tecnologías de barrera

III.3.1. Los aisladores, RABS y procesos conexos se diseñarán de manera que ofrezcan protección mediante la separación del ambiente de grado A y el ambiente de la sala circundante. Los peligros introducidos por la entrada o la retirada de artículos durante el procesamiento se reducirán al mínimo mediante la aplicación de tecnologías adecuadas o sistemas validados.

III.3.2. El diseño de la tecnología y los procesos utilizados garantizará que se mantengan las condiciones adecuadas en la zona crítica para proteger el producto expuesto durante las operaciones.

a) Requisitos aplicables a los aisladores:

- El diseño de los aisladores abiertos garantizará unas condiciones de grado A con una protección de aire virgen en la zona crítica y un flujo de aire unidireccional que barra por encima y se aleje de los productos expuestos durante el procesamiento.
- El diseño de los aisladores cerrados garantizará unas condiciones de grado A con una protección adecuada de los productos expuestos durante la preparación. El flujo de aire puede no ser totalmente unidireccional en los aisladores cerrados en los que se realicen operaciones sencillas. No obstante, cualquier flujo de aire turbulento⁽⁷⁾ existente no aumentará el riesgo de contaminación del producto expuesto. Cuando las líneas de procesamiento estén incluidas en aisladores cerrados, las condiciones de grado A se garantizarán con una protección de aire virgen en la zona crítica y un flujo de aire unidireccional que barra por encima y se aleje de los productos expuestos durante el procesamiento.
- Solo se utilizarán aisladores de presión negativa cuando la contención del producto se considere esencial (por ejemplo, productos radiofarmacéuticos) y se aplicarán medidas especializadas de control de riesgos para garantizar que la zona crítica no se vea comprometida.

b) Requisitos aplicables a los RABS: el diseño de los RABS garantizará unas condiciones de grado A con un flujo de aire unidireccional y una protección de aire virgen en la zona crítica. Se mantendrá un flujo de aire positivo desde la zona crítica hacia el entorno circundante.

III.3.3. El entorno de los aisladores o los RABS garantizará que se minimice el riesgo de transferencia de contaminación.

a) Requisitos aplicables a los aisladores:

- La clasificación del entorno aplicada se basará en una evaluación de riesgos y se justificará como parte de la estrategia de control de la contaminación. En general, el entorno para aisladores abiertos corresponderá como mínimo al grado C, mientras que el entorno para aisladores cerrados corresponderá como mínimo al grado D.
- Entre las principales consideraciones a la hora de llevar a cabo la evaluación de riesgos para la estrategia de control de la contaminación de un aislador figuran el programa de biodescontaminación, el grado de automatización, el impacto de la manipulación de los guantes que pueda comprometer la protección de «aire virgen» de los puntos críticos del proceso, el impacto de la posible pérdida de la integridad de las barreras o los guantes, los mecanismos de transferencia utilizados y las actividades, como el montaje o el mantenimiento, que puedan requerir la apertura de las puertas antes de la biodescontaminación final del aislador. Cuando se detecten riesgos adicionales para el proceso, se aplicará un grado de entorno superior, salvo que esté debidamente justificado en la estrategia de control de la contaminación.
- Se realizarán estudios de los patrones de flujo de aire en las interfaces de los aisladores abiertos para demostrar la ausencia de entrada de aire.

⁽⁷⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «flujo de aire turbulento» el aire que no es unidireccional. El aire turbulento en las salas limpias deberá purgar dichas salas mediante una distribución de flujo mixto y garantizar el mantenimiento de una calidad de aire aceptable.

- b) Requisitos aplicables a los RABS: el entorno de los RABS utilizados para el procesamiento aséptico corresponderá, como mínimo, al grado B y se realizarán estudios de los patrones de flujo de aire para demostrar la ausencia de entrada de aire durante las intervenciones, incluidas, en su caso, las aperturas de las puertas.

III.3.4. Los materiales utilizados para los sistemas de guantes (tanto para los aisladores como para los RABS) deberán tener una resistencia mecánica y química adecuada. La frecuencia de sustitución de los guantes se definirá como parte de la estrategia de control de la contaminación.

- a) Requisitos aplicables a los aisladores:

- Se llevarán a cabo ensayos de estanqueidad del sistema de guantes utilizando un método adecuado que tenga en cuenta el uso previsto y los riesgos asociados. Los ensayos se realizarán a intervalos definidos. En general, se realizarán ensayos de integridad de los guantes al menos al principio y al final de cada lote o campaña. Puede ser necesario realizar ensayos adicionales de integridad de los guantes en función de la duración de la campaña.

La supervisión de la integridad de los guantes incluirá una inspección visual asociada a cada uso y tras cualquier manipulación que pueda afectar a la integridad del sistema.

En el caso de las actividades de procesamiento aséptico manual (es decir, el operador prepara, llena, coloca o precinta manualmente un recipiente abierto con producto estéril) en las que se produce una única unidad o un lote pequeño, la frecuencia de la verificación de la integridad podrá basarse en otros criterios, como el inicio y el final de cada sesión de fabricación.

- Los ensayos de integridad o estanqueidad del sistema de aislamiento se realizarán a intervalos definidos.
- b) Requisitos aplicables a los RABS: los guantes utilizados en la zona de grado A se esterilizarán antes de su instalación y se esterilizarán o se biodescontaminarán de manera eficaz mediante un método validado antes de cada campaña de fabricación. Si durante la operación hay exposición al entorno, después de cada exposición se procederá a la desinfección utilizando una metodología aprobada. Los guantes se examinarán visualmente con cada uso y se realizarán ensayos de integridad a intervalos periódicos.

III.3.5. Deberán documentarse debidamente los métodos de descontaminación (limpieza y biodescontaminación y, en su caso, inactivación de materiales biológicos). El proceso de limpieza previo a la fase de biodescontaminación es esencial, ya que cualquier residuo que permanezca puede inhibir la eficacia del proceso de descontaminación. Se demostrará que los agentes limpiadores y de biodescontaminación utilizados no tienen efectos adversos en el producto fabricado en el RABS o en el aislador.

- a) Requisitos aplicables a los aisladores: el proceso de biodescontaminación del interior se automatizará, validará y controlará con arreglo a parámetros de ciclo definidos e incluirá el uso de un agente esporicida en una forma adecuada (por ejemplo, en forma gaseosa o vaporizada). Los guantes se extenderán adecuadamente con los dedos separados para garantizar el contacto con el agente. Los métodos utilizados (limpieza y biodescontaminación esporicida) dejarán las superficies interiores y la zona crítica del aislador libres de microorganismos viables.
- b) Requisitos aplicables a los RABS: la desinfección esporicida incluirá la aplicación rutinaria de un agente esporicida utilizando un método validado y que se haya demostrado que cubre todas las zonas de las superficies interiores y que garantiza un ambiente adecuado para la preparación aséptica.

III.4. Cualificación de las salas limpias y los equipos de aire limpio

III.4.1. Las salas limpias y los equipos de aire limpio, como las unidades de flujo de aire unidireccional ⁽⁸⁾, los RABS y los aisladores, utilizados para la fabricación de productos estériles o la fabricación aséptica, se cualificarán de acuerdo con las características requeridas del ambiente. Cada operación de fabricación requiere un nivel adecuado de limpieza ambiental en el estado en funcionamiento para minimizar el riesgo de contaminación del producto o de los materiales que se manipulen. También se mantendrán niveles de limpieza adecuados en los estados «en reposo» y «en funcionamiento».

III.4.2. Las salas limpias y los equipos de aire limpio se cualificarán de conformidad con el anexo V. Mediante la cualificación de las salas limpias y los equipos de aire limpio, se evalúa el nivel de cumplimiento de las salas limpias o los equipos de aire limpio clasificados de los requisitos pertinentes, teniendo en cuenta el uso previsto ⁽⁹⁾. Lo siguiente forma parte de los requisitos de cualificación (cuando sea pertinente para el diseño o funcionamiento de la instalación):

- ensayos de integridad y estanqueidad del sistema de filtros instalado,
- ensayos del flujo de aire: volumen y velocidad,
- ensayo de las diferencias de presión del aire,
- ensayo de dirección y visualización del flujo de aire,
- contaminación microbiana ambiental y de las superficies,
- ensayo de medición de la temperatura,
- ensayo de humedad relativa,
- ensayo de recuperación,
- ensayo de estanqueidad de la contención.

III.4.3. La clasificación de las salas limpias forma parte de su cualificación. Mediante la clasificación de las salas limpias se evalúa el nivel de limpieza del aire midiendo la concentración de partículas totales. Las actividades de clasificación se programarán y llevarán a cabo de manera que se evite cualquier impacto en la calidad del proceso o del producto. Por ejemplo, la clasificación inicial se llevará a cabo durante operaciones simuladas y la reclasificación se realizará durante operaciones simuladas o durante la simulación de procesos asepticos.

III.4.4. Para la clasificación de las salas limpias, se medirá la cantidad total de partículas de tamaño igual o superior a 0,5 µm y 5 µm. Esta medición se realizará tanto en reposo como en operaciones simuladas, de acuerdo con los límites especificados en el cuadro 1.

- El estado «en reposo» es la condición en la que la instalación de todos los suministros básicos está completa, incluido cualquier HVAC en funcionamiento, con los principales equipos de fabricación instalados según lo especificado, pero no en funcionamiento, y sin personal presente en la sala.
- Los límites de partículas totales indicados en el cuadro 1 para el estado «en reposo» se alcanzarán tras un período de «limpieza» una vez finalizadas las operaciones y las actividades de despeje o limpieza de las líneas. El período de «limpieza» (valor orientativo inferior a veinte minutos) se determinará durante la cualificación de las salas, se documentará y se respetará en los procedimientos para restablecer un estado de limpieza cualificado si este se ve alterado durante el funcionamiento.

⁽⁸⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «unidad de flujo de aire unidireccional» una cámara provista de un flujo de aire unidireccional filtrado. El concepto es intercambiable con «unidad de flujo de aire laminar».

⁽⁹⁾ Cabe señalar que la cualificación de las salas limpias es un proceso distinto de la vigilancia ambiental.

- El estado «en funcionamiento» es la condición en la que la instalación de la sala limpia está completa, el sistema HVAC plenamente operativo, el equipo instalado y en funcionamiento en el modo operativo definido por el fabricante, con el número máximo de personal presente realizando o simulando el trabajo operativo rutinario.

Cuadro 1

Concentración máxima permitida de partículas totales para 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 ⁽¹⁾	No especificado ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	No especificado ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	No predefinido ⁽²⁾	29 300	No predefinido ⁽²⁾

⁽¹⁾ Podrá considerarse la clasificación con partículas de $5 \mu\text{m}$, cuando proceda, de conformidad con la estrategia de control de la contaminación o las tendencias históricas.

⁽²⁾ En el caso del grado D, los límites para el estado «en funcionamiento» no están predefinidos. El fabricante establecerá los límites pertinentes para el estado «en funcionamiento» sobre la base de una evaluación de riesgos y datos rutinarios, cuando proceda.

III.4.5. Para la clasificación de las salas limpias, se respetará el número mínimo de localizaciones de toma de muestras y su posición, tal como se establece en la norma ISO 14644, parte 1. En el caso de la zona de procesamiento aséptico y su entorno (las zonas de grado A y B, respectivamente), las localizaciones de toma de muestras adicionales se considerarán adecuadas teniendo en cuenta los riesgos y se evaluarán todas las zonas de procesamiento críticas, como el punto de llenado y los alimentadores para el cierre de los recipientes. Las localizaciones de procesamiento críticas se determinarán sobre la base de una evaluación de riesgos documentada y del conocimiento del proceso y las operaciones que se llevarán a cabo en la zona.

III.4.6. La velocidad del aire suministrado por sistemas de flujo de aire unidireccional deberá justificarse claramente en el protocolo de cualificación, incluida la ubicación para la medición de la velocidad del aire. La velocidad del aire se diseñará, medirá y mantendrá de modo que garantice un flujo de aire unidireccional adecuado que proteja el producto y los componentes abiertos en la posición de trabajo (por ejemplo, cuando se realicen operaciones de alto riesgo y cuando el producto o los componentes estén expuestos). Los sistemas de flujo de aire unidireccional proporcionarán una velocidad de aire homogénea en un intervalo de 0,36 a 0,54 m/s (valor orientativo) en la posición de trabajo, a menos que se justifique científicamente lo contrario en la estrategia de control de la contaminación. Los estudios de visualización del flujo de aire deberán estar correlacionados con la medición de la velocidad del aire.

III.4.7. El nivel de contaminación microbiana de las salas limpias se determinará como parte de la cualificación de dichas salas. El número de localizaciones de toma de muestras se basará en una evaluación de riesgos documentada, en los resultados obtenidos en la clasificación de las salas, en los estudios de visualización del flujo de aire y en el conocimiento del proceso y las operaciones que se llevarán a cabo en la zona. Los límites máximos de contaminación microbiana durante la cualificación para cada grado figuran en el cuadro 2. La cualificación incluirá los estados «en reposo» y «en funcionamiento».

Cuadro 2

Nivel máximo permitido de contaminación microbiana durante la cualificación

Grado	Muestra de aire UFC CFU (°)/m ³	Placas de sedimentación (90 mm de diámetro) UFC / 4 horas (°)	Placas de contacto (55 mm de diámetro) UFC/placa
A	Sin crecimiento		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(¹) A efectos del presente anexo, se entenderá por «unidad formadora de colonias» o «UFC» una única colonia detectable que se origina a partir de uno o varios microorganismos. Las unidades formadoras de colonias se expresan generalmente en UFC por ml para muestras líquidas, UFC por m³ para muestras de aire y UFC por muestra para muestras obtenidas en un medio sólido, como placas de sedimentación o de contacto.

(²) Las placas de sedimentación estarán expuestas durante las operaciones y se cambiarán, según sea necesario, después de un máximo de cuatro horas. El tiempo de exposición se basará en estudios de recuperación y no permitirá la desecación de los medios utilizados.

Nota 1: Todos los métodos indicados en el cuadro para un grado concreto se utilizarán para cualificar la zona de ese grado. Si no se utiliza uno de los métodos recogidos en el cuadro o se utilizan métodos alternativos, el enfoque adoptado deberá justificarse adecuadamente.

Nota 2: Los límites se aplican utilizando UFC a lo largo de todo el documento. Si se utilizan tecnologías nuevas o diferentes que presenten resultados de una manera distinta a la de las UFC, el fabricante justificará científicamente los límites aplicados y, en la medida de lo posible, los correlacionará con las UFC.

Nota 3: Para la cualificación de la vestimenta del personal, se aplicarán los límites indicados en el cuadro 6 para las placas de contacto y las impresiones de guantes.

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

III.4.8. La recualificación de las salas limpias y de los equipos de aire limpio se llevará a cabo periódicamente siguiendo unos procedimientos definidos. La recualificación incluirá, al menos, lo siguiente:

- clasificación de las salas limpias (concentración de partículas totales);
- ensayo de integridad de los filtros finales;
- medición del volumen del flujo de aire;
- verificación de la diferencia de presión del aire entre las salas;
- ensayo de velocidad del aire: este ensayo es necesario para las zonas de llenado provistas de un flujo de aire unidireccional (por ejemplo, cuando se llenen productos esterilizados terminalmente o cuando se trate del entorno de las zonas de grado A y de los RABS). En el caso de las zonas de grado B, C y D, la realización del ensayo de velocidad del aire se basará en una evaluación de riesgos, que se documentará como parte de la estrategia de control de la contaminación. Por último, en el caso de los grados con un flujo de aire no unidireccional, el ensayo de velocidad del aire se sustituirá por un ensayo de recuperación.

III.4.9. El intervalo de tiempo máximo para la recualificación de las zonas de grado A y B es de seis meses, mientras que para las zonas de grado C y D es de doce meses.

Además, también se llevará a cabo una recualificación adecuada que consista, como mínimo, en los ensayos anteriores, tras la finalización de una medida correctora aplicada para corregir una no conformidad en los equipos o instalaciones o, en su caso, después de cambios en los equipos, las instalaciones o los procesos. Algunos ejemplos de cambios que requieren recualificación son una interrupción del movimiento del aire que afecte al funcionamiento de la instalación, un cambio en el diseño de la sala limpia o de los parámetros de ajuste operativo del sistema HVAC o actividades de mantenimiento que afecten al funcionamiento de la instalación (por ejemplo, cambio de los filtros finales).

III.5. **Desinfección**

- III.5.1. Deberá prestarse especial atención a la desinfección de las salas limpias. En concreto, las salas limpias se limpiarán y desinfectarán a fondo, de acuerdo con un programa escrito. Se utilizará más de un tipo de agente desinfectante para garantizar que, cuando tengan diferentes modos de acción, su uso combinado sea eficaz contra las bacterias y los hongos. La desinfección incluirá el uso periódico de un agente esporicida. Se llevará a cabo periódicamente un seguimiento para evaluar la eficacia del programa de desinfección y detectar cambios en los tipos de microbiota (por ejemplo, organismos resistentes al régimen de desinfección actualmente en uso).

Para que la desinfección sea eficaz, es necesaria una limpieza previa destinada a eliminar la contaminación de las superficies. Además, en algunos casos, se aplicará un proceso de limpieza para eliminar eficazmente los residuos de desinfectantes.

- III.5.2. Se validará el proceso de desinfección. Los estudios de validación demostrarán la idoneidad y la eficacia de los desinfectantes en la forma concreta y en el tipo de material de la superficie en que se utilicen, o material representativo si está justificado, y respaldarán los períodos de validez en uso de las soluciones preparadas.
- III.5.3. Los desinfectantes y detergentes utilizados en las zonas de grado A y B deberán ser estériles antes de su uso. También es posible que los desinfectantes utilizados en las zonas de grado C y D tengan que ser estériles cuando se considere apropiado en la estrategia de control de la contaminación. Cuando el fabricante del producto estéril diluya o prepare los desinfectantes y detergentes, lo hará de manera que se evite la contaminación y llevará a cabo un seguimiento de la contaminación microbiana. Las diluciones se conservarán en recipientes previamente limpiados (y esterilizados, cuando proceda) y solo se almacenarán durante el período definido pertinente. Si los desinfectantes y detergentes se suministran «listos para usar», podrán aceptarse los resultados de los certificados de análisis o de conformidad siempre que el vendedor haya completado satisfactoriamente la cualificación adecuada.
- III.5.4. Cuando se utilice la fumigación o la desinfección por vapor (por ejemplo, con peróxido de hidrógeno en fase de vapor) de las salas limpias y superficies conexas, se comprenderá y validará la eficacia del agente de fumigación y del sistema de dispersión utilizado.

SECCIÓN IV

EQUIPOS

- IV.1. Deberá disponerse de una descripción escrita detallada de los equipos (incluidos los diagramas de proceso e instrumentación, según proceda). Esta formará parte del paquete de cualificación inicial y se mantendrá actualizada.
- IV.2. Los requisitos de supervisión de los equipos se establecerán como parte de la cualificación. Se reconocerán y evaluarán los incidentes de alarma de los procesos y equipos para determinar las tendencias. La frecuencia con la que se evalúan las alarmas se basará en su criticidad (las alarmas críticas se revisarán de inmediato).
- IV.3. En la medida de lo posible, los equipos, accesorios y servicios se diseñarán e instalarán de manera que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones puedan realizarse fuera de la sala limpia. Si el mantenimiento debe realizarse en la sala limpia y no pueden mantenerse los niveles de limpieza o asepsia requeridos, se valorará la posibilidad de tomar precauciones, como restringir el acceso a la zona de trabajo a personal concreto o elaborar protocolos de trabajo y procedimientos de mantenimiento claramente definidos. También se considerará la posibilidad de realizar una limpieza, una desinfección y un seguimiento ambiental adicionales. Si se requiere la esterilización de los equipos, esta se llevará a cabo, siempre que sea posible, tras un reensamblaje completo.
- IV.4. El proceso de limpieza se validará como capaz de eliminar cualquier residuo o resto que pueda afectar negativamente a la eficacia del agente desinfectante utilizado y de reducir al mínimo la contaminación química, microbiana y por partículas del producto durante el proceso y antes de la desinfección.

- IV.5. En el caso de los procesos asépticos, se esterilizarán las partes en contacto directo e indirecto con el producto. A efectos del cumplimiento de este requisito, se entenderá por «partes en contacto directo con el producto» las partes del equipo por las que pasa el producto, como las agujas o bombas de llenado, mientras que las «partes en contacto indirecto con el producto» son aquellas partes del equipo que no están en contacto con el producto, pero que pueden entrar en contacto con otras superficies esterilizadas que son críticas para la esterilidad general del producto (por ejemplo, artículos esterilizados, como los alimentadores de tapones y las guías, y componentes esterilizados).
- IV.6. Todos los equipos, como los esterilizadores, los sistemas de tratamiento de aire (incluida la filtración de aire) y los sistemas de agua, estarán sujetos a cualificación, supervisión y a un mantenimiento planificado. Una vez finalizado el mantenimiento, se aprobará su vuelta al uso.
- IV.7. Cuando se vaya a realizar un mantenimiento imprevisto de equipos críticos para la esterilidad del producto, se llevará a cabo y se registrará una evaluación del posible impacto sobre la esterilidad del producto.
- IV.8. Las cintas transportadoras no deberán atravesar una separación entre una zona de grado A o B y una zona de procesamiento con un grado de limpieza del aire inferior, a menos que la propia cinta se esterilice continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).
- IV.9. Se cualificarán los contadores de partículas, incluidos los tubos de muestreo. Se tendrán en cuenta las especificaciones recomendadas por el fabricante en relación con el diámetro de los tubos y los radios de curvatura. Normalmente, la longitud de los tubos no será superior a 1 m, salvo que esté justificado, y se reducirá al mínimo el número de curvaturas. A efectos de clasificación, se utilizarán contadores portátiles de partículas con tubos de muestreo de corta longitud. En los sistemas de flujo de aire unidireccional se utilizarán cabezales de muestreo isocinético ⁽¹⁰⁾. Estarán orientados adecuadamente y situados lo más cerca posible del punto crítico para garantizar que las muestras sean representativas.

SECCIÓN V

INFRAESTRUCTURAS DE SERVICIOS

V.1. Requisitos generales

- V.1.1. La naturaleza y el alcance de los controles aplicados a los sistemas de infraestructuras de servicios deberán ser proporcionales al riesgo para la calidad del producto asociado a dichas infraestructuras. El impacto de la infraestructura de servicios sobre la calidad del producto deberá determinarse mediante una evaluación de riesgos y documentarse como parte de la estrategia de control de la contaminación.

En general, se puede considerar que las siguientes infraestructuras de servicios están asociadas a un mayor riesgo:

- infraestructuras de servicios que están en contacto directo con el producto, por ejemplo, agua para el lavado y el aclarado, gases y vapor para la esterilización;
- materiales en contacto que, en última instancia, pasarán a formar parte del producto;
- superficies que entran en contacto con el producto;
- infraestructuras de servicios que afectan directamente al producto de otra manera.

- V.1.2. Las infraestructuras de servicios se diseñarán, instalarán, cualificarán, utilizarán, mantendrán y supervisarán de manera que se garantice que el sistema de servicios funcione según lo previsto.

- V.1.3. Los resultados de los parámetros críticos y los atributos críticos de calidad de las infraestructuras de servicios de alto riesgo se someterán a un análisis de tendencias periódico para garantizar que las capacidades del sistema sigan siendo adecuadas.

⁽¹⁰⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «cabezal de muestreo isocinético» un cabezal de muestreo diseñado para perturbar el aire lo menos posible, de forma que entren en la tobera las mismas partículas que habrían pasado por la zona si la tobera no hubiera existido (es decir, la condición de muestreo en la que la velocidad media del aire que entra en la sonda de muestreo es casi la misma [$\pm 20\%$] que la velocidad media del flujo de aire en ese lugar).

- V.1.4. Se conservarán registros de la instalación del sistema de infraestructuras de servicios a lo largo de todo el ciclo de vida del sistema, incluidos planos y diagramas esquemáticos, materiales de construcción y especificaciones del sistema. La información importante que deberá conservarse incluye:
- dirección del flujo, pendientes, diámetro y longitud de las tuberías;
 - datos de los tanques y recipientes;
 - válvulas, filtros, desagües, puntos de muestreo y de uso.
- V.1.5. En las salas limpias no deberá haber tuberías, conductos y otras infraestructuras de servicios. Si son inevitables, se instalarán de manera que no creen huecos, aberturas sin sellar o superficies difíciles de limpiar. Además, la instalación permitirá la limpieza y desinfección de la superficie exterior de las tuberías.
- V.2. **Sistemas hídricos** ⁽¹⁾
- V.2.1. Las instalaciones de tratamiento de aguas y los sistemas de distribución se diseñarán, construirán, instalarán, pondrán en servicio, cualificarán, controlarán y mantendrán de forma que se evite la contaminación microbiana y se garantice una fuente de agua fiable de una calidad adecuada. En particular, se adoptarán medidas para reducir al mínimo el riesgo de presencia de partículas, contaminación o proliferación microbiana, endotoxinas o pirógenos (por ejemplo, se contemplará una inclinación de las tuberías que proporcione un drenaje completo y se evitarán tramos muertos ⁽¹²⁾). Cuando se incluyan filtros en el sistema, se prestará especial atención a su supervisión y mantenimiento.
- V.2.2. Los sistemas hídricos se cualificarán y validarán para mantener los niveles adecuados de control físico, químico y microbiano, teniendo en cuenta el efecto de las variaciones estacionales.
- V.2.3. El flujo de agua seguirá siendo turbulento a lo largo de las tuberías de los sistemas de distribución de agua para reducir al mínimo el riesgo de adherencia microbiana y la consiguiente formación de biopelículas. El caudal se establecerá durante la cualificación y se controlará de forma rutinaria.
- V.2.4. El agua para inyección se producirá a partir de agua que cumpla las especificaciones definidas durante el proceso de cualificación y se almacenará y distribuirá de manera que se reduzca al mínimo el riesgo de crecimiento microbiano (por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a 70 °C). Además, el agua para inyección se producirá por destilación o mediante un proceso de purificación equivalente a la destilación, como la ósmosis inversa combinada con otras técnicas adecuadas, como la electrodesionización (EDI), la ultrafiltración o la nanofiltración.
- V.2.5. Cuando los tanques de almacenamiento de agua para inyección estén equipados con filtros de ventilación hidrófobos para retención bacteriana, los filtros no constituirán una fuente de contaminación y la integridad del filtro se comprobará antes de su instalación y después de su uso. Se establecerán controles para evitar la formación de condensación en el filtro (por ejemplo, mediante calentamiento).
- V.2.6. A fin de reducir al mínimo el riesgo de formación de biopelículas, la esterilización, desinfección o regeneración de los sistemas de agua se llevará a cabo con arreglo a un calendario predeterminado y también como medida correctora tras resultados fuera de los límites o no incluidos en la especificación. Cuando se utilicen productos químicos para desinfectar un sistema de agua, posteriormente se llevará a cabo un procedimiento validado de aclarado o purga. Además, después de la desinfección o regeneración se analizará el agua. Los resultados de los ensayos químicos se comprobarán antes de utilizar de nuevo el sistema de agua y se verificará que los resultados microbiológicos y de endotoxinas se ajusten a las especificaciones antes de que se valore la certificación o la liberación de los lotes fabricados utilizando agua del sistema.

⁽¹⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «sistema hídrico» un sistema de producción, almacenamiento y distribución de agua, generalmente conforme a un grado de la farmacopea concreto (por ejemplo, agua purificada y agua para inyección).

⁽¹²⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «tramo muerto» la longitud de tubería no circulante (en la que el fluido puede permanecer estático) superior al triple del diámetro interno de la tubería.

- V.2.7. Se llevará a cabo un seguimiento químico y microbiano regular y continuo de los sistemas de agua para garantizar que el agua siga cumpliendo los requisitos farmacopeicos. Los niveles de alerta se fijarán sobre la base de los datos de la cualificación inicial y, posteriormente, se reevaluarán de forma periódica sobre la base de los datos obtenidos durante las recualificaciones posteriores, el seguimiento rutinario y las investigaciones. Se revisarán los datos del seguimiento continuo para detectar cualquier tendencia adversa en el rendimiento del sistema. Los programas de muestreo se basarán en los datos de la cualificación y tendrán en cuenta las localizaciones de toma de muestras potencialmente más desfavorables, garantizando que cada día se incluya al menos una muestra representativa del agua utilizada para los procesos de fabricación, así como cualquier otro requisito adicional que pueda ser necesario de acuerdo con la estrategia de control de la contaminación. A fin de garantizar que se obtengan muestras de agua representativas para su análisis periódico, los programas de muestreo abordarán todas las salidas y puntos de uso con un intervalo especificado.
- V.2.8. Las desviaciones de los niveles de alerta se documentarán y revisarán e incluirán una investigación para determinar si se trata de un hecho único (aislado) o si los resultados son indicativos de una tendencia adversa o del deterioro del sistema. Se investigará cada desviación de los límites de actuación para determinar las causas subyacentes probables y cualquier posible impacto en la calidad del producto y en los procesos de fabricación.
- V.2.9. Los sistemas de agua para inyección incluirán sistemas de control continuo, como los de carbono orgánico total (COT) y de conductividad, ya que pueden dar una mejor indicación del rendimiento global del sistema que el muestreo instantáneo. La ubicación de los sensores se basará en el riesgo.
- V.2.10. El agua utilizada en la producción se ajustará a la monografía vigente de la farmacopea pertinente.

V.3. **Vapor utilizado como agente esterilizante directo**

- V.3.1. El agua de alimentación de los generadores de vapor puro (vapor limpio) deberá purificarse adecuadamente. Los generadores de vapor puro se diseñarán, cualificarán y utilizarán de manera que se garantice que la calidad del vapor producido se ajuste a los niveles definidos de sustancias químicas y endotoxinas.
- V.3.2. El vapor utilizado como agente esterilizante directo será de una calidad adecuada y no contendrá aditivos en un nivel que pueda provocar la contaminación del producto o el equipo. En el caso de los generadores que suministren vapor puro para la esterilización directa de materiales o superficies en contacto con el producto (por ejemplo, cargas sólidas porosas de autoclave), el condensado de vapor deberá cumplir los requisitos de la monografía vigente sobre el agua para inyección de la farmacopea pertinente (los ensayos microbianos no son obligatorios para el condensado de vapor). También se establecerá un programa de muestreo adecuado para garantizar que se obtengan periódicamente muestras representativas de vapor puro para su análisis. Otros aspectos de la calidad del vapor puro utilizado para la esterilización se evaluarán periódicamente con respecto a los parámetros validados, incluidos, salvo debida justificación, los gases no condensables, el valor de sequedad (porcentaje de vapor seco) y el sobrecalentamiento.

V.4. **Sistemas de gases y vacío**

- V.4.1. Los gases que entren en contacto directo con el producto o las superficies del recipiente primario deberán tener una calidad química, microbiana y de partículas adecuada. Se especificarán todos los parámetros pertinentes, incluido el contenido de aceite y agua, teniendo en cuenta el tipo de gas y su uso, el diseño del sistema de generación de gas y, en su caso, se ajustarán a la monografía vigente de la farmacopea pertinente o al requisito de calidad del producto.

- V.4.2. Los gases utilizados en los procesos asépticos se filtrarán a través de un filtro de grado esterilizante ⁽¹³⁾ (de un tamaño de poro nominal de 0,22 µm, como máximo) en el punto de uso. Cuando el filtro se utilice por lotes (por ejemplo, para filtrar el gas utilizado para cubrir los productos de llenado aséptico) o como filtro de ventilación del recipiente del producto, los resultados del ensayo de integridad se revisarán como parte del proceso de certificación o liberación del lote. Cualquier conducto o tubería de transferencia ubicado después del filtro final de grado esterilizante deberá esterilizarse. Cuando se utilicen gases en el proceso, se llevará a cabo periódicamente un seguimiento microbiano del gas en el punto de uso.
- V.4.3. Cuando el reflujo de los sistemas de vacío o presión suponga un riesgo potencial para el producto, se instalarán mecanismos para evitar el reflujo cuando el sistema de vacío o presión esté apagado.
- V.5. **Sistemas hidráulicos y de calefacción y refrigeración**
- V.5.1. Los elementos principales de los equipos asociados a los sistemas hidráulicos, de calefacción y de refrigeración estarán situados, en la medida de lo posible, fuera de la sala de llenado. Se llevarán a cabo controles adecuados para contener cualquier derrame o contaminación cruzada asociada a los fluidos del sistema.
- V.5.2. Se establecerán sistemas adecuados para garantizar que se detecte cualquier fuga de estos sistemas que pueda suponer un riesgo para el producto (por ejemplo, un sistema de indicación de fugas).

SECCIÓN VI

PERSONAL

- VI.1. El fabricante se asegurará de que haya personal suficiente, debidamente cualificado, formado y experimentado en la fabricación y el ensayo de productos estériles y en cualquiera de las tecnologías de fabricación específicas utilizadas en las operaciones de fabricación de la instalación.
- VI.2. En las salas limpias, solo estará presente el número mínimo de personal necesario. Se determinará y documentará el número máximo de operadores en las salas limpias. Durante actividades como la cualificación inicial y la simulación de procesos asépticos, se tendrá debidamente en cuenta el número máximo de operadores que pueden estar presentes en la sala limpia para no comprometer la garantía de esterilidad.
- VI.3. Todo el personal, incluido el encargado de la limpieza, el mantenimiento y el seguimiento y el que accede a las salas limpias, recibirá formación periódica sobre los aspectos pertinentes para la fabricación de productos estériles o la fabricación aséptica, en particular sobre la vestimenta, los elementos básicos de microbiología e higiene, prestando especial atención a las prácticas en salas limpias, el control de la contaminación, las técnicas asépticas y la protección de los productos estériles (para los operadores que entren en las salas limpias de grado B o intervengan en las de grado A) y las posibles consecuencias para los animales tratados si el producto no es estéril o no cumple las especificaciones de calidad requeridas. El nivel de formación se basará en la criticidad de la función y la zona en la que trabaja el personal.
- VI.4. El personal que acceda a las zonas de grado A y B deberá recibir formación sobre la vestimenta y el comportamiento asépticos. El cumplimiento de los procedimientos relativos a la vestimenta aséptica se confirmará mediante una evaluación previa al inicio de sus funciones y se volverá a evaluar periódicamente (al menos una vez al año). El proceso de evaluación incluirá una evaluación tanto visual como microbiana, utilizando puntos de control, como los dedos de los guantes, los antebrazos, el pecho y la capucha (mascarilla o frente).

⁽¹³⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «filtro de grado esterilizante» un filtro que, cuando está debidamente validado, es capaz de eliminar un problema microbiano definido de un fluido o gas y producir un efluente estéril. Por lo general, estos filtros tienen un tamaño de poro igual o inferior a 0,22 µm.

- VI.5. El acceso no supervisado a las zonas de grado A y B en las que se realicen o vayan a realizarse operaciones asépticas se limitará al personal debidamente cualificado, que haya superado la evaluación sobre la vestimenta y haya participado en una simulación de procesos asépticos satisfactoria.

El personal no cualificado no entrará en las salas limpias de grado B ni en las de grado A en funcionamiento. Si fuera necesario, en casos excepcionales, los fabricantes establecerán procedimientos escritos en los que se describa el proceso mediante el cual se permite el ingreso de personal no cualificado a las zonas de grado B y A. Una persona autorizada por el fabricante supervisará al personal no cualificado durante sus actividades y evaluará el impacto de estas actividades en la limpieza de la zona. El acceso de estas personas deberá evaluarse y registrarse.

- VI.6. Se establecerá un proceso para la descualificación del personal sobre la base de aspectos de la evaluación continua o la detección de una tendencia adversa en el programa de control del personal o tras haber estado implicado en una simulación de procesos asépticos fallida. Una vez descualificado, el operador deberá completar una nueva formación y recualificación antes de permitírsele volver a participar en prácticas asépticas. En el caso de los operadores que entren en salas limpias de grado B o realicen una intervención en las de grado A, se recomienda que la recualificación incluya la participación en una simulación de procesos asépticos satisfactoria.

- VI.7. Es esencial un nivel elevado de higiene y limpieza personales. Cuando el personal pertinente declare un problema de salud que pueda suponer un riesgo microbiano no previsto, o dicho problema se haga patente de otro modo, se prohibirá el acceso a la sala limpia. Los problemas de salud y las medidas que deban adoptarse con respecto al personal que pueda suponer un riesgo microbiano no previsto se documentarán en los procedimientos pertinentes.

- VI.8. El personal que participe en la manipulación o el procesamiento de materiales de origen humano o animal o de cultivos de microorganismos, distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, o en otras actividades que puedan tener un impacto negativo en la calidad (por ejemplo, contaminación microbiana) no entrará en las zonas limpias, a menos que haya seguido procedimientos de descontaminación y entrada claramente definidos y eficaces y estos se hayan documentado.

- VI.9. En las zonas limpias no se permitirán relojes de pulsera, maquillaje, joyas, otros artículos personales, como teléfonos móviles, ni cualquier otro artículo no esencial. Los dispositivos electrónicos utilizados en las salas limpias, por ejemplo, teléfonos móviles y tabletas, suministrados por el fabricante solo para su uso en dichas salas podrán ser aceptables si están diseñados adecuadamente para permitir una limpieza y desinfección acordes con el grado en que se utilizan. El uso y la desinfección de dichos equipos se incluirán en la estrategia de control de la contaminación.

- VI.10. El uso de la vestimenta para salas limpias y el lavado de manos se llevarán a cabo con arreglo a procedimientos escritos diseñados para reducir al mínimo la contaminación de las prendas de sala limpia o la transferencia de contaminantes a las zonas limpias.

- VI.11. Las prendas y su calidad deberán ser adecuadas para el proceso y el grado de la zona de trabajo. Se utilizarán de forma que se proteja el producto de la contaminación. Cuando el tipo de prendas requerido deba proteger al operador frente al producto, también se garantizará que la protección del producto frente a la contaminación no se vea comprometida.

Se comprobarán de forma visual la limpieza y la integridad de las prendas inmediatamente antes y después de su colocación. También se comprobará la integridad de la vestimenta al salir. Antes de utilizar prendas y protecciones oculares esterilizadas, se comprobará que hayan sido sometidas al proceso de esterilización, que estén dentro de su tiempo de validez especificado y que el embalaje no haya sido manipulado. Las prendas reutilizables (incluidas las protecciones oculares) deberán sustituirse si se detectan daños o con una frecuencia determinada durante los estudios de cualificación. En la cualificación de las prendas se tendrán en cuenta todos los requisitos de prueba necesarios, incluidos los daños en las prendas que no puedan detectarse únicamente mediante inspección visual.

VI.12. A continuación se ofrece una descripción de la vestimenta que suele ser necesaria para cada grado de limpieza:

a) Grado B (incluido el acceso o las intervenciones en el grado A):

- se llevarán puestas prendas adecuadas, destinadas a ser utilizadas debajo de un traje esterilizado, antes de comenzar el proceso de colocación de la vestimenta;
- durante la colocación de las prendas esterilizadas, se llevarán guantes de caucho o plástico, sin talco, debidamente esterilizados;
- los protectores estériles para la cabeza deberán cubrir todo el cabello (incluido el vello facial) y, cuando sean independientes del resto de la vestimenta, se introducirán en el cuello del traje estéril;
- se llevará una mascarilla y protecciones oculares estériles (por ejemplo, gafas protectoras) para cubrir y confinar toda la piel del rostro y evitar que se desprendan gotitas y partículas;
- se llevará el calzado esterilizado adecuado (por ejemplo, cubrebotas);
- las perneras del pantalón se introducirán dentro del calzado y las mangas de las prendas se introducirán en un segundo par de guantes estériles que se llevará sobre el par utilizado durante la colocación de la vestimenta;
- la ropa de protección reducirá al mínimo el desprendimiento de fibras o partículas y retendrá las partículas que se desprendan del cuerpo. El desprendimiento de partículas y la eficiencia de las prendas para retenerlas deberán evaluarse durante la cualificación de las prendas;
- las prendas se guardarán y doblarán de tal manera que los operadores puedan colocarse la vestimenta sin entrar en contacto con la superficie exterior de la prenda y se evite que la prenda toque el suelo.

b) Grado C:

- el cabello, la barba y el bigote deberán cubrirse;
- se llevará un traje de pantalón de una o dos piezas recogido en las muñecas y con cuello alto, así como calzado o cubrezapatos debidamente desinfectados; estos deberán reducir al mínimo el desprendimiento de fibras y partículas;
- cuando se lleven a cabo actividades que supongan un riesgo de contaminación, puede ser necesario el uso de vestimenta adicional, incluidos guantes y mascarillas, en las zonas de grado C.

c) Grado D:

- el cabello, la barba y el bigote deberán cubrirse;
- se llevará un traje de protección general y calzado o cubrezapatos debidamente desinfectados;
- se tomarán las medidas adecuadas para evitar cualquier entrada de contaminantes desde el exterior de la zona limpia;
- cuando se lleven a cabo actividades que supongan un riesgo de contaminación, puede ser necesario el uso de vestimenta adicional, incluidos guantes y mascarillas, en las zonas de grado D.

VI.13. La colocación de la vestimenta para salas limpias se llevará a cabo en vestuarios de un grado de limpieza adecuado para garantizar que se mantenga la limpieza de la vestimenta. Las prendas para exteriores (distintas de la ropa interior personal), incluidos los calcetines, no se introducirán en los vestuarios que conduzcan directamente a las zonas de grado B y C. Además, antes de entrar a los vestuarios de acceso a los grados B y C, se llevarán puestos trajes de pantalón de una o dos piezas, destinados a ser utilizados en la instalación, que cubran toda la longitud de los brazos y las piernas, así como calcetines para uso en la instalación que cubran los pies. Los trajes y calcetines destinados a ser utilizados en la instalación no presentarán ningún riesgo de contaminación de la zona o los procesos de colocación de la vestimenta.

- VI.14. Todo operador que entre en las zonas de grado B o A deberá ponerse prendas de protección limpias y esterilizadas (incluidas las protecciones oculares y las mascarillas) de una talla adecuada en cada entrada. El período máximo durante el cual podrá utilizarse la vestimenta esterilizada antes de su sustitución durante un turno se definirá como parte de la cualificación de las prendas.
- VI.15. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. Las prendas de vestir y los guantes se cambiarán de inmediato si resultan dañados y presentan algún riesgo de contaminación del producto.
- VI.16. La ropa reutilizable para zonas limpias se lavará en una instalación de lavandería adecuadamente separada de las operaciones de producción, mediante un proceso cualificado que garantice que la ropa no se dañe o contamine con fibras o partículas durante los repetidos lavados. Las instalaciones de lavandería utilizadas no introducirán ningún riesgo de contaminación o contaminación cruzada. Después del lavado y antes de guardarlas, las prendas se inspeccionarán visualmente para detectar posibles daños y comprobar que estén limpias. Los procesos de gestión de las prendas se establecerán como parte del programa de cualificación de las prendas e incluirán un número máximo de ciclos de lavado y esterilización.
- VI.17. En las zonas limpias, se reducirán al mínimo las actividades que no sean fundamentales para los procesos de producción, especialmente cuando estén en curso operaciones asépticas. Con el fin de evitar un desprendimiento excesivo de partículas y organismos, el movimiento del personal deberá ser lento, controlado y metódico. Los operadores que realicen operaciones asépticas respetarán en todo momento las técnicas asépticas para evitar cambios en las corrientes de aire que puedan introducir aire de menor calidad en la zona crítica. Además, se restringirá el movimiento en el espacio adyacente a la zona crítica y se evitará la obstrucción de la trayectoria del flujo de aire unidireccional (aire virgen).

SECCIÓN VII

PRODUCCIÓN Y TECNOLOGÍAS ESPECÍFICAS

VII.1. **Productos esterilizados terminalmente** ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1. La preparación de los componentes y materiales se llevará a cabo en una sala limpia de grado D, como mínimo, a fin de limitar el riesgo de contaminación microbiana, por endotoxinas o pirógenos y por partículas, de modo que el producto sea adecuado para la esterilización. No obstante, cuando el producto presente un riesgo elevado o inusual de contaminación microbiana (por ejemplo, cuando el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano, deba conservarse durante largos períodos antes del llenado o no se procese principalmente en recipientes cerrados), la preparación se llevará a cabo en un ambiente de grado C, como mínimo. La preparación de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones también se realizará en un entorno de grado C, como mínimo, antes de la esterilización terminal.

Como excepción al ambiente de grado C previsto anteriormente, en casos excepcionales, por ejemplo, cuando el proceso de fabricación implique la generación de polvo que no pueda evitarse por medios razonables, la preparación de los productos que vayan a esterilizarse terminalmente podrá llevarse a cabo en un ambiente de grado D. Para la aplicación del grado D en este caso excepcional, el fabricante deberá llevar a cabo una evaluación de riesgos y aplicar las medidas adecuadas para garantizar que no se produzcan efectos negativos para la calidad del producto. Esto se documentará como parte de la estrategia de control de la contaminación.

- VII.1.2. Los recipientes y componentes del acondicionamiento primario se limpiarán mediante procesos validados para garantizar que se controle adecuadamente la contaminación por partículas, por endotoxinas o pirógenos y por carga biológica.

⁽¹⁴⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «esterilización terminal» la aplicación de un agente o condiciones de esterilización letales a un producto en su recipiente final para alcanzar un nivel predeterminado de garantía de esterilidad de 10^{-6} (es decir, la probabilidad teórica de que exista un único microorganismo viable en una unidad esterilizada es igual o inferior a 1×10^{-6}) o inferior.

- VII.1.3. El llenado de los productos para la esterilización terminal se llevará a cabo en un ambiente de grado C, como mínimo. No obstante, si el producto presenta un riesgo inusual de contaminación procedente del ambiente (por ejemplo, la operación de llenado es lenta, los recipientes tienen un cuello ancho o están necesariamente expuestos durante más de unos pocos segundos antes de cerrarse), el producto se llenará en grado A con un entorno de grado C, como mínimo, salvo que se apliquen medidas adicionales para garantizar la ausencia de un impacto negativo sobre la calidad del producto, en cuyo caso la operación de llenado tendrá lugar, como mínimo, en un ambiente de grado D.
- VII.1.4. A fin de reducir el nivel de carga biológica y partículas antes del llenado en el recipiente del producto final, el procesamiento de la solución a granel incluirá, en la medida de lo posible, una fase de filtración con un filtro de retención de microorganismos y se fijará un tiempo máximo entre la preparación y el llenado.
- VII.1.5. En el cuadro 3 figuran ejemplos de operaciones que deben llevarse a cabo en los distintos grados.

Cuadro 3

Ejemplos de operaciones y grados para las operaciones de preparación y procesamiento de esterilización terminal

Grado A	Llenado de productos cuando exista un riesgo inusual o elevado de contaminación microbiana, a menos que pueda justificarse un grado inferior de conformidad con la sección VII.1.3.
Grado C	Preparación de soluciones cuando exista un riesgo inusual o elevado de contaminación microbiana, a menos que pueda justificarse el grado D de conformidad con el párrafo segundo de la sección VII.1.1. Llenado de productos (excepto cuando se requieran condiciones de grado A), a menos que pueda justificarse el grado D de conformidad con la sección VII.1.3.
Grado D	Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior.

VII.2. Preparación y procesamiento asépticos

- VII.2.1. El proceso aséptico se documentará como parte de la estrategia de control de la contaminación. En concreto, se detectarán, evaluarán y determinarán los riesgos asociados al proceso aséptico, así como los requisitos asociados, incluidos los criterios de aceptación de dichos controles, los requisitos de seguimiento y la revisión de su eficacia. Los métodos y procedimientos para controlar estos riesgos se describirán y aplicarán claramente. Los riesgos residuales aceptados deberán documentarse formalmente.
- VII.2.2. Las precauciones para minimizar la contaminación microbiana, por endotoxinas o pirógenos y por partículas en la instalación se describirán en la estrategia de control de la contaminación y se aplicarán durante la preparación del ambiente aséptico, durante todas las fases de procesamiento (incluidas las fases anteriores y posteriores a la esterilización del producto a granel) y hasta que el producto esté precintado en su recipiente final. La presencia de materiales que puedan generar partículas y fibras se reducirá al mínimo en las salas limpias.
- VII.2.3. Cuando sea posible, se utilizarán equipos como RABS, aisladores u otros sistemas para reducir la necesidad de intervenciones críticas ⁽¹⁵⁾ en un grado A y minimizar el riesgo de contaminación. También puede considerarse la robótica y la automatización de procesos para eliminar las intervenciones humanas críticas directas (por ejemplo, túnel de calor seco, carga automatizada de los liofilizadores o esterilización *in situ*).
- VII.2.4. En el cuadro 4 figuran ejemplos de operaciones que deben llevarse a cabo en los distintos grados ambientales.

⁽¹⁵⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «intervención crítica» una intervención en la zona crítica.

Cuadro 4

Ejemplos de operaciones y grados para las operaciones de preparación y procesamiento asépticos

Grado A	— Montaje aséptico de los equipos de llenado. — Conexiones realizadas en condiciones asépticas (en las que las superficies de contacto con el producto esterilizado están expuestas), situadas después del filtro de grado esterilizante final. Estas conexiones se esterilizarán con vapor <i>in situ</i>, siempre que sea posible. — Composición y mezclado asépticos. — Reposición de producto a granel, recipientes y cierres estériles. — Retirada y enfriamiento de artículos sin protección (por ejemplo, sin embalaje) de los esterilizadores. — Colocación y transporte de componentes estériles del acondicionamiento primario en la línea de llenado aséptico, mientras no estén envueltos. — Llenado aséptico, precintado de recipientes, como ampollas, cierre de viales, transferencia de viales abiertos o parcialmente taponados. — Carga del liofilizador.
Grado B	— Entorno del grado A (cuando no se opere en un aislador). — Transporte o colocación de equipos, componentes y elementos auxiliares para su introducción en el grado A, mientras están protegidos del entorno circundante.
Grado C	— Preparación de soluciones que se vayan a filtrar, incluidos el muestreo y la dispensación.
Grado D	— Limpieza de equipos. — Manipulación de componentes, equipos y accesorios después de la limpieza. — Montaje, bajo flujo de aire filtrado a través de filtros HEPA, de componentes, equipos y accesorios limpios, antes de la esterilización. — Montaje de sistemas cerrados y esterilizados de un solo uso que utilicen dispositivos de conexión intrínsecamente estériles ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «dispositivo de conexión intrínsecamente estéril» un dispositivo que reduce el riesgo de contaminación durante el proceso de conexión; puede ser de sellado mecánico o por fusión.

VII.2.5. En el caso de los productos cuya formulación final no pueda filtrarse, se considerarán apropiadas las siguientes medidas:

- todos los equipos en contacto con el producto y con los componentes deberán esterilizarse antes de su uso;
- todas las materias primas o productos intermedios deberán esterilizarse y añadirse de forma aséptica;
- las soluciones a granel o los productos intermedios se esterilizarán.

VII.2.6. La retirada del envoltorio, el montaje y la preparación de los equipos, componentes y elementos auxiliares esterilizados, en contacto directo o indirecto con el producto, se tratarán como un proceso aséptico y se realizarán en condiciones de grado A, con un entorno de grado B. La configuración de la línea de llenado y el llenado del producto se tratarán como un proceso aséptico y se realizarán en condiciones de grado A, con un entorno de grado B. Cuando se utilice un aislador, el entorno se ajustará a lo dispuesto en la sección III.3.3 del presente anexo.

VII.2.7. La preparación y el llenado de productos como pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones se llevarán a cabo en condiciones de 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 se ajustará a lo dispuesto en la sección III.3.3 del presente anexo.

- VII.2.8. Las conexiones asépticas se realizarán en condiciones de grado A, con un entorno de grado B, a menos que se esterilicen *in situ* posteriormente o se lleven a cabo con dispositivos de conexión intrínsecamente estéril que minimicen cualquier posible contaminación procedente del entorno inmediato. Los dispositivos de conexión estéril intrínseca estarán diseñados de forma que mitiguen el riesgo de contaminación. Cuando se utilice un aislador, el entorno se ajustará a lo dispuesto en la sección III.3.3 del presente anexo.

Las conexiones asépticas se evaluarán adecuadamente y se verificará su eficacia.

- VII.2.9. Las manipulaciones asépticas (incluidos los dispositivos de conexión no intrínsecamente estéril) se reducirán al mínimo mediante el uso de soluciones de diseño técnico, como equipos preensamblados y esterilizados. Siempre que sea posible, las tuberías y los equipos en contacto con el producto se ensamblarán previamente y se esterilizarán *in situ*.

- VII.2.10. Se establecerá una lista de las intervenciones permitidas y cualificadas, tanto inherentes⁽¹⁶⁾ como correctoras, que pueden ocurrir durante la producción. Los tipos de intervenciones inherentes y correctoras, así como la forma de llevarlas a cabo, se evaluarán, en primer lugar, de conformidad con los principios de gestión de riesgos para la calidad y los resultados de la simulación de procesos asépticos y se mantendrán actualizados.

Las intervenciones se diseñarán cuidadosamente para garantizar que se minimice de manera efectiva el riesgo de contaminación del ambiente, del proceso y del producto, incluida la consideración de cualquier impacto en los flujos de aire y en las superficies críticas⁽¹⁷⁾ y en los productos críticos. Siempre que sea posible, se utilizarán soluciones de ingeniería para minimizar la incursión por parte de los operadores durante la intervención. Se usarán en todo momento técnicas asépticas, incluido el uso de herramientas estériles para las manipulaciones.

Las intervenciones no autorizadas o no cualificadas solo se llevarán a cabo en circunstancias excepcionales, teniendo debidamente en cuenta los riesgos asociados a la intervención y con la autorización de la unidad de calidad. Además, los detalles de la intervención realizada se registrarán, serán evaluados en profundidad por el departamento de calidad y se tendrán debidamente en cuenta durante la liberación del lote.

- VII.2.11. Las intervenciones y las paradas se señalarán en el registro de lotes. Cada parada de las líneas y cada intervención estará suficientemente documentada en los registros de lotes, con el tiempo asociado, la duración del acontecimiento y los operadores implicados.

- VII.2.12. En la medida de lo posible, se reducirá al mínimo la duración de cada aspecto de la preparación y el procesado asépticos y se fijarán plazos máximos validados, que incluirán:

- el tiempo de espera entre la limpieza, el secado y la esterilización de los equipos, componentes y recipientes;
- el tiempo de espera de los equipos, componentes y recipientes esterilizados antes de su uso y durante el llenado o ensamblaje;
- el tiempo de espera de un ambiente descontaminado, como el del RABS o el del aislador, antes de su uso;
- 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. Se fijará un tiempo máximo admisible para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento;
- el tiempo de retención del producto esterilizado antes del llenado;
- el tiempo de procesamiento aséptico; y
- el tiempo de llenado.

⁽¹⁶⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «intervenciones inherentes» las intervenciones que forman parte integrante del proceso aséptico y que son necesarias para la configuración, el funcionamiento rutinario o el seguimiento (por ejemplo, montaje aséptico, reposición de recipientes y muestreo ambiental) y que están previstas en los procedimientos operativos estándar o en las instrucciones de trabajo pertinentes.

⁽¹⁷⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «superficie crítica» una superficie que puede entrar en contacto directo con un producto, sus recipientes o sus cierres, o afectar directamente de otro modo a la esterilidad o a la ausencia de contaminación de estos.

- VII.2.13. Las operaciones asépticas (incluida la simulación de procesos asépticos) serán supervisadas periódicamente por personal con experiencia específica en el procesamiento aséptico, a fin de verificar la correcta ejecución de las operaciones, incluido el comportamiento del operador en la sala limpia, y abordar las prácticas inadecuadas, si se detectan.

VII.3. Actividades de acabado

- VII.3.1. Los recipientes abiertos de acondicionamiento primario se mantendrán en condiciones de grado A, con un entorno adecuado para la tecnología descrita en la sección III.3.3. En el caso de los viales parcialmente taponados o de las jeringas precargadas, también se aplicarán las consideraciones adicionales mencionadas en la sección VII.7.6.

- VII.3.2. Los recipientes finales se cerrarán mediante métodos debidamente validados.

- VII.3.3. Cuando los recipientes finales se cierren por fusión, por ejemplo, unidades de moldeo por insuflación, llenado y precintado, unidades de conformado, llenado y precintado, bolsas parenterales de pequeño y gran volumen o ampollas de vidrio o plástico, se establecerán los parámetros y variables críticos que afecten a la integridad del precintado y se controlarán y supervisarán eficazmente durante las operaciones.

Las ampollas de vidrio, las unidades de moldeo por insuflación, llenado y precintado y los recipientes de pequeño volumen (≤ 100 ml) cerrados por fusión se someterán a un ensayo de integridad del 100 % utilizando métodos validados. En el caso de los recipientes de gran volumen (> 100 ml) cerrados por fusión, podrá aceptarse un muestreo reducido cuando esté científicamente justificado y se base en datos que demuestren la coherencia del proceso existente y un alto nivel de control del proceso. La inspección visual no es un método aceptable de ensayo de integridad.

- VII.3.4. Se tomarán muestras de productos que utilicen sistemas distintos al de fusión y se comprobará su integridad utilizando métodos validados. La frecuencia de los ensayos se basará en los conocimientos y la experiencia en relación con los recipientes y los sistemas de cierre utilizados. El plan de muestreo deberá estar científicamente justificado y se basará en información como la gestión del proveedor, las especificaciones de los componentes de envasado y el conocimiento del proceso.

- VII.3.5. Los recipientes sellados al vacío se someterán a ensayos para comprobar el mantenimiento del vacío después de un período predeterminado adecuado, antes de la certificación o liberación y durante su vida útil.

- VII.3.6. La validación de la integridad del cierre del recipiente tendrá en cuenta cualquier requisito de transporte o envío que pueda afectar negativamente a la integridad del recipiente (por ejemplo, por descompresión o temperaturas extremas).

- VII.3.7. Cuando el equipo utilizado para engarzar las cápsulas de los viales pueda generar grandes cantidades de partículas no viables, se adoptarán medidas para evitar la contaminación por partículas, como colocar el equipo en una estación físicamente separada y equipada con una extracción de aire adecuada.

- VII.3.8. El capsulado de viales de productos de llenado aséptico podrá realizarse como un proceso aséptico utilizando cápsulas esterilizadas o como un proceso limpio fuera de la zona de procesamiento aséptico. Cuando se adopte este último enfoque, los viales estarán protegidos por condiciones de grado A hasta el punto de salida de la zona de procesamiento aséptico y, posteriormente, los viales taponados se protegerán con un suministro de aire de grado A⁽¹⁸⁾ hasta que se haya engarzado la cápsula. El entorno circundante en que se realiza el suministro de aire de grado A deberá cumplir al menos los requisitos del grado D.

Cuando el capsulado sea un proceso manual, se realizará en condiciones de grado A, ya sea en un aislador diseñado adecuadamente o en condiciones de grado A con un entorno de grado B.

⁽¹⁸⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «suministro de aire de grado A» el aire que ha pasado a través de un filtro cualificado como capaz de producir aire de calidad con concentración de partículas totales de grado A, pero para el que no es obligatorio realizar un seguimiento continuo de las partículas totales ni cumplir los límites de seguimiento viable de grado A.

- VII.3.9. Cuando el capsulado de un producto de llenado aséptico se lleve a cabo como un proceso limpio, con una protección proporcionada por un suministro de aire de grado A, los viales sin tapones o con tapones desplazados se rechazarán antes del capsulado. Se establecerán métodos automatizados y debidamente cualificados para la detección de la altura de los tapones.
- VII.3.10. Cuando sea necesaria una intervención humana en la estación de capsulado, se aplicarán medidas tecnológicas y organizativas adecuadas para evitar el contacto directo con los viales y reducir al mínimo la contaminación. Los RAB y los aisladores pueden ser beneficiosos para garantizar las condiciones requeridas.
- VII.3.11. Todos los recipientes llenos de productos parenterales se inspeccionarán de manera individual para detectar una posible contaminación por agentes extraños u otros defectos. La clasificación de los defectos, incluida su criticidad, se determinará durante la cualificación y se basará en el riesgo y los conocimientos históricos. Entre los factores que deben tenerse en cuenta figuran el posible impacto del defecto en el animal tratado y la vía de administración. Se creará una biblioteca de defectos que recoja todos los tipos de defectos conocidos y se utilizará para la formación del personal de producción y de aseguramiento de la calidad.

Los defectos críticos deberán detectarse por adelantado y no durante el muestreo y la inspección posteriores de los recipientes aceptables. Cualquier defecto crítico detectado posteriormente dará lugar a una investigación, ya que indica un posible fallo del proceso de inspección original.

Se investigarán los lotes con niveles inusuales de defectos en comparación con los números de defectos rutinarios del proceso (sobre la base de datos rutinarios y de tendencias).

- VII.3.12. Cuando las inspecciones se realicen manualmente, se garantizarán unas condiciones de iluminación y de entorno adecuadas y controladas. Los porcentajes de inspección estarán adecuadamente controlados y cualificados. Los operadores que lleven a cabo la inspección deberán someterse a una cualificación para inspección visual (con lentes correctoras, si suelen utilizarse) al menos una vez al año. La cualificación se realizará utilizando muestras apropiadas procedentes de la biblioteca de defectos del fabricante y teniendo en cuenta los escenarios más desfavorables (por ejemplo, el tiempo de inspección, la velocidad de la línea en la que el producto se transfiere al operador mediante un sistema transportador, el tamaño del recipiente o la fatiga) e incluirá asimismo controles de agudeza visual. Las condiciones de trabajo deberán ser adecuadas para reducir los elementos de distracción y, a fin de reducir al mínimo la fatiga de los operadores, estos tomarán descansos frecuentes de una duración apropiada.
- VII.3.13. Cuando se utilicen métodos de inspección automatizados, el proceso se validará para detectar los defectos conocidos (que puedan afectar a la calidad o la seguridad del producto). El rendimiento de los métodos automatizados deberá ser igual o mejor que el de los métodos de inspección manuales. El rendimiento del equipo se pondrá a prueba utilizando defectos representativos antes de su puesta en marcha y a intervalos regulares a lo largo de todo el lote.
- VII.3.14. Se registrarán los resultados de la inspección y se determinarán las tendencias de los tipos y las cantidades de defectos. Las tendencias de los niveles de rechazo para los distintos tipos de defectos también se determinarán, sobre la base de principios estadísticos. Cuando se observen tendencias adversas, se evaluará el impacto sobre los lotes en el mercado.

VII.4. **Esterilización**

VII.4.1. *Requisitos generales*

- VII.4.1.1. En la medida de lo posible, los productos acabados se someterán a una esterilización terminal, utilizando un proceso de esterilización validado y controlado, ya que esto ofrece una mayor garantía de esterilidad que un proceso de filtración estéril o un procesamiento aséptico validados y controlados. Cuando un producto no pueda someterse a una esterilización terminal, se considerará la posibilidad de utilizar un tratamiento térmico terminal posterior al procesamiento aséptico ⁽¹⁹⁾, combinado con un proceso aséptico, para ofrecer una mayor garantía de esterilidad.

⁽¹⁹⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «tratamiento térmico terminal posterior al procesamiento aséptico» un proceso terminal por calor húmedo, empleado tras el procesamiento aséptico, que ha demostrado ofrecer un nivel de garantía de esterilidad $\leq 10^{-6}$, pero que no cumple los requisitos de la esterilización por vapor (por ejemplo, $F_0 \geq 8$ min). Esto también puede ser beneficioso para la destrucción de virus que no pueden eliminarse mediante filtración.

- VII.4.1.2. La selección, el diseño y la ubicación del equipo y el ciclo o programa utilizados para la esterilización se basarán en principios y datos científicos que demuestren la repetibilidad y fiabilidad del proceso de esterilización. Se definirán todos los parámetros y se controlarán, supervisarán y registrarán los parámetros críticos.
- VII.4.1.3. Se validarán todos los procesos de esterilización. Los estudios de validación tendrán 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 aplicar cualquier proceso de esterilización, se validará su idoneidad para el producto y el equipo, así como 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, mediante mediciones físicas y, en su caso, mediante indicadores biológicos ⁽²⁰⁾. Para una esterilización eficaz, el proceso se diseñará de manera que se garantice que la totalidad del producto, así como las superficies de los equipos y componentes, se sometan al tratamiento requerido.
- VII.4.1.4. Se prestará especial atención cuando el método adoptado para la esterilización del producto no se describa en la edición vigente de la farmacopea o cuando se utilice para un producto que no sea una solución acuosa simple. En la medida de lo posible, el método preferido será la esterilización por calor.
- VII.4.1.5. Se establecerán patrones de carga validados para todos los procesos de esterilización y los patrones de carga estarán sujetos a una revalidación periódica. Las cargas máxima y mínima también se abordarán como parte de la estrategia global de validación de la carga.
- VII.4.1.6. La validez del proceso de esterilización se revisará a intervalos programados en función del riesgo. Los ciclos de esterilización por calor se revalidarán al menos una vez al año en el caso de los patrones de carga que se consideren más desfavorables. Otros patrones de carga se validarán con una frecuencia adecuada que se justificará como parte de la estrategia de control de la contaminación.
- VII.4.1.7. Se establecerán y respetarán parámetros de funcionamiento rutinarios para todos los procesos de esterilización, por ejemplo, parámetros físicos y patrones de carga.
- VII.4.1.8. Se establecerán mecanismos para detectar los ciclos de esterilización que no se ajusten a los parámetros validados. Se investigará cualquier esterilización fallida o que se desvíe del proceso validado (por ejemplo, que tenga fases, como los ciclos de calentamiento, más largas o más cortas).
- VII.4.1.9. Los indicadores biológicos adecuados y colocados en lugares apropiados se considerarán un método adicional para respaldar la validación del proceso de esterilización. Los indicadores biológicos se almacenarán y utilizarán de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Cuando se utilicen indicadores biológicos para respaldar la validación o para hacer un seguimiento de un proceso de esterilización (por ejemplo, con óxido de etileno), se someterán a ensayo unos controles positivos para cada ciclo de esterilización. Además, si se utilizan indicadores biológicos, se tomarán precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a los procesos de fabricación o a otros procesos de ensayo. Los resultados de los indicadores biológicos no podrán utilizarse de forma aislada para invalidar otros parámetros y elementos de diseño del proceso críticos.
- VII.4.1.10. La fiabilidad de los indicadores biológicos es importante. Por consiguiente, los proveedores deberán estar cualificados y las condiciones de transporte y almacenamiento se controlarán para garantizar que su calidad no se vea comprometida. Antes de utilizar un nuevo lote o partida de indicadores biológicos, se verificará la población, la pureza y la identidad del organismo indicador del lote o partida. En el caso de otros parámetros críticos, por ejemplo, el valor D ⁽²¹⁾ o el valor Z ⁽²²⁾, podrá utilizarse, por regla general, el certificado del lote facilitado por el proveedor cualificado.

⁽²⁰⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «indicadores biológicos» una población de microorganismos inoculados en un medio adecuado (por ejemplo, solución, recipiente o cierre) y colocados dentro de un esterilizador o en ubicaciones de una carga o de una sala para determinar la eficacia del ciclo de esterilización o desinfección de un proceso físico o químico. El microorganismo problema se seleccionará y validará en función de su resistencia al proceso en cuestión. El valor D del lote entrante, el recuento microbiológico y la pureza definen la calidad del indicador biológico.

⁽²¹⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «valor D» el valor de un parámetro de esterilización (duración o dosis absorbida) necesario para reducir el número de organismos viables al 10 % del número original.

⁽²²⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «valor Z» la diferencia de temperatura que da lugar a un cambio de diez veces en el valor D de los indicadores biológicos.

VII.4.1.11. Los productos, equipos y componentes que no hayan sido sometidos al proceso de esterilización se distinguirán claramente, a través de los medios adecuados, de los que sí lo hayan sido. Los equipos, como las cestas o bandejas utilizadas para transportar productos, otros elementos de los equipos o los componentes deberán estar etiquetados de forma clara (o rastrearse electrónicamente), con el nombre del producto y el número de lote, así como una indicación de si se han esterilizado o no. Podrán utilizarse indicadores, tales como cinta de autoclave o indicadores de irradiación, cuando proceda, para indicar si un lote (o material de un sublote, componente o equipo) ha pasado o no por un proceso de esterilización. Cabe señalar que estos indicadores solo muestran que el proceso de esterilización ha tenido lugar, pero no son indicativos de la esterilidad del producto ni de la consecución del nivel de garantía de esterilidad requerido.

VII.4.1.12. Cada tanda de esterilización deberá disponer de registros de esterilización. Cada ciclo tendrá un identificador único. Estos registros se revisarán y se considerarán parte del procedimiento de certificación o liberación de lotes.

VII.4.1.13. Cuando sea necesario, los materiales, equipos y componentes se esterilizarán mediante métodos validados adecuados al material específico. Se proporcionará una protección adecuada tras la esterilización para evitar la recontaminación.

Si los artículos esterilizados no se utilizan inmediatamente después de la esterilización, se almacenarán utilizando envases debidamente precintados y se establecerá un tiempo máximo de conservación. Cuando esté justificado, los componentes que se hayan envasado con múltiples capas de acondicionamiento estéril no tendrán que almacenarse en una sala limpia si la integridad y la configuración del envase estéril permiten que los artículos sean desinfectados fácilmente por los operadores durante la transferencia al grado A (por ejemplo, mediante el uso de múltiples revestimientos estériles que puedan retirarse en cada transferencia de un grado inferior a uno superior). Cuando la protección se consiga mediante la contención en envases precintados, este proceso de envasado se llevará a cabo antes de la esterilización.

VII.4.1.14. La transferencia al grado A de materiales, equipos, componentes y elementos auxiliares esterilizados en envases precintados se efectuará utilizando métodos validados adecuados (por ejemplo, esclusas o pasamateriales), junto con la desinfección del exterior del envase precintado. También podrá considerarse la posibilidad de utilizar tecnología de puertos de transferencia rápida⁽²³⁾. Se demostrará que los métodos utilizados controlan de manera efectiva el posible riesgo de contaminación de las zonas de grado A y B y, del mismo modo, se demostrará que el procedimiento de desinfección es eficaz para reducir cualquier contaminación del envase a niveles aceptables para la entrada del artículo en las zonas de grado B y A.

VII.4.1.15. Cuando los materiales, equipos, componentes y elementos auxiliares se esterilicen en envases o recipientes precintados, el envase deberá estar cualificado para minimizar el riesgo de contaminación microbiana, química, por partículas o por endotoxinas o pirógenos y para garantizar la compatibilidad con el método de esterilización seleccionado. Se validará el proceso de precintado del envase. La validación tendrá en cuenta la integridad del sistema de barrera protectora estéril, el tiempo máximo de conservación antes de la esterilización y la vida útil máxima asignada a los artículos esterilizados. Antes de su utilización, se comprobará la integridad del sistema de barrera protectora estéril para cada uno de los artículos esterilizados.

VII.4.1.16. En el caso de los materiales, equipos, componentes y elementos auxiliares que no constituyan una parte en contacto directo o indirecto con el producto y que sean necesarios para el procesamiento aséptico, pero que no puedan esterilizarse, se establecerá un proceso de desinfección y transferencia eficaz y validado. Estos artículos, una vez desinfectados, se protegerán para evitar su recontaminación. Estos artículos, y otros que constituyan posibles vías de contaminación, se incluirán en el programa de seguimiento ambiental.

VII.4.2. *Esterilización por calor*

VII.4.2.1. Cada ciclo de esterilización por calor se registrará por vía electrónica o en papel, utilizando equipos con la exactitud y la precisión adecuadas. El sistema utilizado dispondrá de salvaguardias o redundancia en los instrumentos de control y seguimiento para detectar los ciclos que no se ajusten a los requisitos de los parámetros del ciclo validados e interrumpir o dar como fallidos dichos ciclos (por ejemplo, mediante el uso de sondas dúplex o dobles conectadas a sistemas de control y seguimiento independientes).

⁽²³⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «sistema o puerto de transferencia rápida» un sistema utilizado para la transferencia de artículos a RABS o aisladores que minimice el riesgo para la zona crítica. Un ejemplo sería un recipiente de transferencia rápida con un puerto alfa o beta.

- VII.4.2.2. La posición de las sondas de temperatura utilizadas para el control o el registro se determinará durante la validación, teniendo en cuenta el diseño del sistema y con el fin de registrar y representar correctamente las condiciones rutinarias del ciclo. Los estudios de validación demostrarán la idoneidad de las ubicaciones de las sondas de control y registro del sistema e incluirán la verificación del funcionamiento y la ubicación de estas sondas mediante el uso de una sonda de seguimiento independiente situada en la misma posición durante la validación.
- VII.4.2.3. Toda la carga deberá alcanzar la temperatura requerida antes de que comience la medición del período de esterilización. En los ciclos de esterilización controlados por medio de una sonda de referencia dentro de la carga, se prestará especial atención a garantizar, antes del inicio del ciclo, que la temperatura de la sonda de la carga se controle dentro de un rango de temperatura definido.
- VII.4.2.4. Una vez completada la fase de alta temperatura de un ciclo de esterilización por calor, se tomarán precauciones para evitar la contaminación de una carga esterilizada durante el enfriamiento. Deberá esterilizarse todo líquido o gas refrigerante que entre en contacto con el producto o material esterilizado. En el anexo IX se establecen requisitos adicionales aplicables cuando se haya autorizado la liberación paramétrica.
- VII.4.3. *Esterilización por calor húmedo*
- VII.4.3.1. La esterilización por calor húmedo puede lograrse utilizando vapor (contacto directo o indirecto) o con otros sistemas, como los sistemas de agua sobrecalentada (ciclos en cascada o de inmersión), que pueden utilizarse para los recipientes que puedan resultar dañados por otros diseños de los ciclos (por ejemplo, recipientes de moldeo por insuflación, llenado y precintado o bolsas de plástico).
- VII.4.3.2. Los artículos que vayan a esterilizarse, distintos de los productos en recipientes precintados, deberán estar secos y envasarse en un sistema de barrera protectora que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor e impida la recontaminación después de la esterilización. Todos los artículos cargados deberán estar secos al retirarlos del esterilizador. La sequedad de la carga se confirmará mediante inspección visual como parte de la aceptación del proceso de esterilización.
- VII.4.3.3. En el caso de los ciclos de materiales porosos (objetos sólidos), el tiempo, la temperatura y la presión se utilizarán para controlar el proceso y se registrarán. Cada artículo esterilizado se inspeccionará al retirarlo del autoclave para detectar daños o humedad y comprobar la integridad del material de envasado. Se retirará de la zona de fabricación cualquier artículo que no se considere adecuado para su finalidad y se llevará a cabo una investigación.
- VII.4.3.4. En el caso de los autoclaves capaces de realizar ciclos de esterilización con prevacío, se registrará la temperatura en el drenaje de la cámara durante todo el período de esterilización. También podrán utilizarse sondas de carga, cuando proceda, pero el sistema de control seguirá estando relacionado con la validación de la carga. En el caso de los sistemas de vapor *in situ*, se registrará la temperatura en puntos adecuados de drenaje del condensado durante todo el período de esterilización. La validación de los ciclos de materiales porosos incluirá un cálculo del tiempo de equilibrio⁽²⁴⁾, el tiempo de exposición, la correlación de la presión y la temperatura y el intervalo de temperaturas mínima y máxima durante la exposición. La validación de los ciclos de fluidos incluirá la temperatura, el tiempo o el valor F_0 ⁽²⁵⁾. Los parámetros de procesamiento críticos estarán sujetos a unos límites definidos (incluidas las tolerancias adecuadas) y se confirmarán como parte de la validación de la esterilización y de los criterios de aceptación de los ciclos rutinarios.
- VII.4.3.5. Se realizarán ensayos de estanqueidad del esterilizador periódicamente (por lo general, una vez a la semana) cuando una fase de vacío forme parte del ciclo y cuando el sistema vuelva, después de la esterilización, a una presión inferior a la del entorno que rodea al esterilizador.

⁽²⁴⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «tiempo de equilibrio» el tiempo que transcurre entre el momento en que se alcanza la temperatura de esterilización en el punto de medición de referencia y el momento en que se alcanza la temperatura de esterilización en todos los puntos dentro de la carga.

⁽²⁵⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «valor F_0 » la letalidad expresada en términos de tiempo equivalente en minutos a la temperatura de referencia proporcionada por el proceso a la carga de esterilización, con referencia a microorganismos que posean el valor Z teórico pertinente.

- VII.4.3.6. Cuando el proceso de esterilización incluya purgas de aire (por ejemplo, cargas de autoclave porosas o cámaras de liofilizadores), se garantizará adecuadamente la eliminación del aire antes y durante la esterilización. En el caso de los autoclaves, esto incluirá un ciclo de prueba de eliminación del aire (por lo general, realizado a diario) o el uso de un sistema de detección de aire. Las cargas que vayan a esterilizarse estarán diseñadas de manera que permitan una eliminación eficaz del aire y un buen drenaje que impida la acumulación de condensado.
- VII.4.3.7. La deformación y el daño de los recipientes no rígidos esterilizados terminalmente, como los producidos por medio de tecnologías de moldeo por insuflación, llenado y precintado o de conformado, llenado y precintado, se evitarán mediante un diseño y un control adecuados de los ciclos (por ejemplo, estableciendo una presión, unas velocidades de calentamiento y enfriamiento y unos patrones de carga correctos).
- VII.4.3.8. Cuando se utilicen sistemas de vapor *in situ* para la esterilización (por ejemplo, para tuberías fijas, recipientes y cámaras de liofilizadores), el sistema se diseñará y validará adecuadamente para garantizar que todas las partes del sistema se sometan al tratamiento requerido. Se controlará la temperatura, la presión y los tiempos del sistema en ubicaciones adecuadas durante el uso rutinario, a fin de garantizar que todas las zonas se esterilicen de manera eficaz y reproducible. Durante la validación inicial y la rutinaria, se demostrará que estas ubicaciones son representativas de las ubicaciones de calentamiento más lentas y que están correlacionadas con ellas. Una vez que un sistema se haya esterilizado por vapor *in situ*, deberá permanecer íntegro y, cuando así lo requieran las operaciones pertinentes, se mantendrá bajo una presión positiva o estará equipado con un filtro de aire estéril antes de su uso.
- VII.4.3.9. En los ciclos de carga de fluidos en los que se utilice agua sobrecalentada como medio de transferencia térmica, el agua calentada deberá llegar sistemáticamente a todos los puntos de contacto requeridos. Los estudios de la cualificación inicial incluirán un mapeo de la temperatura de toda la carga. Se realizarán controles rutinarios en el equipo para garantizar que las boquillas (por donde se introduce el agua) no estén bloqueadas y que los desagües permanezcan libres de residuos.
- VII.4.3.10. La validación de la esterilización de las cargas de fluidos en un autoclave de agua sobrecalentada incluirá un mapeo de la temperatura de toda la carga y estudios de penetración de calor y reproducibilidad. Todas las partes de la carga deberán calentarse de manera uniforme y alcanzar la temperatura deseada durante el tiempo especificado. Las sondas de control rutinario de la temperatura estarán correlacionadas con las posiciones más desfavorables determinadas durante el proceso de cualificación.
- VII.4.4. *Esterilización por calor seco*
- VII.4.4.1. La esterilización por calor seco utiliza altas temperaturas de aire o gas para esterilizar un producto o artículo. Es especialmente útil para la eliminación térmica de contaminantes resistentes al calor difíciles de eliminar, como las endotoxinas o los pirógenos. La combinación de tiempo y temperatura a la que están expuestos el producto, los componentes o los equipos producirá un nivel adecuado y reproducible de letalidad o de inactivación o eliminación de endotoxinas o pirógenos cuando se utilice de forma rutinaria dentro de los límites establecidos. El proceso podrá efectuarse en un horno o en un proceso de túnel continuo, por ejemplo, para la esterilización y despirogenización de recipientes de vidrio.
- VII.4.4.2. Los túneles de esterilización o despirogenización por calor seco se configurarán de modo que garanticen que el flujo de aire proteja la integridad y el rendimiento de la zona de esterilización de grado A, manteniendo unos diferenciales de presión y un flujo de aire a través del túnel adecuados. Se evaluarán los perfiles de las diferencias de presión del aire. Se evaluará 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 deberá pasar, al menos, a través de un filtro HEPA y se realizarán ensayos periódicos (al menos dos veces al año) para demostrar la integridad del filtro de aire. Además, cualquier parte del túnel que entre en contacto con los componentes esterilizados deberá esterilizarse o desinfectarse adecuadamente.

Los parámetros críticos del proceso que deberán tenerse en cuenta durante la validación o el procesamiento rutinario son, entre otros:

- la velocidad de la cinta o el tiempo de permanencia dentro de la zona de esterilización;
- las temperaturas mínima y máxima;

- la penetración de calor del material o artículo;
 - la distribución o uniformidad del calor;
 - los flujos de aire, determinados por los perfiles de las diferencias de presión del aire, correlacionados con los estudios de distribución y penetración de calor.
- VII.4.4.3. Cuando se utilice un proceso térmico como parte del proceso de despirogenización de cualquier componente o de cualquier equipo o material en contacto con el producto, se realizarán estudios de validación para demostrar que el proceso proporciona un valor F_h ⁽²⁶⁾ adecuado y da lugar a una reducción mínima de $3 \log_{10}$ de la concentración de endotoxinas. Cuando esto se logra, no existe ningún requisito adicional de demostrar la esterilización.
- VII.4.4.4. Durante la validación, se utilizarán recipientes inoculados con endotoxinas y se realizará una conciliación completa. Los recipientes deberán ser representativos de los materiales normalmente procesados (en lo que respecta a la composición de los materiales de envasado, la porosidad, las dimensiones y el volumen nominal). También se demostrará la cuantificación de las endotoxinas y la eficiencia de la recuperación.
- VII.4.4.5. Los hornos de calor seco se suelen utilizar para esterilizar o despirogenizar componentes de acondicionamiento primario, materiales de partida o principios activos, pero pueden utilizarse para otros procesos. Se mantendrán a una presión positiva en relación con las zonas limpias de grado inferior a lo largo de todo el proceso de esterilización y posterior a la esterilización, a menos que se mantenga la integridad del envase. Todo el aire que entre en el horno deberá pasar por un filtro HEPA. Los parámetros críticos del proceso que deberán tenerse en cuenta en la cualificación o el procesamiento rutinario son, entre otros:
- la temperatura;
 - el período o tiempo de exposición;
 - la presión de la cámara (para el mantenimiento de una sobrepresión);
 - la velocidad del aire;
 - la calidad del aire dentro del horno;
 - la penetración de calor en el material o artículo (puntos de calentamiento lento);
 - la distribución o uniformidad del calor;
 - el patrón de carga y la configuración de los artículos que vayan a esterilizarse o despirogenizarse, incluidas las cargas mínima y máxima.
- VII.4.5. *Esterilización por radiación*
- VII.4.5.1. La esterilización por radiación se utiliza principalmente para esterilizar materiales y productos sensibles al calor. La irradiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización. En el anexo VII se establecen requisitos específicos relacionados con el uso de la esterilización por radiación ionizante.
- VII.4.5.2. Los procedimientos de validación garantizarán que se tengan en cuenta los efectos de la variación de la densidad del producto y de los envases.
- VII.4.6. *Esterilización con óxido de etileno*
- VII.4.6.1. Este método solo se utilizará cuando no sea factible ningún otro método. Durante la validación del proceso, se demostrará que no se producen efectos perjudiciales para el producto y que las condiciones y el tiempo permitidos para la desgasificación son adecuados para lograr una reducción de cualquier gas residual de óxido de etileno y de los productos de reacción hasta unos límites aceptables definidos para el producto o material en cuestión.

⁽²⁶⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «valor F_h » la letalidad expresada en términos de tiempo equivalente en minutos a la temperatura de referencia proporcionada por el proceso a la carga de esterilización, con referencia a microorganismos que posean el valor Z teórico pertinente.

- VII.4.6.2. El contacto directo entre el gas y las células microbianas es esencial. Por lo tanto, se tomarán precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar contenidos en materiales como cristales o proteínas desecadas. La naturaleza, la porosidad y la cantidad de los materiales de envasado también pueden afectar significativamente al proceso.
- VII.4.6.3. Antes de la exposición al gas, los materiales deberán equilibrarse con la humedad y la temperatura requeridas por el proceso. Cuando se utilice vapor para acondicionar la carga para la esterilización, este deberá ser de una calidad adecuada. El tiempo necesario para esta operación se ponderará con la necesidad de minimizar el tiempo previo a la esterilización.
- VII.4.6.4. Cada ciclo de esterilización se controlará con indicadores biológicos adecuados, utilizando el número apropiado de unidades de ensayo, distribuidas a lo largo de la carga, en ubicaciones definidas que se haya demostrado, durante la validación, que son las más desfavorables.
- VII.4.6.5. Los parámetros críticos del proceso que deberán tenerse en cuenta como parte de la validación del proceso de esterilización y del seguimiento rutinario son, entre otros:
- la concentración del gas de óxido de etileno,
 - la presión,
 - la cantidad de gas de óxido de etileno utilizado,
 - la humedad relativa,
 - la temperatura,
 - el tiempo de exposición.
- VII.4.6.6. Después de la esterilización, se aireará la carga para permitir la desorción del gas de óxido de etileno o de sus productos de reacción del producto envasado hasta unos niveles predeterminados. La aireación puede efectuarse en una cámara de un esterilizador o en una cámara o sala de aireación separada. La fase de aireación se validará como parte de la validación general del proceso de esterilización con óxido de etileno.
- VII.4.7. *Esterilización mediante filtración de productos que no pueden esterilizarse en su recipiente final*
- VII.4.7.1. Las soluciones o líquidos que no puedan esterilizarse en su recipiente final se esterilizarán mediante filtración, a través de un filtro estéril de grado esterilizante (con un tamaño de poro nominal de un máximo de 0,22 µm que haya sido debidamente validado para obtener un filtrado estéril) y, posteriormente, se llenarán de forma aséptica en un recipiente previamente esterilizado. La selección del filtro utilizado garantizará que este sea compatible con el producto y se ajuste a la autorización de comercialización.
- VII.4.7.2. Podrán utilizarse prefiltros de reducción de la carga biológica 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 considerará, como parte de una estrategia global de control de la contaminación, la posibilidad de realizar una filtración adicional a través de un filtro estéril de grado esterilizante, lo más cerca posible del punto de llenado.
- VII.4.7.3. La selección de los componentes del sistema de filtración y su interconexión y disposición dentro del sistema de filtración, incluidos los prefiltros, se basarán en los atributos de calidad críticos del producto, justificados y documentados. El sistema de filtración minimizará la generación de fibras y partículas, no causará niveles inaceptables de impurezas ni contribuirá a ellos, ni poseerá características que alteren de alguna otra manera la calidad o la eficacia del producto. Del mismo modo, las características del filtro serán compatibles con el fluido y no se verán afectadas negativamente por el producto que se vaya a filtrar. Se evaluará la adsorción de los componentes del producto y la extracción o lixiviación de los componentes del filtro.
- VII.4.7.4. El sistema de filtración estará diseñado para:
- permitir el funcionamiento dentro de los parámetros del proceso validados;
 - mantener la esterilidad del filtrado;

- reducir al mínimo el número de conexiones asépticas necesarias entre el filtro de grado esterilizante final y el llenado final del producto;
 - permitir que se lleven a cabo los procedimientos de limpieza, según sea necesario;
 - permitir que se lleven a cabo los procedimientos de esterilización, incluida la esterilización *in situ*, según sea necesario;
 - permitir la realización de ensayos de integridad *in situ* del filtro de grado esterilizante final de 0,22 µm, de preferencia como sistema cerrado, tanto antes como después de la filtración, según sea necesario. Se utilizarán preferiblemente métodos de ensayo de integridad *in situ* para evitar cualquier efecto adverso en la calidad del producto.
- VII.4.7.5. La filtración estéril de líquidos se validará de conformidad con los requisitos pertinentes de la farmacopea. La validación podrá agruparse según las diferentes concentraciones o variaciones de un producto, pero se realizará en las condiciones del caso más desfavorable. El razonamiento de la agrupación deberá justificarse y documentarse.
- VII.4.7.6. Siempre que sea posible durante la validación del filtro, el producto que vaya a filtrarse se utilizará para el ensayo de retención bacteriana ⁽²⁷⁾ del filtro de grado esterilizante. Cuando el producto que vaya a filtrarse no sea adecuado para su uso en el ensayo de retención bacteriana, deberá justificarse la utilización de un producto sustitutivo adecuado en el ensayo. También se justificará el organismo problema utilizado en el ensayo de retención bacteriana.
- VII.4.7.7. Los parámetros de filtración que deberán tenerse en cuenta y determinarse durante la validación son, entre otros:
- a) El fluido humectante utilizado para el ensayo de integridad del filtro:
 - se basará en la recomendación del fabricante del filtro o en el fluido que se vaya a filtrar. Se establecerá la especificación adecuada del valor del ensayo de integridad;
 - si el sistema se purga o se somete a un ensayo de integridad *in situ* con un fluido distinto del producto, se adoptarán las medidas adecuadas para evitar cualquier efecto perjudicial sobre la calidad del producto.
 - b) Las condiciones del proceso de filtración, en particular:
 - el tiempo de retención del fluido antes de la filtración y el efecto sobre la carga biológica;
 - el acondicionamiento del filtro, con fluido, si es necesario;
 - el tiempo de filtración máximo o el tiempo total en el que el filtro está en contacto con el fluido;
 - la presión máxima de funcionamiento;
 - el caudal;
 - el volumen de filtración máximo;
 - la temperatura;
 - el tiempo necesario para filtrar un volumen conocido de la solución a granel y la diferencia de presión que debe utilizarse en el filtro.

⁽²⁷⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «ensayo de retención bacteriana» un ensayo realizado para validar que un filtro puede eliminar bacterias de un gas o de un líquido. El ensayo suele realizarse utilizando un organismo estándar, como *Brevundimonas diminuta* a una concentración mínima de 10⁷ unidades formadoras de colonias / cm².

- VII.4.7.8. Se llevarán a cabo controles rutinarios del proceso para garantizar el cumplimiento de los parámetros de filtración validados. Los resultados de los parámetros críticos del proceso se indicarán en el registro de lotes, incluidos, entre otros, el tiempo mínimo necesario para filtrar un volumen conocido de la solución a granel y la diferencia de presión en el filtro. Se documentará e investigará cualquier diferencia significativa con respecto a los parámetros críticos durante la fabricación.
- VII.4.7.9. La integridad del ensamblaje del filtro esterilizado se verificará mediante un ensayo de integridad antes de su uso (ensayo de integridad posterior a la esterilización y anterior al uso o PUPSIT), a fin de comprobar si existen daños y una pérdida de integridad causados por la preparación del filtro antes de su uso. Sin embargo, se reconoce que puede que no siempre sea posible realizar la PUPSIT después de la esterilización debido a limitaciones del proceso (por ejemplo, la filtración de volúmenes muy pequeños de solución). En estos casos, podrá adoptarse un enfoque alternativo, siempre que se haya llevado a cabo una evaluación de riesgos exhaustiva y se logre el cumplimiento mediante la aplicación de controles adecuados para mitigar cualquier riesgo de que el sistema de filtración no esté íntegro.

Los puntos que deberán tenerse en cuenta en dicha evaluación de riesgos son, entre otros:

- un profundo conocimiento y control del proceso de esterilización del filtro para garantizar que se reduzcan al mínimo las posibilidades de provocar daños al filtro;
- un profundo conocimiento y control de la cadena de suministro, incluidas las instalaciones de esterilización por contrato, las condiciones de transporte definidas y el embalaje del filtro esterilizado (para evitar daños en el filtro durante el transporte y el almacenamiento);
- un profundo conocimiento del proceso, como el tipo de producto específico, incluida la carga de partículas y si existe algún riesgo de que afecte a los valores de integridad del filtro (como la posibilidad de alterar los valores de los ensayos de integridad y, por tanto, de impedir la detección de filtros no íntegros durante un ensayo de integridad del filtro posterior al uso), y la aplicación de medidas de procesamiento y prefiltración anteriores al filtro de grado esterilizante final que eliminarían la carga de partículas antes de la filtración estéril.

Además, los filtros de grado esterilizante que se utilicen para esterilizar un fluido se someterán a un ensayo de integridad no destructivo después de su uso, antes de retirar el filtro de su carcasa. El proceso del ensayo de integridad se validará y los resultados del ensayo se correlacionarán con la capacidad de retención microbiana del filtro establecida durante la validación. Algunos ejemplos de ensayos que se utilizan son el punto de burbuja, el flujo difusivo, la intrusión de agua o el ensayo de retención de presión.

- VII.4.7.10. La integridad de los filtros críticos estériles de ventilación de gas y aire (que están directamente relacionados con la esterilidad del producto) se verificará mediante un ensayo posterior al uso, con el filtro en el ensamblaje o la carcasa del filtro.
- VII.4.7.11. La integridad de los filtros no críticos de ventilación de gas o aire se confirmará y registrará a intervalos adecuados. Cuando los filtros de gas estén instalados durante períodos prolongados, el ensayo de integridad se llevará a cabo en el momento de la instalación y antes de su sustitución. La duración máxima del uso se especificará y controlará en función del riesgo (por ejemplo, teniendo en cuenta el número máximo de usos y los ciclos de tratamiento térmico o de esterilización permitidos, según proceda).
- VII.4.7.12. En el caso de la filtración de gases, se evitará humedecer o mojar accidentalmente el filtro o el equipo de filtrado.
- VII.4.7.13. Si el proceso de filtración esterilizante se ha validado como un sistema compuesto por múltiples filtros necesarios para lograr la esterilidad de un fluido determinado, el sistema de filtración se considerará una única unidad esterilizante y todos los filtros dentro del sistema deberán superar satisfactoriamente los ensayos de integridad después de su uso.
- VII.4.7.14. En un sistema de filtración redundante (en el que está presente un segundo filtro de grado esterilizante redundante como respaldo, pero el proceso de esterilización se valida como que solo requiere un filtro), se realizará un ensayo de integridad posterior al uso del filtro de grado esterilizante primario y, si se demuestra que está íntegro, no será necesario un ensayo de integridad posterior al uso del filtro redundante (de respaldo). Sin embargo, en caso de fallo del ensayo de integridad posterior al uso del filtro primario, se realizará un ensayo de integridad posterior al uso del filtro secundario (redundante), junto con una investigación y una evaluación de riesgos para determinar el motivo del fallo del ensayo del filtro primario.

- VII.4.7.15. Se tomarán muestras de la carga biológica del producto a granel e inmediatamente antes de la filtración estéril final. En caso de que se utilice una configuración de filtración redundante, las muestras se tomarán antes del primer filtro. Los procedimientos para la toma de muestras se diseñarán de forma que no introduzcan contaminación.
- VII.4.7.16. Los filtros de grado esterilizante de líquidos se desecharán después del procesamiento de un único lote y no se utilizará el mismo filtro de forma continua durante más de una jornada laboral, a menos que dicho uso haya sido validado.
- VII.4.7.17. Cuando la fabricación por campañas de un producto haya sido debidamente justificada en la estrategia de control de la contaminación y validada, el fabricante:
- a) evaluará y documentará los riesgos asociados a la duración del uso del filtro para el proceso de filtración estéril de un fluido determinado;
 - b) realizará y documentará estudios de validación y cualificación eficaces, a fin de demostrar que la duración del uso del filtro para un proceso de filtración estéril y un fluido determinados no compromete el rendimiento del filtro de grado esterilizante final ni la calidad del filtrado;
 - c) documentará la duración máxima validada del uso del filtro y aplicará controles para garantizar que los filtros no se utilicen más allá de la duración máxima validada. Se llevarán registros de estos controles;
 - d) aplicará controles para garantizar que los filtros contaminados con residuos de fluidos o de agentes de limpieza o considerados defectuosos de alguna otra manera se retiren del uso.
- VII.5. **Conformado, llenado y precintado** ⁽²⁸⁾
- VII.5.1. Las máquinas de conformado, llenado y precintado utilizadas para los productos esterilizados terminalmente deberán cumplir los requisitos ambientales establecidos en la sección VII.1.3 del presente anexo, mientras que las máquinas de conformado, llenado y precintado utilizadas en la fabricación aséptica deberán cumplir los requisitos ambientales establecidos en el cuadro 4 del presente anexo.
- VII.5.2. La contaminación de las películas de envasado utilizadas durante el proceso de conformado, llenado y precintado se reducirá al mínimo mediante la aplicación de controles adecuados en relación con los componentes, el suministro y la manipulación. Debido a la criticidad de las películas de envasado, se aplicarán procedimientos para garantizar que las películas suministradas cumplan las especificaciones definidas y sean de la calidad adecuada, incluido el espesor y la resistencia del material, la contaminación microbiana y por partículas, la integridad de la información impresa y el diseño del envase, según proceda. La frecuencia de muestreo, la carga biológica y, en su caso, los niveles de endotoxinas o pirógenos de las películas de envasado y de los componentes asociados se abordarán como parte de la estrategia de control de la contaminación.
- VII.5.3. Se evaluará el funcionamiento del equipo, incluidos los procesos de configuración, llenado, precintado y corte, de modo que los parámetros críticos del proceso puedan determinarse, validarse, controlarse y supervisarse adecuadamente.
- VII.5.4. Todos los gases en contacto con el producto (por ejemplo, los utilizados para inflar el recipiente o como recubrimiento del producto) deberán filtrarse de manera adecuada, lo más cerca posible del punto de uso. La calidad de los gases utilizados y la eficacia de los sistemas de filtración de los gases también se verificarán periódicamente de conformidad con la sección V.4 del presente anexo.
- VII.5.5. Los controles que habrá que determinar durante la cualificación de los procesos de conformado, llenado y precintado, que formarán parte de la estrategia de control de la contaminación, son, entre otros:
- la determinación de los límites de la zona crítica;
 - el control y seguimiento ambientales, tanto de la máquina como del entorno en el que se ubica;

⁽²⁸⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «conformado, llenado y precintado» un proceso de llenado automatizado, que suele utilizarse para productos esterilizados terminalmente y que construye el recipiente primario a partir de un rollo plano continuo de película de envasado, al tiempo que llena el recipiente conformado con el producto y precinta los recipientes llenos en un proceso continuo. Los procesos de conformado, llenado y precintado pueden utilizar un sistema de banda única (en el que un único rollo plano de película se envuelve alrededor de sí mismo para formar una cavidad) o un sistema de doble banda (en el que 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 precinta y se corta en secciones. Las películas suelen estar formadas por un material polimérico, una lámina recubierta de polímero u otro material adecuado.

- los requisitos relacionados con la vestimenta del personal;
 - los ensayos de integridad de las líneas de llenado de producto y de los sistemas de filtración (según proceda);
 - la duración del lote o de la campaña de llenado;
 - el control de las películas de envasado, incluidos los requisitos de descontaminación o esterilización de las películas;
 - la limpieza y esterilización *in situ* de los equipos, según sea necesario;
 - el funcionamiento de la máquina, la configuración y la gestión de las alarmas (según proceda).
- VII.5.6. Los parámetros críticos del proceso de conformado, llenado y precintado se establecerán durante la cualificación del equipo e incluirán, entre otros:
- los ajustes para obtener unas dimensiones y un corte del envase uniformes, de acuerdo con los parámetros validados;
 - la fijación, el mantenimiento y el seguimiento de las temperaturas de conformado validadas (incluidos el precalentamiento y el enfriamiento), los tiempos y las presiones de conformado, según proceda;
 - la fijación, el mantenimiento y el seguimiento de las temperaturas de precintado validadas, la uniformidad de la temperatura de precintado en todo el precinto, los tiempos y las presiones de precintado, según proceda;
 - la temperatura del ambiente y del producto;
 - los ensayos específicos de cada lote para determinar la resistencia y la uniformidad del precinto del envase;
 - los ajustes para unos volúmenes, unas velocidades y una uniformidad de llenado correctos;
 - los ajustes para cualquier impresión adicional (código de lote), estampado en relieve o en hueco para garantizar que la integridad de la unidad no se vea comprometida;
 - los métodos y parámetros para los ensayos de integridad de los recipientes llenados.
- VII.5.7. Durante la producción, se aplicarán los procedimientos adecuados para la verificación, el seguimiento y el registro de los parámetros críticos del proceso de conformado, llenado y precintado y del funcionamiento del equipo.
- VII.5.8. Los procedimientos operativos describirán cómo se detectan y corrigen los problemas relacionados con el conformado y el precintado. Las unidades rechazadas o los problemas de precintado se registrarán e investigarán.
- VII.5.9. Se establecerán procedimientos de mantenimiento adecuados, basados en los riesgos, que incluirán planes de mantenimiento e inspección de las herramientas críticas para la eficacia del precintado de las unidades. Se documentarán e investigarán todos los problemas detectados que indiquen un posible problema de calidad del producto.
- VII.6. **Moldeo por insuflación, llenado y precintado** ⁽²⁹⁾
- VII.6.1. Los equipos de moldeo por insuflación, llenado y precintado utilizados para la fabricación de productos esterilizados terminalmente se instalarán en un ambiente de grado D, como mínimo. Las condiciones en el punto de llenado deberán cumplir los requisitos ambientales establecidos en la sección VII.1.3 del presente anexo.

⁽²⁹⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «moldeo por insuflación, llenado y precintado» una tecnología en la que los recipientes se forman a partir de un granulado termoplástico, se llenan con producto y, a continuación, se precintan en una operación continua, integrada y automática. Los dos tipos más comunes de máquinas de moldeo por insuflación, llenado y precintado son el tipo lanzadera (con corte de parísón) y el tipo rotativo (parísón cerrado).

- VII.6.2. Cuando se utilicen equipos de moldeo por insuflación, llenado y precintado para el procesamiento aséptico, se aplicarán los requisitos siguientes:
- a) En el caso de los equipos de tipo lanzadera utilizados para el llenado aséptico, el parisón⁽³⁰⁾ está expuesto al ambiente y, por consiguiente, las zonas en las que tengan lugar la extrusión, el moldeo por insuflación y el precintado del parisón deberán cumplir las condiciones de grado A en las zonas críticas. Además, el ambiente de llenado se diseñará y mantendrá de modo que cumpla las condiciones de grado A para los límites de partículas viables y totales, tanto en reposo como en funcionamiento.
 - b) En el caso de los equipos de tipo rotativo utilizados para el llenado aséptico, el parisón no suele estar expuesto al ambiente una vez formado y, por consiguiente, el ambiente de llenado dentro del parisón se diseñará y mantendrá de modo que cumpla las condiciones de grado A para los límites de partículas viables y totales, tanto en reposo como en funcionamiento.
 - c) Los equipos se instalarán en un ambiente de grado C, como mínimo, siempre que se utilice vestimenta de grado A o B. El control microbiológico (incluido el establecimiento de los límites y las frecuencias aplicados) de los operadores que lleven vestimenta de grado A o B en una zona de grado C se realizará de conformidad con los principios de gestión de riesgos.
- VII.6.3. Debido a la generación de partículas procedentes de la extrusión y el corte de los polímeros durante la operación y al tamaño reducido de las zonas de llenado críticas de los equipos de moldeo por insuflación, llenado y precintado, no será necesario controlar, en funcionamiento, las partículas totales de los equipos. No obstante, deberá disponerse de datos que demuestren que el diseño de los equipos garantiza que las zonas críticas del ambiente del proceso de llenado cumplen las condiciones de grado A en funcionamiento.
- VII.6.4. El seguimiento ambiental de partículas viables de los procesos de moldeo por insuflación, llenado y precintado se basará en el riesgo y se ajustará a lo dispuesto en la sección VIII del presente anexo. Se llevará a cabo un seguimiento de partículas viables, en funcionamiento, durante todo el procesamiento crítico, incluido el ensamblaje de los equipos, a excepción de los equipos de tipo rotativo en los que no sea posible el seguimiento de la zona de llenado crítica.
- VII.6.5. El programa de control y seguimiento ambientales tendrá en cuenta las partes móviles y las trayectorias complejas del flujo de aire generadas por el proceso de moldeo por insuflación, llenado y precintado y el efecto de las altas emisiones de calor del proceso (por ejemplo, mediante el uso de estudios de visualización del flujo de aire u otros estudios equivalentes). Los programas de seguimiento ambiental también tendrán en cuenta factores como la configuración del filtro de aire, la integridad del filtro de aire, la integridad de los sistemas de refrigeración, el diseño y la cualificación de los equipos.
- VII.6.6. El aire u otros gases que entren en contacto con las superficies críticas del recipiente durante la extrusión, el conformado o el precintado del recipiente moldeado se someterán a una filtración adecuada. La calidad del gas utilizado y la eficacia de los sistemas de filtración de gases se verificarán periódicamente de conformidad con la sección V.4 del presente anexo.
- VII.6.7. Se evitará la contaminación microbiana y por partículas del granulado polimérico mediante el diseño, el control y el mantenimiento adecuados de los sistemas de almacenamiento, muestreo y distribución del granulado polimérico.
- VII.6.8. Se validará la capacidad del sistema de extrusión para proporcionar una garantía de esterilidad adecuada del recipiente moldeado. Se definirán y controlarán la frecuencia de muestreo, la carga biológica y, en su caso, los niveles de endotoxinas o pirógenos del polímero bruto.
- VII.6.9. Las intervenciones que requieran el cese del llenado o de la extrusión, del moldeo y del precintado y, cuando sea necesario, la reesterilización de la máquina de llenado se definirán y describirán claramente en el procedimiento de llenado y se incluirán en la simulación de procesos asépticos, según proceda.

⁽³⁰⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «parisón» el tubo de polímero extruido por la máquina de moldeo por insuflación, llenado y precintado a partir del cual se forman los recipientes.

- VII.6.10. Los controles determinados durante la cualificación de los equipos de moldeo por insuflación, llenado y precintado estarán en consonancia con la estrategia de control de la contaminación de la instalación. Los aspectos que deberán tenerse en cuenta son, entre otros:
- la determinación de los límites de la zona crítica;
 - el control y el seguimiento ambientales, tanto de la máquina como del entorno en el que se ubica;
 - los requisitos relacionados con la vestimenta del personal;
 - los ensayos de integridad de las líneas de llenado de producto y de los sistemas de filtración (según proceda);
 - la duración del lote o de la campaña de llenado;
 - el control del granulado polimérico, incluidos los sistemas de distribución y las temperaturas de extrusión críticas;
 - la limpieza y esterilización *in situ* de los equipos, según sea necesario;
 - el funcionamiento de la máquina, la configuración y la gestión de las alarmas (según proceda).
- VII.6.11. Los parámetros críticos del proceso de los equipos de moldeo por insuflación, llenado y precintado se determinarán durante la cualificación de los equipos e incluirán, entre otros:
- la limpieza y esterilización *in situ* de las tuberías de producto y las agujas de llenado (mandriles);
 - la fijación, el mantenimiento y el seguimiento de los parámetros de extrusión, incluida la temperatura, la velocidad y los ajustes de la garganta de la extrusora para el grosor del parísón;
 - la fijación, el mantenimiento y el seguimiento de las temperaturas del molde, incluida la velocidad de enfriamiento, cuando sea necesario para la estabilidad del producto;
 - la preparación y esterilización de los componentes auxiliares añadidos a la unidad moldeada, por ejemplo, cápsulas de frascos;
 - el control ambiental, la limpieza, la esterilización y el seguimiento de las zonas de extrusión, transferencia y llenado críticas, según proceda;
 - los ensayos de espesor de la pared del envase, específicos de cada lote, en puntos críticos del recipiente;
 - los ajustes para unos volúmenes, unas velocidades y una uniformidad de llenado correctos;
 - los ajustes para cualquier impresión adicional (código de lote), estampado en relieve o en hueco para garantizar que la integridad y la calidad de la unidad no se vean comprometidas;
 - los métodos y parámetros para los ensayos de integridad del 100 % de todos los recipientes llenados;
 - los ajustes de los cortadores o punzones utilizados para eliminar los residuos de plástico que rodean las unidades llenadas (eliminación de rebabas).
- VII.6.12. Durante la producción, se aplicarán los procedimientos adecuados para la verificación, el seguimiento y el registro de los parámetros críticos del proceso de moldeo por insuflación, llenado y precintado y del funcionamiento del equipo.
- VII.6.13. Los procedimientos operativos describirán cómo se detectan y corrigen los problemas relacionados con la insuflación, el conformado y el precintado. Las unidades rechazadas o los problemas de precintado se registrarán e investigarán.

- VII.6.14. Cuando el proceso de moldeo por insuflación, llenado y precintado incluya la adición de componentes a los recipientes moldeados (por ejemplo, la adición de cápsulas a frascos parenterales de gran volumen), estos componentes se descontaminarán adecuadamente y se añadirán al proceso mediante un proceso limpio y controlado. Será de aplicación lo siguiente:
- a) En el caso de los procesos asépticos, la adición de componentes se realizará en condiciones de grado A, a fin de garantizar la esterilidad de las superficies críticas, utilizando componentes preesterilizados.
 - b) En el caso de los productos esterilizados terminalmente, la validación de los procesos de esterilización terminal garantizará la esterilidad de todas las trayectorias críticas del producto entre el componente y el recipiente moldeado, incluidas las zonas que no se humedezcan durante la esterilización.
 - c) Se establecerán y validarán los procedimientos de ensayo para garantizar el precintado eficaz de los componentes y de los recipientes moldeados.
- VII.6.15. Se establecerán procedimientos de mantenimiento adecuados, basados en el riesgo, incluidos los planes de mantenimiento e inspección de los elementos críticos para el precintado, la integridad y la esterilidad de las unidades.
- VII.6.16. Los moldes utilizados para formar los recipientes se consideran equipos críticos. Por lo tanto, cualquier cambio o modificación de los moldes requerirá una evaluación de la integridad del recipiente del producto acabado y, en su caso, teniendo en cuenta el resultado de la evaluación, deberá estar respaldado por una validación. Se documentarán e investigarán todos los problemas detectados que indiquen un posible problema de calidad del producto.
- VII.7. **Liofilización** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. La liofilización es una etapa crítica del proceso y todas las actividades que puedan afectar a la esterilidad del producto o material se considerarán ampliaciones del procesamiento aséptico. En particular, el equipo de liofilización y sus procesos estarán diseñados para garantizar que se mantenga la esterilidad del producto o material durante la liofilización, evitando la contaminación microbiana y por partículas entre el llenado de los productos que se van a liofilizar y la finalización del proceso de liofilización. Las medidas de control formarán parte de la estrategia de control de la contaminación.
- VII.7.2. La esterilización del liofilizador y cualquier equipo asociado (por ejemplo, bandejas y anillos de soporte de los viales) deberá validarse y el tiempo de espera entre el ciclo de esterilización y el uso se confrontará adecuadamente durante la simulación de procesos asépticos. El liofilizador se esterilizará periódicamente, en función del diseño del sistema. Además, se llevará a cabo una reesterilización después del mantenimiento o la limpieza. Los liofilizadores esterilizados y cualquier equipo asociado se protegerán de la contaminación después de la esterilización.
- VII.7.3. Los liofilizadores y cualquier zona asociada de transferencia y de carga o descarga de productos estarán diseñados de manera que se reduzca al mínimo, en la medida de lo posible, la intervención del operador. La frecuencia de la esterilización del liofilizador se determinará en función del diseño y de los riesgos relacionados con la contaminación del sistema durante su uso. Los liofilizadores que se carguen o descarguen manualmente, sin una separación mediante una tecnología de barrera, deberán esterilizarse antes de cada carga. En el caso de los liofilizadores que se carguen y descarguen mediante sistemas automatizados o que estén protegidos por sistemas de barrera cerrados, la frecuencia de la esterilización se justificará y documentará como parte de la estrategia de control de la contaminación.
- VII.7.4. La integridad del liofilizador deberá mantenerse después de la esterilización y durante la liofilización. El filtro utilizado para mantener la integridad del liofilizador se esterilizará antes de cada uso del sistema y los resultados de los ensayos de integridad formarán parte de la certificación o liberación del lote. Además, se documentará la frecuencia de los ensayos de integridad de vacío o de ausencia de fugas de la cámara y se especificará y comprobará, al inicio de cada ciclo, la fuga de aire máxima permitida en el liofilizador.

⁽³¹⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «liofilización» un proceso de secado fisicoquímico diseñado para eliminar los disolventes, mediante sublimación, de los sistemas acuosos y no acuosos, principalmente para conseguir la estabilidad del producto o del material. «Liofilización» es sinónimo del término «criodesecación».

- VII.7.5. Las bandejas de liofilización se examinarán periódicamente para asegurarse de que no están deformadas o dañadas.
- VII.7.6. Los puntos que deberán tenerse en cuenta para el diseño de la carga (y de la descarga, cuando el material liofilizado aún no esté precintado y esté expuesto) son, entre otros:
- se especificará y documentará el patrón de carga dentro del liofilizador;
 - la transferencia de recipientes parcialmente cerrados a un liofilizador se efectuará, en todo momento, en condiciones de grado A y se gestionará de manera que se reduzca al mínimo la intervención directa del operador. Se utilizarán tecnologías como los sistemas transportadores o los sistemas de transferencia portátiles (por ejemplo, carros de transferencia con aire limpio, estaciones de trabajo portátiles de flujo de aire unidireccional) para garantizar el mantenimiento de la limpieza del sistema utilizado para transferir los recipientes parcialmente cerrados. Como alternativa, cuando esté respaldado por una validación, podrán utilizarse bandejas cerradas en grado A y que no vuelvan a abrirse mientras se encuentren en la zona de grado B para proteger los viales parcialmente taponados (por ejemplo, cajas cerradas de forma adecuada);
 - los patrones del flujo de aire no se verán afectados negativamente por los dispositivos de transporte y la ventilación de la zona de carga;
 - los recipientes sin precintar (por ejemplo, los viales parcialmente taponados) se mantendrán en condiciones de grado A y, por lo general, estarán separados de los operadores mediante una tecnología de barrera física o cualquier otra medida apropiada;
 - cuando la colocación de los tapones no se haya completado antes de abrir la cámara del liofilizador, el producto retirado del liofilizador permanecerá en condiciones de grado A durante su posterior manipulación;
 - las herramientas utilizadas durante la carga y descarga del liofilizador (por ejemplo, bandejas, bolsas, dispositivos de colocación y pinzas) deberán ser estériles.
- VII.8. **Sistemas cerrados**
- VII.8.1. El uso de sistemas cerrados puede reducir el riesgo de contaminación microbiana, química y por partículas procedente del entorno adyacente. Los sistemas cerrados estarán diseñados de manera que reduzcan la necesidad de manipulaciones manuales y los riesgos conexos.
- VII.8.2. Es fundamental garantizar la esterilidad de todas las superficies de contacto con el producto de los sistemas cerrados utilizados para el procesamiento aséptico. Por consiguiente, el diseño y la selección de cualquier sistema cerrado utilizado para el procesamiento aséptico deberán garantizar el mantenimiento de la esterilidad. La conexión de los equipos estériles (por ejemplo, conductos o tuberías) utilizados después del filtro de grado esterilizante final se hará de manera aséptica (por ejemplo, mediante dispositivos de conexión intrínsecamente estériles).
- VII.8.3. Se adoptarán las medidas adecuadas para garantizar la integridad de los componentes utilizados en las conexiones asépticas. Los medios para lograrlo se determinarán y abordarán en la estrategia de control de la contaminación. En particular, se considerará la posibilidad de realizar ensayos de integridad del sistema adecuados cuando exista el riesgo de comprometer la esterilidad del producto. La evaluación del proveedor incluirá la recopilación de datos en relación con los posibles modos de fallo que puedan dar lugar a una pérdida de esterilidad del sistema.
- VII.8.4. El entorno en el que se encuentren los sistemas cerrados se determinará teniendo en cuenta el diseño del sistema y los procesos emprendidos. Para el procesamiento aséptico y cuando exista algún riesgo de que la integridad del sistema pueda verse comprometida, el sistema estará situado en el grado A. Si puede demostrarse que el sistema permanece íntegro en todos los usos (por ejemplo, mediante ensayos de presión o supervisión), podrá utilizarse una zona con una clasificación inferior. Toda transferencia entre las zonas clasificadas se evaluará detenidamente de conformidad con la sección III.2 del presente anexo. Si se abre el sistema cerrado (por ejemplo, para el mantenimiento de una línea de fabricación a granel), esto se llevará a cabo en una zona clasificada adecuada para los materiales (por ejemplo, grado C para los procesos de esterilización terminal o grado A para el procesamiento aséptico) o estará sujeto a una limpieza y una desinfección adicionales (y esterilización, en el caso de los procesos asépticos).

VII.9. Sistemas de un solo uso ⁽³²⁾

- VII.9.1. Los sistemas de un solo uso podrán utilizarse en la fabricación de productos estériles como alternativa a los equipos reutilizables. Los sistemas de un solo uso podrán 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 diseñarán de forma que reduzcan la necesidad de manipulaciones y la complejidad de las intervenciones manuales.
- VII.9.2. Existen algunos riesgos específicos asociados a los sistemas de un solo uso, que se evaluarán como parte de la estrategia de control de la contaminación, incluidos, entre otros:
- la interacción entre el producto y la superficie de contacto con el producto (por ejemplo, la adsorción o los lixiviados ⁽³³⁾ y los extraíbles ⁽³⁴⁾);
 - la fragilidad del sistema en comparación con los sistemas fijos reutilizables;
 - el aumento del número y de la complejidad de las operaciones manuales (como la inspección y el manejo del sistema) y de las conexiones realizadas;
 - la complejidad del ensamblaje;
 - el rendimiento de los ensayos de integridad previos y posteriores a la utilización de los filtros de grado esterilizante;
 - el riesgo de perforaciones y fugas;
 - la posibilidad de comprometer el sistema en el momento de abrir el embalaje exterior;
 - el riesgo de contaminación por partículas.
- VII.9.3. Se validarán los procesos de esterilización de los sistemas de un solo uso y se demostrará que no tienen efectos adversos en el rendimiento del sistema.
- VII.9.4. La evaluación de los proveedores de los sistemas desechables, incluida la esterilización, es fundamental para la selección y el uso de estos sistemas. Por lo tanto, en el caso de los sistemas estériles de un solo uso, la verificación de la garantía de esterilidad se realizará como parte de la cualificación del proveedor y se comprobarán las pruebas de esterilización de cada unidad en el momento de su recepción.
- VII.9.5. La adsorción y reactividad del producto con las superficies de contacto con el producto se evaluarán en las condiciones del proceso.
- VII.9.6. Se evaluarán los perfiles de extraíbles y lixiviados de los sistemas de un solo uso y cualquier impacto en la calidad del producto, especialmente cuando el sistema esté fabricado a partir de materiales a base de polímeros. Se llevará a cabo una evaluación de cada componente para examinar los datos del perfil de extraíbles. En el caso de los componentes que se considere que presentan un riesgo elevado debido a los lixiviados, incluidos aquellos que puedan absorber materiales procesados o aquellos con tiempos de contacto con el material prolongados, se tendrá en cuenta una evaluación de los estudios del perfil de lixiviados, incluidos los problemas de seguridad. Cuando se apliquen condiciones de procesamiento simuladas, estas reflejarán con exactitud las condiciones reales de procesamiento y se basarán en una justificación científica.

⁽³²⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «sistemas de un solo uso» los sistemas en los que los componentes en contacto con el producto se utilizan una sola vez para reemplazar equipos reutilizables, como las líneas de transferencia de acero inoxidable o los recipientes para productos a granel.

⁽³³⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «lixiviados» las entidades químicas que, en condiciones normales de uso o almacenamiento, migran de la superficie de contacto con el producto de los equipos del proceso o de los recipientes al producto o material que se está procesando.

⁽³⁴⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «extraíbles» las entidades químicas que migran de la superficie de los equipos del proceso, cuando está expuesta a un disolvente adecuado en condiciones extremas, al producto o material que se está procesando.

- VII.9.7. Los sistemas de un solo uso estarán diseñados de forma que se mantenga la integridad durante todo el procesamiento en las condiciones operativas previstas. Deberá prestarse atención a la integridad estructural de los componentes de un solo uso cuando estos puedan estar expuestos a condiciones extremas (por ejemplo, procesos de congelación y descongelación) durante el procesamiento o el transporte rutinarios, incluida una verificación de que los dispositivos de conexión intrínsecamente estéril (tanto los termosellados como los sellados mecánicamente) permanecen íntegros en estas condiciones.
- VII.9.8. Se establecerán y aplicarán criterios de aceptación para los sistemas de un solo uso que correspondan a los riesgos o a la criticidad de los productos y sus procesos. En el momento de su recepción, se examinará cada pieza de los sistemas de un solo uso para asegurarse de que hayan sido fabricadas, suministradas y entregadas de conformidad con las especificaciones aprobadas. Antes de su utilización, se realizarán y documentarán una inspección visual del embalaje exterior (por ejemplo, la apariencia de la caja de cartón exterior o las bolsas de productos), así como de la impresión de las etiquetas, y una revisión de los documentos adjuntos (por ejemplo, el certificado de conformidad y la prueba de esterilización).
- VII.9.9. Las operaciones críticas de manipulación manual de los sistemas de un solo uso, como el ensamblaje y las conexiones, estarán sujetas a controles adecuados y se verificarán durante la simulación de procesos asépticos.

SECCIÓN VIII

SEGUIMIENTO AMBIENTAL Y DE LOS PROCESOS

VIII.1. **Requisitos generales**

- VIII.1.1. Cada centro contará con un programa de seguimiento ambiental y de los procesos para supervisar los controles diseñados para minimizar el riesgo de contaminación microbiana y por partículas. El programa, que formará parte de la estrategia global de control de la contaminación, constará, por lo general, de los siguientes elementos:
- seguimiento ambiental: partículas totales;
 - seguimiento ambiental y del personal: partículas viables;
 - temperatura, humedad relativa y otras características específicas;
 - simulación de procesos asépticos (solo para productos fabricados asépticamente).
- VIII.1.2. La fiabilidad de cada uno de los elementos del sistema de seguimiento, cuando se valoran de forma aislada, es limitada. Por lo tanto, el resultado de cada uno de los elementos antes descritos no puede considerarse, por sí solo, como un indicador de asepsia. Sin embargo, los resultados de todos los elementos del programa ayudan a confirmar la fiabilidad del diseño, la validación y el funcionamiento del sistema supervisado.
- VIII.1.3. La información del programa se utilizará para la certificación o liberación de lotes rutinaria y para la evaluación periódica durante la revisión o investigación del proceso. Aunque esto se aplica tanto a la esterilización terminal como a los procesos asépticos, se reconoce que la criticidad del impacto puede variar en función del tipo de producto y de proceso.

VIII.2. **Seguimiento ambiental y de los procesos**

- VIII.2.1. El programa de seguimiento ambiental tiene dos objetivos:
- garantizar que las salas limpias y los equipos de aire limpio sigan proporcionando un ambiente con un nivel adecuado de limpieza del aire, de conformidad con los requisitos reglamentarios y de diseño;
 - detectar de manera eficaz las desviaciones de los límites ambientales, lo que, a su vez, dará lugar a una investigación y una evaluación de los riesgos para la calidad del producto.

Se llevarán a cabo evaluaciones de riesgos con el fin de establecer un programa global de seguimiento ambiental, incluidas las localizaciones de toma de muestras, la frecuencia del control, los métodos de control y las condiciones de incubación (por ejemplo, tiempo, temperatura y condiciones aerobias o anaerobias). En particular, la evaluación de riesgos incluirá la determinación de las ubicaciones de control críticas, las ubicaciones en las que la presencia de microorganismos durante el procesamiento pueda tener un impacto sobre la calidad del producto (por ejemplo, el grado A, las zonas de preparación aséptica y las zonas de grado B que interactúan directamente con la zona de grado A).

Las evaluaciones de riesgos se llevarán a cabo sobre la base de las características específicas de los insumos del proceso y el producto final, la instalación, los equipos, la criticidad de los procesos y etapas específicos, las operaciones implicadas, los datos de seguimiento rutinario, los datos de seguimiento obtenidos durante la cualificación y el conocimiento de la microbiota típica aislada del ambiente. Por lo tanto, para establecer el programa de seguimiento ambiental, es necesario un conocimiento detallado de estos aspectos. También se tendrá en cuenta otra información pertinente, como los estudios de visualización del aire.

Las evaluaciones de riesgos se revisarán periódicamente para confirmar la eficacia del programa de seguimiento ambiental de la instalación.

- VIII.2.2. Se llevará a cabo un seguimiento rutinario, durante el funcionamiento, de las salas limpias, de los equipos de aire limpio y del personal durante todas las fases críticas del procesamiento, incluido el montaje de los equipos.
- VIII.2.3. Se controlarán otras características, como la temperatura y la humedad relativa, dentro de intervalos que se ajusten a los requisitos del producto, del procesamiento o del personal y que apoyen el mantenimiento de los niveles de limpieza definidos (por ejemplo, grado A o B).
- VIII.2.4. El seguimiento del grado A demostrará el mantenimiento de las condiciones del procesamiento aséptico durante las operaciones críticas. El seguimiento se llevará a cabo en las ubicaciones que presenten el mayor riesgo de contaminación de las superficies de los equipos estériles, los recipientes, los cierres y el producto. La selección de las ubicaciones de seguimiento y la orientación y posición de los dispositivos de muestreo serán adecuados para obtener datos fiables de las zonas críticas.
- VIII.2.5. Los métodos de muestreo no supondrán un riesgo de contaminación para las operaciones de fabricación.
- VIII.2.6. Se establecerán niveles de alerta y límites de actividad adecuados para los resultados del seguimiento de partículas viables y totales. Los límites de actividad máximos para las partículas totales se describen en el cuadro 5 y para las partículas viables, en el cuadro 6. No obstante, pueden ser necesarios límites de actividad más estrictos en función de las tendencias de los datos, la naturaleza del proceso o según lo determinado en la estrategia de control de la contaminación. Los niveles de alerta de partículas viables y totales se establecerán sobre la base de los resultados de los ensayos de cualificación de las salas limpias y se revisarán periódicamente sobre la base de los datos de las tendencias en curso.
- VIII.2.7. Los niveles de alerta para el grado A (solo partículas totales) los grados B, C y D se establecerán de forma que se detecten y aborden tendencias adversas (por ejemplo, un número de sucesos o hechos individuales que indiquen un deterioro del control ambiental).
- VIII.2.8. Los procedimientos de seguimiento definirán el enfoque a seguir en relación con las tendencias. Las tendencias deberán incluir, entre otras cosas:
- el aumento del número de desviaciones de los límites de actividad o de los niveles de alerta;
 - las desviaciones consecutivas de los niveles de alerta;
 - las desviaciones regulares, pero aisladas, de los límites de actividad que pueden tener una causa común (por ejemplo, desviaciones individuales que siempre ocurren tras un mantenimiento preventivo planificado);
 - los cambios en el tipo y la cantidad de microbiota y el predominio de organismos específicos. Se prestará especial atención a los organismos recuperados que puedan indicar una pérdida de control, un deterioro de la limpieza o la presencia de organismos que puedan ser difíciles de controlar, como los microorganismos y mohos formadores de esporas.

VIII.2.9. El seguimiento de las salas limpias de grado C y D, en funcionamiento, se llevará a cabo sobre la base de los datos recopilados durante la cualificación y de los datos de rutina para permitir un análisis de tendencias eficaz. Los requisitos de los niveles de alerta y de los límites de actividad dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas. Los límites de actividad podrán ser más estrictos que los que figuran en los cuadros 5 y 6.

VIII.2.10. Si se superan los límites de actividad, se requerirá una investigación de las causas subyacentes, una evaluación del posible impacto sobre el producto (incluidos los lotes producidos entre el seguimiento y la presentación de informes) y la aplicación de medidas correctoras y preventivas (según proceda).

Si se superan los niveles de alerta, será obligatorio realizar una evaluación y un seguimiento, que tengan en consideración una investigación o medidas correctoras para evitar un mayor deterioro del ambiente.

Lo anterior se reflejará en los procedimientos operativos.

VIII.3. Seguimiento ambiental: partículas totales

VIII.3.1. Se establecerá un programa de seguimiento de las partículas totales, a fin de obtener los datos necesarios para evaluar los posibles riesgos de contaminación y garantizar el mantenimiento del ambiente para las operaciones estériles o asepticas en un estado cualificado.

VIII.3.2. Los límites para el seguimiento ambiental de la concentración de partículas en suspensión en el aire para cada zona clasificada figuran en el cuadro 5.

Cuadro 5

Concentración máxima permitida de partículas totales para el seguimiento

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 predefinido ⁽¹⁾	29 300	no predefinido ⁽¹⁾

⁽¹⁾ En el caso del grado D, los límites para el estado «en funcionamiento» no están predeterminados. El fabricante establecerá los límites para el estado «en funcionamiento» sobre la base de una evaluación de riesgos y datos rutinarios, cuando proceda.

Nota 1: Los límites de partículas indicados en el cuadro para el estado «en reposo» se alcanzarán tras un breve período de «limpieza» definido durante la cualificación (valor orientativo inferior a veinte minutos) en ausencia de personal, tras la finalización de las operaciones.

Nota 2: La indicación ocasional de recuentos de macropartículas, especialmente $\geq 5 \mu\text{m}$, dentro del grado A, podrá considerarse como recuentos falsos debido al ruido electrónico, la luz parásita, la pérdida de coincidencia, etc. Sin embargo, un recuento consecutivo o regular de niveles bajos puede ser indicativo de un posible incidente de contaminación y, por tanto, deberá investigarse. Estos incidentes pueden ser indicativos de un fallo temprano del sistema de filtración del suministro de aire de la sala o de un fallo del equipo, o también pueden ser una señal de malas prácticas durante la instalación de la máquina y el funcionamiento rutinario.

VIII.3.3. En el caso del grado A, el seguimiento de las partículas se llevará a cabo durante todo el procesamiento crítico, incluido el montaje de los equipos.

VIII.3.4. La zona de grado A se controlará de forma continua (para partículas $\geq 0,5 \mu\text{m}$ y $\geq 5 \mu\text{m}$) y con un caudal de muestreo 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 correlacionará frecuentemente cada resultado de una muestra individual con los niveles de alerta y los límites de actividad, con una frecuencia tal que pueda detectarse cualquier posible desviación y responderse de manera oportuna. Las alarmas se activarán si se superan los niveles de alerta. Los procedimientos definirán las medidas que deben adoptarse en respuesta a las alarmas, incluida la consideración de un seguimiento microbiano adicional.

- VIII.3.5. Se recomienda utilizar un sistema similar para la zona de grado B, aunque puede reducirse la frecuencia de muestreo. La zona de grado B se controlará con una frecuencia y un tamaño de muestra adecuados para garantizar que el programa detecte cualquier aumento de los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema. Si se superan los niveles de alerta, se activarán las alarmas.
- VIII.3.6. La selección del sistema de seguimiento tendrá en cuenta cualquier riesgo que presenten los materiales utilizados en la operación de fabricación (por ejemplo, los que impliquen organismos vivos, productos en polvo o radiofármacos) y que puedan dar lugar a peligros biológicos, químicos o de radiación.
- VIII.3.7. En caso de que haya contaminantes presentes debido a los procesos implicados y estos puedan dañar el contador de partículas o presentar un peligro (por ejemplo, organismos vivos, productos en polvo y riesgos de radiación), la frecuencia y la estrategia empleadas serán adecuadas para garantizar la clasificación ambiental, tanto antes como después de la exposición al riesgo. Se considerará la posibilidad de aumentar el seguimiento de las partículas viables para garantizar un seguimiento exhaustivo del proceso, cuando proceda. Además, el seguimiento se llevará a cabo durante las operaciones simuladas a intervalos adecuados. El enfoque definido formará parte de la estrategia de control de la contaminación.
- VIII.3.8. El tamaño de las muestras de seguimiento tomadas mediante sistemas automatizados dependerá, por lo general, 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. Deberán justificarse los volúmenes de las muestras de seguimiento.

VIII.4. **Seguimiento ambiental y del personal: partículas viables**

- VIII.4.1. Cuando se lleven a cabo operaciones asépticas, será necesario realizar un seguimiento microbiano frecuente utilizando una combinación de métodos, como placas de sedimentación, muestreo volumétrico del aire, muestreo de guantes, vestimenta y superficies (por ejemplo, hisopos y placas de contacto). En concreto:

- Se realizará un seguimiento de las partículas viables en 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, tras la finalización del lote y después de un período de parada) y en las salas asociadas que no se hayan utilizado, con el fin de detectar posibles incidentes de contaminación que puedan afectar a los controles dentro de las salas limpias. En caso de incidente, podrán utilizarse otras localizaciones de toma de muestras como verificación de la eficacia de una medida correctora (por ejemplo, limpieza y desinfección).
- Se realizará un seguimiento continuo de las partículas viables en el aire en el grado A (por ejemplo, muestreo de aire o placas de sedimentación) durante todo el procesamiento crítico, incluido el montaje del equipo (configuración aséptica) y la preparación crítica. Se considerará la posibilidad de adoptar un enfoque similar para las salas limpias de grado B en función del riesgo de impacto sobre el procesamiento aséptico. El seguimiento se llevará a cabo de tal manera que se detecten todas las intervenciones, los acontecimientos transitorios y cualquier deterioro del sistema y se evite cualquier riesgo causado por las intervenciones de las operaciones de seguimiento.

El método de muestreo utilizado se justificará como parte de la estrategia de control de la contaminación y se demostrará que no tiene un efecto negativo en los patrones de flujo de aire de los grados A y B. Las superficies de las salas limpias y de los equipos se controlarán al final de una operación.

- VIII.4.2. El seguimiento del personal se llevará a cabo sobre la base de una evaluación de riesgos, en la que se examinarán las ubicaciones, el tipo y la frecuencia del seguimiento, en función de las actividades realizadas y la proximidad a las zonas críticas. El seguimiento microbiano del personal en las zonas de grado A y B es esencial. Cuando las operaciones sean de naturaleza manual (por ejemplo, composición o llenado asépticos), se hará mayor hincapié en el seguimiento microbiano de la vestimenta y las medidas de seguimiento aplicadas se justificarán en el marco de la estrategia de control de la contaminación.

- VIII.4.3. El seguimiento incluirá el muestreo del personal a intervalos periódicos durante el proceso. El muestreo del personal se realizará de forma que no comprometa el proceso. Se prestará especial atención al seguimiento del personal después de su participación en intervenciones críticas (como mínimo, los guantes, pero también puede ser necesario controlar otras partes de la vestimenta, según corresponda para el proceso) y en cada salida de la sala limpia de grado B (guantes y vestimenta).
- VIII.4.4. Cuando el control de los guantes se lleve a cabo después de intervenciones críticas, los guantes exteriores se sustituirán antes de continuar la actividad. Cuando se requiera el control de la vestimenta después de intervenciones críticas, esta se sustituirá antes de continuar la actividad en la sala limpia.
- VIII.4.5. Si el personal de fabricación lleva a cabo el seguimiento de forma rutinaria, la unidad de calidad deberá realizar una supervisión periódica.
- VIII.4.6. Los fabricantes podrán considerar la posibilidad de adoptar sistemas de seguimiento alternativos adecuados, como los métodos rápidos, con el fin de acelerar la detección de problemas de contaminación microbiológica y reducir los riesgos para el producto. Estos métodos de seguimiento microbiano rápidos y automatizados podrán adoptarse una vez que la validación haya demostrado su equivalencia o superioridad con respecto a los métodos establecidos.
- VIII.4.7. Se establecerán procedimientos para evaluar e interpretar las medidas adecuadas (cuando sea necesario) a la luz de los resultados obtenidos del muestreo. Se dispondrá de datos que respalden la eficiencia de la recuperación de los métodos de muestreo elegidos. En el cuadro 6 se muestran los límites de actividad para la contaminación por partículas viables.

Cuadro 6

Límites de actividad máximos para la contaminación por partículas viables

Grado	Muestra de aire UFC /m ³	Placas de sedimentación (90 mm de diámetro) UFC / 4 horas ⁽¹⁾	Placas de contacto (55 mm de diámetro), UFC/ placa ⁽²⁾	Impresión de guantes, incluidos los cinco dedos de ambas manos UFC/guante
A	Sin crecimiento ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

⁽¹⁾ — Las placas de sedimentación estarán expuestas en las zonas de grado A y B durante las operaciones (incluido el montaje del equipo) y se cambiarán, según sea necesario, después de un máximo de cuatro horas (el tiempo de exposición se basará en la validación, incluidos los estudios de recuperación, y no tendrá ningún efecto negativo en la idoneidad de los medios utilizados).

— En las zonas de grado C y D, el tiempo de exposición (de un máximo de cuatro horas) y la frecuencia se basarán en los principios de gestión de riesgos para la calidad.

— Las placas de sedimentación individuales podrán estar expuestas durante menos de cuatro horas.

⁽²⁾ 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 zonas de grado A y B. Por lo general, no se requiere un control rutinario de la vestimenta en las zonas de grado C y D, dependiendo de su función.

⁽³⁾ En el caso del grado A, todo crecimiento dará lugar a una investigación.

Nota 1: Los tipos de métodos de seguimiento indicados en el cuadro anterior son ejemplos y pueden utilizarse otros métodos, siempre que sean capaces de proporcionar información a lo largo de todo el proceso crítico en el que el producto pueda contaminarse (por ejemplo, el montaje de la línea aséptica, el procesamiento aséptico, el llenado y la carga del liofilizador).

Nota 2: Los límites se aplican utilizando UFC a lo largo de todo el documento. Si se utilizan tecnologías nuevas o diferentes que presenten resultados de una manera distinta a la de las UFC, el fabricante justificará científicamente los límites aplicados y, en la medida de lo posible, los correlacionará con las UFC.

VIII.4.8. Los microorganismos detectados en las zonas de grado A y B se analizarán a nivel de especie y se evaluará el posible impacto de dichos microorganismos sobre la calidad del producto (en cada lote implicado) y el estado general de control. La determinación de los microorganismos detectados en las zonas de grado C y D se contemplará, según proceda, como parte de la estrategia de control de la contaminación (por ejemplo, cuando se superen los límites de actividad o los niveles de alerta) o tras el aislamiento de organismos que puedan indicar una pérdida de control o un deterioro de la limpieza o que puedan ser difíciles de controlar, como los microorganismos y mohos formadores de esporas, y con una frecuencia suficiente para mantener un conocimiento actual de la microbiota típica de estas zonas.

VIII.5. **Simulación de procesos asépticos (también conocida como «llenado de medios»)** ⁽³⁵⁾

VIII.5.1. La verificación periódica de la eficacia de los controles establecidos para el procesamiento aséptico incluirá una simulación de procesos asépticos en la que se utilice un medio nutritivo estéril o un sustituto en lugar del producto. La selección del medio nutritivo o del sustituto se hará en función de la capacidad del medio o del sustituto para imitar las características físicas del producto que supongan un riesgo para la esterilidad del producto durante el proceso aséptico. Cuando las etapas de procesamiento puedan afectar indirectamente a la viabilidad de cualquier contaminación microbiana introducida (por ejemplo, semisólidos, polvos, materiales sólidos, microesferas, liposomas y otras formulaciones, producidos de forma aséptica, en los que el producto se enfría, calienta o liofiliza), se desarrollarán procedimientos alternativos que representen lo más fielmente posible las operaciones. Cuando se utilicen materiales sustitutivos, como tampones, en partes de la simulación de procesos asépticos, el material sustitutivo no deberá inhibir el crecimiento de ninguna posible contaminación.

La simulación de procesos asépticos no constituye el medio principal para validar el proceso aséptico ni los aspectos del proceso aséptico. La eficacia del proceso aséptico se determinará a través del diseño y los controles del proceso, la formación y la evaluación de los datos de seguimiento.

VIII.5.2. La simulación de procesos asépticos imitará lo más fielmente posible el proceso de fabricación aséptica de rutina e incluirá todas las fases críticas de fabricación, en particular:

- a) la simulación de procesos asépticos evaluará todas las operaciones asépticas realizadas después de los ciclos de esterilización y descontaminación de los materiales utilizados en el proceso hasta el punto en el que el recipiente esté precintado;
- b) en el caso de las formulaciones no filtrables, se evaluarán todas las fases asépticas adicionales;
- c) cuando la fabricación aséptica se lleve a cabo en una atmósfera inerte, el gas inerte se sustituirá por aire en la simulación del proceso, a menos que se pretenda realizar una simulación anaerobia;
- d) los procesos que requieran la adición de polvos estériles utilizarán un material sustitutivo aceptable en recipientes idénticos a los utilizados en el proceso objeto de evaluación;
- e) se evitarán las simulaciones separadas de operaciones unitarias (por ejemplo, procesos que impliquen secado, mezcla, molienda y subdivisión de un polvo estéril). Cualquier uso de simulaciones individuales estará respaldado por una justificación documentada y garantizará que la suma total de las simulaciones individuales siga cubriendo plenamente todo el proceso;
- f) el procedimiento de simulación de procesos para los productos liofilizados representará toda la cadena de procesamiento aséptico, incluido el llenado, el transporte, la carga, una duración representativa de la permanencia en la cámara, la descarga y el precintado en condiciones especificadas, documentadas y justificadas que representen los parámetros de funcionamiento más desfavorables;

⁽³⁵⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «simulación de procesos asépticos» la simulación de todo el proceso de fabricación aséptica para verificar si el proceso es adecuado para garantizar la esterilidad o prevenir la contaminación durante la producción. Incluye todas las operaciones relacionadas con la fabricación rutinaria, como el montaje de equipos, la formulación, el llenado, la liofilización y el proceso de precintado, según sea necesario.

- g) la simulación del proceso de liofilización deberá imitar todos los aspectos del proceso, excepto los que puedan afectar a la viabilidad o a la recuperación de contaminantes. Por ejemplo, se evitará la ebullición o la congelación real de la solución. Entre los factores que deberán tenerse en cuenta a la hora de determinar el diseño de la simulación de procesos asépticos figuran, cuando proceda:
- el uso de aire para romper el vacío, en lugar de nitrógeno u otros gases del proceso;
 - la reproducción del intervalo máximo entre la esterilización del liofilizador y su uso;
 - la reproducción del período máximo entre la filtración y la liofilización;
 - los aspectos cuantitativos de las situaciones más desfavorables, por ejemplo, cargar el máximo número de bandejas, reproducir la mayor duración del proceso de carga durante el cual la cámara está expuesta al ambiente.
- VIII.5.3. La simulación de procesos asépticos tendrá en cuenta las manipulaciones e intervenciones asépticas que se sabe que ocurren durante la producción normal y las situaciones más desfavorables, así como lo siguiente:
- a) las intervenciones inherentes y correctoras representativas del proceso de rutina se llevarán a cabo de una manera y con una frecuencia similares a las del proceso aséptico de rutina;
 - b) la inclusión y la frecuencia de las intervenciones en la simulación de procesos asépticos se basarán en los riesgos para la esterilidad del producto evaluados.
- VIII.5.4. La simulación de procesos asépticos no se utilizará para justificar prácticas que planteen riesgos de contaminación innecesarios.
- VIII.5.5. Los siguientes elementos son pertinentes para el desarrollo del plan de simulación de procesos asépticos:
- a) la determinación de las condiciones más desfavorables que abarquen las variables pertinentes, como el tamaño del recipiente y la velocidad de la línea, y su impacto sobre el proceso. El resultado de la evaluación deberá justificar las variables seleccionadas;
 - b) la determinación de los tamaños representativos de las combinaciones de recipiente y cierre que se utilizarán para la validación. Podrá considerarse la posibilidad de utilizar un estudio de extremos o un enfoque matricial para la validación de la misma configuración de recipiente y cierre para diferentes productos cuando la equivalencia del proceso esté científicamente justificada;
 - c) la determinación de los tiempos de conservación máximos permitidos para el producto y para los equipos expuestos durante el proceso aséptico;
 - d) la determinación del volumen llenado por recipiente, que deberá ser suficiente para garantizar que el medio entre en contacto con todas las superficies de los equipos y de los componentes que puedan contaminar directamente el producto. El volumen utilizado también deberá dejar espacio suficiente para favorecer un posible crecimiento microbiano y garantizar que la turbidez pueda detectarse durante la inspección;
 - e) la sustitución por aire de cualquier gas inerte utilizado en el proceso rutinario de fabricación aséptica, a menos que se pretenda realizar una simulación anaerobia. En este caso, se considerará apropiada la inclusión de simulaciones anaerobias ocasionales como parte de la estrategia global de validación;
 - f) los medios nutritivos seleccionados deberán ser capaces de permitir el crecimiento de un grupo designado de microorganismos de referencia, según lo descrito en la farmacopea correspondiente, así como de cepas locales adecuadamente representativas ⁽³⁶⁾;
 - g) el método de detección de la contaminación microbiana estará científicamente justificado para garantizar que la contaminación se detecte de manera fiable;

⁽³⁶⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «cepas locales» los microorganismos adecuadamente representativos del centro que se recuperen con frecuencia a través del seguimiento ambiental dentro de las zonas clasificadas, especialmente las de grado A y B, el seguimiento del personal o los resultados positivos de los ensayos de esterilidad.

- h) la simulación del proceso tendrá una duración suficiente para poner a prueba el proceso, a los operadores que realizan intervenciones, los cambios de turno y la idoneidad del ambiente de procesamiento;
 - i) cuando el fabricante opere en turnos diferentes o prolongados, la simulación de procesos asépticos se diseñará de forma que refleje los factores específicos de los turnos que puedan suponer un riesgo para la esterilidad del producto, por ejemplo, el tiempo máximo durante el cual un operador puede estar presente en la sala limpia;
 - j) la simulación de las interrupciones normales de la fabricación aséptica, en las que el proceso está parado (por ejemplo, cambios de turno, recarga de los recipientes dispensadores, introducción de equipos adicionales);
 - k) la garantía de que el seguimiento ambiental se lleva a cabo conforme a lo necesario para la producción rutinaria y durante toda la simulación del proceso;
 - l) cuando tenga lugar una fabricación por campañas, como en el uso de tecnologías de barrera o en la fabricación de principios activos estériles, deberá prestarse atención a diseñar y realizar la simulación del proceso de manera que se simulen los riesgos asociados tanto al inicio como al final de la campaña y a demostrar que la duración de la campaña no supone ningún riesgo;
 - m) la ejecución de una «simulación de procesos asépticos de fin de producción o de campaña» podrá utilizarse como garantía adicional; sin embargo, este enfoque no puede sustituir a la simulación de procesos asépticos de rutina.
- VIII.5.6. En el caso de los principios activos estériles, el tamaño del lote deberá ser lo suficientemente grande como para representar el funcionamiento habitual, simular el funcionamiento en el peor de los casos y cubrir todas las superficies que puedan entrar en contacto con el producto estéril. Además, todos los materiales simulados (sustitutos o medio de cultivo) se someterán a una evaluación microbiana. Los materiales de simulación deberán ser suficientes para garantizar la solidez de la evaluación del proceso que se simula y no deberán comprometer la recuperación de microorganismos.
- VIII.5.7. La simulación de procesos asépticos se realizará como parte de la validación inicial, con al menos tres ensayos de simulación satisfactorios consecutivos que abarquen todos los turnos de trabajo en los que pueda llevarse a cabo el proceso aséptico. Además, también será obligatoria una simulación de procesos asépticos después de cualquier modificación significativa de las prácticas operativas, las instalaciones, los servicios o los equipos que pueda afectar a la garantía de esterilidad del producto (por ejemplo, modificación del sistema HVAC o de los equipos, cambios en el proceso, en el número de turnos o en la cantidad de personal, o después del cierre de una instalación importante). Por lo general, la simulación de procesos asépticos (revalidación periódica) deberá repetirse dos veces al año (aproximadamente cada seis meses) para cada proceso aséptico, cada línea de llenado y cada turno. Cada operador deberá participar en al menos una simulación de procesos asépticos satisfactoria al año. Se estudiará la posibilidad de realizar una simulación de procesos asépticos después del último lote fabricado antes del cierre, antes de largos períodos de inactividad o antes del desmantelamiento (es decir, la retirada definitiva del proceso de fabricación) o la reubicación de una línea.
- VIII.5.8. Cuando se realice una operación manual (por ejemplo, composición o llenado asépticos), cada tipo de recipiente, cierre de recipiente y tren de equipos deberá validarse inicialmente con la participación de cada operador en al menos tres simulaciones de procesos asépticos satisfactorias consecutivas y se revalidará con una simulación de procesos asépticos aproximadamente cada seis meses para cada operador. El tamaño del lote de la simulación de procesos asépticos imitará el utilizado en el proceso rutinario de fabricación aséptica.
- VIII.5.9. El número de unidades procesadas (llenadas) en la simulación de procesos asépticos deberá ser suficiente para simular eficazmente todas las actividades que sean representativas del proceso de fabricación aséptica. La justificación del número de unidades que deben llenarse se abordará como parte de la estrategia de control de la contaminación. Por lo general, se llenará un mínimo de entre 5 000 y 10 000 unidades. En el caso de los lotes pequeños (por ejemplo, los de menos de 5 000 unidades), el número de recipientes para la simulación de procesos asépticos será, al menos, igual al tamaño del lote de producción.

- VIII.5.10. Las unidades llenadas en la simulación de procesos asépticos se agitarán, rotarán o invertirán antes de la incubación para garantizar el contacto del medio con todas las superficies interiores del recipiente. Se incubarán y evaluarán todas las unidades íntegras de la simulación de procesos asépticos, incluidas las unidades con defectos que no tengan un impacto crítico sobre la integridad del recipiente (por ejemplo, aquellas con defectos cosméticos) o aquellas que hayan sido sometidas a controles no destructivos durante el proceso.

Si se descartan unidades durante la simulación del proceso y no se incuban, estas deberán ser comparables a las unidades descartadas durante un llenado de rutina, y solo podrán descartarse si los procedimientos operativos estándar aplicables a la producción especifican que las unidades deben eliminarse en las mismas circunstancias (es decir, tipo de intervención, ubicación de la línea, número específico de unidades eliminadas). En ningún caso podrán eliminarse más unidades durante una intervención de llenado de medios que durante un ciclo de producción. Entre los ejemplos están las que deben descartarse durante la producción rutinaria, después del proceso de configuración o después de un tipo específico de intervención.

- VIII.5.11. Cuando el proceso de fabricación incluya materiales que entren en contacto con la superficie del producto, pero luego se descarten (por ejemplo, enjuagado de productos), el material descartado se simulará con medios nutritivos y se incubará como parte de la simulación de procesos asépticos, a menos que pueda demostrarse claramente que este proceso de eliminación de residuos no afecta a la esterilidad del producto.
- VIII.5.12. Las unidades llenadas en la simulación de procesos asépticos se incubarán en un recipiente transparente para garantizar la detección visual del crecimiento microbiano. Cuando el recipiente del producto no sea transparente (por ejemplo, vidrio ámbar o plástico opaco), podrán sustituirse por recipientes transparentes de configuración idéntica para facilitar la detección de contaminación. Cuando no puedan sustituirse por recipientes transparentes de configuración idéntica, se desarrollará y validará un método adecuado para la detección del crecimiento microbiano. Los microorganismos aislados de las unidades contaminadas se analizarán a nivel de especie, cuando sea posible, a fin de contribuir a la determinación de la fuente probable del contaminante.
- VIII.5.13. Las unidades llenadas en la simulación de procesos asépticos se incubarán sin demoras innecesarias para lograr la mejor recuperación posible de una contaminación potencial. La selección de las condiciones y la duración de la incubación deberá estar científicamente justificada y validada para proporcionar un nivel de sensibilidad adecuado para la detección de la contaminación microbiana.
- VIII.5.14. Una vez terminada la incubación, las unidades llenadas en la simulación de procesos asépticos serán inspeccionadas por personal debidamente formado y cualificado para la detección de contaminación microbiológica. Dicha inspección se llevará a cabo en condiciones que faciliten la detección de cualquier contaminación microbiana. Además, las muestras de las unidades llenadas se someterán a un control positivo mediante inoculación con una variedad adecuada de organismos de referencia y cepas locales adecuadamente representativas.
- VIII.5.15. El objetivo es un crecimiento cero. Toda unidad contaminada se considerará una simulación de procesos asépticos fallida y deberán adoptarse las siguientes medidas:
- a) una investigación para determinar la causa o causas subyacentes más probables;
 - b) la determinación y aplicación de medidas correctoras adecuadas;
 - c) se llevará a cabo un número suficiente de simulaciones de procesos asépticos satisfactorias consecutivas (por lo general, un mínimo de tres) para demostrar que el proceso ha vuelto a un estado de control;
 - d) se llevará a cabo una revisión oportuna de todos los registros pertinentes relacionados con la producción aséptica desde la última simulación de procesos asépticos satisfactoria. El resultado de la revisión incluirá una evaluación de riesgos de los posibles incumplimientos en los lotes fabricados desde la última simulación de procesos asépticos satisfactoria. Asimismo, todos los demás lotes no comercializados se incluirán en el ámbito de la investigación. Cualquier decisión relativa a su estado de liberación tendrá en cuenta el resultado de la investigación;
 - e) todos los productos que se hayan fabricado en una línea después de un fallo en la simulación del proceso se pondrán en cuarentena hasta que se haya subsanado el fallo de manera satisfactoria;

- f) cuando la investigación de las causas subyacentes indique que el fallo estaba relacionado con la actividad de un operador, se adoptarán medidas para limitar las actividades del operador implicado, hasta que complete una nueva formación y recualificación;
 - g) la producción solo se reanudará una vez que se complete la revalidación de manera satisfactoria.
- VIII.5.16. Todas las ejecuciones de la simulación de procesos asépticos estarán plenamente documentadas e incluirán una conciliación de las unidades procesadas (por ejemplo, unidades llenadas, incubadas y no incubadas). En la documentación, deberá incluirse una justificación de las unidades llenadas y no incubadas. Se registrarán todas las intervenciones realizadas durante la simulación de procesos asépticos, y se incluirán las horas de inicio y finalización de cada intervención y las personas implicadas. Todos los datos del seguimiento microbiano, así como otros datos de los ensayos realizados, se incluirán en el registro de lotes de la simulación de procesos asépticos.
- VIII.5.17. Una simulación de procesos asépticos solo se interrumpirá en circunstancias en las que los procedimientos escritos exijan que los lotes comerciales se gestionen de la misma manera. En tales casos, se realizará y documentará una investigación.
- VIII.5.18. La validación del proceso aséptico se repetirá cuando el proceso aséptico concreto no haya estado en funcionamiento durante un período prolongado o cuando se produzca un cambio en el proceso, en los equipos, en los procedimientos o en el entorno que pueda afectar al proceso aséptico, o cuando se añadan nuevos recipientes de producto o combinaciones de recipiente y cierre.

SECCIÓN IX

CONTROL DE CALIDAD

- IX.1. Deberá haber personal disponible que cuente con la formación y experiencia adecuadas en microbiología y garantía de esterilidad, así como con conocimientos de los procesos para respaldar el diseño de las actividades de fabricación, el régimen de seguimiento ambiental y cualquier investigación en la que se evalúe el impacto de los incidentes relacionados con la microbiología sobre la seguridad del producto estéril.
- IX.2. Las especificaciones de las materias primas, los componentes y los productos incluirán los requisitos relativos a los límites microbianos, de partículas y de endotoxinas o pirógenos, cuando se considere necesario, teniendo en cuenta los datos de seguimiento y la estrategia global de control de la contaminación.
- IX.3. El ensayo de carga biológica se realizará en cada lote, tanto para el producto de llenado aséptico como para los productos esterilizados terminalmente, y los resultados se tendrán en cuenta como parte de la revisión final del lote. Los límites de carga biológica inmediatamente antes del filtro de grado esterilizante final o del proceso de esterilización terminal se fijarán teniendo en cuenta la eficiencia del método que vaya a utilizarse. Las muestras se tomarán de forma que sean representativas del escenario más desfavorable (por ejemplo, al final del tiempo de conservación). Cuando se establezcan parámetros de sobreesterilización ⁽³⁷⁾ para los productos esterilizados terminalmente, la carga biológica se controlará a intervalos programados adecuados.
- IX.4. En el caso de los productos autorizados para su liberación paramétrica, se desarrollará un programa de control de la carga biológica del producto llenado, antes de iniciar el ciclo de esterilización, y se realizará un ensayo de carga biológica para cada lote. Las localizaciones de toma de muestras de las unidades llenadas antes de la esterilización se basarán en el escenario más desfavorable y serán representativas del lote. Se analizarán todos los organismos encontrados durante los ensayos de carga biológica y se determinará su impacto sobre la eficacia del proceso de esterilización. Cuando proceda, también se controlará el nivel de endotoxinas o pirógenos.
- IX.5. El ensayo de esterilidad aplicado al producto acabado se validará para el producto de que se trate. Este ensayo es el último de una serie de medidas de control críticas mediante las cuales se garantiza la esterilidad y no podrá utilizarse para garantizar la esterilidad de un producto que no cumpla los parámetros de diseño, procedimiento o validación pertinentes.

⁽³⁷⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «sobreesterilización» un proceso que es suficiente para permitir una reducción de microorganismos de, al menos, $12 \log_{10}$ con un valor D mínimo de un minuto.

- IX.6. El ensayo de esterilidad se realizará en condiciones asépticas. Además, las muestras tomadas para los ensayos de esterilidad deberán ser representativas de todo el lote, pero incluirán, en particular, muestras tomadas de las partes del lote que se considere que presentan el mayor riesgo de contaminación, por ejemplo:
- en el caso de los productos que se hayan llenado asépticamente, las muestras incluirán recipientes llenados al principio y al final del lote. Se considerará la posibilidad de tomar muestras adicionales en función del riesgo (por ejemplo, después de intervenciones críticas);
 - en el caso de los productos que hayan sido esterilizados mediante el empleo de calor en sus recipientes finales, las muestras tomadas deberán ser representativas de las ubicaciones más desfavorables (por ejemplo, la parte potencialmente más fría o la que se calienta con mayor lentitud de cada carga);
 - en el caso de los productos que hayan sido liofilizados, se tomarán muestras de diferentes cargas de liofilización.
- Nota: Cuando el proceso de fabricación dé lugar a sublotes (por ejemplo, productos esterilizados terminalmente), se tomarán muestras de cada sub lote y se realizará un ensayo de esterilidad de cada uno de ellos. Cuando proceda, se estudiará la posibilidad de realizar ensayos separados también en el caso de otros controles de los productos acabados.
- IX.7. Cuando no sea posible obtener el resultado del ensayo de esterilidad antes de la liberación debido a que la vida útil del producto es demasiado corta, se justificarán científicamente y se documentarán los controles adicionales y el seguimiento del proceso o los métodos de ensayo alternativos aplicados para mitigar los riesgos detectados.
- IX.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 afectará negativamente a la sensibilidad del método de ensayo ni a la fiabilidad de la muestra.
- IX.9. Los medios utilizados para el ensayo de los productos se someterán a ensayos de control de calidad, con arreglo a la farmacopea, antes de su uso. Los medios utilizados para el seguimiento ambiental y la simulación de procesos asépticos se someterán a ensayos de estimulación del crecimiento antes de su uso, utilizando un grupo designado y científicamente justificado de microorganismos de referencia, con la inclusión de cepas locales adecuadamente representativas. Por lo general, el usuario final deberá realizar los ensayos de control de calidad de los medios. Cualquier dependencia respecto de ensayos externalizados o efectuados por los proveedores de medios deberá justificarse, y se tendrán debidamente en cuenta las condiciones de transporte y envío.
- IX.10. Los datos de seguimiento ambiental y de tendencias generados en relación con las zonas clasificadas se revisarán como parte de la certificación o liberación del lote de producto. Se dispondrá de un procedimiento escrito en el que se describan las medidas que deberán adoptarse cuando los datos del seguimiento ambiental estén fuera de tendencia o superen los límites establecidos. En el caso de los productos con una vida útil corta, cuando no se disponga de los datos ambientales correspondientes al momento de su fabricación, será necesario revisar los datos disponibles más recientes. Además, podrá considerarse la posibilidad de utilizar métodos rápidos o alternativos.
- IX.11. Cuando se utilicen métodos microbianos rápidos y automatizados en la fabricación, estos métodos se validarán para los productos o procesos de que se trate.

ANEXO II

PRODUCTOS BIOLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS

I. ÁMBITO DE APLICACIÓN

- I.1. Los requisitos adicionales que se establecen en el presente anexo se aplicarán a la fabricación, el control y el ensayo de los medicamentos veterinarios inmunológicos, excepto los medicamentos veterinarios inmunológicos inactivados que se fabrican a partir de patógenos y antígenos obtenidos de uno o varios animales de una unidad epidemiológica y utilizados para el tratamiento de dicho animal o animales de la misma unidad epidemiológica o para el tratamiento de uno o varios animales en una unidad respecto de la cual se haya confirmado la existencia de una relación epidemiológica.

En todo el anexo, debe entenderse que la referencia a los «medicamentos veterinarios biológicos» o a los «medicamentos biológicos» incluye también los inmunológicos.

- I.2. Por lo general, los antibióticos no se consideran medicamentos biológicos. No obstante, se aconseja a los fabricantes que cumplan los requisitos establecidos en el presente anexo con respecto a los procedimientos de fabricación descritos en este documento que se utilicen para fabricar tales medicamentos veterinarios.
- I.3. El cuadro 1 ilustra las actividades de fabricación que generalmente entran en el ámbito de aplicación del presente anexo.

Cuadro 1

Tipo y fuente del material	Ejemplo de producto	Las fases de fabricación para las que se aplica el presente anexo se muestran en gris Los requisitos en materia de buenas prácticas de fabricación aumentarán de las fases tempranas (por ejemplo, recogida) a las fases finales de fabricación (formulación, llenado). En las fases tempranas de fabricación, se respetarán al menos los principios de buenas prácticas de fabricación.			
Fuente humana	Enzimas derivadas de la orina, hormonas	Recogida de material ⁽¹⁾	Mezcla o procesamiento inicial	Aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Fuentes animales o vegetales (no modificadas/editadas genéticamente)	Heparinas, insulina, enzimas, proteínas, extracto alérgico, inmunoseros	Recogida de material vegetal o animal ⁽²⁾	Corte, mezcla o procesamiento inicial	Aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Virus o bacterias / fermentación / cultivo celular, etc.	Vacunas víricas o bacterianas; enzimas, proteínas	Establecimiento y mantenimiento de BCP, BCT, LSP y LST ⁽³⁾	Cultivo celular o fermentación	Inactivación cuando proceda, aislamiento y purificación	Formulación, llenado
Bioteología: fermentación / cultivo celular	Productos recombinantes, AcM, alérgenos, vacunas	Establecimiento y mantenimiento de BCP, BCT, LSP y LST ⁽⁴⁾	Cultivo celular o fermentación	Aislamiento, purificación, modificación	Formulación, llenado
Fuentes animales (modificadas/editadas genéticamente)	Proteínas recombinantes	Banco primario y de trabajo (modificado/editado genéticamente)	Recogida, corte, mezcla o procesamiento inicial	Aislamiento, purificación, modificación	Formulación, llenado

Tipo y fuente del material	Ejemplo de producto	Las fases de fabricación para las que se aplica el presente anexo se muestran en gris			
		Los requisitos en materia de buenas prácticas de fabricación aumentarán de las fases tempranas (por ejemplo, recogida) a las fases finales de fabricación (formulación, llenado). En las fases tempranas de fabricación, se respetarán al menos los principios de buenas prácticas de fabricación.			
Fuentes vegetales: (modificadas/ editadas genéticamente)	Proteínas recombinantes, vacunas, alérgenos	Banco primario y de trabajo (modificado/ editado genéticamente)	Cultivo, recolección ⁽³⁾	Extracción inicial, aislamiento, purificación, modificación	Formulación, llenado

⁽¹⁾ Se respetarán los principios de buenas prácticas de fabricación.

⁽²⁾ Véase en la sección IV la medida en que se aplican los principios de buenas prácticas de fabricación.

⁽³⁾ Véase en la sección VI la medida en que se aplican buenas prácticas de fabricación.

⁽⁴⁾ Véase en la sección VI la medida en que se aplican buenas prácticas de fabricación. Se espera que el mantenimiento del banco de células de trabajo tenga lugar en un entorno de buenas prácticas de fabricación.

⁽⁵⁾ Son aplicables las buenas prácticas agrícolas y de recolección para los materiales de partida de origen vegetal (BPAR).

- I.4. En los casos en que exista un proceso continuo, desde el origen o el aislamiento del principio activo a partir de una fuente biológica hasta la fabricación del producto acabado (por ejemplo, medicamentos veterinarios que consistan en células, vacunas a base de virus o fagos), los requisitos de este Reglamento se aplicarán a todo el proceso de fabricación.

II. PERSONAL

- II.1. El personal (incluido el personal encargado de la limpieza y el mantenimiento) empleado en las zonas en las que se fabrican y ensayan productos biológicos recibirá una formación inicial y un reciclaje profesional periódico específico para los productos fabricados y sus tareas respectivas, incluidas medidas para proteger el producto, al personal y el ambiente, así como, en su caso, formación sobre microbiología.
- II.2. El personal estará protegido contra una posible infección por los agentes biológicos utilizados en la fabricación. En el caso de agentes biológicos de los que se sepa que causan enfermedades en los seres humanos, se tomarán las medidas adecuadas para prevenir la infección del personal que trabaja con el agente o con animales de experimentación. Cuando proceda, se ofrecerá la vacunación y el seguimiento sanitario pertinentes teniendo en cuenta las características específicas del producto fabricado (por ejemplo, vacuna BCG ⁽¹⁾, rabia, brucela, leptospira, productos de tuberculina) y las tareas del personal.
- II.3. Cuando el personal competente declare un problema de salud que pueda tener un impacto negativo en la calidad del producto, o tal problema se manifieste de alguna otra forma, se le prohibirá el acceso a la zona de producción o de control.
- II.4. Cuando sea necesario para minimizar las posibilidades de contaminación cruzada, se aplicarán restricciones a los desplazamientos de todo el personal (incluido el personal de control de calidad, mantenimiento y limpieza) sobre la base de los principios de gestión de riesgos para la calidad ⁽²⁾. En general, el personal no pasará de zonas con exposición a microorganismos vivos, a organismos modificados genéticamente o cuyo genoma se haya editado, a toxinas o a animales hacia zonas en las que se manipulen otros productos u organismos diferentes. Si dicho paso es inevitable, se aplicarán medidas de control de la contaminación adecuadas y proporcionales a los riesgos.

⁽¹⁾ Vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

⁽²⁾ El personal que entre en una zona contenida en la que no se hayan manipulado organismos en operaciones de circuito abierto en las doce horas anteriores no se considerará en riesgo de contaminación, a menos que el organismo implicado sea un agente biológico y la enfermedad correspondiente no exista en el país o la zona geográfica de que se trate, o cuando la enfermedad correspondiente esté sujeta a medidas profilácticas o a un programa de erradicación emprendido en el país o la zona geográfica de que se trate.

- II.5. Se adoptarán las medidas adecuadas para evitar que salgan de la planta de fabricación agentes biológicos vehiculados por el personal, que actuaría como portador. Dependiendo del tipo de agente biológico, estas medidas pueden incluir un cambio completo de ropa y una ducha obligatoria antes de abandonar la zona de producción.

III. INSTALACIONES Y EQUIPOS

III.1. **Instalaciones**

- III.1.1. Las instalaciones se diseñarán manera que se controlen los riesgos para el producto y para el ambiente. Esto puede lograrse utilizando zonas contenidas, limpias o controladas. En concreto:

- a) Los agentes biológicos vivos que sean altamente patógenos se manipularán en zonas contenidas (incluidas las operaciones de control de calidad, los servicios de investigación y diagnóstico, etc.). El nivel de contención se adaptará al poder patógeno del agente.
- b) Sin perjuicio de las medidas de contención que puedan ser necesarias para determinados organismos biológicos con arreglo a lo dispuesto en la letra a), la producción de agentes biológicos podrá tener lugar por lo general en zonas controladas, siempre que se lleve a cabo en equipos totalmente cerrados y esterilizados y que todas las conexiones pertinentes se hagan de conformidad con los requisitos establecidos en el anexo I.
- c) Los agentes biológicos inactivados se manipularán en zonas limpias. También se utilizarán zonas limpias cuando se manipulen células no infectadas aisladas de organismos multicelulares y, en su caso, medios esterilizados por filtración.
- d) Las operaciones de circuito abierto que impliquen productos o componentes no esterilizados posteriormente se llevarán a cabo de conformidad con los requisitos establecidos en el anexo I, cuando proceda.
- e) Con excepción de las operaciones de mezcla y posterior llenado (o cuando se utilicen sistemas cerrados), solo se manipulará un agente biológico en un momento y una zona determinados.
- f) Las operaciones de producción, como el mantenimiento celular, la preparación de los medios, el cultivo de virus, etc., que puedan causar contaminación se llevarán a cabo en zonas separadas, a menos que puedan adoptarse medidas organizativas y técnicas adecuadas para evitar la contaminación.
- g) Las zonas de producción en las que se manipulen agentes biológicos especialmente resistentes a la desinfección (por ejemplo, bacterias formadoras de esporas) se separarán y dedicarán a ese fin concreto hasta que se inactiven los agentes biológicos, a menos que puedan adoptarse medidas organizativas y técnicas adecuadas para evitar la contaminación.

- III.1.2. Como parte de la estrategia de control de la contaminación, el grado de control ambiental de la contaminación microbiana y por partículas de las instalaciones de producción se adaptará al principio activo, al producto intermedio o acabado y a la fase de producción, teniendo en cuenta el nivel potencial de contaminación de los materiales de partida y los riesgos para el producto. Cuando proceda, de conformidad con los principios de gestión de riesgos para la calidad, el programa de vigilancia ambiental se completará con la inclusión de métodos para detectar la presencia de microorganismos específicos (es decir, organismos hospedadores, levaduras, mohos, anaerobios, etc.).

- III.1.3. Las instalaciones de fabricación y almacenamiento, los procesos y las clasificaciones ambientales se diseñarán para evitar la contaminación externa de los productos. Cuando los procesos no sean cerrados y, por tanto, haya exposición del producto al entorno inmediato de la sala (por ejemplo, durante las adiciones de suplementos, medios, tampones, gases), se establecerán medidas de control adecuadas, incluidos controles técnicos y ambientales. Se aplicarán los aspectos pertinentes abordados en el anexo I, incluidos los relacionados con los grados ambientales requeridos y los controles asociados.

- III.1.4. Las unidades de tratamiento del aire se diseñarán, construirán y mantendrán de manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación cruzada entre las diferentes zonas de fabricación, se proporcione la contención pertinente, cuando proceda, y puede ser necesario que sean específicas para una zona. Se tendrá en cuenta, sobre la base de los principios de gestión de riesgos para la calidad, el uso de sistemas de aire de paso único.

- III.1.5. Se utilizarán zonas de presión positiva para procesar productos estériles, pero la presión negativa en zonas específicas en el punto de exposición a patógenos es aceptable por razones de contención. Cuando se utilicen áreas de presión negativa o campanas de seguridad para el procesamiento aséptico de materiales con riesgos particulares (por ejemplo, patógenos), deberán estar rodeadas de una zona limpia de presión positiva del grado adecuado. Estas cascadas de presión estarán claramente definidas y supervisadas continuamente con la configuración de alarma adecuada.
- III.1.6. Los filtros de los respiraderos serán hidrófobos y se validarán para toda su vida útil programada, con ensayos de integridad a intervalos adecuados basados en principios adecuados de gestión de riesgos para la calidad.
- III.1.7. Cuando sea necesario para hacer frente a los riesgos de contaminación, los pasos entre equipos y los vestuarios dispondrán de un mecanismo de enclavamiento u otro sistema adecuado para evitar la apertura de más de una puerta a la vez. Los vestuarios deberán disponer de aire filtrado del mismo grado que el de la zona de trabajo y estarán equipados con instalaciones de extracción de aire para producir una circulación adecuada del aire independiente de la de la zona de trabajo. Los pasos entre equipos se ventilarán normalmente de la misma manera, pero podrán aceptarse pasos sin ventilación o únicamente con suministro de aire.
- III.1.8. Los sistemas de drenaje se diseñarán de manera que los efluentes puedan neutralizarse o descontaminarse de manera eficaz para minimizar el riesgo de contaminación cruzada. Se seguirá la normativa local para minimizar el riesgo de contaminación del entorno exterior en función del riesgo biológico asociado a los residuos.

Contención

- III.1.9. Las instalaciones de contención se diseñarán de manera que puedan desinfectarse fácilmente y tendrán las siguientes características:
- Ausencia de ventilación directa hacia el exterior.
 - Ventilación con aire a presión negativa: El aire se extraerá a través de filtros HEPA y no se volverá a circular, excepto a la misma zona, y siempre que se siga filtrando a través de HEPA (normalmente, esta condición se cumpliría conduciendo el aire recirculado a través de los HEPA habituales de que dispone esa zona). El reciclado del aire entre zonas solo es aceptable si pasa a través de dos HEPA de escape, el primero de los cuales está sujeto a un seguimiento continuo de su integridad, y existen medidas adecuadas para la ventilación segura del aire de escape en caso de fallo de este filtro.

Cuando se utilicen zonas de presión negativa con fines de contención para el procesamiento aséptico de materiales con riesgos particulares, se combinarán con una zona limpia de presión positiva del grado adecuado (esclusas de tipo burbuja o de tipo sumidero). Estas cascadas de presión estarán claramente definidas y supervisadas continuamente con la configuración de alarma adecuada.
 - No obstante lo dispuesto en la letra b), el aire procedente de las zonas de fabricación utilizadas para la manipulación de organismos exóticos ⁽³⁾ se ventilará a través de dos conjuntos de filtros HEPA dispuestos en serie, y no se recirculará el aire procedente de las zonas de producción.
 - Se establecerá un sistema para la recogida y desinfección de efluentes líquidos, incluido el condensado contaminado procedente de esterilizadores, biogeneradores, etc. Además, los residuos sólidos, incluidos los cadáveres de animales, se esterilizarán o incinerarán según proceda. Los filtros contaminados se retirarán utilizando un método seguro.
 - Los vestuarios se diseñarán y utilizarán como esclusas y estarán equipados con instalaciones de lavado y ducha, si procede. Las diferencias de presión del aire deberán ser tales que no haya flujo de aire entre la zona de trabajo y el entorno exterior o riesgo de contaminación de la ropa exterior que se lleve fuera de la zona.

⁽³⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «organismo exótico» un agente biológico cuando la enfermedad correspondiente no exista en el país o la zona geográfica de que se trate, o cuando la enfermedad sea objeto de medidas profilácticas o de un programa de erradicación emprendido en el país o la zona geográfica de que se trate.

- f) Se dispone de una esclusa para el paso de los equipos, construida de manera que no haya ningún flujo de aire contaminado entre la zona de trabajo y el entorno exterior o riesgo de contaminación del equipo dentro de la esclusa. La esclusa será de un tamaño adecuado para permitir la descontaminación efectiva de la superficie de los materiales que pasen a través de ella. Se estudiará la posibilidad de disponer de un dispositivo de temporización en el enclavamiento de las puertas a fin de disponer de tiempo suficiente para que el proceso de descontaminación sea eficaz.
- g) Cuando proceda, se utilizará un autoclave de doble puerta como barrera para la eliminación segura de los residuos y la introducción de artículos estériles.

III.1.10. Las medidas y los procedimientos de contención aplicados para abordar la seguridad de los operarios y el ambiente no deberán entrar en conflicto con los necesarios para garantizar la calidad del producto.

Instalación multiproducto

III.1.11. La fabricación de medicamentos biológicos en una instalación multiproducto es aceptable cuando se aplican medidas adecuadas para evitar la contaminación cruzada, tales como:

- medidas para evitar la contaminación cruzada en zonas o equipos no vinculados (por ejemplo, uso de componentes de un solo uso y medidas de ingeniería, como sistemas cerrados);
- procedimientos validados de limpieza y descontaminación antes de la siguiente fabricación de otros productos, que abarquen también el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC);
- seguimiento ambiental en zonas adyacentes (durante la fabricación y tras la finalización de la limpieza y la descontaminación) específico del microorganismo que se está fabricando; se tendrán debidamente en cuenta los riesgos derivados de la utilización de determinados equipos de control (por ejemplo, para el control de las partículas en suspensión) en las zonas en que se manipulen organismos vivos o que formen esporas;
- controles del traslado o la retirada de productos, aparatos, equipos auxiliares (por ejemplo, para calibración y validación) y artículos desechables para evitar la contaminación de otras zonas, otros productos o diferentes fases del producto (por ejemplo, prevenir la contaminación de productos inactivados o toxoides con productos no inactivados);
- fabricación basada en campañas.

Cuando la producción implique la fabricación de múltiples lotes pequeños a partir de diferentes materiales de partida, se tendrán en cuenta factores como la situación sanitaria de los donantes y el riesgo de pérdida total del producto a la hora de considerar la aceptación de trabajo concurrente.

III.1.12. Para las operaciones de acabado (formulación, llenado y envasado), en la evaluación de la necesidad de instalaciones especializadas también se tendrán en cuenta las características específicas del producto biológico de que se trate y las características de otros productos, incluidos los productos no biológicos, que se manipulen en la misma instalación.

Otras medidas de control para las operaciones de acabado pueden incluir la necesidad de secuencias de adición específicas, velocidades de mezcla, controles de tiempo y temperatura, y límites de exposición a la luz, así como procedimientos de contención y limpieza en caso de derrame.

III.2. **Equipo**

III.2.1. El equipo utilizado durante la manipulación de células y organismos vivos, incluido el equipo utilizado para el muestreo, deberá ser adecuado para prevenir la contaminación durante el procesamiento, facilitar la descontaminación y la esterilización (cuando proceda) y evitar cualquier confusión entre diferentes organismos o productos.

Se prestará especial atención a las medidas de control para evitar la contaminación cruzada procedente de partes del equipo que no estén fijas, como tuberías, válvulas y filtros (por ejemplo, identificación adecuada según su función).

- III.2.2. El equipo utilizado para el almacenamiento de agentes o productos biológicos deberá ser adecuado y utilizarse de manera que se evite cualquier posible confusión. Todos los artículos almacenados deberán etiquetarse clara e inequívocamente en recipientes estancos.
- III.2.3. Cuando proceda, el equipo estará equipado con sistemas de registro o alarma (por ejemplo, los equipos que requieran control de temperatura). Para evitar averías, se aplicará un sistema de mantenimiento preventivo, junto con un análisis de tendencias de los datos registrados.
- III.2.4. Los equipos de cierre utilizados para la contención primaria se diseñarán y someterán a pruebas periódicas para garantizar la prevención de fugas de agentes biológicos al entorno de trabajo inmediato. Las entradas y salidas de gases estarán protegidas de manera que se consiga una contención adecuada, por ejemplo, mediante el uso de filtros hidrófobos para esterilización. La introducción o retirada del material se llevará a cabo utilizando un sistema cerrado esterilizable o, de ser posible, en un flujo de aire laminar adecuado.
- III.2.5. En caso necesario, el equipo se esterilizará adecuadamente mediante un método validado. Los equipos utilizados para la purificación, la separación o la concentración deberán esterilizarse o desinfectarse al menos entre usos para diferentes productos. Se estudiará el efecto de los métodos de esterilización en la eficacia y validez del equipo para determinar su vida útil.
- III.2.6. Cuando proceda, se utilizarán sistemas de «limpieza *in situ*» ⁽⁴⁾ y «vapor *in situ*» ⁽⁵⁾ («esterilización *in situ*»). Las válvulas de los recipientes de fermentación serán totalmente esterilizables mediante vapor.
- III.2.7. La carga de los liofilizadores requiere una zona limpia/contenida adecuada. La descarga de los liofilizadores contamina el entorno inmediato. Por lo tanto, en el caso de los liofilizadores de un solo extremo, la sala limpia deberá descontaminarse antes de introducir un nuevo lote de fabricación en la zona, a menos que dicho lote esté formado por el mismo organismo u organismos. Los liofilizadores de doble puerta se esterilizarán después de cada ciclo, a menos que se abran en una zona limpia. La esterilización de los liofilizadores se realizará de acuerdo con lo dispuesto en el anexo I. En el caso de fabricación por campañas, se esterilizarán al menos tras cada campaña.

IV. ANIMALES

El uso de animales o materiales animales en la fabricación de medicamentos veterinarios está sujeto a requisitos adicionales específicos:

- a) Las sustancias y productos biológicos se ajustarán a la última versión de la nota de orientación sobre la minimización del riesgo de transmisión de los agentes de la encefalopatía espongiforme animal a través de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios.
- b) En las especificaciones de los materiales de origen animal se tendrán en cuenta aspectos como la edad, el peso y el estado de salud de los animales, según proceda, y de conformidad con los términos de la autorización de comercialización.
- c) En su caso, deberán cumplirse los requisitos de la farmacopea, incluida la necesidad de realizar ensayos específicos en fases definidas.
- d) Se establecerá un programa sanitario para controlar los agentes adventicios preocupantes (zoonosis, enfermedades de los animales de origen). Se recabará asesoramiento especializado para el establecimiento de dicho programa. En particular, al evaluar los factores de riesgo y mitigación se tendrán en cuenta los informes de fuentes fiables sobre la prevalencia nacional de enfermedades. Estas fuentes incluyen la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA) ⁽⁶⁾, así como información sobre los programas de vigilancia y control de la salud a nivel nacional y local.

⁽⁴⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «limpieza *in situ*» un método, generalmente automatizado, utilizado para limpiar las superficies internas de los equipos, tuberías, recipientes y accesorios asociados sin desmontarlos.

⁽⁵⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «vapor *in situ*» un método, generalmente automatizado, utilizado para esterilizar las superficies internas de los equipos, tuberías, recipientes y accesorios asociados mediante vapor sin desmontarlos.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/es/inicio/>.

- e) Se investigarán los problemas de salud en los animales de origen o donantes con respecto a su idoneidad y a la idoneidad de los animales en contacto para su uso continuado (en la fabricación, como fuentes de materiales de partida y materias primas, en el control de calidad y en las pruebas de seguridad). Las decisiones deberán documentarse.

Se establecerá un procedimiento retrospectivo para fundamentar el proceso de toma de decisiones sobre la idoneidad continuada del principio activo biológico o del medicamento en el que se hayan utilizado o incorporado las materias primas o los materiales de partida de origen animal. Este proceso de toma de decisiones podrá incluir la repetición de ensayos de muestras conservadas de recogidas anteriores del mismo animal donante (cuando proceda) para determinar la última donación negativa.

El período de espera de los agentes terapéuticos utilizados para tratar a los animales de origen o donantes se documentará y se utilizará para determinar la retirada de dichos animales del programa durante períodos definidos.

- f) Se prestará especial atención a la prevención y el seguimiento de las infecciones en los animales de origen o donantes, en particular en los aspectos relacionados con el origen, las instalaciones, la cría, los procedimientos de bioprotección, los regímenes de pruebas o el control de la cama y las materias primas para piensos. Esto es especialmente pertinente para los animales sin gérmenes patógenos específicos ⁽⁷⁾, en los que deben cumplirse los requisitos de la monografía de la Farmacopea Europea. Para otras categorías de animales (como manadas o rebaños sanos), se definirá el seguimiento sanitario y del alojamiento.
- g) En el caso de los productos fabricados a partir de animales modificados genéticamente o cuyo genoma haya sido editado, se mantendrá la trazabilidad en la creación de dichos animales a partir de los animales de origen.
- h) El alojamiento de los animales utilizados en la producción y el control de principios activos biológicos y medicamentos se separará de las zonas de producción y control. Dichos alojamientos estarán provistos de las medidas adecuadas de contención o de zona limpia y estarán separados de otros alojamientos para animales. Es especialmente importante garantizar que los alojamientos de los animales utilizados para el control de calidad que impliquen el uso de agentes biológicos patógenos estén adecuadamente contenidos.
- i) En el centro de producción, los animales, los agentes biológicos y los ensayos que se lleven a cabo en ellos deberán estar debidamente identificados para evitar cualquier riesgo de confusión y controlar todos los peligros detectados.
- j) Se aplicarán medidas adecuadas para garantizar la calidad y la trazabilidad de los materiales de origen animal procedentes de mataderos. En particular, el contrato / acuerdo de suministro con el matadero abordará las medidas necesarias para garantizar la trazabilidad de los materiales de origen, así como la aplicación de las medidas adecuadas de higiene y otras medidas de control necesarias en el matadero.
- k) Se aplicarán controles adecuados (basados en los principios de gestión de riesgos para la calidad) a lo largo de la cadena de suministro y durante el transporte de animales o materiales animales utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios, incluida documentación detallada para garantizar la trazabilidad. Se garantizará la trazabilidad, incluido el desplazamiento del material entre centros de recogida inicial, purificaciones parcial y final, centros de almacenamiento, nodos, consolidadores e intermediarios. Se registrarán los detalles de tales acuerdos y se registrarán e investigarán las posibles infracciones y las medidas adoptadas.

⁽⁷⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «sin gérmenes patógenos específicos» los animales libres de gérmenes patógenos específicos. Estos rebaños o manadas comparten un entorno común y tienen sus propios cuidadores, que no tienen contacto con grupos libres de gérmenes patógenos no específicos.

V. MATERIALES DE PARTIDA Y MATERIAS PRIMAS

- V.1. La fuente, el origen y la idoneidad de los materiales de partida biológicos y las materias primas biológicas (crioprotectores, células nutrientes, reactivos, medios de cultivo, tampones, sueros, enzimas, citocinas, factores de crecimiento) deberán definirse claramente en las especificaciones escritas. Las especificaciones incluirán los requisitos de calidad necesarios para garantizar la idoneidad de los materiales para el uso previsto y reducir al mínimo la variabilidad (abarcando los aspectos pertinentes de la producción y el control). Los controles microbiológicos son especialmente importantes. Las especificaciones establecidas se ajustarán a los términos de la autorización de comercialización. Los materiales de partida y las materias primas estarán adecuadamente identificados en las distintas fases de producción.
- V.2. Cuando los resultados de los ensayos necesarios para liberar los materiales de partida lleven mucho tiempo (por ejemplo, un ensayo de esterilidad), podrá permitirse procesar los materiales de partida antes de que se disponga de los resultados de los ensayos, siempre que se entienda y se evalúe el riesgo de utilizar un material potencialmente fallido y su posible impacto en otros lotes con arreglo a los principios de gestión de riesgos para la calidad. En tales casos, la liberación de un producto acabado estará supeditada a los resultados satisfactorios de tales ensayos.
- V.3. Se evaluará el riesgo de contaminación de los materiales de partida y las materias primas durante su paso a lo largo de la cadena de suministro, haciendo especial hincapié en la encefalopatía espongiforme transmisible. También se tendrán en cuenta los materiales que entren en contacto directo con el equipo de fabricación o con el producto (como los medios utilizados en ensayos de llenado de medios y los lubricantes que puedan entrar en contacto con el producto).
- V.4. Se aplicará una estrategia de control para proteger el producto y la preparación de soluciones, tampones y otras adiciones basada en los principios establecidos en el anexo 1. Los controles necesarios para la calidad de los materiales de partida y las materias primas y sobre el proceso de fabricación aséptico son especialmente importantes para los productos cuya esterilización final no sea posible.
- V.5. Cuando sea necesaria la esterilización de los materiales de partida y las materias primas, se realizará, cuando sea posible, mediante calor. En caso necesario, también podrán utilizarse otros métodos adecuados para la inactivación de materiales biológicos (como la irradiación y la filtración).
- V.6. En general, se evitará el uso de antibióticos en las primeras fases de fabricación para reducir la carga biológica (por ejemplo, la carga biológica asociada a la obtención de células y tejidos vivos). Su utilización deberá estar debidamente justificada. En tales casos, los antibióticos se eliminarán del proceso de fabricación en la fase especificada en la autorización de comercialización.
- V.7. Se aplicarán medidas adecuadas a lo largo de toda la cadena de suministro para garantizar la trazabilidad de las sustancias de origen animal y humano utilizadas en la fabricación de medicamentos veterinarios.

En los procedimientos de recuperación se tendrá en cuenta la información sobre la salud del donante (humano o animal) que afecte a la calidad del medicamento veterinario y que esté disponible después de la obtención.

VI. SISTEMA DE BANCOS DE CÉLULAS Y DE LOTES DE SIEMBRA

- VI.1. Para evitar la desviación no deseada de propiedades que pueda derivarse de subcultivar repetidas veces o de múltiples generaciones, la producción de sustancias y productos biológicos obtenidos mediante cultivo microbiano, cultivo celular o propagación en embriones y animales se basará en un sistema de lotes de siembra primarios y de trabajo ⁽⁸⁾ o de bancos de células ⁽⁹⁾.

⁽⁸⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «lote de siembra primario» el cultivo de un microorganismo distribuido en recipientes desde un solo volumen y procesado conjuntamente en una única operación de manera que se garantice la uniformidad y la estabilidad y se evite la contaminación.

A efectos del presente anexo, se entenderá por «lote de siembra de trabajo» el cultivo de un microorganismo derivado del lote de siembra primario y destinado a la producción.

⁽⁹⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «banco de células primario» un cultivo celular distribuido en recipientes en una única operación, procesado de manera conjunta y almacenado de manera que se garantice la uniformidad y la estabilidad y se evite la contaminación.

A efectos del presente anexo, se entenderá por «banco de células de trabajo» un cultivo celular derivado del banco de células primario y destinado a la preparación de los cultivos celulares para producción. El término «banco de trabajo modificado genéticamente o con el genoma editado» se utiliza con el mismo significado, pero para plantas o animales que han sido modificados genéticamente o cuyo genoma ha sido editado.

- VI.2. El número de generaciones (duplicaciones, pases) entre el lote de siembra o el banco de células, el principio activo biológico y el producto acabado deberá ser coherente con las especificaciones de la autorización de comercialización.
- VI.3. Como parte de la gestión del ciclo de vida del producto, el establecimiento de lotes de siembra y bancos de células, incluidas las generaciones primarias y las de trabajo, se llevará a cabo en circunstancias que se demuestre que son adecuadas, entre ellas un entorno controlado que sea apropiado para proteger el lote de siembra y el banco de células, así como al personal que los manipule. Además, durante el establecimiento del lote de siembra y del banco de células, no se manipulará simultáneamente ningún otro material vivo o infeccioso (por ejemplo, virus, líneas celulares o cepas celulares) en la misma zona o por las mismas personas.
- VI.4. En las fases anteriores a la generación del lote de siembra primario o de los bancos de células primarios, en las que solo pueden aplicarse los principios de buenas prácticas de fabricación, se dispondrá de documentación que respalde la trazabilidad, también en lo que respecta a los componentes utilizados durante el desarrollo con un posible impacto en la seguridad de los productos (por ejemplo, reactivos de origen biológico), desde el origen inicial y el desarrollo genético, si procede. En el caso de las vacunas, se requiere el cumplimiento de los requisitos que establece la monografía de la Farmacopea Europea sobre vacunas para uso veterinario 01/2023:0062.
- VI.5. Tras el establecimiento de bancos de células primarios y de trabajo y lotes de siembra primarios y de trabajo, se seguirán procedimientos de cuarentena y liberación, incluida la caracterización y el ensayo adecuados de contaminantes. Su idoneidad permanente para el uso se demostrará además mediante la uniformidad de las características y la calidad de los lotes sucesivos del producto. Se documentarán las pruebas de la estabilidad y la recuperación de las siembras y los bancos y se conservarán registros que permitan la evaluación de las tendencias.
- VI.6. Los lotes de siembra y los bancos de células se almacenarán y utilizarán de manera que se reduzcan al mínimo los riesgos de contaminación (por ejemplo, se almacenarán en la fase de vapor del nitrógeno líquido en recipientes sellados) o de alteración. Las medidas de control para el almacenamiento de diferentes siembras o células en la misma zona o el mismo equipo evitarán la confusión y tendrán en cuenta la naturaleza infecciosa de los materiales para evitar la contaminación cruzada.
- VI.7. Los recipientes de almacenamiento deberán precintarse, etiquetarse claramente y conservarse a una temperatura adecuada. Se llevará un inventario de existencias. La temperatura de almacenamiento se registrará continuamente y, cuando se utilice, se controlará el nivel de nitrógeno líquido. Se registrarán las desviaciones con respecto a los límites establecidos y las medidas correctoras y preventivas adoptadas.
- VI.8. Es conveniente dividir el *stock* y almacenarlo en lugares diferentes para reducir al mínimo los riesgos de pérdida total. Los controles en dichos lugares deberán ofrecer las garantías descritas en los apartados anteriores.
- VI.9. Las condiciones de almacenamiento y manipulación del *stock* se gestionarán con arreglo a los mismos procedimientos y parámetros. Una vez retirados los recipientes del sistema de gestión del lote de siembra o del banco de células, no se devolverán al *stock*.
- VII. PRODUCCIÓN
- VII.1. Los principios de gestión de riesgos para la calidad se aplicarán en todas las fases de fabricación de medicamentos veterinarios biológicos para minimizar la variabilidad de los procesos y mejorar la reproducibilidad. La eficacia de las medidas aplicadas se volverá a evaluar durante las revisiones de la calidad de los productos.
- VII.2. Los parámetros operativos (de proceso) críticos y otros parámetros de entrada que afecten a la calidad del producto se señalarán, validarán, documentarán y se demostrará que se mantienen dentro de los parámetros requeridos.
- VII.3. Los cambios introducidos en el proceso de fabricación cumplirán los requisitos establecidos en el artículo 26, apartado 3. Además, se evaluarán periódicamente los efectos acumulativos de los cambios introducidos en el proceso de fabricación sobre la calidad, la seguridad y la eficacia del producto acabado.

- VII.4. Cuando se utilicen materiales de partida de diferentes donantes, se llevarán a cabo controles adecuados para minimizar el riesgo de contaminación cruzada o confusión.
- VII.5. En el caso de los materiales biológicos que no puedan esterilizarse (por ejemplo, mediante filtración), el procesamiento se llevará a cabo de forma aséptica para minimizar la introducción de contaminantes. Se aplicarán los requisitos sobre fabricación aséptica establecidos en el anexo I.
- VII.6. Los términos de la autorización de comercialización o, en su caso, las monografías adecuadas de la farmacopea determinarán si las sustancias y los materiales utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios biológicos pueden tener un nivel definido de carga biológica y hasta qué fase, o deben ser estériles. Se llevarán a cabo controles adecuados para garantizar el respeto de los límites especificados.
- VII.7. Se aplicarán medidas adecuadas a lo largo de todas las fases de producción y controles para prevenir o minimizar la aparición de carga biológica no deseada y metabolitos y endotoxinas asociados.
- VII.8. Se aplicará una estrategia de control para la entrada de objetos y materiales en las zonas de producción sobre la base de los principios de gestión de riesgos para la calidad. Cuando proceda, se aplicará lo siguiente:
- a) En el caso de los procesos asépticos, los objetos y materiales termoestables que entren en una zona limpia/contenida ⁽¹⁰⁾ lo harán preferentemente a través de un autoclave o un horno de doble puerta. Los artículos y materiales termolábiles entrarán a través de una esclusa con puertas enclavadas, donde estarán sujetos a procedimientos eficaces de desinfección de superficies. La esterilización de objetos y materiales en otros lugares es aceptable siempre que se utilicen envoltorios múltiples, según corresponda al número de fases de entrada en la zona limpia, y que entren a través de una esclusa con las precauciones adecuadas de desinfección de la superficie.
 - b) El equipo, el material de vidrio, las superficies externas de los recipientes del producto y otros materiales de este tipo se desinfectarán antes de ser transferidos desde una zona contenida utilizando un método validado. Solo entrará o saldrá de la zona el material mínimo imprescindible.
 - c) Los residuos líquidos o sólidos, como los desechos tras la recolección de los huevos, las botellas de cultivo desechables, los cultivos o los agentes biológicos no deseados, se esterilizarán o desinfectarán preferentemente antes de ser transferidos desde una zona contenida. Sin embargo, en algunos casos pueden ser adecuadas alternativas como el uso de recipientes o tuberías sellados.
 - d) Cuando las materias primas fundamentales y los materiales pertinentes (como los medios de cultivo y los tampones) deban medirse o pesarse durante el proceso de producción (por ejemplo, debido a problemas de variabilidad), podrán mantenerse pequeños *stocks* de estos en la zona de producción durante un período determinado sobre la base de criterios definidos (por ejemplo, durante la fabricación del lote o de la campaña).
- VII.9. Se demostrará que las propiedades de los medios de cultivo que favorecen el crecimiento son adecuadas para el uso previsto. Si es posible, los medios se esterilizarán *in situ*.
- VII.10. La adición de materiales o cultivos a los fermentadores y otros recipientes y el muestreo se llevarán a cabo en condiciones cuidadosamente controladas para evitar la contaminación y, en el caso de microorganismos vivos, la salida. Se comprobará que los recipientes están conectados correctamente cuando se realiza la adición o el muestreo. Los gases, medios, ácidos o bases, agentes antiespumantes y otros materiales introducidos en biogeneradores estériles serán estériles cuando corresponda.
- VII.11. Puede ser necesario realizar un seguimiento continuado de algunos procesos de producción, como, por ejemplo, la fermentación (un seguimiento continuo de parámetros como la temperatura, el pH, el pO₂, el CO₂ y la velocidad de alimentación o la fuente de carbono con respecto al crecimiento de las células), y estos datos deberán formar parte del registro del lote. Se prestará especial atención a los controles de calidad necesarios cuando se utilice un cultivo continuo.

⁽¹⁰⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «zona limpia/contenida» una zona construida y utilizada de manera que logre al mismo tiempo los objetivos de una zona limpia y de una zona contenida.

- VII.12. Durante la fabricación se evitarán o minimizarán en la medida de lo posible la formación de gotitas y la producción de espuma. La centrifugación y la mezcla de productos pueden dar lugar a la formación de aerosoles. Por consiguiente, dichas actividades deberán estar adecuadamente contenidas con el fin de minimizar el riesgo de contaminación cruzada o, en su caso, los riesgos para los operarios o el ambiente.
- VII.13. Los vertidos accidentales, especialmente de organismos vivos, se tratarán de forma rápida y segura. Se dispondrá de medidas de descontaminación validadas para cada organismo o grupo de organismos relacionados. Cuando se trate de cepas diferentes de una sola especie bacteriana o de virus muy similares, el proceso de descontaminación podrá validarse con una cepa representativa, a menos que haya motivos para creer que pueden variar significativamente en su resistencia al agente o agentes implicados.
- VII.14. Los materiales de producción y control, incluida la documentación, que estén claramente contaminados, por ejemplo con vertidos o aerosoles, o en caso de que intervenga un posible organismo peligroso, deberán descontaminarse adecuadamente, o la información se transferirá por otros medios.
- VII.15. Se tomarán precauciones para evitar la contaminación o la confusión durante la incubación. Se utilizarán incubadoras separadas para recipientes infectados y no infectados y, en general, también para diferentes organismos o células. Las incubadoras que contengan más de un tipo de organismo o de célula solo son aceptables si se adoptan las medidas adecuadas para sellar, descontaminar la superficie y separar los recipientes. Los recipientes de cultivo y cualesquiera otros deberán llevar una etiqueta clara y detallada. Se establecerán procedimientos específicos de limpieza y descontaminación para las incubadoras.
- VII.16. En los casos en que se lleve a cabo un proceso de inactivación o de eliminación de un virus durante la fabricación, se tomarán medidas para evitar el riesgo de recontaminación de los productos tratados con productos no tratados. Los recipientes que contengan productos inactivados no se abrirán ni muestrearán en zonas que contengan agentes biológicos vivos. En el caso de los productos estériles y de la fabricación aséptica, la manipulación se efectuará de conformidad con el anexo I.
- VII.17. Se validará el proceso de inactivación de los organismos vivos. En el caso de los productos que se inactivan mediante la adición de un reactivo (por ejemplo, microorganismos en el transcurso de la fabricación de vacunas), el proceso garantizará la inactivación completa del organismo vivo y evitará la contaminación posterior de cualquier superficie del equipo.
- VII.18. Cuando se utilicen equipos de cromatografía en la fabricación por campañas y en entornos multiproductos, se aplicará una estrategia de control adecuada (basada en los principios de gestión de riesgos) para las fases, los equipos y los accesorios. Se desaconseja la reutilización de la misma fase cromatográfica en diferentes etapas del procesamiento. Cuando se produzca, esta reutilización deberá estar respaldada por los datos de validación adecuados. Se definirán los criterios de aceptación, las condiciones de funcionamiento, los métodos de regeneración, la vida útil y los métodos de desinfección o esterilización de las columnas de cromatografía.
- VII.19. Los requisitos aplicables cuando se utilizan equipos y materiales irradiados se establecen en el anexo VII.
- VII.20. El llenado se llevará a cabo lo antes posible tras la producción. Los recipientes de los productos a granel antes del llenado deberán estar precintados, etiquetados adecuadamente y almacenados en condiciones de temperatura especificadas.
- VII.21. En caso de demora entre el llenado de los recipientes finales y su etiquetado y envasado, se establecerán procedimientos para el almacenamiento de los recipientes sin etiquetar, a fin de evitar confusiones y garantizar unas condiciones de almacenamiento satisfactorias. Se prestará especial atención al almacenamiento de productos termolábiles o fotosensibles. Se especificarán las temperaturas de almacenamiento.
- VII.22. Se aplicará un sistema que garantice la integridad y el cierre de los recipientes después del llenado cuando los productos finales o los productos intermedios planteen riesgos específicos y se establecerán procedimientos para hacer frente a cualquier fuga o derrame. También se establecerán procedimientos relativos a las operaciones de llenado y envasado para mantener el producto dentro de los límites especificados pertinentes, por ejemplo, de tiempo o temperatura.

VII.23. La manipulación de los viales (incluida la colocación de la cápsula) que contengan agentes biológicos vivos se realizará de forma que se evite la contaminación de otros productos o la salida de los agentes vivos al entorno de trabajo o al entorno exterior. La viabilidad de tales organismos y su clasificación biológica se tendrán en cuenta como parte de la gestión de los riesgos.

VII.24. Se garantizará la idoneidad de los materiales de acondicionamiento primario teniendo en cuenta las características del producto y las condiciones de almacenamiento (por ejemplo, productos que deben almacenarse a temperatura ultrabaja). Se verificará la compatibilidad de las etiquetas con las temperaturas de almacenamiento ultrabajas, cuando se utilicen dichas temperaturas.

VIII. CONTROL DE LA CALIDAD

VIII.1. Dado que los controles de los productos biológicos suelen incluir técnicas analíticas biológicas, que normalmente tienen una variabilidad mayor que las determinaciones físico-químicas, se prestará especial atención a los controles durante el proceso. Los controles durante el proceso se realizarán en las fases adecuadas de la producción para controlar las condiciones que sean importantes para la calidad del producto acabado. Se prestará especial atención a los controles de calidad cuando se utilice un cultivo continuo.

VIII.2. Puede ser necesario un seguimiento continuo de los datos durante un proceso de producción, por ejemplo, el seguimiento de los parámetros físicos durante la fermentación.

VIII.3. Puede ser necesario conservar muestras de productos intermedios en cantidad suficiente y en condiciones de almacenamiento adecuadas para permitir la repetición o la confirmación del control de un lote.

VIII.4. Cuando los productos intermedios puedan almacenarse durante períodos de tiempo prolongados (días, semanas o más), se considerará la inclusión en el programa de estabilidad permanente de lotes de productos acabados fabricados con materiales conservados durante sus períodos máximos durante el proceso.

VIII.5. El seguimiento continuo de la estabilidad puede requerir ensayos con animales. En tales casos, cuando no se disponga de métodos de ensayo alternativos y con vistas a reducir el uso de animales con fines de ensayo, la frecuencia de los ensayos podrá adaptarse con arreglo a un enfoque basado en el riesgo. También podrán aplicarse enfoques de estudio de extremos y matriciales si está justificado científicamente en el protocolo de estabilidad.

VIII.6. En el caso de los productos celulares, se realizarán ensayos de esterilidad en cultivos de células o bancos de células sin antibióticos para aportar pruebas de la ausencia de contaminación bacteriana y fúngica y poder detectar organismos de cultivo exigente cuando proceda.

VIII.7. En el caso de los medicamentos biológicos con una vida útil corta (es decir, un período de catorce días o menos) que requieran una certificación por lotes antes de que se completen todos los ensayos de control de la calidad del producto final (por ejemplo, ensayos de esterilidad), se establecerá una estrategia de control adecuada que tenga en cuenta las características específicas del producto y del proceso de fabricación, así como los controles y características de los materiales de partida y las materias primas. Se requiere una descripción detallada del procedimiento de liberación, incluidas las responsabilidades de los distintos miembros del personal que participan en la evaluación de la producción y los datos analíticos. Se llevará a cabo una evaluación continua de la eficacia del sistema de aseguramiento de la calidad, incluidos los registros que permitan la evaluación de las tendencias.

Cuando no se disponga de ensayos del producto final debido a su breve vida útil, podrán considerarse métodos alternativos para obtener datos equivalentes que permitan la certificación inicial de lotes (por ejemplo, métodos microbiológicos rápidos). El procedimiento de certificación y liberación de lotes podrá llevarse a cabo en dos o más fases:

- evaluación (por parte de una persona designada) de los registros de procesamiento de lotes, los resultados del seguimiento ambiental (si están disponibles), todas las desviaciones con respecto a los procedimientos estándar y los resultados analíticos disponibles;

- evaluación de los ensayos analíticos finales y otra información disponible para la certificación final por parte de la persona cualificada. Se establecerá un procedimiento para describir las medidas que deben adoptarse cuando se obtengan resultados de ensayos que no cumplan las especificaciones. Estos hechos se investigarán exhaustivamente y se documentarán las medidas correctoras y preventivas pertinentes para evitar que se repitan.

IX. REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA TIPOS DE PRODUCTOS SELECCIONADOS

IX.1. **Alérgenos**

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a los alérgenos:

- a) Los materiales de origen se describirán con el suficiente detalle para garantizar la uniformidad en su suministro, por ejemplo, nombre común y científico, origen, naturaleza, límites de contaminantes y método de recogida. Los materiales derivados de animales deberán proceder de fuentes sanas. Se establecerán controles de bioseguridad adecuados para las colonias (por ejemplo, ácaros, animales) utilizadas para la extracción de alérgenos. Los alérgenos se almacenarán en condiciones definidas para minimizar su deterioro.
- b) Deberán describirse detalladamente y validarse las fases del proceso de producción, incluidas las fases de pretratamiento, extracción, filtración, diálisis, concentración o liofilización.
- c) Deberán describirse los procesos de modificación para fabricar extractos de alérgenos modificados (por ejemplo, alergoides ⁽¹¹⁾ o conjugados). También se indicarán y controlarán los productos intermedios del proceso de fabricación.
- d) Las mezclas de extractos de alérgenos se prepararán a partir de extractos individuales de materiales de un único origen. Cada extracto se considerará un único principio activo.

En el caso de los alérgenos recombinantes, también se aplicarán los requisitos adicionales de la sección IV.4.

IX.2. **Antisueros de origen animal**

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a los antisueros de origen animal:

- a) Se prestará especial atención al control de los antígenos de origen biológico para garantizar la calidad, la uniformidad y la ausencia de contaminación por agentes adventicios. La preparación de los materiales utilizados para inmunizar a los animales de origen (por ejemplo, antígenos, transportadores de haptenos ⁽¹²⁾, adyuvantes, agentes estabilizadores), así como las condiciones de almacenamiento de dichos materiales inmediatamente antes de la inmunización, se ajustarán a procedimientos documentados.
- b) Los programas de inmunización, extracción de sangre con fines de ensayo y con fines de recolección se ajustarán a los términos de la autorización de comercialización.
- c) Las condiciones de fabricación para la preparación de subfragmentos de anticuerpos [por ejemplo, Fab o F(ab')₂] y cualquier modificación posterior deberán ajustarse a parámetros validados. Cuando estas enzimas estén compuestas por varios componentes, se garantizará su uniformidad.

IX.3. **Vacunas**

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a las vacunas:

- a) Cuando se utilicen huevos, se garantizará el estado de salud de todas las manadas de origen utilizadas en la producción de huevos (bien sin gérmenes patógenos específicos o sanos).
- b) Se validará la integridad de los recipientes utilizados para almacenar productos intermedios y los tiempos de conservación.
- c) La secuencia de adición de principios activos, adyuvantes y excipientes durante la formulación de un producto intermedio o final deberá ajustarse a las especificaciones.

⁽¹¹⁾ Alérgenos modificados químicamente para reducir la reactividad de la IgE.

⁽¹²⁾ Una molécula de baja masa molecular que no es en sí misma antigénica, a menos que esté conjugada con una molécula «transportadora».

- d) Cuando la fabricación o los ensayos impliquen la manipulación de organismos con un nivel de seguridad biológica superior (por ejemplo, cepas de vacunas panzoóticas), se establecerán disposiciones de contención adecuadas de conformidad con los requisitos nacionales pertinentes. Las aprobaciones pertinentes estarán disponibles para su verificación.

IX.4. **Productos recombinantes**

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a los productos recombinantes:

- a) Las condiciones del proceso durante el crecimiento celular, la expresión de proteínas y la purificación se mantendrán dentro de parámetros validados para garantizar una producción coherente con una gama definida de impurezas. Dependiendo del tipo de células utilizadas en la producción, pueden ser necesarias medidas adicionales para garantizar la seguridad vírica. Cuando el proceso de elaboración implique recolecciones múltiples, el período de cultivo continuo deberá estar dentro de los límites especificados.
- b) Los procesos de purificación para eliminar elementos no deseados, como proteínas de las células hospedadoras, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, virus y otras impurezas, deberán situarse dentro de límites validados definidos.

IX.5. **Anticuerpos monoclonales**

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a los anticuerpos monoclonales:

- a) Los anticuerpos monoclonales pueden fabricarse a partir de hibridomas o mediante tecnología de ADN recombinante. Para garantizar la seguridad y la calidad del producto, se aplicarán medidas de control adecuadas a las diferentes células de origen (incluidas las células nutrientes, si se utilizan) y a los materiales utilizados para establecer el hibridoma o la línea celular. Se comprobará que se encuentran dentro de los límites aprobados. La seguridad vírica es especialmente importante. Los datos procedentes de productos generados por la misma plataforma tecnológica de fabricación pueden ser aceptables para demostrar su idoneidad.
- b) Se definirán y supervisarán los parámetros de producción y producto al final de un ciclo de producción (temperatura, pH, densidad, oxígeno, viabilidad celular, etc.) y para la finalización anticipada de los ciclos de producción.
- c) Las condiciones de fabricación para la preparación de subfragmentos de anticuerpos [por ejemplo, Fab, F(ab')₂, scFv] y cualquier modificación posterior (radiomarcaje, conjugación, enlace químico) deberán ajustarse a parámetros validados.

IX.6. **Medicamentos veterinarios derivados de animales modificados genéticamente / con genomas editados**

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a los medicamentos veterinarios derivados de animales modificados genéticamente / con genomas editados:

- a) Los animales utilizados para la producción se identificarán de forma clara e inequívoca y se establecerán mecanismos de copia de seguridad en caso de pérdida del marcador primario.
- b) Se documentará la genealogía de los animales fundadores hasta los animales de producción. Dado que la línea modificada genéticamente / cuyo genoma ha sido editado se derivará de un único animal fundador genético, no se mezclarán materiales de diferentes líneas modificadas genéticamente / con genomas editados.
- c) Las condiciones de recolección del producto se ajustarán a los términos de la autorización de comercialización. El programa de recolección y las condiciones en las que los animales pueden retirarse de la producción se llevarán a cabo con arreglo a procedimientos aprobados y límites de aceptación.
- d) Se prestará especial atención a demostrar la uniformidad entre lotes.

IX.7. Medicamentos veterinarios derivados de vegetales modificados genéticamente / con genomas editados

Los siguientes requisitos adicionales son aplicables a los medicamentos veterinarios derivados de vegetales modificados genéticamente / con genomas editados:

- a) Pueden ser necesarias medidas específicas adicionales para evitar la contaminación de los bancos primario y de trabajo modificados genéticamente / con genomas editados por materiales vegetales externos y agentes adventicios. Se supervisará la estabilidad del gen a lo largo de una cantidad definida de generaciones.
- b) Los vegetales se identificarán de forma clara e inequívoca, y la presencia de características vegetales clave, incluido el estado de salud, en todo el cultivo se verificará a intervalos definidos durante el período de cultivo para garantizar la uniformidad del rendimiento entre cultivos.
- c) Siempre que sea posible, se definirán disposiciones de seguridad para la protección de los cultivos a fin de minimizar la exposición a la contaminación por agentes microbiológicos y la contaminación cruzada con vegetales no relacionados. Se adoptarán medidas para evitar que materiales como plaguicidas y fertilizantes contaminen el producto. Se establecerá un programa de seguimiento y se documentarán todos los resultados. Se investigará cualquier incidente y se determinará su impacto en la continuación del cultivo en el programa de producción.
- d) Se definirán las condiciones en las que los vegetales pueden retirarse de la producción. Se establecerán límites de aceptación para los materiales (por ejemplo, las proteínas del hospedador) que puedan interferir en el proceso de purificación. Se comprobará que los resultados se encuentran dentro de los límites aprobados.
- e) Deberán documentarse las condiciones ambientales (temperatura, lluvia) que puedan afectar a las características de calidad y al rendimiento de la proteína recombinante desde el momento de la plantación, pasando por el cultivo hasta la recolección y el almacenamiento provisional de los materiales recolectados. Al elaborar dichas condiciones se tendrán en cuenta los principios contenidos en documentos tales como *Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin* ⁽¹³⁾.
- f) Se prestará especial atención a demostrar la uniformidad entre lotes.

⁽¹³⁾ EMEA/HMPC/246816/2005.

ANEXO III

REQUISITOS ESPECÍFICOS RELATIVOS A DETERMINADOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS

El presente anexo establece requisitos adicionales y adaptaciones específicas de los requisitos establecidos en el presente Reglamento que se aplicarán a determinados tipos de medicamentos veterinarios.

Salvo que se indique lo contrario, los requisitos que figuran en el presente anexo se aplicarán además de los requisitos establecidos en el Reglamento. En caso de conflicto, prevalecerán los requisitos específicos establecidos en el presente anexo.

I. MEDICAMENTOS VETERINARIOS A BASE DE PLANTAS

- I.1. Teniendo en cuenta la variabilidad de los materiales vegetales, el control de los materiales vegetales (sustancias y preparados vegetales) utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios es especialmente importante.
- I.2. Los materiales vegetales utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios serán de la calidad adecuada. La selección de semillas y las condiciones de cultivo y recolección son aspectos importantes de la calidad de la sustancia vegetal que pueden influir en la uniformidad del producto acabado.
- I.3. El cuadro 1 ilustra la aplicación de buenas prácticas relacionadas con la fabricación de medicamentos veterinarios.

Cuadro 1

Actividad	Buenas prácticas agrícolas y de recogida	Buenas prácticas de fabricación de principios activos utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios o buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios, según proceda	Buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios
Cultivo, recogida y recolección de vegetales, algas, hongos y líquenes, y recogida de exudados	Aplicable		
Corte y secado de vegetales, algas, hongos, líquenes y exudados ⁽¹⁾	Aplicable	Aplicable	
Expresión de los vegetales y destilación ⁽²⁾		Aplicable	
Trituración, procesamiento de exudados, extracción de vegetales, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación de productos vegetales		Aplicable	

Actividad	Buenas prácticas agrícolas y de recogida	Buenas prácticas de fabricación de principios activos utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios o buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios, según proceda	Buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios
Procesamiento ulterior hasta una forma farmacéutica, incluido el envasado como medicamento veterinario acabado			Aplicable

(¹) Los fabricantes realizarán estas fases de conformidad con la autorización de comercialización. Para las fases iniciales que tengan lugar sobre el terreno, según se justifique en la autorización de comercialización, se aplicarán las normas de buenas prácticas agrícolas y de recogida para los materiales de partida de origen vegetal. Se aplicarán buenas prácticas de fabricación a las fases posteriores de corte y secado.

(²) Por lo que se refiere a la expresión de vegetales y destilación, si es necesario que estas actividades formen parte integrante de la recolección para mantener la calidad del producto dentro de las especificaciones aprobadas, es aceptable que se realicen en el campo, siempre que el cultivo se ajuste a los requisitos de las buenas prácticas agrícolas y de recogida. Este enfoque solo podrá aceptarse en casos excepcionales y siempre que se haya acordado en la autorización de comercialización correspondiente. En el caso de las actividades realizadas en el campo, se garantizarán la documentación, el control y la validación adecuados con arreglo a los principios de buenas prácticas de fabricación.

I.4. Los materiales vegetales utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios cumplirán las condiciones siguientes:

- a) Las especificaciones se establecerán de conformidad con la autorización de comercialización e incluirán:
- el nombre científico binomial de la planta (género, especie, subespecie/variedad y autor (por ejemplo, Linneo); también se facilitará otra información pertinente, como el nombre del cultivar y el quimiotipo, según proceda;
 - detalles del origen de la planta (país o región de origen y, en su caso, cultivo, momento de recolección, procedimientos de recogida, posibles plaguicidas utilizados, posible contaminación radiactiva, etc.);
 - qué parte(s) de la planta se utiliza(n);
 - cuando se utilice un vegetal desecado, se especificará el sistema de secado;
 - una descripción del producto vegetal y su examen macro y microscópico;
 - ensayos de análisis cualitativo adecuados, incluidos, en su caso, ensayos de análisis de componentes con actividad terapéutica conocida o marcadores; cuando un producto vegetal sea susceptible de ser adulterado o sustituido, serán necesarios ensayos distintivos específicos; se dispondrá de una muestra de referencia auténtica a efectos de análisis;
 - el contenido de agua de los productos vegetales, que se determinará de conformidad con la Farmacopea Europea;
 - análisis de componentes de actividad terapéutica conocida o, en su caso, de marcadores;
 - métodos para determinar una posible contaminación por plaguicidas y los límites aceptados, de conformidad con los métodos de la Farmacopea Europea o, en su defecto, con un método validado adecuado, salvo que se justifique lo contrario;
 - ensayos para determinar la contaminación fúngica o microbiana, incluidas las aflatoxinas, otras micotoxinas, infestaciones por plagas y límites aceptados, según proceda;

- ensayos de metales tóxicos y de contaminantes y adulterantes probables, según proceda;
- ensayos de materiales extraños, según proceda;
- cualquier otro ensayo adicional con arreglo a la monografía general de la Farmacopea Europea sobre productos vegetales o a la monografía específica del producto vegetal, según proceda.

Deberá especificarse cualquier tratamiento utilizado para reducir la contaminación fúngica o microbiana u otra infestación.

Las especificaciones incluirán detalles del proceso, los ensayos y los límites de residuos, según proceda.

- b) Los proveedores de materiales vegetales deberán cumplir las buenas prácticas agrícolas y de recogida. Los proveedores serán auditados por el fabricante del medicamento veterinario a base de plantas de conformidad con los principios de gestión de riesgos para la calidad. Dichas auditorías podrán externalizarse.
- I.5. Se tomarán las siguientes precauciones en relación con las zonas de almacenamiento de los materiales vegetales utilizados en la producción de medicamentos veterinarios:
- a) se aplicarán medidas eficaces para evitar la propagación de insectos, otros animales o microorganismos introducidos con el producto vegetal, para evitar la fermentación o el crecimiento de mohos y la contaminación cruzada. Se utilizarán zonas cerradas separadas para la cuarentena de los productos vegetales entrantes y para los productos vegetales autorizados;
 - b) las zonas de almacenamiento estarán bien aireadas y los recipientes estarán situados de manera que permitan la libre circulación del aire;
 - c) en caso necesario, se definirán y controlarán condiciones específicas de humedad, temperatura o protección lumínica.
- I.6. La identidad y la calidad de los materiales vegetales y de los medicamentos a base de plantas se determinarán de conformidad con las orientaciones europeas pertinentes sobre calidad y especificaciones de los medicamentos a base de plantas y los medicamentos tradicionales a base de plantas o, en su caso, con los requisitos de las monografías específicas pertinentes de la Farmacopea Europea.
- I.7. Las instrucciones de procesamiento describirán las diferentes operaciones que deben llevarse a cabo con el producto vegetal, como la limpieza, el secado, la trituration y el tamizado, incluidos el tiempo y las temperaturas de secado, y los métodos utilizados para controlar el tamaño del corte o el tamaño de las partículas. Se elaborarán instrucciones escritas y se llevarán registros para garantizar que cada recipiente de productos vegetales se examine cuidadosamente para detectar cualquier adulteración/sustitución o presencia de materias extrañas, como piezas metálicas o de vidrio, partes o excrementos animales, piedras, arena o podredumbre y signos de degradación.
- Las instrucciones de procesamiento también describirán el cribado de seguridad u otros métodos para eliminar materiales extraños y los procedimientos adecuados para la limpieza/selección del material vegetal antes del almacenamiento del producto vegetal autorizado o antes del inicio de la fabricación.
- Para la producción de un preparado vegetal, las instrucciones incluirán detalles sobre el disolvente, el tiempo y la temperatura de extracción, así como detalles de las fases de concentración y los métodos utilizados.
- I.8. Si se genera polvo durante el procesamiento (incluido el muestreo), se considerará el uso de la extracción de polvo, instalaciones específicas u otros medios para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.
- I.9. El equipo y los materiales de filtrado utilizados en el proceso de fabricación deberán ser compatibles con el disolvente de extracción, a fin de evitar cualquier liberación o absorción indeseable de la sustancia que pueda afectar al producto.

- I.10. Debido a que las plantas medicinales y los productos vegetales son de naturaleza heterogénea, se aplicarán las siguientes medidas para el muestreo:
- a) cada lote se identificará mediante su propia documentación;
 - b) es necesaria una muestra de referencia del material vegetal, especialmente en los casos en que el producto vegetal no esté descrito en la Farmacopea Europea ni en otra farmacopea de un Estado miembro. Si se utiliza material en polvo, son necesarias muestras de material vegetal no molido.

- I.11. El personal de control de calidad deberá tener conocimientos y experiencia específicos en productos vegetales, preparados vegetales o medicamentos a base de plantas para poder llevar a cabo ensayos analíticos y reconocer la adulteración, la presencia de crecimiento de hongos, las infestaciones, la falta de uniformidad en la entrega de materias en bruto, etc.

II. MEDICAMENTOS VETERINARIOS DESTINADOS A SER INCORPORADOS A PIENSOS MEDICAMENTOSOS

- II.1. Dado que la fabricación de premezclas medicamentosas requiere el uso de grandes cantidades de materia vegetal que puede atraer insectos y roedores, es especialmente importante garantizar que las instalaciones estén diseñadas, equipadas y se utilicen de manera que se reduzca al mínimo el riesgo de intrusión en el lugar. Se establecerán sistemas mejorados de control de plagas para vigilar y minimizar la entrada de plagas y tomar medidas cuando proceda.
- II.2. Debido al gran volumen de polvo generado durante la producción de material a granel para premezclas, se prestará especial atención a la necesidad de evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza, por ejemplo mediante la instalación de sistemas de transporte sellados y la extracción de polvo, siempre que sea posible. No obstante, la instalación de tales sistemas no elimina la necesidad de una limpieza periódica de las zonas de producción.
- II.3. Las partes del proceso que puedan tener una influencia negativa significativa en la estabilidad de los principios activos (por ejemplo, el uso de vapor en la fabricación de pienso granulado) se llevarán a cabo de manera uniforme entre lotes.
- II.4. Siempre que sea posible, la fabricación de premezclas se realizará en zonas específicas que, en la medida de lo posible, no formen parte de la planta de fabricación principal. Alternativamente, dichas zonas específicas estarán rodeadas de una zona tampón a fin de minimizar el riesgo de contaminación de otras zonas de fabricación.

III. MEDICAMENTOS VETERINARIOS ECTOPARASITARIOS

Los medicamentos veterinarios ectoparasitarios destinados a la aplicación externa en los animales pueden producirse y rellenarse por campañas en zonas específicas para plaguicidas. No obstante, en dichas zonas no se producirán otras categorías de medicamentos veterinarios.

IV. LÍQUIDOS, CREMAS Y POMADAS

Dado que los líquidos, las cremas y las pomadas pueden ser especialmente sensibles a la contaminación microbiana y de otro tipo durante su fabricación, se tomarán en consideración las siguientes medidas:

- a) Se recomienda el uso de sistemas cerrados para el procesamiento y la transferencia. En los casos en que los productos o los recipientes limpios abiertos estén expuestos al medio ambiente, deberá haber una ventilación eficaz con aire filtrado.
- b) Los depósitos, recipientes, tuberías y bombas se diseñarán e instalarán para facilitar la limpieza. En particular, el equipo incluirá el mínimo de tramos muertos o lugares en los que los residuos puedan acumularse y promover la proliferación microbiana.
- c) Siempre que sea posible, se evitará el uso de aparatos de vidrio. El acero inoxidable de alta calidad es a menudo el material elegido para las piezas que entran en contacto con el producto.

- d) Se especificará y controlará la calidad química y microbiológica del agua utilizada en la producción. El mantenimiento de los sistemas de agua se realizará de manera escrupulosa para evitar el riesgo de proliferación microbiana. Después de cualquier desinfección química de los sistemas de agua, se aplicará un procedimiento de descarga validado para garantizar que el agente desinfectante se ha eliminado efectivamente.
- e) Los materiales que puedan desprender fibras u otros contaminantes, como cartón o palés de madera, no deberán entrar en las zonas en las que estén expuestos los productos o los recipientes limpios.
- f) La homogeneidad de las mezclas o suspensiones se mantendrá durante el llenado. Se prestará especial atención al inicio de un proceso de llenado, tras las paradas y al final del proceso, para garantizar el mantenimiento de la homogeneidad.
- g) Cuando el producto acabado no se envase inmediatamente, se especificarán y respetarán el período máximo de almacenamiento y las condiciones de almacenamiento.

V. GASES MEDICINALES

V.1. **Ámbito de aplicación**

En esta sección se establecen requisitos adicionales aplicables a la fabricación de medicamentos veterinarios que contengan gases medicinales. A efectos de la presente sección, se entenderá por «gas» cualquier sustancia totalmente gaseosa a 1,013 bar y + 20 °C o que tenga una presión de vapor superior a 3 bar a + 50 °C.

En el caso excepcional de fabricación continua, cuando no sea posible un almacenamiento intermedio del gas entre la fabricación del principio activo y la fabricación del medicamento, todo el proceso (desde los materiales de partida del principio activo hasta el medicamento acabado) entrará en el ámbito de aplicación del presente Reglamento.

V.2. **Personal**

El personal recibirá formación específica sobre los peligros específicos derivados de estos productos; los programas de formación incluirán a los conductores de camiones cisterna y al personal subcontratado que pueda influir en la calidad de los gases medicinales (como el personal encargado del mantenimiento de bombonas ⁽¹⁾ o válvulas).

V.3. **Instalaciones**

- V.3.1. Las bombonas y los recipientes criogénicos móviles ⁽²⁾ se comprobarán, prepararán, llenarán y almacenarán en zonas separadas de los gases no medicinales, y no habrá intercambio de bombonas / recipientes criogénicos móviles entre estas zonas. No obstante, es aceptable comprobar, preparar, llenar y almacenar otros gases en las mismas zonas, siempre que dichas operaciones se lleven a cabo de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación.
- V.3.2. Las instalaciones estarán diseñadas para proporcionar zonas marcadas separadas para los distintos gases, así como una identificación y una separación claras de las bombonas o los recipientes criogénicos móviles en las distintas fases del procesamiento (por ejemplo, «a la espera de verificación», «a la espera de llenado», «en cuarentena», «certificado», «rechazado», «entregas preparadas»). El método utilizado para obtener estos distintos niveles de separación dependerá de la naturaleza, el alcance y la complejidad de la operación global. Podrán utilizarse zonas delimitadas, tabiques, barreras, señales, etiquetas u otros medios adecuados.
- V.3.3. Las bombonas o los recipientes criogénicos instalados a domicilio ⁽³⁾ (ya estén vacíos tras su clasificación o mantenimiento, o llenos) se guardarán a cubierto y se protegerán de condiciones meteorológicas adversas. Las bombonas y los recipientes criogénicos móviles llenos se almacenarán de manera que se garantice que se entregan en estado limpio, compatible con el entorno en el que vayan a utilizarse.

⁽¹⁾ A efectos de la presente sección, se entenderá por «bombona» un recipiente, generalmente cilíndrico, adecuado para un gas comprimido, licuado o disuelto, provisto de un dispositivo para regular la salida espontánea de gas a presión atmosférica y temperatura ambiente.

⁽²⁾ A efectos de la presente sección, se entenderá por «recipiente criogénico móvil» un recipiente móvil aislado térmicamente y diseñado para mantener el contenido en estado líquido. Este término no incluye las cisternas.

⁽³⁾ A efectos de la presente sección, se entenderá por «recipiente criogénico instalado a domicilio» un recipiente criogénico móvil diseñado para contener oxígeno líquido y dispensar oxígeno gaseoso en el hogar de los pacientes.

- V.3.4. Deberán respetarse las condiciones específicas de almacenamiento exigidas por la autorización de comercialización (por ejemplo, en el caso de las mezclas de gases en las que la separación de fases se produce en el momento de la congelación).

V.4. **Equipo**

- V.4.1. El equipo estará diseñado para garantizar que el gas correcto se introduce en el recipiente⁽⁴⁾ correcto. Normalmente no habrá conexiones cruzadas entre gasoductos que transporten diferentes gases. Si se necesitan conexiones cruzadas (por ejemplo, equipos de llenado de mezclas), como parte del proceso de cualificación, se garantizará que no exista riesgo de contaminación cruzada entre los distintos gases. Además, los colectores⁽⁵⁾ deberán estar equipados con conexiones específicas. Se controlará cuidadosamente el uso de conexiones que cumplan diferentes normas en el mismo lugar de llenado, así como el uso de los adaptadores que puedan ser necesarios para sortear los sistemas de conexión de llenado específicos.

- V.4.2. Los depósitos⁽⁶⁾ y las cisternas⁽⁷⁾ se dedicarán a una calidad única y definida del gas. No obstante, los gases medicinales podrán almacenarse o transportarse en los mismos depósitos, recipientes de almacenamiento intermedio o cisternas que el mismo gas no medicinal, siempre que la calidad de este último sea al menos igual a la del gas medicinal, que se mantengan las normas de las buenas prácticas de fabricación y que el enfoque esté justificado con arreglo a los principios de gestión de riesgos para la calidad.

- V.4.3. Un sistema común de suministro de gas a colectores de gas medicinal y no medicinal solo es aceptable si existe un método validado para evitar el flujo de retorno de la línea de gas no medicinal a la línea de gas medicinal.

- V.4.4. Los colectores de llenado se destinarán a un único gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales. En casos excepcionales, el llenado de gases utilizados con fines no medicinales en colectores utilizados para gases medicinales podrá ser aceptable si está debidamente justificado y se realiza bajo control. En estos casos, la calidad del gas no medicinal será al menos igual a la calidad requerida del gas medicinal y se mantendrán las normas de las buenas prácticas de fabricación. Además, en tales casos, el llenado se realizará por campañas.

- V.4.5. Las operaciones de reparación y mantenimiento (incluidas la limpieza y la purga⁽⁸⁾) de los equipos no afectarán negativamente a la calidad de los gases medicinales. En particular, los procedimientos describirán las medidas que deben adoptarse tras las operaciones de reparación y mantenimiento que impliquen violaciones de la integridad del sistema. En concreto, se demostrará que el equipo está libre de cualquier contaminación que pueda afectar negativamente a la calidad del producto acabado antes de liberarlo para su uso. Se mantendrán registros.

- V.4.6. Un procedimiento describirá las medidas que deben adoptarse cuando una cisterna vuelva al servicio de gas medicinal (después del transporte de gas no medicinal en las condiciones mencionadas en la sección V.4.2, o tras una operación de mantenimiento), que incluirá los ensayos analíticos adecuados.

V.5. **Documentación**

- V.5.1. Los datos incluidos en los registros de cada lote de gases medicinales garantizarán que cada recipiente llenado pueda rastrearse hasta aspectos significativos de las operaciones de llenado pertinentes. Como mínimo, se documentará lo siguiente:

- nombre del producto;
- número del lote;

⁽⁴⁾ A efectos de la presente sección, se entenderá por «recipiente» un recipiente criogénico (depósito, cisterna u otro tipo de recipiente criogénico móvil), una bombona, un grupo de bombonas o cualquier otro envase que esté en contacto directo con el gas.

⁽⁵⁾ A efectos de la presente sección, se entenderá por «colector» el equipo o aparato diseñado para que uno o varios recipientes de gas puedan vaciarse o llenarse al mismo tiempo.

⁽⁶⁾ A efectos de la presente sección, se entenderá por «depósito» un recipiente estático aislado térmicamente y diseñado para el almacenamiento de un gas licuado o criogénico. Un depósito puede denominarse también «recipiente criogénico fijo».

⁽⁷⁾ A efectos de la presente sección, se entenderá por «cisterna» un recipiente aislado térmicamente y fijado en un vehículo para el transporte de un gas licuado o criogénico.

⁽⁸⁾ A efectos de la presente sección, se entenderá por «purga» la eliminación del gas residual de un recipiente o sistema mediante una presurización inicial y un venteo posterior del gas utilizado para purgar hasta 1,013 bar.

- fecha y hora de la operación de llenado;
- identificación de la persona o personas que realizan cada fase significativa (por ejemplo, despeje de la línea, recepción, preparación antes del llenado, llenado, etc.);
- referencia del lote o lotes para el gas o los gases utilizados en la operación de llenado, incluido el estado;
- equipo utilizado (por ejemplo, colector de llenado);
- cantidad de bombonas o recipientes criogénicos móviles antes del llenado, incluidas las referencias de identificación individual y la capacidad de agua;
- operaciones de prellenado realizadas;
- parámetros clave necesarios para garantizar un llenado correcto en condiciones normales;
- resultados de los controles adecuados para garantizar que se han llenado las bombonas o los recipientes criogénicos móviles;
- una muestra de la etiqueta del lote;
- especificación del producto acabado y resultados de los ensayos de control de calidad (incluida la referencia al estado de calibración del equipo de ensayo);
- cantidad de bombonas o recipientes criogénicos móviles rechazados, con referencias de identificación individual y motivos del rechazo;
- detalles de cualquier problema o acontecimiento inusual, y autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones de llenado;
- declaración de certificación de la persona cualificada, fecha y firma.

V.5.2. Se llevarán registros de cada lote de gas destinado a ser entregado en depósitos en instalaciones sanitarias. Los registros deberán incluir lo siguiente, según proceda:

- nombre del producto;
- número del lote;
- referencia de identificación de la cisterna;
- fecha y hora de la operación de llenado;
- identificación de la persona o personas que llevan a cabo el llenado del depósito (cisterna);
- referencia de la cisterna de suministro (depósito), referencia del gas fuente, según proceda;
- detalles pertinentes sobre la operación de llenado;
- especificación del producto acabado y resultados de los ensayos de control de calidad (incluida la referencia al estado de calibración del equipo de ensayo);
- detalles de cualquier problema o acontecimiento inusual, y autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones de llenado;
- declaración de certificación de la persona cualificada, fecha y firma.

V.6. Producción

V.6.1. Las transferencias y entregas de gas criogénico y licuado ⁽⁹⁾ se efectuarán de conformidad con los siguientes requisitos:

- a) La transferencia de gases criogénicos o licuados desde un almacenamiento primario, incluidos los controles previos a la transferencia, se efectuará de acuerdo con procedimientos validados diseñados para evitar la posibilidad de contaminación. Los conductos de transferencia estarán equipados con válvulas de retención ⁽¹⁰⁾ u otras alternativas adecuadas. Las conexiones flexibles, las mangueras de acoplamiento y los conectores se lavarán con el gas pertinente antes de su utilización.
- b) Las mangueras de transferencia utilizadas para llenar los depósitos y las cisternas estarán equipadas con conexiones específicas para cada producto. Se controlará adecuadamente el uso de adaptadores que permitan la conexión de depósitos y cisternas no destinados a los mismos gases.
- c) Las entregas de gas podrán añadirse a depósitos que contengan la misma calidad definida de gas, siempre que se someta a ensayo una muestra para garantizar que la calidad del gas suministrado es aceptable. Dicha muestra podrá tomarse del gas que vaya a entregarse o del depósito receptor después de la entrega.
- d) El llenado de los depósitos retenidos por los clientes en sus instalaciones debe hacerse de conformidad con la sección V.7.3.

V.6.2. El llenado y el etiquetado de las bombonas y los recipientes criogénicos móviles se efectuarán de conformidad con los siguientes requisitos:

- a) Antes de llenar bombonas y recipientes criogénicos móviles, se seleccionará uno o varios lotes de gases, se controlará con arreglo a las especificaciones y se aprobará el llenado.
- b) En el caso de procesos continuos, se aplicarán controles durante el proceso adecuados para garantizar que el gas cumple las especificaciones.
- c) Las bombonas, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas deberán ajustarse a las especificaciones técnicas adecuadas y a los requisitos pertinentes de la autorización de comercialización. Las bombonas se destinarán a un único gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales. Las bombonas estarán codificadas por colores con arreglo a las normas pertinentes. Preferiblemente dispondrán de válvulas de retención de presión mínima ⁽¹¹⁾ con mecanismo de no retorno, a fin de proporcionar una protección adecuada contra la contaminación.
- d) Las bombonas, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas se comprobarán antes de su primera utilización en la producción y se les efectuará un mantenimiento adecuado. Cuando se utilicen productos sanitarios con el marcado CE, el mantenimiento se ajustará a las instrucciones del fabricante.
- e) Los controles y las operaciones de mantenimiento no afectarán a la calidad ni a la seguridad del medicamento. El agua utilizada para el ensayo de la presión hidrostática en las bombonas deberá ser, como mínimo, de calidad para beber.
- f) Como parte de las operaciones de control y mantenimiento, las bombonas se someterán a una inspección visual interna antes de instalar la válvula, a fin de garantizar que no estén contaminadas con agua u otros contaminantes. En concreto, esto es necesario cuando son nuevas y se ponen inicialmente en servicio con gas medicinal, tras cualquier ensayo reglamentario de presión hidrostática o ensayo equivalente en el que se retire la válvula, o cuando esta se sustituya.

⁽⁹⁾ A efectos de la presente sección, se entenderá por «gas licuado» un gas que, cuando está envasado para su transporte, es parcialmente líquido (o sólido) a una temperatura por encima de – 50 °C.

⁽¹⁰⁾ A efectos de la presente sección, se entenderá por «válvula de retención» una válvula que permite el flujo solo en una dirección.

⁽¹¹⁾ A efectos de la presente sección, se entenderá por «válvula de retención de presión mínima» una válvula de bombona que mantiene una presión positiva por encima de la presión atmosférica en una bombona de gas tras su utilización, a fin de evitar la contaminación interna de dicha bombona.

- g) Una vez instalada, la válvula se mantendrá cerrada para evitar que entre cualquier contaminante en la bombona. En caso de duda sobre el estado interno de la bombona, se retirará la válvula y se inspeccionará internamente la bombona para garantizar que no haya sido contaminada.
- h) Las operaciones de mantenimiento y reparación de bombonas, recipientes criogénicos móviles y válvulas serán responsabilidad del fabricante del medicamento. En caso de subcontratación, solo serán ejecutadas por subcontratistas autorizados y se establecerán contratos en los que se incluirán las especificaciones técnicas. Los subcontratistas se someterán a auditorías para garantizar el mantenimiento de normas adecuadas.
- i) Se establecerá un sistema para garantizar la trazabilidad de las bombonas, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas.
- j) Los controles que deben realizarse antes del llenado incluyen lo siguiente:
- En el caso de las bombonas, se efectuará una comprobación con arreglo a un procedimiento definido para garantizar que exista una presión residual positiva en cada bombona.

Si la bombona está provista de una válvula de retención de presión mínima y no hay ninguna señal que indique que existe una presión residual positiva, se comprobará el correcto funcionamiento de la válvula. Si se demuestra que la válvula no funciona correctamente, la bombona se enviará a mantenimiento.

Si la bombona no está provista de una válvula de retención de presión mínima y no hay presión residual positiva, la bombona se apartará y se le aplicarán medidas adicionales para garantizar que no esté contaminada con agua u otros contaminantes; podrán considerarse medidas adicionales, como la inspección visual interna seguida de la limpieza utilizando un método validado.
 - La comprobación de que se han retirado todas las etiquetas de lotes anteriores.
 - Un control para verificar que se han retirado y sustituido las etiquetas dañadas de los productos.
 - Una inspección externa visual de cada bombona, recipiente criogénico móvil y válvula para detectar abolladuras, quemaduras por arco, residuos, otros daños y contaminación por aceite o grasa; en caso necesario, se realizará una limpieza.
 - Comprobación de la conexión a la salida de cada bombona o recipiente criogénico móvil para determinar que es el tipo adecuado para el gas de que se trate.
 - Comprobación de la fecha del siguiente ensayo que debe realizarse en la válvula (en el caso de válvulas que deban someterse a ensayo periódicamente).
 - Comprobación de las bombonas o recipientes criogénicos móviles para garantizar que se han realizado y siguen siendo válidos todos los ensayos exigidos por la normativa nacional o internacional (por ejemplo, ensayos de presión hidrostática o equivalente para bombonas).
 - Un control para determinar que cada bombona está codificada por colores, tal como se especifica en la autorización de comercialización (código de colores de las normas nacionales/internacionales pertinentes).
- k) Las bombonas devueltas para su recarga se prepararán con cuidado para minimizar los riesgos de contaminación, de acuerdo con los procedimientos definidos en la autorización de comercialización. Estos procedimientos, que incluirán operaciones de vaciamiento ⁽¹²⁾ o purga, estarán validados ⁽¹³⁾.
- l) Los recipientes criogénicos móviles devueltos para su recarga se prepararán con cuidado para minimizar los riesgos de contaminación, de acuerdo con los procedimientos definidos en la autorización de comercialización. En particular, los recipientes móviles sin presión residual se prepararán utilizando un método validado.

⁽¹²⁾ A efectos de la presente sección, se entenderá por «vaciamiento» la extracción de un gas residual de un recipiente o sistema hasta una presión inferior a 1,013 bar, utilizando un sistema de vacío.

⁽¹³⁾ En el caso de los gases comprimidos, debe obtenerse una impureza teórica máxima de 500 ppm v/v para una presión de llenado de 200 bar a 15 °C (y equivalente para otras presiones de llenado).

- m) Se efectuarán los controles adecuados para garantizar que las bombonas o los recipientes criogénicos móviles se han llenado correctamente.
- n) Cada bombona llena se someterá a ensayo para detectar fugas utilizando un método adecuado, antes de colocar el precinto a prueba de manipulaciones. El método de ensayo no introducirá ningún contaminante en la salida de la válvula y, en su caso, se realizará después de tomar cualquier muestra para el control de la calidad.
- o) Después del llenado, las válvulas de las bombonas estarán equipadas con una cubierta para proteger las salidas frente a la contaminación. Las bombonas y los recipientes criogénicos móviles estarán equipados con precintos a prueba de manipulaciones.
- p) Cada bombona o recipiente criogénico móvil deberá llevar una etiqueta. El número de lote y la fecha de caducidad podrán figurar en una etiqueta separada.
- q) En el caso de gases medicinales producidos mezclando dos o más gases diferentes (en línea antes del llenado o directamente en las bombonas), el proceso de mezcla se validará para garantizar que los gases se mezclan adecuadamente en cada bombona y que la mezcla es homogénea.

V.7. Control de calidad

V.7.1. En el caso de las bombonas, el plan de muestreo y el análisis que debe realizarse deberán cumplir los siguientes requisitos, salvo que se indique lo contrario en la autorización de comercialización:

- a) En el caso de un único gas medicinal llenado en bombonas a través de un colector multibombona, el gas de al menos una bombona de cada ciclo de llenado del colector se someterá a análisis cualitativo y cuantitativo cada vez que se cambien las bombonas en el colector.
- b) En el caso de un único gas medicinal llenado en bombonas de manera individual, el gas de al menos una bombona de cada ciclo de llenado ininterrumpido se someterá a análisis cualitativo y cuantitativo. Un ejemplo de ciclo de llenado ininterrumpido es la producción de un turno utilizando el mismo personal, equipo y lote de gas que debe llenarse.
- c) En el caso de un gas medicinal producido mezclando dos o más gases en una bombona con el mismo colector, el gas de cada bombona se someterá a análisis cualitativo y cuantitativo de cada uno de los gases componentes. En el caso de los excipientes, en su caso, los análisis cualitativos podrán realizarse en una bombona por ciclo de llenado del colector (o por ciclo de llenado ininterrumpido en el caso de bombonas llenadas de manera individual). En el caso de un sistema de llenado automático validado, es aceptable someter a ensayo menos bombonas.
- d) Los gases en premezcla deberán seguir los mismos principios que los gases individuales cuando se realicen ensayos continuos en línea de la mezcla que debe llenarse. Los gases en premezcla seguirán el mismo principio que los gases medicinales producidos mezclando gases en las bombonas cuando no haya ensayos continuos en línea de la mezcla que deba llenarse.

Salvo que se justifique lo contrario, se someterá a ensayo el contenido de agua.

V.7.2. Los ensayos finales en recipientes criogénicos móviles incluirán un análisis cualitativo y cuantitativo en cada recipiente, a menos que se indique lo contrario en la autorización de comercialización. Los ensayos por lotes solo son aceptables si se ha demostrado que se han mantenido las propiedades críticas del gas que queda en cada recipiente antes de la recarga.

V.7.3. Los recipientes criogénicos retenidos por los clientes (depósitos en centros sanitarios o recipientes criogénicos instalados a domicilio) que se rellenan *in situ* desde cisternas específicas no necesitan ser muestreados después del llenado, siempre que la entrega vaya acompañada de un certificado de análisis del contenido de la cisterna. No obstante, deberá demostrarse que la especificación del gas en los recipientes se mantiene durante las sucesivas operaciones de relleno.

V.7.4. No se requieren muestras de referencia ni para conservación, a menos que se especifique lo contrario. Los estudios de estabilidad permanente no son necesarios en caso de que los estudios de estabilidad iniciales se hayan sustituido por datos bibliográficos ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Nota de orientación CEF/QWP/1719/00.

VI. PREPARADOS PARA AEROSOL EN INHALADORES DOSIFICADORES PRESURIZADOS**VI.1. Generalidades**

- VI.1.1. La fabricación de medicamentos veterinarios en forma de aerosoles en inhaladores dosificadores presurizados con válvulas dosificadoras se llevará a cabo en condiciones que minimicen la contaminación microbiana y de partículas.
- VI.1.2. Es especialmente importante garantizar la calidad de los componentes de las válvulas y, en el caso de las suspensiones, la uniformidad.

VI.2. Instalaciones y equipos

- VI.2.1. Siempre que sea posible, la fabricación y el llenado se llevarán a cabo en un sistema cerrado.
- VI.2.2. Cuando los productos o componentes limpios estén expuestos, la zona se alimentará con aire filtrado, cumplirá los requisitos de al menos un entorno de grado D y la entrada se realizará a través de esclusas.

VI.3. Producción y control de calidad

- VI.3.1. Las especificaciones, el muestreo y los ensayos de las válvulas dosificadoras abordarán adecuadamente su complejidad.
- VI.3.2. Se auditará al fabricante de la válvula en lo que respecta al cumplimiento de los requisitos de calidad.
- VI.3.3. Todos los fluidos (por ejemplo, propelentes líquidos o gaseosos) se filtrarán para eliminar partículas de más de 0,2 micras. En la medida de lo posible, se considerará la posibilidad de realizar un filtrado adicional inmediatamente antes del llenado.
- VI.3.4. Los recipientes y válvulas se limpiarán mediante un procedimiento validado adecuado al uso del producto para garantizar la ausencia de contaminantes, como coadyuvantes tecnológicos (por ejemplo, lubricantes) o contaminantes microbiológicos indebidos. Tras la limpieza, las válvulas se mantendrán en recipientes limpios y cerrados y se tomarán precauciones para no introducir contaminación durante la manipulación posterior, por ejemplo, durante la toma de muestras. Los recipientes se suministrarán a la línea de llenado limpios o se limpiarán en línea inmediatamente antes del llenado.
- VI.3.5. Se tomarán precauciones para garantizar la uniformidad de las suspensiones en el punto de llenado a lo largo de todo el proceso de llenado.
- VI.3.6. Cuando se utilice un proceso de llenado en dos etapas, es necesario asegurarse de que en ambas el llenado tenga el peso correcto a fin de obtener la composición correcta. Para ello, se recomienda un control del peso al 100 % en cada fase.
- VI.3.7. Los controles después del llenado garantizarán la ausencia de fugas indebidas. Cualquier ensayo de estanqueidad se realizará de manera que se evite la contaminación microbiana o la humedad residual.

ANEXO IV

SISTEMAS INFORMÁTICOS

I. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los requisitos establecidos en el presente anexo se aplicarán a los sistemas informatizados utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios, en la medida en que dicho uso entre en el ámbito de las buenas prácticas de fabricación. Los requisitos del presente anexo no afectan a la utilización de sistemas informáticos en centros de fabricación para fines no relacionados con el sistema de calidad farmacéutica (asuntos de personal, asuntos comerciales, etc.).

II. REQUISITOS GENERALES

- II.1. La infraestructura informática ⁽¹⁾ utilizada en la fabricación de medicamentos veterinarios estará cualificada. También se validará cualquier aplicación informática conexas. El alcance de la validación se basará en los principios de gestión de riesgos, teniendo en cuenta la necesidad de garantizar la calidad del producto y la integridad de los datos.
- II.2. La externalización de tareas u operaciones relacionadas con la instalación, la configuración, la validación, el mantenimiento, la modificación de un sistema informatizado o cualquier otro servicio relacionado o para el tratamiento de datos se realizará mediante un contrato escrito que establecerá una delimitación clara de las responsabilidades de cada parte.
- II.3. La idoneidad del contratista (incluso mediante auditorías cuando proceda) se evaluará aplicando los principios de gestión de riesgos.
- II.4. El fabricante revisará la documentación suministrada con los productos comerciales disponibles para comprobar que se cumplen los requisitos del usuario.
- II.5. Los proveedores de *software* específicamente desarrollado o adaptado para su uso en el proceso de fabricación deberán estar cualificados. Cuando sea necesario y a petición de los inspectores, el fabricante de medicamentos veterinarios deberá poder presentar información procedente del sistema de calidad de los proveedores o desarrolladores de dicho *software* específico. Los acuerdos contractuales entre los proveedores de *software* y el fabricante de medicamentos veterinarios incluirán disposiciones adecuadas a tal efecto.

III. FASE DE DESARROLLO

- III.1. El fabricante tomará todas las medidas razonables para asegurarse de que el sistema sea adecuado para garantizar la calidad del producto, la uniformidad del proceso de fabricación y el cumplimiento de los objetivos del sistema de calidad farmacéutica.
- III.2. Las especificaciones de los requisitos de los usuarios describirán las funciones requeridas del sistema informatizado y se basarán en los principios de evaluación de riesgos. Las especificaciones de los requisitos del usuario deberán poder rastrearse a lo largo de todo el ciclo de vida del sistema informatizado.
- III.3. Las normas, los protocolos, los criterios de aceptación, los procedimientos y los registros se justificarán sobre la base de una evaluación de riesgos.
- III.4. La documentación y los informes de validación abarcarán las fases relevantes de todo el ciclo de vida. La documentación de validación incluirá registros de control de cambios (si procede) e informes sobre cualquier desviación observada durante el proceso de validación.
- III.5. Se establecerá un proceso para la validación de sistemas informatizados a medida o personalizados que garantice la evaluación formal y la notificación de los parámetros de calidad y rendimiento en todas las fases del ciclo de vida del sistema.

⁽¹⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «infraestructura informática» el *hardware* y el *software* necesarios para el funcionamiento del sistema (por ejemplo, el *software* de conexión en red y los sistemas operativos).

- III.6. Se demostrará la idoneidad de los procedimientos y los escenarios de ensayo. Se tendrán debidamente en cuenta los límites de los parámetros del sistema (proceso), los límites de datos y la gestión de errores. Cuando se utilicen herramientas de ensayo automatizadas, se requerirá una evaluación de su adecuación, incluido el entorno en el que se realiza el ensayo.
- III.7. Cuando los datos se transfieran a otro formato o sistema de datos, se verificará que el proceso de migración no haya alterado los datos (en valor o significado).
- IV. FASE OPERATIVA
- IV.1. Se mantendrá una lista actualizada de todos los sistemas pertinentes y su funcionalidad (inventario). En el caso de sistemas críticos, en la descripción del sistema se detallarán las disposiciones físicas y digitales, los flujos de datos y las interfaces con otros sistemas o procesos, los requisitos previos de hardware y software y las medidas de seguridad.
- IV.2. Los sistemas informatizados de intercambio electrónico de datos con otros sistemas incluirán controles integrados adecuados para la introducción y el tratamiento correctos y seguros de los datos.
- IV.3. En el caso de los datos críticos introducidos manualmente, se realizará una comprobación adicional de la exactitud de dichos datos. Este control podrá ser realizado por un segundo operador o por medios electrónicos validados. El carácter crítico y las posibles consecuencias de los datos erróneos o introducidos incorrectamente se abordarán con arreglo a los principios de gestión de riesgos.
- IV.4. Los datos se protegerán por medios físicos y electrónicos contra daños. Se garantizará la legibilidad y exactitud de los datos almacenados, así como su accesibilidad a lo largo de todo el período de conservación.
- IV.5. Se realizarán periódicamente copias de seguridad de todos los datos pertinentes. La integridad y exactitud de los datos de la copia de seguridad y la capacidad de restablecer los datos se comprobarán durante la validación y se supervisarán periódicamente.
- IV.6. Se garantizará que los datos almacenados electrónicamente puedan imprimirse. En el caso de los registros que respalden la liberación del lote, deberá ser posible generar impresiones que indiquen si alguno de los datos se ha modificado respecto de la entrada original.
- IV.7. Sobre la base de una evaluación de riesgos, puede ser conveniente introducir en el sistema la creación de un registro de todos los cambios que sean pertinentes para demostrar el cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación y las supresiones (una «pista de auditoría» generada por el sistema). En caso de modificación o supresión de datos relevantes, se documentará el motivo. Las pistas de auditoría estarán disponibles, se podrán convertir a una forma generalmente inteligible y se revisarán periódicamente.
- IV.8. Los cambios en un sistema informatizado, incluidas las configuraciones del sistema, solo se efectuarán de manera controlada y con arreglo a un procedimiento definido.
- IV.9. Los sistemas informatizados se evaluarán periódicamente para confirmar que siguen siendo válidos y cumplen los requisitos establecidos en el presente anexo. Dichas evaluaciones incluirán, cuando proceda, la gama actual de funcionalidades, los registros de desviaciones, los incidentes, los problemas, el historial de actualizaciones, el rendimiento, la fiabilidad, la seguridad y los informes de estatus de validación.
- IV.10. Se establecerán controles físicos o digitales para restringir el acceso a los sistemas informatizados y a la zona de almacenamiento de datos únicamente a las personas autorizadas. Se aplicarán métodos adecuados para evitar entradas no autorizadas en el sistema, acordes con el carácter crítico del sistema informatizado.
- IV.11. Se registrará la generación, modificación o cancelación de las autorizaciones de acceso.
- IV.12. Se registrará la identidad de los operadores que creen, modifiquen, confirmen o supriman datos, incluida la fecha y hora en que se realicen las operaciones.

- IV.13. Se notificarán y evaluarán todos los incidentes, no solo los fallos del sistema y los errores en los datos. Se determinará la causa principal de un incidente crítico y constituirá la base para la aplicación de medidas correctoras y preventivas, según proceda.
- IV.14. Los registros electrónicos podrán firmarse electrónicamente. Las firmas electrónicas estarán permanentemente vinculadas a sus respectivos registros e incluirán la hora y la fecha en que se generaron.
- IV.15. Cuando se utilice un sistema informatizado para registrar la certificación, el sistema se diseñará y controlará de manera que solo la persona cualificada pueda certificar los lotes.
- IV.16. En caso de avería del sistema se garantizará la continuidad de las operaciones realizadas por sistemas informatizados que apoyen procesos críticos (por ejemplo mediante un sistema manual u otro sistema alternativo). El tiempo necesario para poner en servicio los mecanismos alternativos será proporcional a los riesgos. Las soluciones aplicadas se documentarán y se probarán.
- IV.17. Los datos pueden archivarse. Se comprobará la accesibilidad, legibilidad e integridad de estos datos. Si se van a introducir cambios relevantes en el sistema (por ejemplo, equipos o programas informáticos), deberá garantizarse y probarse la capacidad de recuperar los datos.
-

ANEXO V

CUALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

I. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los requisitos establecidos en el presente anexo se aplicarán a la cualificación de los equipos, instalaciones, infraestructuras de servicios y sistemas utilizados para la fabricación de medicamentos veterinarios y la validación del proceso de fabricación. Los sistemas informatizados utilizados para la fabricación de medicamentos veterinarios se validarán con arreglo a los requisitos establecidos en el anexo IV.

II. REQUISITOS GENERALES

II.1. Las decisiones sobre el ámbito de aplicación y el alcance de la cualificación/validación se basarán en una evaluación documentada del riesgo. La cualificación/validación retrospectiva no es aceptable. Podrán utilizarse datos que respalden los estudios de cualificación o validación que se hayan obtenido de fuentes ajenas a los propios programas de los fabricantes, siempre que este enfoque esté justificado y que exista una garantía adecuada de su fiabilidad para apoyar la cualificación/validación prevista.

II.2. Las actividades de cualificación y validación tendrán en cuenta el ciclo de vida del equipo, las instalaciones, las infraestructuras de servicios, los sistemas y el medicamento veterinario pertinentes.

II.3. Cualquier cambio previsto en el equipo, las instalaciones, las infraestructuras de servicios, los sistemas o el proceso de fabricación que pueda afectar a la calidad del medicamento veterinario se documentará formalmente y se evaluará su impacto en el estatus o la estrategia de control validados.

II.4. Las actividades de cualificación y validación solo las realizará personal debidamente formado que siga los procedimientos aprobados, también en materia de información. Se realizará una supervisión adecuada a lo largo de todo el ciclo de vida de la validación.

II.5. Los elementos clave del programa de cualificación y validación del centro estarán claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación o en un documento equivalente, que, como mínimo, incluirá o hará referencia a lo siguiente:

- a) el enfoque general de cualificación y validación aplicado por el fabricante;
- b) la estructura organizativa, incluidas las funciones y responsabilidades de las actividades de cualificación y validación;
- c) un resumen de los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios, los sistemas, los procesos de fabricación *in situ* y su estatus de cualificación/validación;
- d) la estrategia para la aplicación de los cambios («control de los cambios») y la gestión de las desviaciones para la cualificación y la validación;
- e) las orientaciones sobre la elaboración de criterios de aceptación;
- f) las referencias a los documentos que acrediten o registren la cualificación y la validación;
- g) la estrategia o el plan de cualificación y validación de los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios, los sistemas o procesos, incluida la recualificación, cuando proceda.

II.6. Para las actividades de cualificación y validación se utilizará un enfoque de gestión de riesgos para la calidad. Cuando sea necesario, a la luz de mejores conocimientos adquiridos durante el ciclo de vida, se repetirán las evaluaciones de riesgos. Se documentará la forma en que se utilizan las evaluaciones de riesgos para respaldar las actividades de cualificación y validación.

II.7. En el trabajo de cualificación y validación se incorporarán controles adecuados para garantizar la integridad de todos los datos obtenidos.

III. DOCUMENTACIÓN

- III.1. Todos los documentos generados durante la cualificación y la validación serán aprobados y autorizados por el personal adecuado, tal como se define en el sistema de calidad farmacéutica.
- III.2. Se definirá claramente la interrelación entre documentos de proyectos complejos de cualificación/validación.
- III.3. Se elaborarán protocolos de cualificación/validación que definan los sistemas, las características y los parámetros críticos, y los correspondientes criterios de aceptación.
- III.4. Cuando proceda, podrán combinarse los documentos de cualificación, por ejemplo, la cualificación de la instalación y la cualificación operativa.
- III.5. Cuando los protocolos de cualificación/validación y otra documentación sean suministrados por un tercero que preste servicios de validación, el personal adecuado del centro de fabricación confirmará su idoneidad y su conformidad con los procedimientos internos antes de la aprobación. Los protocolos de los proveedores podrán complementarse con documentación o protocolos de ensayo adicionales antes de su uso.
- III.6. Cualquier cambio significativo en el protocolo aprobado durante la ejecución (criterios de aceptación, parámetros operativos, etc.) deberá documentarse como desviación y justificarse científicamente.
- III.7. Los resultados que no cumplan los criterios de aceptación predefinidos se registrarán como desviación y se investigarán exhaustivamente. Las implicaciones para el estatus de la cualificación/validación se debatirán en el informe.
- III.8. Se informará de la revisión y las conclusiones de la cualificación/validación y se resumirán los resultados obtenidos con arreglo a los criterios de aceptación. Cualquier modificación posterior de los criterios de aceptación deberá justificarse científicamente y se formulará una recomendación final sobre el resultado de la cualificación/validación.
- III.9. El personal responsable pertinente autorizará una versión oficial para la siguiente fase del proceso de cualificación/validación, bien como parte de la aprobación del informe de cualificación/validación, bien como documento resumido separado. Podrá concederse una aprobación condicional para pasar a la siguiente fase de cualificación/validación cuando no se hayan abordado plenamente determinados criterios de aceptación o desviaciones y exista una evaluación documentada que demuestre que no hay un impacto significativo en la siguiente actividad.

IV. FASES DE CUALIFICACIÓN DE EQUIPOS, INSTALACIONES, INFRAESTRUCTURAS DE SERVICIOS Y SISTEMAS

- IV.1. Las actividades de cualificación tendrán en cuenta todas las fases, desde el desarrollo inicial de la especificación de los requisitos de los usuarios hasta el uso final de los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios o los sistemas. Si bien las fases o criterios específicos deben adaptarse a las características concretas del proyecto, las fases principales y algunos criterios que pueden incluirse en cada fase se indican en las secciones IV.2 a IV.7 a efectos orientativos.

IV.2. Especificación de los requisitos de los usuarios

Las especificaciones de los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios o los sistemas se definirán en una especificación de requisitos de los usuarios o en un documento de especificación funcional. Los elementos esenciales de calidad se construirán en esta fase y los riesgos se mitigarán hasta un nivel aceptable. La especificación de los requisitos de los usuarios es un punto de referencia a lo largo de todo el ciclo de vida de la validación.

IV.3. Cualificación del diseño

La cualificación del diseño es la verificación documentada de que el diseño propuesto de los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios o los sistemas es adecuado para el fin previsto. Mediante la cualificación del diseño, también se demostrará y documentará la conformidad del diseño con las buenas prácticas de fabricación. Los requisitos de la especificación de los requisitos de los usuarios se verificarán durante la cualificación del diseño.

IV.4. Ensayos de aceptación en fábrica / Ensayos de aceptación *in situ*

Cuando proceda, el equipo podrá evaluarse en el emplazamiento del vendedor antes de su entrega. Esto puede ser especialmente pertinente en el caso de tecnologías novedosas o complejas.

Antes de la instalación, se confirmará que el equipo cumple la especificación de los requisitos de los usuarios o la especificación funcional en el emplazamiento del vendedor, si procede.

Cuando proceda y esté justificado, la revisión de la documentación y algunos ensayos podrán realizarse como parte de los ensayos de aceptación en fábrica u otras fases sin necesidad de repetirlas *in situ* como parte de la cualificación de la instalación o de la cualificación operativa, siempre que se demuestre que la funcionalidad no se ve afectada por el transporte y la instalación.

Los ensayos de aceptación en fábrica podrán completarse con la realización de ensayos de aceptación *in situ* tras la recepción del equipo en el centro de fabricación.

IV.5. Cualificación de la instalación (CI)

La cualificación de la instalación es la verificación documentada de que los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios o los sistemas instalados o modificados cumplen el diseño aprobado y las recomendaciones del fabricante.

La cualificación de la instalación incluirá, entre otras cosas, lo siguiente:

- a) la verificación de la instalación correcta de los componentes, los instrumentos, los equipos, las tuberías y los servicios con respecto a los planos y especificaciones de ingeniería;
- b) la verificación de la instalación correcta con arreglo a los criterios predefinidos;
- c) la recogida y el cotejo de las instrucciones de funcionamiento y de trabajo del proveedor y de los requisitos de mantenimiento;
- d) la calibración de los instrumentos;
- e) la verificación de los materiales de construcción.

IV.6. Cualificación operativa (CO)

La cualificación operativa es la verificación documentada de que los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios o los sistemas instalados o modificados funcionan según lo previsto en los intervalos operativos contemplados. Aunque la cualificación operativa suele seguir a la cualificación de la instalación, dependiendo de la complejidad del equipo, puede realizarse una cualificación combinada de la instalación y operativa.

La cualificación operativa incluirá, entre otras cosas, lo siguiente:

- los ensayos que se hayan desarrollado a partir del conocimiento de los procesos, los sistemas y los equipos para garantizar que el sistema funcione según lo previsto;
- los ensayos para confirmar los límites superior e inferior de funcionamiento, incluso en las condiciones más desfavorables.

IV.7. Cualificación del funcionamiento

La cualificación del funcionamiento es la verificación documentada de que los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios o los sistemas pueden funcionar de manera eficaz y reproducible sobre la base de las especificaciones aprobadas y el proceso de fabricación. Aunque este paso suele tener lugar tras la finalización satisfactoria de la instalación y la cualificación operativa, en algunos casos puede ser conveniente llevarlo a cabo junto con la cualificación operativa o la validación de procesos.

La cualificación del funcionamiento incluirá ensayos, utilizando materiales de producción, sustitutos cualificados o un producto simulado que se haya demostrado que tiene un comportamiento equivalente en condiciones normales de funcionamiento con el tamaño de lote más desfavorable. Se justificará la frecuencia de muestreo utilizada para confirmar el control del proceso.

Los ensayos cubrirán el intervalo de funcionamiento del proceso previsto, a menos que se disponga de pruebas documentales de las fases de desarrollo que confirmen los intervalos de funcionamiento.

Otros requisitos

- IV.8. La calidad del vapor, del agua, del aire y de otros gases se confirmará después de la instalación de acuerdo con el enfoque antes mencionado. El período y el alcance de la cualificación tendrán debidamente en cuenta las variaciones estacionales (cuando proceda) y el uso previsto de la infraestructura.
- IV.9. Se llevará a cabo una evaluación de riesgos en los casos en que pueda haber un contacto directo con el producto [por ejemplo, sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)] o un contacto indirecto (por ejemplo, a través de intercambiadores de calor) para mitigar cualquier riesgo de fallo.
- IV.10. La cualificación del equipo utilizado para el envasado primario se llevará a cabo en los intervalos de funcionamiento mínimos y máximos definidos para los parámetros críticos del proceso, como la temperatura, la velocidad de la máquina y la presión de precintado.

V. RECUALIFICACIÓN

- V.1. Las instalaciones, los equipos, las infraestructuras de servicios y los sistemas se reevaluarán a intervalos adecuados para confirmar que siguen siendo apropiados para las operaciones previstas.
- V.2. La necesidad de recualificación (por ejemplo, a raíz de cambios en los equipos o sistemas) se evaluará sobre la base de los principios de gestión de riesgos para la calidad.

VI. VALIDACIÓN DEL PROCESO

VI.1. **Requisitos generales**

- VI.1.1. La validación del proceso es la prueba documentada de que el proceso, operado dentro de los parámetros establecidos, puede funcionar de manera eficaz y reproducible para producir un medicamento veterinario con las especificaciones y los atributos de calidad requeridos y de conformidad con los términos de la autorización de comercialización.
- VI.1.2. A través de la validación del proceso se demostrará que todos los atributos de calidad y parámetros del proceso que son importantes para garantizar la calidad del producto requerida pueden cumplirse de manera uniforme mediante el proceso. La clasificación de los parámetros del proceso y los atributos de calidad como críticos o no críticos se llevará a cabo teniendo en cuenta los conocimientos disponibles sobre el producto y el proceso ⁽¹⁾ y sobre la base de una evaluación de los riesgos; deberá estar debidamente documentada.
- VI.1.3. Se demostrará que los procesos de fabricación son capaces de garantizar una producción uniforme de un producto de la calidad requerida y de conformidad con los requisitos establecidos en la autorización de comercialización antes de la comercialización de los medicamentos veterinarios. La validación retrospectiva no es aceptable.
- VI.1.4. La validación del proceso de nuevos productos abarcará todas las concentraciones comercializadas previstas y los centros de fabricación. En el caso de nuevos productos, podrá justificarse el estudio de extremos sobre la base de un amplio conocimiento del proceso desde la fase de desarrollo, junto con un programa de verificación continua adecuado.
- VI.1.5. Para la validación del proceso de productos que se transfieren de un centro a otro o dentro del mismo centro, el número de lotes de validación podrá reducirse mediante el uso de un estudio de extremos. Este enfoque se justificará científicamente sobre la base de los conocimientos existentes sobre el producto. Si está justificado, también podrán utilizarse diferentes concentraciones, tamaños de lote y tamaños de envase o tipos de recipiente.
- VI.1.6. Los lotes utilizados para la validación del proceso serán normalmente del mismo tamaño que los lotes a escala comercial previstos; el uso de cualquier otro tamaño de lote deberá estar debidamente justificado.

⁽¹⁾ Un conocimiento adecuado del proceso es especialmente pertinente cuando se utiliza el concepto de espacio de diseño, así como para el desarrollo de cualquier modelo matemático.

VI.1.7. Los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios y los sistemas utilizados para la validación del proceso deberán estar cualificados. Además, los métodos de ensayo utilizados para la validación del proceso se validarán para su uso previsto.

VI.1.8. Los lotes de validación solo podrán liberarse para su comercialización si están predefinidos y cumplen las buenas prácticas de fabricación (incluidos los criterios de aceptación de la validación o los criterios de verificación continua del proceso) y los términos de la autorización de comercialización.

VI.2. Validación tradicional del proceso

VI.2.1. En el denominado enfoque tradicional, varios lotes del producto acabado se fabrican en condiciones rutinarias para confirmar la reproducibilidad.

VI.2.2. Aunque en general se considera aceptable que un mínimo de tres lotes consecutivos fabricados en condiciones rutinarias puedan constituir una validación del proceso, el número de lotes utilizados para la validación del proceso se justificará sobre la base de una evaluación de riesgos que tenga en cuenta la complejidad del proceso y la variabilidad de los resultados del proceso, así como otros factores pertinentes.

Puede justificarse un número alternativo de lotes en función de si se utilizan o no métodos estándar de fabricación y si ya se han fabricado o utilizado productos o procesos similares en el centro o no. Puede ser necesario completar el ejercicio de validación inicial de tres lotes con datos adicionales obtenidos de lotes posteriores como parte de un ejercicio de verificación continua del proceso.

VI.2.3. Se desarrollará un protocolo de validación del proceso que definirá los parámetros críticos del proceso (es decir, los parámetros del proceso cuya variabilidad tenga un impacto en los atributos de calidad críticos y que, por lo tanto, serán objeto de seguimiento o control para garantizar la calidad deseada del producto), los atributos de calidad críticos (es decir, las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que se controlarán para garantizar la calidad deseada del producto) y los criterios de aceptación asociados basados en datos de desarrollo o en conocimientos del proceso.

VI.2.4. Los protocolos de validación del proceso incluirán, entre otras cosas, lo siguiente:

- a) una breve descripción del proceso y una referencia al registro de lotes correspondiente;
- b) las funciones y responsabilidades;
- c) un resumen de los atributos de calidad críticos que deben investigarse;
- d) un resumen de los parámetros críticos del proceso y sus límites asociados;
- e) un resumen de otras características y parámetros (no críticos) que deben investigarse o supervisarse durante la actividad de validación, y los motivos de su inclusión;
- f) una lista de los equipos e instalaciones que vayan a utilizarse (incluidos los equipos de medición, seguimiento y registro) junto con el estado de calibración;
- g) una lista de los métodos analíticos y la correspondiente validación de los métodos, según proceda;
- h) los controles durante el proceso propuestos con criterios de aceptación y los motivos por los que se selecciona cada control durante el proceso;
- i) los ensayos adicionales que se llevarán a cabo con los criterios de aceptación;
- j) el plan de muestreo y su justificación;
- k) los métodos de registro y evaluación de los resultados;
- l) el proceso de liberación y certificación de lotes (si procede).

VI.3. Verificación continua del proceso

VI.3.1. La verificación continua del proceso podrá utilizarse como alternativa a la validación tradicional del proceso para productos desarrollados con arreglo a un enfoque de calidad desde el diseño, cuando se haya establecido científicamente durante la fase de desarrollo que la estrategia de control establecida ofrece un alto grado de garantía de la calidad del producto.

VI.3.2. Se definirá el método por el que se verificará el proceso. Habrá una estrategia de control basada en datos científicos para las características que se exigen en los materiales entrantes, los atributos de calidad críticos y los parámetros críticos del proceso. La estrategia de control se evaluará periódicamente. La tecnología analítica del proceso y el control estadístico multivariante del proceso podrán utilizarse como herramientas.

VI.3.3. El número de lotes necesarios para demostrar que el proceso es capaz de producir de manera uniforme un producto de la calidad deseada y de conformidad con los términos de la autorización de comercialización se establecerá caso por caso teniendo en cuenta las especificidades del producto y aplicando los principios de gestión de riesgos para la calidad.

VI.4. **Enfoque híbrido**

VI.4.1. Podrá utilizarse un híbrido entre el enfoque tradicional y la verificación continua del proceso cuando haya una cantidad considerable de conocimientos sobre productos y procesos obtenidos a partir de la experiencia de fabricación y los datos históricos de los lotes.

VI.4.2. Este enfoque también podrá utilizarse para cualquier actividad de validación después de cambios o durante la verificación continua del proceso, aunque el producto haya sido validado inicialmente utilizando un enfoque tradicional.

VI.5. **Verificación continua del proceso durante el ciclo de vida**

VI.5.1. La verificación continua del proceso es la prueba documentada de que el proceso de fabricación es capaz de garantizar una producción uniforme de un producto de la calidad requerida y de conformidad con los requisitos establecidos en la autorización de comercialización. La verificación continua del proceso será aplicable independientemente del enfoque de validación del proceso aplicado (tradicional, continuo o híbrido).

VI.5.2. El alcance y la frecuencia de la verificación continua del proceso se revisarán periódicamente teniendo en cuenta el nivel de comprensión y funcionamiento del proceso.

VI.5.3. La verificación continua del proceso se llevará a cabo con arreglo a un protocolo aprobado o documentos equivalentes y se preparará un informe para documentar los resultados obtenidos. Cuando proceda, se utilizarán herramientas estadísticas para respaldar cualquier conclusión.

VI.5.4. La verificación continua del proceso se utilizará a lo largo de todo el ciclo de vida del producto para apoyar su estatus de validado, teniendo en cuenta el resultado de la revisión de la calidad del producto. También se tendrán en cuenta los cambios graduales a lo largo del tiempo y se evaluará la necesidad de cualquier acción adicional, por ejemplo, la mejora del muestreo.

VI.6. **Validación concurrente**

VI.6.1. En circunstancias excepcionales, cuando exista una elevada relación beneficio/riesgo para el animal tratado, puede ser aceptable no completar un programa de validación antes de que comience la producción rutinaria y utilizar una validación concurrente. No obstante, la decisión de realizar una validación concurrente deberá estar justificada, documentada y aprobada por personal autorizado.

VI.6.2. Cuando se haya adoptado un enfoque de validación concurrente, deberá haber datos suficientes que permitan concluir que un lote determinado de productos es uniforme y cumple los criterios de aceptación definidos. Los resultados y las conclusiones se documentarán formalmente y estarán a disposición de la persona cualificada antes de la certificación del lote.

VII. VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ENSAYO

- VII.1. Se validarán los métodos analíticos utilizados para la fabricación o el control de medicamentos veterinarios (incluidos los que respaldan la validación y la cualificación). La validación demostrará la idoneidad de los métodos analíticos para la finalidad prevista.
- VII.2. Por lo general, se consideran validados los procedimientos analíticos descritos en la Farmacopea Europea, la farmacopea de un Estado miembro, o vinculados a una monografía específica del producto, y que se llevan a cabo de acuerdo con la monografía en cuestión. En tales casos, se verificará la idoneidad del ensayo validado para el fin previsto.
- VII.3. Cuando se realicen ensayos microbianos del producto, se validará el método para confirmar que el producto no influye en la recuperación de microorganismos.
- VII.4. Cuando se realicen ensayos microbianos de superficies en salas limpias, se validará el método de ensayo para confirmar que el uso de agentes desinfectantes no influye en la recuperación de microorganismos.

VIII. VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA

- VIII.1. La validación de la limpieza es la prueba documentada de que un determinado procedimiento de limpieza elimina de forma reproducible contaminantes, residuos del producto anterior y agentes de limpieza por debajo de un umbral predefinido. La validación de la limpieza es necesaria para confirmar la eficacia de los procedimientos de limpieza para todos los equipos en contacto con el producto.
- VIII.2. Podrán utilizarse agentes simuladores (es decir, materiales muy similares a las características específicas del producto de que se trate), siempre que estén científicamente justificados.
- VIII.3. La validación de la limpieza para tipos similares de equipos podrá agruparse siempre que esté debidamente justificada.
- VIII.4. Si bien un control visual de la limpieza forma parte de los criterios de aceptación para la validación de la limpieza, por lo general este criterio por sí solo no es suficiente. Además, la limpieza repetida y la repetición de ensayos hasta que se obtengan resultados de residuos aceptables no se consideran un enfoque aceptable.
- VIII.5. Se reconoce que la validación de la limpieza puede tardar algún tiempo en completarse y que, en tales casos, es necesario realizar una verificación ⁽²⁾ después de cada lote hasta que la validación esté completa. Cuando se aplique este enfoque, se dispondrá de datos suficientes procedentes de la verificación que permitan llegar a la conclusión de que el equipo está limpio y disponible para volver a utilizarse.
- VIII.6. La validación tendrá en cuenta el nivel de automatización en el proceso de limpieza. Cuando se utilice un proceso automático, se validará el intervalo de funcionamiento normal especificado de las infraestructuras de servicios y los equipos.
- VIII.7. Se llevará a cabo una evaluación para determinar los factores variables que influyen en la eficacia y el funcionamiento del procedimiento de limpieza (los operadores, el nivel de detalle de procedimientos como los tiempos de aclarado, etc.) Si se han detectado factores variables, se utilizarán las situaciones del escenario más desfavorable como base para los estudios de validación de la limpieza

⁽²⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «verificación de la limpieza» la recogida de pruebas mediante análisis químicos después de cada lote o campaña para demostrar que los residuos del producto o los agentes de limpieza anteriores se han reducido por debajo del límite máximo establecido científicamente.

- VIII.8. Los límites de transferencia de residuos de productos se basarán en una evaluación toxicológica ⁽³⁾. La justificación de los límites seleccionados se documentará en una evaluación de riesgos que incluya todas las referencias justificativas. También se establecerán límites para la eliminación de los agentes de limpieza utilizados. Los criterios de aceptación tendrán en cuenta el posible efecto acumulativo de los múltiples elementos de equipo utilizados. No obstante, son posibles las siguientes adaptaciones:
- a) se sabe que las macromoléculas y péptidos terapéuticos se degradan y desnaturalizan cuando están expuestos a pH extremos o al calor, y pueden convertirse en farmacológicamente inactivos; por lo tanto, una evaluación toxicológica puede no ser aplicable en estas circunstancias;
 - b) si no es posible someter a ensayo residuos específicos de productos, pueden seleccionarse otros parámetros representativos, como el carbono orgánico total (COT) y la conductividad.
- VIII.9. El riesgo que presente la contaminación microbiana y por endotoxinas se tendrá en cuenta durante el desarrollo de los protocolos de validación de la limpieza.
- VIII.10. Para definir los tiempos de conservación antes y después de la limpieza se debe tener en consideración la influencia del tiempo que transcurre entre la fabricación y la limpieza y entre la limpieza y el uso.
- VIII.11. Cuando tenga lugar la fabricación por campañas, se considerará el impacto en la facilidad de limpieza al final de la campaña y la duración máxima de una campaña (en tiempo o en número de lotes) será la base para los ejercicios de validación de la limpieza.
- VIII.12. Cuando se utilice un enfoque basado en el escenario más desfavorable en términos del producto como modelo de validación de la limpieza, se proporcionará una justificación científica para la selección del escenario más desfavorable en términos del producto y el impacto de los nuevos productos evaluados. Los criterios para determinar el escenario más desfavorable pueden incluir la solubilidad, la facilidad de limpieza, la toxicidad y la potencia.
- VIII.13. Los protocolos de validación de la limpieza especificarán o harán referencia a los lugares que deben muestrearse y a la justificación de la selección de estos lugares, y definirán los criterios de aceptación.
- VIII.14. El muestreo podrá realizarse con hisopos, por enjuague o por otros medios, dependiendo del equipo de producción. Los materiales de muestreo y el método aplicado no influirán en el resultado. Deberá demostrarse que la recuperación es posible a partir de todos los materiales en contacto con el producto muestreados en el equipo con los métodos de muestreo utilizados.
- VIII.15. El procedimiento de limpieza se llevará a cabo un número adecuado de veces sobre la base de una evaluación de riesgos y cumplirá los criterios de aceptación para demostrar que el método de limpieza está validado.
- VIII.16. Cuando un proceso de limpieza sea ineficaz o no sea adecuado para algunos equipos, se utilizarán equipos específicos o se tomarán otras medidas apropiadas.
- VIII.17. Cuando se lleve a cabo la limpieza manual del equipo, se confirmará la eficacia del proceso manual con una frecuencia justificada.

⁽³⁾ Véanse las directrices de la EMA sobre el establecimiento de límites de exposición basados en la salud para su uso en la determinación de riesgos en la fabricación de diferentes medicamentos en instalaciones compartidas (*Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*).

ANEXO VI

Plantilla para el archivo maestro del centro

Nota 1: El archivo maestro del centro se refiere a las actividades farmacéuticas realizadas en un centro específico. Si solo una parte de un proceso de fabricación se lleva a cabo en un centro, el archivo maestro del centro solo debe referirse a tales operaciones (por ejemplo, análisis o envasado).

Nota 2: El archivo maestro del centro contendrá la información adecuada, pero, en la medida de lo posible, no excederá de 25 o 30 páginas, más apéndices. El documento deberá ser legible cuando se imprima en tamaño A4.

Nota 3: El archivo maestro del centro se mantendrá actualizado y será representativo de las actividades en curso. El archivo maestro del centro tendrá un número de edición, la fecha en que surta efecto y la fecha en que deba revisarse. Cada apéndice podrá tener una fecha efectiva individual y estar sujeto a una fecha de revisión específica.

1. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL FABRICANTE**1.1. Información de contacto del fabricante**

- Nombre y dirección oficial del fabricante.
- Nombre y dirección postal del centro, los edificios y las unidades de producción situados en el centro.
- Información de contacto del fabricante, incluido el número de teléfono del personal con el que se deba contactar en caso de defectos o recuperaciones del producto (este número deberá estar siempre operativo, incluso fuera de las horas de trabajo).
- Número de identificación del centro, mediante un sistema de geolocalización como Galileo o GPS. Además, para las presentaciones en el EEE es obligatorio el servicio de gestión de la organización (OMS) ⁽¹⁾.

1.2. Actividades de fabricación farmacéutica autorizadas en el centro

- En el apéndice 1 se facilitará una copia de una autorización de fabricación válida expedida por la autoridad competente pertinente. Como alternativa, podrá facilitarse una referencia a la base de datos EudraGMDP (cuando proceda). En los casos en que la autoridad competente pertinente no haya expedido una autorización de fabricación, se explicará este extremo.
- Breve descripción de las actividades de fabricación, control, almacenamiento, importación, exportación, transporte u otras actividades autorizadas por las autoridades competentes pertinentes, incluidas las autoridades extranjeras, con referencia a las formas/actividades farmacéuticas autorizadas, respectivamente, cuando no estén cubiertas por la autorización de fabricación.
- Se facilitará como apéndice 2 una lista con el tipo de productos actualmente fabricados en el centro, cuando no estén cubiertos por el apéndice 1 o por la entrada de EudraGMDP.
- Lista de inspecciones en materia de buenas prácticas de fabricación del centro en los últimos cinco años, incluidas las fechas y el nombre o país de la autoridad competente que realizó la inspección.
- En el apéndice 3 se facilitará una copia del certificado de buenas prácticas de fabricación vigente o, alternativamente, una referencia a la base de datos EudraGMDP.

1.3. Cualquier otra actividad de fabricación llevada a cabo en el centro

- Descripción de las actividades no farmacéuticas en el centro, en su caso.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards-overview/substance-product-organisation-referential-spor-master-data/organisation-management-service-oms>.

2. SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DEL FABRICANTE

2.1. El sistema de gestión de la calidad del fabricante

- Breve descripción de los sistemas de gestión de la calidad utilizados por la empresa y referencia a las normas utilizadas.
- Responsabilidades relacionadas con el mantenimiento del sistema de calidad, también para la alta dirección.
- Información sobre las actividades para las que el sitio está acreditado y certificado, incluidas las fechas y el contenido de las acreditaciones y los nombres de los organismos de acreditación.

2.2. Procedimiento de liberación de los productos acabados

- Descripción detallada de los requisitos de cualificación (formación y experiencia laboral) de la persona o personas autorizadas o cualificadas responsables de los procedimientos de certificación y liberación de lotes.
- Descripción general del procedimiento de certificación y liberación de lotes.
- Breve descripción del proceso de liberación de lotes, incluidas las tareas específicas de la persona autorizada o cualificada y las disposiciones para garantizar el cumplimiento de la autorización de comercialización (cuando proceda).
- Los acuerdos entre las personas autorizadas o cualificadas cuando estén implicadas varias personas autorizadas o cualificadas.
- Declaración que indique si la estrategia de control utiliza tecnología analítica de procesos (PAT), liberación en tiempo real o liberación paramétrica.

2.3. Gestión de proveedores y contratistas

- Un breve resumen de la cadena de suministro y del programa de auditoría externa.
- Breve descripción del sistema de cualificación de contratistas, fabricantes de ingredientes farmacéuticos activos y otros proveedores de materiales fundamentales.
- Medidas para garantizar que los productos fabricados cumplen las directrices sobre EET (encefalopatía espongiforme transmisible), cuando proceda.
- Medidas para hacer frente a los casos en que se sospeche o detecte la presencia de productos, productos a granel (por ejemplo, comprimidos sin envasar), ingredientes farmacéuticos activos o excipientes fraudulentos o falsificados.
- Utilización de asistencia científica, analítica o técnica externa en relación con las actividades de fabricación o control.
- En el apéndice 4 se facilitará la lista de fabricantes y laboratorios contractuales, incluidas las direcciones y la información de contacto pertinente, y los diagramas de flujo de las cadenas de suministro para las actividades externalizadas de fabricación y control de la calidad (esterilización del material de acondicionamiento primario para procesos asépticos, ensayo de materias primas iniciales, etc.).
- Breve descripción de la asignación de responsabilidades entre el agente contratante y el agente contratado con respecto al cumplimiento de la autorización de comercialización (cuando no se incluya en el punto 2.2).

2.4. Gestión de riesgos para la calidad

- Breve descripción de los métodos de gestión de riesgos para la calidad utilizados por el fabricante.
- Alcance y enfoque de la gestión de riesgos para la calidad, incluida una breve descripción de cualquier actividad que se lleve a cabo a nivel de empresa y de las que se lleven a cabo a nivel local. Se mencionará toda aplicación del sistema de gestión de riesgos para la calidad destinada a evitar interrupciones del suministro relacionadas con problemas de fabricación.

2.5. Revisiones de la calidad de los productos

- Breve descripción de los métodos utilizados.

3. PERSONAL

- En el apéndice 5 se incluirá un organigrama que muestre las disposiciones relativas a los cargos o títulos de gestión de la calidad, producción y control de la calidad, incluidos los altos directivos y las personas cualificadas.
- Número de empleados que participan en la gestión de la calidad, la producción, el control de la calidad y el almacenamiento, respectivamente.

4. INSTALACIONES Y EQUIPOS

4.1. Instalaciones

- Breve descripción de la planta, incluido el tamaño del centro y la lista de edificios. Si la producción para diferentes países tiene lugar en diferentes edificios del centro, los edificios se nombrarán indicando los mercados de destino (si no se han indicado en el punto 1.1).
- Plano simple o descripción de las zonas de fabricación con indicación de la escala (no se requieren planos arquitectónicos o de ingeniería).
- En el apéndice 6 se presentarán esquemas y diagramas de flujo de las zonas de producción, en los que se mostrarán la clasificación de las salas y las diferencias de presión entre las zonas adyacentes y se indicarán las actividades de producción (mezclado, llenado, almacenamiento, envasado, etc.) en las salas.
- La configuración de los almacenes y las zonas de almacenamiento se facilitará como parte del apéndice 6, con indicación de las zonas especiales para el almacenamiento y la manipulación de materiales altamente tóxicos, peligrosos y sensibilizantes, si procede.
- Breve descripción de las condiciones específicas de almacenamiento, si procede, a menos que ya se hayan indicado en la configuración.

4.1.1. Breve descripción de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC):

- Principios para definir el suministro de aire, la temperatura, la humedad, las diferencias de presión y las tasas de variación del aire, así como el sistema de recirculación del aire (%).

4.1.2. Breve descripción de los sistemas hídricos:

- Referencias de calidad del agua producida.
- En el apéndice 7 se presentarán diseños esquemáticos de los sistemas.

4.1.3. Breve descripción de otras infraestructuras pertinentes, como vapor, aire comprimido, nitrógeno, etc.

4.2. Equipo

4.2.1. En el apéndice 8 se incluirá una lista de los equipos principales de producción y control con indicación de los equipos fundamentales.

4.2.2. Limpieza y desinfección:

- Breve descripción de los métodos de limpieza y desinfección de las superficies en contacto con el producto (limpieza manual, limpieza automática *in situ*, etc.).

4.2.3. Sistemas informatizados fundamentales para las buenas prácticas de fabricación:

- Descripción de los sistemas informatizados fundamentales para las buenas prácticas de fabricación (excepto los controladores lógicos programables específicos del equipo).

5. DOCUMENTACIÓN

- Breve descripción del sistema de documentación (electrónico, manual).
- Cuando proceda, se facilitará una lista del tipo de documentos o registros almacenados o archivados fuera del centro (incluidos los datos de farmacovigilancia, cuando proceda), así como el nombre y la dirección del lugar de almacenamiento y una estimación del tiempo necesario para recuperar los documentos del archivo externo.

6. PRODUCCIÓN

6.1. Tipo de productos ⁽²⁾

- Tipo de productos fabricados, incluida una lista de las formas farmacéuticas.
- Sustancias tóxicas o peligrosas manipuladas (por ejemplo, con alta actividad farmacológica o propiedades sensibilizantes).
- Tipos de productos fabricados en una instalación específica o por campañas, si procede.
- Tecnología analítica de procesos utilizada, en su caso: descripción general de la tecnología pertinente y de los sistemas informáticos asociados.

6.2. Validación del proceso

- Breve descripción de la política general de validación del proceso.
- Breve descripción de la política de reprocesamiento o reelaboración.

6.3. Gestión y almacenamiento de los materiales

- Breve descripción de las disposiciones adoptadas para la manipulación de los materiales utilizados en la producción, incluidos los materiales de envasado, los productos a granel y los productos acabados. También se abordarán el muestreo, la cuarentena, la liberación y el almacenamiento.
- Breve descripción de las disposiciones adoptadas para la manipulación de los materiales y productos rechazados.

7. CONTROL DE CALIDAD (CC)

- Breve descripción de las actividades de control de calidad realizadas en el centro en términos de ensayos físicos, químicos, microbiológicos y biológicos.

8. TRANSPORTE, RECLAMACIONES, DEFECTOS Y RECUPERACIONES DE PRODUCTOS

8.1. Disposiciones para el transporte (según corresponda a la función del fabricante):

- Tipos (titulares de licencias de venta al por mayor, titulares de licencias de fabricación, etc.) y ubicaciones (UE/EEE, EE. UU., etc.) de las empresas a las que se envían los productos desde el centro.
- Descripción del sistema utilizado para verificar que cada cliente o destinatario tiene derecho legal a recibir los productos del fabricante.
- Breve descripción del sistema para garantizar unas condiciones ambientales adecuadas durante el tránsito, por ejemplo, supervisión o control de la temperatura.
- Disposiciones para la distribución de los productos y métodos para el mantenimiento de la trazabilidad de los productos.
- Medidas adoptadas para impedir que los productos de los fabricantes caigan en la cadena de suministro ilegal.

⁽²⁾ Es aceptable la referencia cruzada a la información facilitada en los apéndices 1 o 2.

8.2. Reclamaciones, defectos y recuperaciones de productos

- Breve descripción del sistema de gestión de las reclamaciones, los defectos y las recuperaciones de productos.

9. AUTOINSPECCIONES

- Breve descripción del sistema de autoinspección, haciendo hincapié en los criterios utilizados para la selección de las zonas que deben cubrirse durante las inspecciones planificadas, las disposiciones prácticas y las actividades de seguimiento.

Apéndices

- Apéndice 1: Copia de la autorización de fabricación válida.
 - Apéndice 2: Lista de las formas farmacéuticas fabricadas, incluidas las denominaciones DCI o la denominación común (según esté disponible) de los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) utilizados.
 - Apéndice 3: Copia de un certificado de buenas prácticas de fabricación válido.
 - Apéndice 4: Lista de los fabricantes y laboratorios contratados, incluidas las direcciones y la información de contacto, y diagramas de flujo de las cadenas de suministro para estas actividades externalizadas.
 - Apéndice 5: Organigramas.
 - Apéndice 6: Esquemas de las zonas de producción, incluidos los flujos de material y de personal y los diagramas generales de flujo de los procesos de fabricación de cada tipo de producto (forma farmacéutica), así como las zonas de depósito y almacenamiento.
 - Apéndice 7: Diseños esquemáticos de los sistemas hídricos.
 - Apéndice 8: Lista de los principales equipos de producción y de laboratorio.
-

ANEXO VII

UTILIZACIÓN DE RADIACIONES IONIZANTES EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

I. GENERALIDADES

Los requisitos establecidos en el presente anexo se aplicarán al uso de radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos veterinarios. Los requisitos específicos establecidos en el presente anexo se aplicarán únicamente al proceso de radiación ionizante, mientras que otros aspectos del proceso de fabricación cumplirán los requisitos establecidos en el presente Reglamento, según proceda.

La dosis de radiación que debe aplicarse, incluidos los límites pertinentes, se establecerá en la autorización de comercialización.

II. INSTALACIONES

Las instalaciones se diseñarán y operarán de manera que los recipientes irradiados estén separados de los no irradiados, a fin de evitar la contaminación cruzada. Cuando los materiales se manipulen en recipientes de irradiación cerrados, puede no ser necesario separar los materiales destinados a la producción de medicamentos de otros tipos de materiales, siempre que no exista riesgo de contaminación de los primeros por los segundos. Se excluirá cualquier posibilidad de contaminación de los productos por radionucleidos de la fuente.

III. EQUIPOS

III.1. Dosímetros

III.1.1. Los dosímetros utilizados se calibrarán con arreglo a las normas pertinentes. El período de validez de la calibración se documentará por escrito con la debida justificación y se respetará.

III.1.2. Normalmente se utilizará el mismo instrumento para establecer la curva de calibración de los dosímetros y medir el cambio de su absorbancia tras la irradiación. Si se utiliza un instrumento diferente, se establecerá la absorbancia absoluta de cada instrumento.

III.1.3. En función del tipo de dosímetro utilizado, se tendrán debidamente en cuenta las posibles causas de inexactitud, incluidos un cambio en el contenido de humedad, un cambio de temperatura, el tiempo transcurrido entre la irradiación y la medición o la dosis por unidad de tiempo.

III.1.4. La longitud de onda del instrumento utilizado para medir el cambio de absorbancia de los dosímetros y el instrumento utilizado para medir su espesor se someterán a comprobaciones periódicas de calibración a intervalos establecidos en función de la estabilidad, la finalidad y el uso.

III.2. Irradiadores

III.2.1. Cualificación

III.2.1.1. Se demostrará, mediante la documentación adecuada, que los irradiadores son capaces de funcionar de manera uniforme dentro de límites predeterminados cuando se utilizan con arreglo a las especificaciones del proceso. En este contexto, los límites predeterminados son las dosis máximas y mínimas diseñadas para ser absorbidas por el recipiente de irradiación. No se podrán producir variaciones en el funcionamiento del irradiador que suministren una dosis al recipiente fuera de esos límites sin el conocimiento del operador.

III.2.1.2. Cuando se produzca un cambio en el proceso o en el irradiador que pueda afectar a la distribución de la dosis en el recipiente de irradiación (por ejemplo, cambio de lámparas fuente), se volverá a evaluar si el irradiador sigue funcionando de forma uniforme dentro de los límites predeterminados. El alcance de la evaluación necesaria dependerá de la magnitud del cambio en el irradiador o en la carga que se haya producido.

III.2.2. *Irradiadores gamma*

III.2.2.1. Diseño

El irradiador se diseñará teniendo en cuenta que la dosis absorbida por una parte concreta de un recipiente de irradiación en cualquier punto específico del irradiador puede verse afectada por los siguientes factores:

- la actividad y la geometría de la fuente;
- la distancia entre la fuente y el recipiente;
- la duración de la irradiación controlada por los parámetros del temporizador o la velocidad del transportador;
- la composición y densidad del material, incluidos otros productos, entre la fuente y la parte concreta del recipiente;
- la trayectoria de los recipientes a través de un irradiador continuo o el patrón de carga en un irradiador por lotes;
- el número de ciclos de exposición.

III.2.2.2. Mapeo de la dosis

Los resultados del procedimiento de mapeo de la dosis deberán proporcionar dosis mínimas y máximas absorbidas en el producto y en la superficie del recipiente para un conjunto determinado de parámetros del irradiador, densidad del producto y patrón de carga.

Para el procedimiento de mapeo de la dosis, se aplicarán los siguientes elementos:

- a) El irradiador se llenará con recipientes de irradiación que contengan productos ficticios o con un producto representativo de densidad uniforme. Se colocarán dosímetros en un mínimo de tres recipientes de irradiación cargados que pasen por el irradiador, rodeados de contenedores similares o productos ficticios. Si el producto no está distribuido de manera uniforme, los dosímetros se colocarán en un mayor número de recipientes.
- b) La colocación de los dosímetros dependerá del tamaño del recipiente de irradiación. Por ejemplo, en el caso de los contenedores de hasta $1 \times 1 \times 0,5$ m, podría ser adecuada una rejilla tridimensional de 20 cm en todo el recipiente, incluidas las superficies exteriores. Si las posiciones previstas de la dosis mínima y máxima se conocen a partir de una caracterización previa del rendimiento del irradiador, algunos dosímetros podrían retirarse de las regiones de dosis media y sustituirse para formar una cuadrícula de 10 cm en las regiones de dosis extrema.
- c) Lo ideal sería utilizar dosímetros de referencia porque son más precisos. Se permiten los dosímetros rutinarios, pero es aconsejable colocar junto a ellos dosímetros de referencia en las posiciones previstas de dosis mínima y máxima y en la posición de control rutinario en cada uno de los recipientes de irradiación replicados. Los valores de dosis observados tendrán una incertidumbre aleatoria asociada que puede estimarse a partir de las variaciones en las mediciones de las réplicas.
- d) La dosis mínima observada, medida por los dosímetros rutinarios, necesaria para garantizar que todos los recipientes de irradiación reciban la dosis mínima requerida se fijará teniendo en cuenta la variabilidad aleatoria de los dosímetros rutinarios utilizados.
- e) Los parámetros del irradiador se mantendrán constantes, se supervisarán y se registrarán durante el mapeo de la dosis. Se conservarán los registros, junto con los resultados de la dosimetría y todos los demás registros generados.

III.2.3. *Irradiadores de electrones*

III.2.3.1. Diseño

El irradiador se diseñará teniendo en cuenta que la dosis absorbida por una parte concreta de un recipiente de irradiación en cualquier punto específico del irradiador puede verse afectada por los siguientes factores:

- las características del haz, que son: la energía de los electrones, la corriente media del haz, la anchura de barrido y la uniformidad del barrido;
- la velocidad del transportador;

- la composición y la densidad del producto;
- la composición, la densidad y el espesor del material entre la ventana de salida y la porción concreta del producto;
- distancia entre la ventana de salida y el recipiente.

III.2.3.2. Mapeo de la dosis

Los resultados del procedimiento de mapeo de la dosis deberán proporcionar dosis mínimas y máximas absorbidas en el producto y en la superficie del recipiente para un conjunto determinado de parámetros del irradiador, densidad del producto y patrón de carga.

Para el procedimiento de mapeo de la dosis, se colocarán dosímetros entre capas de láminas absorbentes homogéneas que constituyan un producto ficticio, o entre capas de productos representativos de densidad uniforme, de manera que puedan realizarse al menos diez mediciones dentro del rango máximo de los electrones. También se aplicarán los requisitos establecidos en las letras b) a d) de la sección III.2.2.2.

IV. DOCUMENTACIÓN

- IV.1. Las cantidades de recipientes recibidos, irradiados y expedidos deberán corresponderse entre sí y con la documentación correspondiente. Cualquier discrepancia se notificará y resolverá.
- IV.2. El operador del irradiador certificará por escrito el intervalo de dosis recibidas por cada recipiente irradiado dentro de un lote o entrega.
- IV.3. Los registros de proceso y control de cada lote de irradiación serán comprobados y firmados por una persona responsable designada y conservados.
- IV.4. La documentación asociada a la validación o la cualificación del irradiador se conservará durante un año después de la fecha de expiración o al menos cinco años después de la liberación del último producto procesado por el irradiador, si este último período fuera más largo.

V. PROCESAMIENTO

V.1. Generalidades

- V.1.1. Los recipientes de irradiación se llenarán de acuerdo con el modelo o modelos de carga especificados durante la validación.
- V.1.2. Durante el proceso, se controlará la dosis de radiación en los recipientes de irradiación mediante procedimientos de dosimetría validados. La relación entre esta dosis y la dosis absorbida por el producto dentro del recipiente debe haberse establecido durante la validación del proceso y como parte de la cualificación del irradiador.
- V.1.3. Los indicadores de radiación se utilizarán como ayuda para diferenciar los recipientes irradiados de los no irradiados. No obstante, no se utilizarán como único medio de diferenciación ni se considerarán indicativos de un procesamiento satisfactorio.
- V.1.4. El procesamiento de las cargas mixtas de los recipientes dentro de la célula de irradiación solo se llevará a cabo cuando haya pruebas que demuestren que la dosis de radiación recibida por cada recipiente individual se mantiene dentro de los límites especificados.

V.1.5. Cuando la dosis de radiación requerida se consiga, siguiendo el diseño, durante más de una exposición o paso, esto se especificará como parte del contrato, incluidos los detalles pertinentes relativos al período de tiempo predeterminado. Las interrupciones no planificadas durante la irradiación que amplíen el proceso de irradiación más allá de las especificaciones establecidas en el contrato se notificarán al agente contratante, que pondrá la información en conocimiento de la persona cualificada.

V.1.6. Los productos no irradiados se separarán en todo momento de los productos irradiados. Los métodos para alcanzar este objetivo incluyen el uso de indicadores de radiación y el diseño adecuado de las instalaciones.

V.2. Irradiadores gamma

V.2.1. En el caso de los modos de procesamiento continuo ⁽¹⁾, se aplicará lo siguiente:

- a) los dosímetros se colocarán de manera que al menos dos queden expuestos en todo momento a la irradiación;
- b) deberá haber una indicación positiva de la posición correcta de la fuente y una interconexión entre la posición de la fuente y el movimiento del transportador. La velocidad del transportador se controlará continuamente y se registrará.

V.2.2. En el caso de los modos por lotes ⁽²⁾, se aplicará lo siguiente:

- a) al menos dos dosímetros se expondrán en posiciones relacionadas con la posición de dosis mínima;
- b) se controlarán y registrarán los movimientos de la fuente y los tiempos de exposición de cada lote.

V.2.3. Para una dosis determinada deseada, los parámetros del temporizador o la velocidad del transportador se ajustarán para tener en cuenta la desintegración de la fuente y las adiciones a esta. El período de validez de los parámetros o la velocidad se registrará y respetará.

V.3. Irradiadores de haces de electrones

V.3.1. Se colocará un dosímetro en cada recipiente.

V.3.2. Se registrarán continuamente la corriente media del haz, la energía de los electrones, la anchura de barrido y la velocidad del transportador. Estas variables, excepto la velocidad del transportador, se controlarán dentro de los límites predefinidos establecidos con arreglo a la sección III.2.1.

VI. VALIDACIÓN DEL PROCESO

VI.1. Mediante la validación del proceso se demostrará que la administración de la dosis absorbida prevista al producto logra los resultados esperados.

VI.2. La validación incluirá el mapeo de la dosis para establecer la distribución de la dosis absorbida en el recipiente de irradiación cuando se llena con un producto en una configuración definida.

VI.3. La especificación del proceso de irradiación incluirá, como mínimo, lo siguiente:

- a) datos relativos al envasado del producto;
- b) el patrón o patrones de carga del producto dentro del recipiente de irradiación. Cuando se permita una mezcla de productos en el recipiente de irradiación, se prestará especial atención a que no haya infradosificación de productos densos ni que estos oculten otros productos. Se especificará y validará cada régimen de producto mixto;

⁽¹⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «modo de procesamiento continuo» un tipo de proceso de irradiación en el que un sistema automático transporta los productos a la cámara de radiación, pasando por la fuente de radiación expuesta a lo largo de una trayectoria definida y a una velocidad adecuada, y después los saca fuera de la cámara.

⁽²⁾ A efectos del presente anexo, se entenderá por «modo por lotes» un tipo de proceso de irradiación en el que el producto está dispuesto en lugares fijos alrededor de la fuente de radiación y no puede cargarse o descargarse mientras la fuente de radiación esté expuesta.

- c) el patrón de carga de los recipientes de irradiación alrededor de la fuente (modo en lotes) o el recorrido a través de la cámara (modo continuo);
- d) los límites máximos y mínimos de la dosis absorbida por el producto, así como la dosimetría rutinaria asociada;
- e) los límites máximos y mínimos de la dosis absorbida por el recipiente de irradiación y la dosimetría rutinaria asociada para controlar esta dosis absorbida;
- f) otros parámetros del proceso, como la dosis por unidad de tiempo, el tiempo máximo de exposición, el número de exposiciones, etc.

Cuando la irradiación se externalice a un tercero, las letras d) y e) formarán parte del contrato.

VII. CONTROL MICROBIOLÓGICO

El control microbiológico es responsabilidad del fabricante del medicamento veterinario. Podrá exigirse el control medioambiental y de la carga biológica antes de la irradiación, según se especifica en la autorización de comercialización.

VIII. SUBCONTRATACIÓN

VIII.1. Cuando se subcontrate el tratamiento mediante irradiación, el subcontratista dispondrá de una autorización de fabricación adecuada.

VIII.2. El fabricante del medicamento veterinario es el responsable de la calidad del producto, incluida la consecución del objetivo de la irradiación. El subcontratista del proceso de radiación garantizará que la dosis de radiación requerida por el fabricante se suministre al recipiente de irradiación (es decir, el recipiente exterior en el que se irradian los productos).

ANEXO VIII

I. Modelo de confirmación de fabricación parcial

[MEMBRETE DEL FABRICANTE QUE LLEVÓ A CABO LA ACTIVIDAD DE FABRICACIÓN]

1. Nombre del producto y descripción de la fase de fabricación (por ejemplo, comprimidos de paracetamol, acondicionamiento primario en blíster).
2. Número de lote.
3. Nombre y dirección del centro que lleva a cabo la fabricación parcial.
4. Referencia al acuerdo escrito en el que se detallen las responsabilidades entre ambas partes (de conformidad con el artículo 43).
5. Declaración de confirmación:

Por la presente confirmo que las fases de fabricación a las que se hace referencia en el acuerdo escrito mencionado en la sección 4 se han llevado a cabo cumpliendo plenamente los requisitos sobre buenas prácticas de fabricación aplicables en la UE y las condiciones descritas en el acuerdo según lo dispuesto por [agente contratante / fabricante que certifica y libera el lote].
6. Nombre de la persona cualificada que confirma la fabricación parcial.
7. Firma de la persona cualificada que confirma la fabricación parcial.
8. Fecha de la firma.

II. Modelo de certificado de aprobación de lotes

[MEMBRETE DEL FABRICANTE QUE CERTIFICA Y LIBERA EL LOTE]

1. Nombre, concentración/potencia, forma farmacéutica y tamaño del envase (idéntico al texto del envase del producto acabado).
2. Número de lote del producto acabado.
3. Nombre del país o países de destino del lote, al menos cuando se encuentren dentro de la UE.
4. Declaración de certificación:

Por la presente certifico que todas las fases de fabricación de este lote de producto acabado se han llevado a cabo cumpliendo plenamente los requisitos sobre buenas prácticas de fabricación aplicables en la UE y los requisitos de la autorización de comercialización [añadir solo cuando se exporte el lote: del país o los países de destino].
5. Nombre de la persona cualificada que certifica el lote.
6. Firma de la persona cualificada que certifica el lote.
7. Fecha de la firma.

ANEXO IX

ENSAYO DE LIBERACIÓN EN TIEMPO REAL Y LIBERACIÓN PARAMÉTRICA

I. ENSAYO DE LIBERACIÓN EN TIEMPO REAL

- I.1. En un enfoque de ensayo de liberación en tiempo real, una combinación de seguimiento y controles durante el proceso puede sustituir a los ensayos del producto final en el contexto de la liberación de lotes. Este enfoque solo podrá aplicarse si está autorizado en la autorización de comercialización.
- I.2. Al diseñar la estrategia de ensayo de liberación en tiempo real, se tendrán en cuenta los siguientes criterios mínimos:
- la medición y el control en tiempo real propuestos de las características pertinentes de los materiales y de los parámetros del proceso serán indicadores precisos de las características correspondientes del producto acabado;
 - se demostrará científicamente la idoneidad de la combinación de las características de los materiales evaluados y los controles del proceso pertinentes para sustituir los ensayos del producto final;
 - las mediciones combinadas del proceso (parámetros del proceso y características de los materiales) y cualquier otro dato de ensayo generado durante el proceso de fabricación proporcionarán una base sólida para la decisión de liberar los lotes.
- I.3. Se integrará y controlará una estrategia de ensayos de liberación en tiempo real como parte del sistema de calidad farmacéutica, en particular en lo que se refiere a:
- a) personal: la realización de ensayos de liberación en tiempo real requiere la contribución de un equipo interfuncional/multidisciplinar con experiencia pertinente en temas como ingeniería, análisis, modelización quimiométrica o estadística;
 - b) estrategia en materia de controles: al realizar los ensayos de liberación en tiempo real, es fundamental garantizar la solidez de los controles aplicados durante el proceso de fabricación y su idoneidad para garantizar la calidad del producto y la uniformidad de la producción. La estrategia de control se adaptará a lo largo del ciclo de vida a la luz de los conocimientos adquiridos y de conformidad con los principios de gestión de riesgos para la calidad;
 - c) gestión de cambios: los requisitos establecidos en el artículo 26, apartado 3, son especialmente pertinentes a la hora de realizar ensayos de liberación en tiempo real;
 - d) política de validación y cualificación: la cualificación y validación de los métodos analíticos *in situ* ⁽¹⁾ y en línea ⁽²⁾ es especialmente pertinente cuando se llevan a cabo ensayos de liberación en tiempo real, en particular cuando se utilizan métodos analíticos avanzados. Se prestará especial atención al lugar en el que se coloca la sonda de muestreo en el equipo de fabricación;
 - e) cualquier desviación o fallo del proceso se investigará a fondo y cualquier tendencia adversa que indique un cambio en el estado de control del proceso, el equipo o las instalaciones será objeto de un seguimiento adecuado;
 - f) el aprendizaje continuo a través de la recogida y el análisis de datos a lo largo del ciclo de vida de un producto es importante. Los fabricantes evaluarán científicamente los datos (incluidas las tendencias de los datos) a fin de evaluar las oportunidades de mejorar la calidad o la uniformidad. Para la introducción de los cambios, se aplicará el artículo 26, apartado 3.

⁽¹⁾ El equipo de ensayo se integra en la línea de proceso, donde el análisis se lleva a cabo en las condiciones del proceso. Tras la medición, la muestra avanza continuamente a lo largo del flujo. Este era el método original para el análisis en tiempo real.

⁽²⁾ La muestra se extrae de la línea de proceso de manera estadísticamente representativa y se introduce en la zona de medición. Las condiciones de medición son similares a las de la línea de proceso. Tras la medición, la muestra puede eliminarse como residuo o volver a introducirse en la línea de proceso.

- I.4. Cuando se hayan aprobado ensayos de liberación en tiempo real en la autorización de comercialización, se utilizará este enfoque de manera habitual para la liberación de lotes y no podrá sustituirse por ensayos del producto final (a menos que se modifiquen los términos de la autorización de comercialización). En caso de que los resultados de los ensayos de liberación en tiempo real fallen o tengan tendencia al fallo, se llevará a cabo una investigación exhaustiva. Los resultados de la investigación se tendrán debidamente en cuenta para una decisión sobre la liberación de lotes (la liberación solo podrá tener lugar si se comprueba que el producto cumple los términos de la autorización de comercialización y las prácticas correctas de fabricación). Se realizará un seguimiento adecuado de las tendencias.
- I.5. Las características (por ejemplo, uniformidad del contenido) que se controlen indirectamente mediante ensayos de liberación en tiempo real aprobados deberán figurar en el certificado de análisis de los lotes. Se mencionará el método aprobado para el ensayo del producto final y los resultados se indicarán como «Conforme si sometido a ensayo», con una nota a pie de página: «Controlados mediante ensayos de liberación en tiempo real aprobados».

II. LIBERACIÓN PARAMÉTRICA

- II.1. La liberación paramétrica de productos esterilizados terminalmente es la liberación de un lote basada en una revisión de los parámetros críticos de control del proceso en lugar de basarse en ensayos de esterilidad del producto final. Se aplicarán los requisitos establecidos en el anexo 1 en relación con la esterilización terminal.
- II.2. Una prueba de esterilidad del producto final es limitada en su capacidad para detectar la contaminación, ya que solo utiliza un pequeño número de muestras en relación con el tamaño total del lote, y también porque los medios de cultivo solo pueden estimular el crecimiento de algunos microorganismos, pero no de todos. Por lo tanto, un ensayo de esterilidad del producto final solo ofrece la oportunidad de detectar fallos importantes en el sistema de garantía de la esterilidad (es decir, un fallo que dé lugar a la contaminación de un gran número de unidades de producto o que provoque la contaminación por microorganismos específicos cuyo crecimiento sea posible en los medios prescritos). En cambio, los datos obtenidos de los controles durante el proceso (por ejemplo, carga biológica del producto antes de la esterilización o seguimiento ambiental) y mediante el seguimiento de los parámetros de esterilización pertinentes pueden proporcionar información más precisa y relevante para apoyar la garantía de esterilidad del producto.
- II.3. La liberación paramétrica solo podrá aplicarse a los productos esterilizados en su recipiente final utilizando calor húmedo, calor seco o radiación ionizante (liberación dosimétrica), de acuerdo con los requisitos de la Farmacopea Europea. Además, se exige que el fabricante tenga un buen historial de cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación y un sólido programa de garantía de la esterilidad para demostrar un control y una comprensión coherentes del proceso.
- II.4. El programa de garantía de la esterilidad estará documentado e incluirá, como mínimo, la determinación y el seguimiento de los parámetros críticos del proceso, el desarrollo del ciclo del esterilizador y su validación, la validación de la integridad del recipiente/envase, el control de la carga biológica, el programa de vigilancia ambiental y los aspectos pertinentes relativos al personal, las instalaciones, los equipos y las infraestructuras de servicios.
- II.5. La gestión de los riesgos es un aspecto esencial de la liberación paramétrica y se centrará en mitigar los factores que aumentan el riesgo de no alcanzar y mantener la esterilidad en cada unidad de cada lote. Si se está considerando la posibilidad de un nuevo producto o proceso para liberación paramétrica, se llevará a cabo una evaluación de riesgos durante el desarrollo del proceso, incluida una evaluación de los datos de producción de los productos existentes, si procede. Si se está considerando un producto o proceso existente, la evaluación de los riesgos incluirá una evaluación de los datos históricos.
- II.6. El personal que participe en el proceso de liberación paramétrica tendrá experiencia en los siguientes ámbitos: microbiología, garantía de esterilidad, ingeniería, producción y esterilización. Se documentarán las cualificaciones, la experiencia y la formación del personal que participe en la liberación paramétrica.
- II.7. Todo cambio propuesto que pueda afectar a la garantía de esterilidad será tratado de conformidad con el artículo 26, apartado 3, por personal adecuado cualificado y con experiencia en la garantía de esterilidad.

- II.8. Se desarrollará un programa de seguimiento de la carga biológica previa a la esterilización para el producto y el material de acondicionamiento primario para apoyar la liberación paramétrica. El seguimiento se realizará para cada lote y as localizaciones de toma de muestras de las unidades llenadas antes de la esterilización se basarán en el escenario más desfavorable y serán representativas del lote. Se analizarán los organismos encontrados para confirmar que no se forman esporas que puedan ser más resistentes al proceso de esterilización.
 - II.9. La medición adecuada de los parámetros críticos del proceso durante la esterilización es un requisito esencial de los programas de liberación paramétrica. Se especificarán las normas utilizadas para los dispositivos de medición de procesos y la calibración deberá ser rastreable con arreglo a normas nacionales o internacionales.
 - II.10. Los parámetros críticos del proceso se establecerán, definirán y serán objeto de reevaluaciones periódicas. Los intervalos de funcionamiento se desarrollarán sobre la base del proceso de esterilización, la capacidad del proceso, los límites de tolerancia de calibración y el carácter crítico de los parámetros.
 - II.11. El seguimiento rutinario del esterilizador demostrará que en cada ciclo se alcanzan las condiciones validadas necesarias para lograr el proceso especificado. Los procesos críticos se supervisarán específicamente durante la fase de esterilización.
 - II.12. Se llevará un registro de esterilización que incluirá todos los parámetros críticos del proceso. Al menos dos sistemas independientes comprobarán el cumplimiento de las especificaciones de los registros de esterilización. Estos sistemas podrán estar formados por dos personas o un sistema informatizado validado más una persona.
 - II.13. Una vez aprobada la liberación paramétrica como parte de la autorización de comercialización, las decisiones de liberación o rechazo de un lote se basarán en las especificaciones aprobadas y en la revisión de los datos críticos de control del proceso. Los controles rutinarios del esterilizador, los cambios, las desviaciones, las actividades de mantenimiento planificadas y no planificadas se registrarán, evaluarán y aprobarán antes de comercializar los productos. La no conformidad de las especificaciones relativas a la liberación paramétrica no podrá ser anulada por un ensayo de esterilidad.
-