



MODIFICA EL DECRETO EXENTO N°28, DE 2012, DEL MINISTERIO DE SALUD, QUE “APRUEBA LA NORMA TÉCNICA N°127 SOBRE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, RELACIONADA CON EL DECRETO N°3, DE 2010, MEDIANTE EL CUAL SE APROBÓ EL REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO”.

EXENTO N° 26 /

SANTIAGO, 06 MAR 2026

VISTO: Lo dispuesto en los artículos 1 y 19 N°9, del decreto supremo N° 100, del Ministerio Secretaría General de la Presidencia, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado de la Constitución Política de la República; en el decreto con fuerza de ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto ley N° 2.763, de 1979 y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469; en el decreto supremo N° 136, de 2004, del Ministerio de Salud, Reglamento Orgánico del Ministerio de Salud; el Código Sanitario, aprobado por el decreto con fuerza de ley N° 725, de 1967, del Ministerio de Salud; en la ley N° 18.575, Ley Orgánica Constitucional de Bases Generales de la Administración del Estado; en el decreto N° 28, de 2009, del Ministerio de Salud, que faculta al Ministro de Salud para firmar “por orden del Presidente de la República” y delega facultades que indica en la Subsecretaría de Salud Pública y Subsecretario de Redes Asistenciales; en el decreto supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano; en el decreto exento N° 28, de 2012, del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N°127 de “Buenas Práctica de Manufactura, relacionada con el decreto supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano”; en el memorándum B35/N° 662, de 2025, de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción, de la Subsecretaría de Salud Pública; y lo dispuesto en la resolución N° 36, de 2024, de la Contraloría General de la República;

CONSIDERANDO:

1° Que, al Ministerio de Salud le compete ejercer la función que corresponde al Estado de garantizar el libre e igualitario acceso a las acciones de promoción, protección y recuperación de la salud y de rehabilitación de la persona enferma, así como coordinar, controlar y cuando corresponda, ejecutar tales acciones.

2° Que, mediante decreto exento N° 28, de 2012, del Ministerio de Salud, se aprobó la Norma Técnica N° 127 de “Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria de Productos Farmacéuticos”, la cual establece las condiciones mínimas aplicables para todos los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos farmacéuticos, dentro de los límites aceptados y vigentes para cada uno de ellos.

3° Que, el texto de la referida Norma Técnica N° 127 comprende, entre otros, el Anexo N° 2, denominado “Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos Estériles”, el cual requiere ser actualizado.

4° Que, el Instituto de Salud Pública de Chile, mediante ordinario D.D. N°365, de 2025, remitió al Ministerio de Salud una propuesta de actualización de la Norma Técnica N°127, específicamente de su Anexo N°2 “Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos Estériles”, elaborada sobre la base de las regulaciones actualmente vigentes en la Unión Europea.

5° Que, como fundamento de dicha propuesta, el Instituto de Salud Pública señaló que los productos farmacéuticos estériles presentan el mayor nivel de criticidad y complejidad en su fabricación, atendida las características intrínsecas que deben cumplir los procesos para alcanzarlas y los sistemas de registro y calidad para garantizar su cumplimiento, especialmente en lo relativo a su esterilidad.

6° Que, asimismo, el referido organismo indicó que la normativa vigente en la materia, cuya data se remonta al año 2011, ha quedado desactualizada frente al sostenido avance del conocimiento científico-técnico y al desarrollo de nuevas alternativas tecnológicas disponibles para la manufactura de productos farmacéuticos estériles.

7° Que, en este contexto, el Instituto de Salud Pública manifestó la necesidad de actualizar la normativa vigente y alinearla con los estándares internacionales empleados por agencias reguladoras de medicamentos de alto nivel y sus agrupaciones reconocidas internacionalmente, así como con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.

8° Que, la actualización normativa tiene por objeto mejorar los estándares de calidad aplicables; perfeccionar los requisitos y acciones exigibles a los sistemas de aseguramiento de la calidad; otorgar un rol preponderante a las medidas de evaluación y gestión de riesgos de calidad; incorporar nuevas tecnologías productivas dentro del marco regulatorio; y acoger las recomendaciones más recientes en materia de producción de medicamentos estériles.

9° Que, con fecha 4 de agosto de 2025, se dio inicio al proceso de consulta pública del referido Anexo N° 2, cuyas observaciones fueron debidamente analizadas y consideradas en la elaboración de la propuesta final del texto normativo.

10° Que, en atención a los antecedentes expuestos, mediante memorándum B35/N°662, de 2025, la Jefa de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción solicitó la actualización de la Norma Técnica N°127, aprobada mediante decreto exento N° 28, de 2012, del Ministerio de Salud, específicamente respecto del Anexo N° 2 “Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos Estériles”.

11° Que, en mérito de lo expuesto, dicto lo siguiente;

DECRETO:

ARTÍCULO PRIMERO.- MODIFÍCASE el decreto exento N° 28, de 2012, del Ministerio de Salud, que aprueba la Norma Técnica N° 127 sobre "Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos", en el sentido que se indica a continuación:

1. Reemplázase el actual Anexo N°2 “Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos Estériles”, por el nuevo texto que se aprueba mediante el presente decreto.

ARTÍCULO SEGUNDO.- El nuevo Anexo N° 2 “Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmaceuticos Estériles” se encuentra en documento anexo al presente decreto y se entenderá formar parte de éste para todos los efectos legales, cuyo texto consta de 74 páginas, todas ellas debidamente visadas por la jefatura División de Políticas Públicas Saludables y Promoción, de la Subsecretaría de Salud Pública.

ARTÍCULO TERCERO.- DÉJASE CONSTANCIA que el documento original del nuevo Anexo N° 2 “Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmaceuticos Estériles” de la Norma Técnica N°127 será custodiado por la Oficina de Partes y Gestión Documental del Ministerio de Salud.

ARTÍCULO CUARTO.- Publíquese por el Departamento de Políticas y Regulaciones Farmacéuticas, de Prestadores de Salud y Medicinas Complementarias de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción, de la Subsecretaría de Salud Pública, la Norma Técnica N° 127 sobre “Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos”, con las modificaciones que por este acto administrativo se aprueban, y el del presente decreto en el sitio web del Ministerio de Salud, a contar de la total tramitación de este último.

ARTÍCULO PRIMERO TRANSITORIO.- El presente decreto entrará en vigencia 12 meses después desde la fecha de su publicación en el Diario Oficial.

ARTÍCULO SEGUNDO TRANSITORIO.- Los laboratorios farmacéuticos que, a la fecha de publicación del presente decreto, cuenten con autorizaciones sanitarias otorgadas al amparo de la normativa técnica que por este acto se actualiza, mantendrán su validez y vigencia.

Sin perjuicio de lo anterior, dichos laboratorios deberán dar cumplimiento a la normativa técnica aprobada mediante el presente decreto dentro del plazo máximo de cinco años contado desde la fecha de su publicación en el Diario Oficial.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE.

POR ORDEN DEL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA



XIMENA AGUILERA SANHUEZA
MINISTRA DE SALUD

DISTRIBUCIÓN:

- Gabinete de Ministra
- Gabinete de la Subsecretaría de Salud Pública.
- DIPOL
- ISP
- División Jurídica.
- Oficina de Partes



Anexo N° 2: Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos estériles.

(Basado en el Anexo N°1 Buenas Prácticas de Manufactura de la Unión Europea¹; Sustituye al Anexo N° 2 de la Norma Técnica N° 127, aprobada mediante el Decreto Exento MINSAL N° 159 de 11.04.2013 y denominada "Norma Técnica de Buenas Prácticas de Manufactura").

Índice

Número de sección	Descripción general.
1. Ámbito de aplicación	Incluye áreas adicionales (distintas de las áreas de productos estériles), en las que se pueden aplicar los principios generales de este anexo.
2. Principio	Principios generales aplicados a la fabricación de productos estériles.
3. Sistema de calidad farmacéutico	Destaca los requisitos específicos del Sistema de Calidad Farmacéutica ("PQS" por su sigla en inglés) cuando se aplica a los productos estériles.
4. Instalaciones	Necesidades específicas en el diseño de las instalaciones y en la calificación de las instalaciones, incluido el uso de tecnologías de barrera.
5. Equipos	Diseño y funcionamiento de los equipos.
6. Servicios	Requisitos especiales de los servicios, como agua, gas y vacío.
7. Personal	Requisitos de formación, conocimientos y competencias específicos. También proporciona directrices relativas a la calificación del personal.
8. Producción y tecnologías específicas	Enfoques que deben adoptarse, en relación con los procesos asépticos y de esterilización terminal. Enfoques para la esterilización de productos, equipos y componentes de acondicionamiento. Incluye también la descripción y requisitos de diferentes tecnologías de elaboración de productos estériles, como la liofilización y la tecnología de formado-llenado-sellado ("SBF" por su sigla en inglés), en las que se aplican requisitos específicos.
9. Monitoreo ambiental y de proceso	Aplica al Monitoreo de rutina, en relación con el diseño de los sistemas y el establecimiento de límites de acción y de niveles de alerta, y la revisión de los datos de tendencias (Esta sección difiere de sección 4). También indica los requisitos de las simulaciones de llenado aséptico ("APS" por su sigla en inglés).
10. Control de calidad	Requisitos específicos de control de calidad, relacionados con los productos estériles.
11. Glosario	Terminología.
12. Apéndice N° 1	Lineamientos para la esterilización de productos farmacéuticos.

¹ https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.



1. **Ámbito de aplicación**

La fabricación de medicamentos estériles abarca una amplia variedad de tipos de productos estériles (tales como principios activos, excipientes, materiales de envase primario y medicamentos terminados), tipos de envasado (desde unidades individuales a unidades múltiples), procesos (desde procesos altamente automatizados a procesos manuales) y tecnologías (por ejemplo, biotecnología, sistemas de fabricación de moléculas de pequeño tamaño clásicos y sistemas cerrados).

Esta norma proporciona directrices generales que deben ser empleadas en el diseño y control de las instalaciones, equipos, sistemas y procedimientos utilizados en la fabricación de todos los productos estériles, aplicando los principios de Gestión de Riesgos para la Calidad ("QRM" por sus siglas en inglés) para garantizar que se evite la contaminación microbiana, de partículas y de endotoxinas/pirógenos, en el producto final.

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

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

2. **Principios**

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

- i. La instalación, los equipos y el proceso se deben diseñar, calificar y/o validar apropiadamente y, cuando aplique, éstos deben estar sujetos a una verificación continua; todo ello de acuerdo con las disposiciones de esta norma y subsidiariamente conforme a la Norma Técnica de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigente. Se debe considerar el uso de tecnologías adecuadas (por ejemplo, sistemas de barrera de acceso restringido (denominadas en inglés "Restricted Access Barrier Systems" e identificadas con la sigla "RABS", aisladores, sistemas robóticos, métodos rápidos/alternativos y sistemas de monitoreo en continuo) para incrementar la protección del producto frente a posibles fuentes ajenas de contaminación microbiana, de partículas y de endotoxinas/pirógenos -como lo son el personal, los materiales y el entorno circundante- y facilitar una rápida detección de potenciales contaminantes en el ambiente y en el producto.
- ii. El personal debe tener las calificaciones y la experiencia, formación y comportamiento, adecuados, todos obtenidos bajo un enfoque específico en los principios implicados en la protección de los productos estériles durante los procesos de fabricación, envasado y distribución.
- iii. Los procesos y los sistemas de monitoreo para la fabricación de productos estériles deben estar diseñados, puestos en servicio, calificados, monitoreados y revisados regularmente por personal experimentado con conocimientos pertinentes sobre los procesos, y además respecto de ingeniería y microbiología.
- iv. Las materias primas y los materiales de envase se deben controlar y analizar de forma apropiada para garantizar que los niveles de carga microbiológica y de endotoxinas/pirógenos sean adecuados para su uso y cumplan con los estándares establecidos.

- 2.2 Los procesos, los equipos, las instalaciones y las actividades de fabricación se deben gestionar de acuerdo con los principios de QRM, a fin de proporcionar un entorno proactivo para identificar, evaluar científicamente y controlar los potenciales riesgos para la calidad. Cuando se utilicen enfoques alternativos, – es decir aquellos que se basan en métodos, tecnologías o estrategias que difieren de las prácticas habituales establecidas en esta normativa y las relacionadas, pero que pueden ser igualmente eficaces para garantizar la calidad y seguridad del producto-, éstos deben estar respaldados por una justificación y una evaluación apropiadas y una mitigación de los riesgos adecuada, así como también deben cumplir con las finalidades y objetivos de esta norma.

Las prioridades derivadas de la aplicación de los principios de QRM deben incluir un diseño adecuado de las instalaciones, los equipos y los procesos; seguido de la implementación de procedimientos bien diseñados, y, por último, la aplicación de sistemas de monitoreo, esto último como el elemento que demuestre que el diseño y los procedimientos se han implementado correctamente y continúen funcionando de acuerdo con las expectativas. El monitoreo o el control analítico, por sí solos, no proporcionan una garantía de esterilidad.

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

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

- i. Diseño, tanto de la planta de producción como de los procesos, incluida la documentación asociada.
- ii. Instalaciones y equipos.
- iii. Personal.
- iv. Servicios.
- v. Controles, incluidos los de las materias primas y los controles en proceso.
- vi. Envases y sistemas de cierre de productos.
- vii. Aprobación de proveedores, como proveedores de componentes esenciales, esterilización de componentes y sistemas de un solo uso (“SUS” por sus siglas en inglés), y proveedores de servicios críticos.
- viii. Gestión de las actividades subcontratadas y de la disponibilidad/transferencia de información crítica entre las partes, como, por ejemplo, servicios de esterilización por contrato.
- ix. Gestión de riesgos del proceso.
- x. Validación del proceso productivo.
- xi. Validación de los procesos de esterilización.
- xii. Mantenimiento preventivo – mantenimiento de los equipos, servicios e instalaciones (mantenimiento planificado y no planificado) con un nivel que garantice que no existe un riesgo adicional de contaminación.

- xiii. Limpieza y desinfección.
 - xiv. Sistemas de monitoreo – que podría incluir una evaluación de la viabilidad de la introducción de métodos alternativos, científicamente sólidos, que optimicen la detección de la contaminación ambiental.
 - xv. Mecanismos de prevención – análisis de tendencias, investigación exhaustiva, determinación de la causa raíz, acciones correctivas y preventivas (“CAPA” de su sigla en inglés), y la necesidad de herramientas de investigación integrales.
 - xvi. Mejora continua, basada en la información derivada de los elementos anteriores.
- 2.6 En la CCS se deben considerar todos los aspectos relativos al control de la contaminación, a través de una revisión continua y periódica, que dé lugar, cuando proceda, a actualizaciones del sistema de calidad farmacéutico. Además, se deben evaluar los cambios en los sistemas existentes, antes y después de su implementación, para prevenir o determinar cualquier impacto en la CCS y, en su caso, tomar medidas correspondientes.
- 2.7 El fabricante debe adoptar todas las medidas y precauciones necesarias para asegurar la esterilidad de los productos fabricados dentro de sus instalaciones. La garantía de la esterilidad o de otros aspectos de la calidad no debe depender únicamente de un proceso terminal o de un ensayo/control de producto terminado.

3. Sistema de calidad farmacéutico (“PQS” por su sigla en inglés)

- 3.1 La fabricación de productos estériles es una actividad compleja que requiere controles y medidas específicas para garantizar la calidad de los productos fabricados. En consecuencia, el PQS del fabricante debe abarcar y abordar los requisitos específicos de fabricación de productos estériles y asegurar que todas las actividades estén controladas efectivamente, de manera que se minimice el riesgo de contaminación microbiológica, de partículas y de endotoxinas/pirógenos en los productos estériles. El PQS para la fabricación de productos estériles debe garantizar, al menos:
- i. Un sistema de gestión de riesgos efectivo que esté integrado en todas las áreas de la planta y durante todo el ciclo de vida del producto, con el objetivo de minimizar la contaminación microbiana y de asegurar la calidad de los productos estériles fabricados.
 - ii. Que el fabricante posee conocimientos y experiencia suficientes, en relación con los productos fabricados, los equipos, la ingeniería y los métodos de fabricación empleados, y en general respecto de todo lo que tenga impacto en la calidad del producto.
 - iii. Que se lleva a cabo un análisis de la causa raíz de cualquier desvío, incumplimiento de especificación o no conformidad, tanto respecto de los procedimientos, como de los procesos o de los equipos, de tal manera que se identifique y comprenda correctamente el riesgo para el producto, de modo que se implementen acciones correctivas y preventivas (CAPA) adecuadas.
 - iv. Que la gestión de riesgos se aplica en el desarrollo y el mantenimiento de la CCS, para identificar, evaluar, reducir/eliminar (cuando proceda) y controlar los riesgos de contaminación. La gestión de riesgos debe estar documentada e incluir la justificación de las decisiones adoptadas, en relación con la reducción de los riesgos y la aceptación de un riesgo residual.
 - v. Que la alta dirección de la planta debe supervisar eficazmente el estado de control a lo largo del uso de la instalación y equipamiento y durante todo el ciclo de vida del producto. Los resultados de la gestión de riesgos se deben revisar periódicamente, como parte de la gestión de la calidad, y durante un cambio, en el caso de que surja un problema significativo, así como también durante la revisión periódica de la calidad del producto.
 - vi. Que los procesos asociados con el envasado primario final, el almacenamiento y el transporte de los productos estériles no deben comprometer el producto estéril. Entre los aspectos que se deben considerar, se incluyen: la integridad del envase, los riesgos de contaminación y la prevención de la degradación; garantizando que los productos se almacenen y mantengan de acuerdo con las condiciones de almacenamiento autorizadas en el respectivo registro sanitario.
 - vii. Que las personas responsables de la liberación de los productos estériles tienen un acceso apropiado a toda la información de fabricación y de calidad, y poseen conocimientos y experiencia adecuados en la fabricación de productos estériles y respecto de los atributos de calidad críticos asociados a su producción y envasado primario. El objetivo de esto es permitir que dichas personas determinen si los productos estériles han sido fabricados de acuerdo con

las especificaciones establecidas en el registro sanitario, empleando un proceso validado, y son de la calidad requerida.

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

4. Instalaciones

- 4.1 La fabricación de productos estériles se debe llevar a cabo en salas limpias, a las cuales se debe acceder a través de vestuarios, que actúen como esclusas de personal, y de esclusas de equipos y materiales. Las salas limpias y los vestuarios se deben mantener en un nivel de limpieza adecuado de acuerdo con las disposiciones de esta norma y deben estar dotados de aire filtrado a través de filtros de una eficiencia apropiada, según las exigencias normativas respectivas. Los controles y el monitoreo deben estar científicamente justificados y deben evaluar, efectivamente, el estado de las condiciones ambientales de las salas limpias, las esclusas de aire y de los box de transferencia o "transfer".
- 4.2 Las diversas operaciones de preparación de componentes, preparación de productos y llenado se deben llevar a cabo con medidas de separación técnicas y operacionales apropiadas dentro de la sala limpia o de la instalación correspondiente, para evitar la confusión y la contaminación.
- 4.3 Los sistemas de barrera de acceso restringido ("RABS", por sus siglas en inglés) o los aisladores son beneficiosos para asegurar las condiciones requeridas y minimizar la contaminación microbiológica asociada a las intervenciones humanas directas en la zona crítica. Se debe considerar el uso de estos sistemas en la CCS. Se debe justificar cualquier enfoque alternativo al uso de RABS o aisladores.
- 4.4 Para la fabricación de productos estériles, existen cuatro grados de salas/zonas limpias:

Grado A: Es la zona crítica para operaciones de alto riesgo (algunas de estas son: línea de procesamiento aséptico, zona de llenado, bandeja de tapones, envasado primario abierto o realización de conexiones asépticas bajo la protección del "primer aire" [o "*first air*" por su denominación en inglés]). Normalmente, estas condiciones son provistas por una protección generada a través de un flujo de aire localizado, como las estaciones de trabajo de flujo de aire unidireccional dentro de RABS o aisladores. Se debe calificar y demostrar el mantenimiento del flujo de aire unidireccional a lo largo de toda el área de grado A. Se debe minimizar la intervención directa por parte de los operarios dentro del área de grado A (por ejemplo, sin la protección proporcionada por la tecnología de barrera con puertos de guantes), ello mediante el adecuado diseño de las instalaciones, los equipos, los procesos y los procedimientos.

Grado B: Es la sala limpia que debe configurar el entorno del grado A, en el caso de la preparación y el llenado asépticos (cuando no se trate de un aislador). Se deben monitorear de manera continua los diferenciales de presión del aire durante todo el proceso productivo. En los casos en los que se use una tecnología de aislador, se puede considerar la utilización de salas limpias de un grado inferior al grado B (véase el punto 4.20).

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

- 4.5 En las salas limpias, con diferentes grados criticidad todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin fisuras, con el fin de minimizar la emisión o acumulación de partículas o microorganismos.
- 4.6 Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no debe haber recovecos que sean difíciles de limpiar con eficacia, por lo que las repisas, estantes, armarios y equipos que sobresalgan

se deben reducir al mínimo. Las puertas se deben diseñar de manera que se evite que existan recovecos que no se puedan limpiar. Por esta razón, las puertas correderas no son recomendables.

- 4.7 Se deben seleccionar los materiales empleados en las salas limpias, tanto en la construcción de la sala como en los elementos utilizados dentro de la misma, para minimizar la generación de partículas y permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza, desinfectantes y esporicidas, cuando se utilicen.
- 4.8 Los techos se deben diseñar y sellar de forma que se evite la contaminación procedente del espacio situado por encima de los mismos.
- 4.9 Los lavaderos y desagües están prohibidos en las áreas de grado A y de grado B. En otras salas limpias, se deben instalar sifones entre la máquina o el lavadero y los desagües. Los desagües del suelo de las salas limpias de menor grado deben estar equipados con trampillas, o tapas herméticas, diseñadas para prevenir el reflujó, y deben ser limpiadas, desinfectadas y mantenidas regularmente.
- 4.10 La transferencia de equipos y materiales hacia el interior y el exterior de las salas limpias y sus zonas críticas, es una de las mayores fuentes potenciales de contaminación. Se debe evaluar cualquier actividad que tenga la capacidad de comprometer la limpieza de las salas limpias o de la zona crítica, y, si no se puede eliminar, se deben implementar controles apropiados.
- 4.11 La transferencia de materiales, equipos y componentes a las áreas de grado A o B se debe llevar a cabo a través de un proceso unidireccional. Siempre que sea posible, los artículos señalados se deben esterilizar e introducir en estas áreas a través de esterilizadores de doble extremo (por ejemplo, a través de autoclaves de doble puerta u hornos/túneles de despirogenización), anclados en la pared. Cuando no se pueda realizar la esterilización de los materiales durante su transferencia, se debe validar e implementar un procedimiento que logre el mismo objetivo de no introducir contaminación (por ejemplo, utilización de un procedimiento efectivo de desinfección durante la transferencia, sistemas de transferencia rápida en los aisladores, o, en el caso de los materiales gaseosos o líquidos, la filtración por medio de un filtro de retención bacteriana). La retirada de los elementos de las áreas de grado A y B (por ejemplo, materiales, residuos, muestras del monitoreo ambiental) se debe llevar a cabo mediante un proceso unidireccional independiente. Si esto no es posible, se debe considerar la separación de estas actividades, basada en el tiempo de la transferencia (material entrante/saliente), por procedimiento y se deben aplicar controles para evitar la posible contaminación de los artículos entrantes.
- 4.12 Las esclusas deben diseñarse y utilizarse de manera que proporcionen una separación física y minimicen la contaminación microbiana y de partículas de las distintas áreas, y deben estar presentes cuando se trasladen materiales y personas entre áreas de distinto grado. Siempre que sea posible, las esclusas utilizadas para el tránsito del personal deben estar separadas de las esclusas empleadas para la transferencia de materiales. Cuando esto no sea práctico, se debe considerar la posibilidad de una separación basada en el tiempo de los movimientos del personal y de los materiales por procedimiento. Las esclusas estarán barridas de manera eficaz con aire filtrado para garantizar que se mantenga el grado de la sala limpia. La parte final de la esclusa debe tener, en estado de «en reposo», el mismo grado de limpieza (en cuanto a partículas viables y totales) que la sala limpia a la que conduzca. Es recomendable utilizar vestuarios separados para la entrada y la salida de las áreas de grado B. Cuando esto no sea práctico, se debe considerar la separación basada en el tiempo de las actividades (entrada/salida) por procedimiento. Cuando la CCS indique que existe un riesgo de contaminación elevado, se deben utilizar vestuarios separados de entrada y de salida de las áreas de producción. Las esclusas se deben diseñar de la siguiente manera:
 - i. Exclusas de personal (vestuarios): áreas con un nivel creciente de limpieza utilizadas para la entrada de personal (por ejemplo, desde el área de grado D al área de grado C y desde ésta última al área de grado B). En general, sólo existirán instalaciones de lavamanos en la primera etapa del vestuario y no deben estar presentes en los vestuarios desde los que se acceda directamente al área de grado B.
 - ii. Exclusas de materiales: empleadas para la transferencia de materiales y equipos.
 - Sólo se deben ingresar a las áreas de grado A o grado B, a través de esclusas o box de transferencia, los materiales y los equipos que hayan sido incluidos en una lista aprobada

por el jefe de aseguramiento de la calidad y hayan sido evaluados durante la validación del proceso de traslado. Los equipos y los materiales (destinados a ser utilizados en el área de grado A) se deben proteger durante su tránsito a través del área de grado B. La transferencia de cualquier artículo que no se encuentre aprobado y que requiera ser transferido debe aprobarse previamente, como una excepción. Se debe aplicar y documentar una evaluación de riesgos y medidas de mitigación de riesgos apropiadas, de conformidad con la CCS del fabricante, y estas medidas deben incluir un programa específico de desinfección y monitoreo aprobado por el departamento de Aseguramiento de Calidad.

- Los box de transferencia se deben diseñar con el objeto de proteger el entorno de mayor grado mediante, por ejemplo, un barrido eficaz con un suministro activo de aire filtrado.
 - El movimiento de materiales o equipos desde áreas de un grado inferior o no clasificadas a áreas limpias de un grado superior debe estar sujeto a una limpieza y desinfección proporcionales al riesgo y de acuerdo con la CCS.
- 4.13 En el caso de los boxes de transferencia y de las esclusas (de materiales y de personal), las puertas de entrada y de salida no se deben abrir simultáneamente. En las esclusas que conduzcan a las áreas de grado A y de grado B, se debe utilizar un sistema de enclavamiento (ver glosario). En el caso de las esclusas que conduzcan a las áreas de grados C y D, debe estar operativo, como mínimo, un sistema de alarma visual y/o auditiva, que permita a los operarios no abrir las puertas de entrada y de salida de forma simultánea. Cuando se requiera mantener una segregación entre distintas áreas, se debe establecer un retardo temporal entre el cierre y la apertura de las puertas enclavadas.
- 4.14 Las salas limpias deben estar provistas de un suministro de aire filtrado que mantenga una presión positiva y/o un flujo de aire con respecto al entorno de un grado inferior, durante todas las condiciones operativas, y que debe barrer el área eficazmente. Las salas adyacentes de diferentes grados deben tener una diferencia de presión de aire de un mínimo de 10 pascales. Se debe prestar especial atención a la protección de la zona crítica. Cuando sea necesaria la contención de ciertos materiales (por ejemplo, productos patógenos, altamente tóxicos o radiactivos, o materiales que contengan virus o bacterias vivos), puede resultar necesario modificar las indicaciones relativas a los suministros y las presiones de aire, de acuerdo con las normas específicas existentes sobre la materia. Esta modificación puede incluir esclusas presurizadas, positiva o negativamente, que eviten que los materiales peligrosos contaminen las áreas circundantes. Para algunas operaciones, pueden ser necesarios: la descontaminación de las instalaciones (por ejemplo, de las salas limpias y de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)) y el tratamiento del aire que salga de un área limpia. Cuando la contención requiera que el aire fluya hacia una zona crítica, la fuente de aire debe proceder de un área del mismo grado o superior.
- 4.15 Se deben visualizar los patrones de flujo de aire dentro de las salas y zonas limpias para demostrar que no se produce una entrada de aire desde las áreas de grado inferior a las áreas de grado superior, y que el aire no se desplaza desde las áreas menos limpias (tales como, el suelo) ni sobre los operarios o los equipos, de manera que se pueda transferir la contaminación a las áreas de grado superior. Cuando se requiera un flujo de aire unidireccional, se deben realizar estudios de visualización para determinar el cumplimiento de este requisito (véanse los puntos 4.4 y 4.19). Cuando los productos envasados y cerrados se transfieran a una sala limpia adyacente de un grado inferior a través de un pequeño punto de salida, los estudios de visualización del flujo del aire deben demostrar que el aire no ingresa desde las salas limpias de grado inferior al área de grado B. Cuando se demuestre que el movimiento del aire presenta un riesgo de contaminación para el área limpia o la zona crítica, se deben implementar acciones correctivas, tales como una mejora del diseño. Los estudios de los patrones de flujo del aire se deben llevar a cabo, tanto «en reposo» como «en funcionamiento» (por ejemplo, simulando intervenciones de los operarios). Se deben conservar las grabaciones de video de los patrones de flujo del aire, por al menos un año adicional al período de vencimiento más prolongado que se tenga para los productos fabricados en el área, quedando bajo la responsabilidad del jefe de aseguramiento de la calidad. El resultado de los estudios de visualización del aire se debe documentar y tener en cuenta a la hora de establecer el programa de monitoreo ambiental de la instalación.

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

Tecnologías de barrera

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

un grado D. La decisión sobre la clasificación del entorno debe basarse en una evaluación de riesgos y justificarse en la CCS.

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

ii. RABS:

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

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

i. Aisladores:

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

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

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

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

ii. RABS:

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

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

i. En los aisladores:

El proceso de biodescontaminación de su interior se debe automatizar, validar y controlar

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

- ii. En los RABS:
La desinfección con esporicida debe incluir la aplicación regular de un agente esporicida utilizando un método que se haya validado y demostrado que incluye de manera consistente todas las superficies interiores y que garantiza un ambiente adecuado para el procesamiento aséptico.

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

- 4.23 Las salas limpias y los equipos de aire limpio, como las unidades de flujo de aire unidireccional ("UDAFs" por su sigla en inglés), los RABS y los aisladores, empleados en la fabricación de productos estériles, se deben calificar de acuerdo con las características requeridas. Cada operación de fabricación exige un nivel de limpieza del ambiente adecuado, en el estado de operación, con el fin de minimizar el riesgo de contaminación del producto o de los materiales que se manipulen. Se deben mantener unos niveles apropiados de limpieza en los estados «en reposo» y «en operación».
- 4.24 Las salas limpias y los equipos de aire limpio se deben calificar utilizando una metodología de conformidad con los requisitos del anexo de validación de la Norma Técnica N° 127, que aprueba las Buenas Prácticas de Manufactura. La calificación de las salas limpias (incluida su clasificación) se debe diferenciar claramente del monitoreo ambiental en operación.
- 4.25 La calificación de las salas limpias y de los equipos de aire limpio es el proceso general de evaluación del nivel de cumplimiento de una sala limpia o de un equipo de aire limpio, clasificados, con su uso previsto. Como parte de los requisitos de calificación del anexo de validación de la Norma Técnica N° 127, que aprueba las Buenas Prácticas de Manufactura, la calificación de las salas limpias y de los equipos de aire limpio debe incluir (cuando sea pertinente para el diseño/operación de la instalación):
 - i. Ensayos de fugas e integridad del sistema de filtros instalado.
 - ii. Ensayos del flujo de aire – volumen y velocidad.
 - iii. Ensayo de las diferencias de presión.
 - iv. Ensayo de dirección y visualización del flujo de aire.
 - v. Evaluación de la contaminación microbiana del aire y de las superficies.
 - vi. Ensayo de medición de la temperatura.
 - vii. Ensayo de humedad relativa.
 - viii. Ensayo de recuperación.
 - ix. Ensayo de fuga contenida.
 - x. Medición de las Renovaciones de aire/hora.

La calificación de las salas limpias y de los equipos de aire limpio en la serie se debe realizar según las indicaciones de las normas ISO 14644.

- 4.26 La clasificación de la sala limpia forma parte de su calificación y es un método para evaluar el nivel de limpieza del aire en comparación con una especificación de una sala limpia o de un equipo de aire limpio, mediante la medición de la concentración de partículas totales. Las actividades de clasificación deben programarse y realizarse con el fin de evitar cualquier impacto en la calidad del proceso o del producto. Por ejemplo, la clasificación inicial se debe llevar a cabo durante operaciones simuladas y la reclasificación se debe efectuar durante operaciones simuladas o durante la simulación del proceso aséptico ("APS", por sus siglas en inglés).
- 4.27 Para la clasificación de las salas limpias, se debe medir el total de partículas de tamaño igual o superior a 0,5 y 5 μm . Esta medición se debe llevar a cabo, tanto «en reposo» como durante operaciones simuladas, de acuerdo con los límites especificados en la Tabla 1.

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

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

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

^(b) Para el grado D, los límites «en operación» no están predeterminados. El jefe de aseguramiento de la calidad debe establecer los límites «en operación», basándose en una evaluación de riesgos y en los datos de rutina, cuando proceda.

- 4.28 En la Parte 1 de la norma ISO 14644, se pueden encontrar el número mínimo de ubicaciones de muestreo requerido para la clasificación de la sala limpia y la posición de éstas. En el caso del área de procesamiento aséptico y su entorno (las áreas de grado A y de grado B, respectivamente), se deben considerar ubicaciones de muestreo adicionales y se deben evaluar todas las áreas de procesamiento críticas, tales como el punto de llenado y la tolva de alimentación de los cierres de los envases. Las ubicaciones de procesamiento críticas se deben determinar mediante una evaluación documentada de riesgos y el conocimiento del proceso y de las operaciones que se van a llevar a cabo en el área.
- 4.29 La clasificación de las salas limpias se debe realizar en los estados «en reposo» y «en operación».
- Se define el estado «en reposo», como la situación en la que la instalación de todos los servicios está completa, con inclusión de cualquier sistema HVAC en funcionamiento, con los equipos principales de fabricación instalados, según lo especificado, pero sin que estos estén funcionando y sin el personal presente en la sala.
 - Se define el estado «en operación», como la situación en la que la instalación de la sala limpia está completa, el sistema HVAC está en pleno funcionamiento, los equipos están instalados y funcionando en el modo operativo definido por el jefe de aseguramiento de la calidad y con el número máximo de personas presentes, realizando o simulando el trabajo operativo de rutina.
 - Los límites de partículas totales proporcionados en la Tabla 1 anterior para el estado de «en reposo» se deben alcanzar después de un periodo de «limpieza», tras la finalización de las operaciones y de las actividades de despeje/limpieza de la línea. El periodo de «limpieza» (con un valor orientativo de menos de 20 minutos) debe determinarse durante la calificación de las salas, documentarse y cumplirse en los procedimientos para reestablecer un estado de limpieza calificado, si éste se interrumpe durante la operación.
- 4.30 La velocidad del aire suministrado mediante los sistemas de flujo de aire unidireccional se debe justificar claramente en el protocolo de calificación, con inclusión de la ubicación para la medición de la velocidad del aire. La velocidad del aire debe establecerse, medirse y mantenerse, de modo que se garantice que un movimiento del aire unidireccional apropiado proporcione protección del producto y de los componentes abiertos en la posición de trabajo (por ejemplo, cuando tienen lugar las operaciones de alto riesgo y cuando el producto y/o los componentes están expuestos). Los sistemas de flujo de aire unidireccional deben proporcionar una velocidad del aire homogénea en un intervalo de $0,36 - 0,54 \text{ m/s}$ en la posición de trabajo, salvo que se justifique científicamente lo contrario en la CCS. Los estudios de visualización del flujo del aire deben correlacionarse con la medición de la velocidad del aire.



- 4.31 El nivel de contaminación microbiana de las salas limpias se debe determinar como parte de la calificación de la sala limpia. El número de ubicaciones de muestreo debe basarse en una evaluación documentada de riesgos y en los resultados obtenidos en la clasificación de la sala, en los estudios de visualización del aire y en el conocimiento del proceso y de las operaciones que se vayan a realizar en el área. Los límites máximos de contaminación microbiana permitidos durante la calificación, para cada grado, se recogen en la Tabla 2. La calificación debe incluir, tanto el estado «en reposo» como el estado «en operación».

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

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

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

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

Nota 2: Los límites se aplican utilizando como unidad de medida las "Unidades Formadoras de Colonias o "UFC" a lo largo de toda esta norma. Si se usan tecnologías diferentes o nuevas, que presenten resultados de una manera distinta a la de las UFC, el jefe de aseguramiento de la calidad debe justificar científicamente los límites aplicados y, siempre que sea posible, correlacionarlos con las UFC.

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

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

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

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

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

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

Se debe también llevar a cabo una recalificación apropiada que consista en, al menos, los ensayos indicados anteriormente, una vez que han sido completadas las acciones correctivas implementadas para rectificar un estado de no cumplimiento de los equipos o las instalaciones, o después de cambios en los equipos, instalaciones o procesos, según corresponda. La importancia de un cambio, que implique una recalificación, se debe determinar a través de una evaluación de la relevancia e impacto de éste. Entre los ejemplos de cambios que se deben considerar, se incluyen los siguientes:

- i. Interrupción del movimiento de aire que afecte al funcionamiento de la instalación.



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

Desinfección

- 4.33 La desinfección de las salas limpias es particularmente importante. Se deben limpiar y desinfectar a fondo, de acuerdo con un programa escrito. Para que la desinfección sea efectiva, se debe llevar a cabo, previamente, una limpieza para eliminar la contaminación de las superficies. Los programas de limpieza deben eliminar eficazmente los residuos de desinfectantes. Se debe emplear más de un tipo de agente desinfectante para asegurar que, cuando posean diferentes mecanismos de acción, su uso combinado sea efectivo frente a bacterias y hongos. La desinfección debe incluir, además, el uso periódico de un agente esporicida. Se debe realizar regularmente un monitoreo, con el fin de evaluar la efectividad del programa de desinfección y para detectar cambios en los tipos de flora microbiana (por ejemplo, organismos resistentes al régimen de desinfección en uso en ese momento).
- 4.34 Se debe validar el proceso de desinfección. Los estudios de validación deben demostrar la idoneidad y la efectividad de los desinfectantes en la forma específica en la cual se utilizan y, sobre el tipo de material de cada superficie, o de material representativo, si éste está justificado, y deben respaldar los periodos de vigencia de las soluciones preparadas.
- 4.35 Los desinfectantes y los detergentes utilizados en las áreas de grado A y de grado B deben ser estériles antes de su uso. También puede exigirse que los desinfectantes usados en los grados C y D sean estériles, cuando así se determine en la CCS. Cuando los desinfectantes y los detergentes sean diluidos/preparados por parte del fabricante del producto estéril, esto se debe efectuar de manera que se evite la contaminación y estos se deben controlar en cuanto a la contaminación microbiana. Las diluciones se deben conservar en recipientes que hayan sido limpiados previamente (y esterilizados, cuando proceda) y sólo se deben almacenar durante el periodo definido. Si los desinfectantes y los detergentes se suministran «listos para su uso», en ese caso, se pueden aceptar los resultados de los certificados de análisis o de conformidad, lo que estará sujeto a la calificación satisfactoria del proveedor respectivo.
- 4.36 Cuando se utilice una fumigación o una desinfección por vapor (por ejemplo, con peróxido de hidrógeno en fase de vapor) de las salas limpias y de las superficies asociadas, se debe evaluar y validar la eficacia de cualquier agente de fumigación y del sistema de dispersión.

5. Equipos

- 5.1 Debe estar disponible una descripción detallada, por escrito, del diseño de los equipos (incluidos los diagramas de proceso y de instrumentación, cuando proceda). Ésta debe formar parte de la documentación de la calificación inicial y debe mantenerse actualizada.
- 5.2 Se deben definir los requisitos del monitoreo de los equipos en las «especificaciones de los requisitos de usuario» ("URS", por sus siglas en inglés), durante las etapas tempranas de desarrollo, y confirmarse durante la calificación. Los incidentes de alarma de los procesos y de los equipos se deben reconocer, registrar y evaluar a fin de determinar las tendencias y actividades que correspondan. La frecuencia con la cual se evalúan las alarmas se debe basar en su criticidad (con una revisión inmediata de las alarmas críticas).
- 5.3 En la medida de lo posible, los equipos, los accesorios y los servicios se deben diseñar e instalar de manera que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones se puedan llevar a cabo fuera de la sala limpia. Si el mantenimiento tuviese que realizarse dentro de la sala limpia, y no se pudiesen mantener los estándares requeridos de limpieza y/o asepsia, en ese caso, se debe considerar la adopción de precauciones, tales como la restricción del acceso al área de trabajo a personal específico y la generación de protocolos de trabajo y procedimientos de mantenimiento claramente definidos. Se deben considerar también limpieza, desinfección y monitoreo ambiental adicionales. Si se requiere la esterilización de los equipos, ésta se debe llevar a cabo, siempre que sea posible, después del reensamblaje completo del equipo.



- 5.4 El proceso de limpieza se debe validar para poder:
- Eliminar cualquier residuo o resto que pueda afectar negativamente a la efectividad del agente desinfectante utilizado.
 - Minimizar la contaminación química, microbiana y por partículas del producto durante el proceso y antes de la desinfección.
- 5.5 En el caso de los procesos asépticos, se deben esterilizar las partes en contacto directo e indirecto con el producto. Las partes en contacto directo son aquellas por las que pasa el producto, como las agujas o las bombas de llenado. Las partes en contacto indirecto con el producto son partes del equipo que no entran en contacto con el producto, pero que pueden entrar en contacto con otras superficies esterilizadas, cuya esterilidad es crítica para la esterilidad integral del producto (por ejemplo, artículos esterilizados, como las bandejas y conductos de tapones, y componentes esterilizados).
- 5.6 Todos los equipos, tales como los esterilizadores, los sistemas de tratamiento de aire (incluida la filtración de aire) y los sistemas de agua deben estar sujetos a calificación, monitoreo y mantenimiento planificado. Una vez finalizado el mantenimiento, se debe aprobar su regreso al uso.
- 5.7 Cuando se vaya a realizar un mantenimiento no planificado de un equipo crítico para la esterilidad del producto, se debe llevar a cabo y registrar una evaluación del impacto potencial sobre la esterilidad del producto.
- 5.8 Una cinta transportadora no debe pasar a través de una separación entre un área de grado A o B y un área de procesado de un grado de limpieza del aire inferior, a menos que la propia cinta se esterilice continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).
- 5.9 Los contadores de partículas, incluidos los tubos de muestreo, se deben calificar. Se deben tener en cuenta las especificaciones recomendadas por su fabricante, en cuanto al diámetro del tubo y los radios de curvatura. Por lo general, la longitud del tubo no debe ser superior a 1 m, a menos que esté justificado, y se debe minimizar el número de curvaturas. Para la clasificación de área, se deben utilizar contadores de partículas portátiles, con un tubo de toma de muestra de longitud corta. En los sistemas de flujo de aire unidireccional, se deben utilizar cabezales de muestreo isocinéticos. Estos deben orientarse apropiadamente y colocarse lo más cerca posible de la ubicación crítica para garantizar que las muestras sean representativas.

6. Servicios

- 6.1 La naturaleza y el alcance de los controles aplicados a los sistemas de servicios deben ser proporcionales al riesgo para la calidad del producto asociado con el servicio. El impacto se debe determinar mediante una evaluación de riesgos y documentar como parte de la CCS.
- 6.2 En general, los servicios de mayor riesgo son aquellos que:
- Establecen contacto directo con el producto, como por ejemplo, el agua para el lavado y el enjuague, los gases y el vapor para la esterilización.
 - Establecen contacto con materiales que, en última instancia, se convertirán en parte del producto.
 - Establecen contacto con superficies que entran en contacto con el producto.
 - Impactan directamente, de otra manera, en el producto.
- 6.3 Los servicios deben diseñarse, instalarse, calificarse, manejarse, mantenerse y monitorearse de manera que se garantice que el sistema del servicio funcione según lo esperado.
- 6.4 Los resultados de los parámetros críticos y los atributos de calidad críticos de los servicios de alto riesgo deben someterse a un análisis de tendencias periódico para garantizar que las capacidades del sistema sigan siendo apropiadas.
- 6.5 Se deben mantener registros de la instalación del sistema del servicio a lo largo del ciclo de vida del sistema. Dichos registros deben incluir planos y diagramas esquemáticos, listas de los materiales de construcción y especificaciones del sistema actuales. Normalmente, la información importante

incluye atributos, tales como:

- i. Dirección del flujo, pendientes, diámetro y longitud de las tuberías.
- ii. Detalles de los tanques y recipientes.
- iii. Válvulas, filtros, drenajes, puntos de muestreo y de uso.

- 6.6 Las tuberías, los conductos y otros servicios no deben estar presentes en las salas limpias. Si es inevitable, en ese caso, se deben instalar de manera que no se creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar. La instalación debe permitir la limpieza y desinfección de la superficie externa de las tuberías.

Sistemas de agua

- 6.7 Las plantas de tratamiento de agua y los sistemas de su distribución se deben diseñar, construir, instalar, poner en servicio, calificar, monitorear y mantener de manera que se prevenga la contaminación microbiológica y se garantice una fuente segura de agua de la calidad apropiada. Se deben adoptar medidas para minimizar el riesgo de presencia de partículas, contaminación/proliferación microbiana y endotoxinas/pirógenos (por ejemplo, inclinación de las tuberías para aportar un drenaje completo y evitar tramos muertos). Cuando se incluyan filtros en el sistema, se debe prestar especial atención a su monitoreo y mantenimiento. El agua producida debe cumplir con alguna de las monografías vigentes contenidas en alguna de las Farmacopeas oficialmente reconocidas.
- 6.8 Los sistemas de agua se deben calificar y validar para mantener los niveles apropiados de control físico, químico y microbiológico, teniendo en cuenta el efecto de la variación estacional.
- 6.9 En los sistemas de distribución de agua, el flujo de agua debe permanecer turbulento a lo largo de las tuberías para minimizar el riesgo de adherencia microbiana, y formación de biopelículas o "biofilm". El caudal se debe establecer durante la calificación y se debe controlar de forma rutinaria.
- 6.10 El agua para inyectables ("WFI", por sus siglas en inglés) se debe producir a partir de agua que cumpla las especificaciones que hayan sido definidas durante el proceso de calificación, y se debe almacenar y distribuir de tal manera que se minimice el riesgo de crecimiento microbiano (por ejemplo, mediante una circulación constante a una temperatura superior a 70 °C). El agua para inyectables debe ser producida por destilación o mediante un proceso de purificación que sea equivalente a la destilación. Esto puede incluir una ósmosis inversa en conjunto con otras técnicas apropiadas como la electrodesionización (EDI), la ultrafiltración o la nanofiltración.
- 6.11 Cuando los tanques de almacenamiento de WFI estén equipados con filtros hidrofóbicos de venteo de retención bacteriana, los filtros no deben ser una fuente de contaminación y la integridad del filtro se debe ensayar antes de su instalación y después de su uso. Se deben establecer controles para evitar la formación de condensación en el filtro (por ejemplo, por calentamiento).
- 6.12 Para minimizar el riesgo de formación de biopelículas, la esterilización, desinfección o regeneración de los sistemas de agua se debe llevar a cabo de acuerdo con un programa predeterminado y como una acción correctiva tras resultados fuera de límite o de especificación. La desinfección de un sistema de agua con productos químicos debe ir seguida de un procedimiento de enjuague/lavado validado. El agua se debe analizar después de una desinfección/regeneración. Los resultados de los ensayos químicos se deben aprobar antes de que el sistema de agua se vuelva a utilizar y se debe verificar que los resultados microbiológicos/de endotoxinas se encuentren dentro de las especificaciones y aprobados, antes de que los lotes fabricados utilizando agua del sistema se consideren para su certificación/liberación.
- 6.13 Se debe realizar un monitoreo químico y microbiológico, en funcionamiento y periódico, de los sistemas de agua para garantizar que el agua continúe cumpliendo con los requisitos descritos en la Farmacopea que se trate. Los niveles de alerta se deben basar en los datos de la calificación inicial y, posteriormente, se deben reevaluar periódicamente a partir de los datos obtenidos durante las recalificaciones posteriores, el monitoreo rutinario y las investigaciones. Se debe llevar a cabo la revisión de los datos del monitoreo en curso para identificar cualquier tendencia adversa en el funcionamiento del sistema. Los programas de muestreo deben reflejar los requisitos de la CCS y

deben incluir todos los drenajes y puntos de uso, en un intervalo de tiempo especificado, para garantizar que se obtengan muestras de agua representativas para su análisis de forma periódica. Los planes de muestreo se deben basar en los datos de calificación, deben tener en cuenta los puntos de muestreo considerados los posibles peores casos y deben garantizar que, cada día, se incluya, al menos, una muestra de cada punto del agua que se utiliza en los procesos de fabricación.

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

Con todo, en lo no previsto en esta sección, deberán cumplirse los requerimientos del anexo de agua para uso farmacéutico de las Buenas Prácticas de Manufactura aprobadas (Norma Técnica N° 127).

Vapor utilizado como agente esterilizante directo

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

Sistemas de gases y vacío

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



- 6.20 En el caso de que el reflujo de los sistemas de vacío o de presión presente un riesgo potencial para el producto, deben existir mecanismos para evitar el reflujo cuando el sistema de vacío o de presión, esté apagado.

Sistemas de calefacción y refrigeración e hidráulicos

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

7. Personal

- 7.1 El fabricante debe asegurarse de que dispone de personal suficiente y apropiado, debidamente calificado, entrenado y con experiencia en la fabricación y control de productos estériles, y en cualquiera de las tecnologías de fabricación específicas utilizadas en las operaciones de fabricación de su planta de producción, para garantizar el cumplimiento de las BPM aplicables a la fabricación y manipulación de productos estériles, dispuestas en esta normativa.
- 7.2 En las salas limpias, solamente debe estar presente el número mínimo de personal requerido. El número máximo de operarios permitido en las salas limpias se debe determinar, documentar y considerar durante actividades, tales como la calificación inicial y la Simulación del Proceso Aséptico ("APS" por su sigla en inglés), con el objeto de que no se comprometa la garantía de la esterilidad.
- 7.3 Todo el personal, incluido el que realiza la limpieza, el mantenimiento, el monitoreo, y el que accede a las salas limpias, debe recibir un entrenamiento periódico y poseer calificación en el proceso de vestimenta, y ser evaluado en disciplinas que sean pertinentes para la correcta fabricación de productos estériles. Este entrenamiento debe incluir los elementos básicos de microbiología e higiene, con un enfoque específico en las prácticas de las salas limpias, el control de la contaminación, las técnicas asépticas y la protección de los productos estériles (para aquellos operarios que entren en las salas limpias de grado B y/o intervengan dentro del grado A), y las potenciales implicaciones de seguridad para el paciente, si el producto no es estéril. El nivel de entrenamiento se debe basar en la criticidad de la función y del área en la cual esté trabajando el personal.
- 7.4 El personal que acceda a las áreas de grados A y B debe recibir entrenamiento relativo al uso de la vestimenta aséptica y a los comportamientos asépticos. El cumplimiento de los procedimientos sobre el uso de la vestimenta aséptica se debe confirmar mediante una evaluación y al menos anualmente una reevaluación periódica y debe incluir, tanto una evaluación visual como microbiológica (utilizando lugares de monitoreo, tales como los dedos de los guantes, los antebrazos, el pecho y la capucha [mascarilla/frente]. Consultar el punto 9.30, en lo que respecta a los límites previstos). El acceso no supervisado a las áreas de grado A y de grado de B, donde se efectúen o donde se vayan a llevar a cabo operaciones asépticas, debe estar restringido a personal debidamente calificado, que haya aprobado la evaluación y calificación sobre el uso de la vestimenta y haya participado en una APS satisfactoria.
- 7.5 El personal no calificado no debe entrar a las salas limpias de grado B o grado A, en funcionamiento. Si es necesario, en casos excepcionales, los fabricantes deben establecer procedimientos escritos que describan el proceso mediante el cual el personal no calificado se incorpora a las áreas de grado B y de grado A. Una persona autorizada por parte jefe de aseguramiento de la Calidad debe supervisar al personal no calificado durante sus actividades y debe evaluar el impacto de estas actividades en la limpieza del área. El acceso de estas personas se debe evaluar y registrar de acuerdo con el PQS.
- 7.6 Deben existir procedimientos de evaluación periódica de la calificación del personal que trabaja en las salas limpias y también para permitir el ingreso de personal no calificado a éstas y sin supervisión. Los procedimientos deben incluir una evaluación en funciones, la identificación de una tendencia



adversa en el programa de monitoreo de personal o la revisión después de haber estado implicado en una APS fallida. Una vez que el personal evaluado no ha demostrado mantener su calificación, éste deberá completar una repetición del respectivo entrenamiento y una recalificación, antes de permitir que el operario que se trate intervenga de nuevo en las prácticas asépticas. En el caso de los operarios que entren en las salas limpias de grado B o que realicen intervenciones dentro áreas/zonas grado A, esta recalificación debe incluir la evaluación de su participación en una simulación de llenado aséptico o "APS" satisfactoria.

- 7.7 Es esencial garantizar altos niveles de higiene y limpieza personal para prevenir la emisión excesiva de partículas o un mayor riesgo de introducción de contaminación microbiana. Se debe instruir al personal involucrado en la fabricación de productos estériles para que informe de cualquier afección de su salud o dolencia específicas, que puedan causar la emisión excesiva o de tipos anormales de contaminantes, y que, por consiguiente, le impidan el acceso a la sala limpia. Las condiciones de salud y las acciones que se deben tomar con respecto al personal que pueda estar introduciendo un peligro microbiano indebido, deben ser determinadas por la persona competente designada a tal efecto y descritas en los procedimientos.
- 7.8 El personal que haya estado involucrado en el procesamiento de materiales de tejidos humanos o animales o de cultivos de microorganismos, distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, o en otras actividades que puedan tener un impacto negativo en la calidad (por ejemplo, contaminación microbiana), no debe entrar en las áreas limpias, a menos que se hayan seguido procedimientos de descontaminación y de entrada claramente definidos y efectivos.
- 7.9 En las áreas limpias, no se deben permitir los relojes de pulsera, el maquillaje, talco, las joyas, otros objetos personales como teléfonos móviles y cualquier otro artículo no esencial. Los dispositivos electrónicos usados en las salas limpias, que sean suministrados por el fabricante sólo para su uso en las salas limpias pueden aceptarse, solo si están adecuadamente diseñados para permitir su limpieza y desinfección de manera proporcional al grado de la sala en la cual se usan. El uso y desinfección de dichos equipos debe incluirse en la CCS.
- 7.10 El cambio de vestimenta y el lavado de manos para ingresar a la sala limpia deben seguir un procedimiento escrito diseñado de manera que se minimice la contaminación de la vestimenta de la sala limpia y/o la transferencia de contaminantes a las áreas limpias.
- 7.11 La vestimenta y su calidad deben ser apropiadas para el proceso y el grado de clasificación del área de trabajo. Ésta se debe llevar puesta, de tal manera, que se proteja al producto de la contaminación. Cuando el tipo de vestimenta elegida deba proporcionar una protección al operario frente al producto, ésta no debe comprometer la protección del producto contra la contaminación. Se deben verificar visualmente la limpieza y la integridad de las prendas inmediatamente antes y después del cambio de vestimenta, así como comprobar su integridad también a la salida. En el caso de las prendas y los protectores oculares esterilizados, se debe prestar especial atención a asegurar que han sido sometidos al proceso de esterilización, que se encuentran dentro de su tiempo de espera especificado (vigencia de la esterilización) y que, antes de su uso, el embalaje se inspeccione visualmente para garantizar que está íntegro. Se deben reemplazar las prendas reutilizables (incluidos los protectores oculares), si se advierte que se encuentran dañados, o con una frecuencia establecida, que se determine durante los estudios de calificación. En la calificación de las prendas, se debe considerar cualquier requisito de control que resulte necesario, incluido el posible deterioro de las prendas que no pueda ser identificado mediante, únicamente, una inspección visual.
- 7.12 Se debe elegir ropa que limite la emisión de partículas debido al movimiento de los operarios.
- 7.13 A continuación, se proporciona la descripción de la vestimenta distintiva requerida en cada grado de limpieza:
 - i. Grado B (incluido el acceso/intervenciones dentro del grado A): Se deben llevar puestas prendas apropiadas, que estén dedicadas para su uso debajo de un traje esterilizado, antes de iniciar el proceso de colocación de la vestimenta (véase el punto 7.14). Se debe utilizar guantes de goma o de plástico, sin polvos, debidamente esterilizados, mientras se esté procediendo a la colocación de las prendas esterilizadas. El tocado estéril debe cubrir todo el cabello (incluido

- el vello facial) y, cuando esté separado del resto de la vestimenta, se debe introducir por dentro del cuello del traje estéril. Se debe utilizar una mascarilla estéril y protectores oculares estériles (por ejemplo, gafas) para cubrir y tapar toda la piel de la cara y evitar la emisión de gotitas y partículas. Se debe utilizar calzado esterilizado apropiado (por ejemplo, cubrebotas). Las bastas del pantalón se deben introducir en el calzado. Las mangas de las prendas se deben introducir dentro de un segundo par de guantes estériles que se deben llevar puestos sobre el par que se utiliza durante la colocación de la vestimenta. La ropa protectora debe minimizar la emisión de fibras o partículas y retener las partículas desprendidas por el cuerpo. La emisión de partículas y la eficiencia de las prendas en la retención de las partículas se deben evaluar durante la calificación de las prendas. Las prendas se deben empaquetar y doblar, de tal manera que los operarios puedan ponerse la vestimenta sin rozar la superficie exterior de la prenda y evitando que la prenda toque el suelo.
- ii. Grado C: El pelo, la barba y el bigote deben estar cubiertos. Se debe utilizar un traje, de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, y calzado o cubrezapatos desinfectados apropiadamente. Se debe reducir al mínimo la emisión de fibras y partículas de esta vestimenta.
 - iii. Grado D: El pelo, la barba y el bigote deben estar cubiertos. Se debe utilizar un traje de protección general y calzado o cubrezapatos desinfectados apropiadamente. Se deben tomar medidas adecuadas para evitar cualquier entrada de contaminantes desde el exterior del área limpia.
 - iv. Puede ser requerido el uso de vestimenta adicional, incluidos guantes y mascarilla, en las áreas de grados C y D, cuando se realicen actividades que se considere que constituyen un riesgo de contaminación, según lo definido en la CCS.

Cuando sea necesaria proteger a los operarios de determinados materiales (por ejemplo, productos patógenos, altamente tóxicos o radiactivos, o materiales que contengan virus o bacterias vivos), deberán aplicarse medidas adicionales de protección y vestuario, conforme a las normas específicas vigentes sobre la materia.

- 7.14 El cambio de la vestimenta de sala limpia se debe realizar en vestuarios de un grado de limpieza apropiado para garantizar que se mantenga la limpieza de la vestimenta. La ropa procedente del exterior (distinta de la ropa interior personal), incluidos los calcetines, no se debe introducir en los vestuarios que conduzcan directamente a las áreas de grados B y C. Antes de entrar a los vestuarios de acceso a los grados B y C, se deben llevar puestos trajes de una o dos piezas destinados a su uso en la instalación, que cubran la longitud total de los brazos y las piernas, y calcetines propios de la instalación que cubran los pies. Los trajes y calcetines propios de la instalación no deben presentar un riesgo de contaminación del área del vestuario o de los procesos de cambio de vestimenta.
- 7.15 Cualquier operario que ingrese a las áreas de grados B o A, se debe vestir, en cada entrada, con prendas de protección limpias y esterilizadas (incluidos los protectores oculares y las mascarillas) de una talla apropiada. El periodo máximo durante el cual se puede utilizar cada prenda esterilizada, antes de su sustitución durante un turno, se debe definir como parte de la calificación de las prendas.
- 7.16 Los guantes se deben desinfectar regularmente durante las operaciones. Las prendas y los guantes se deben cambiar inmediatamente, si se encuentran dañados y presentan un riesgo de contaminación del producto.
- 7.17 La ropa reutilizable de las áreas limpias se debe lavar en una instalación de lavandería adecuadamente segregada de las operaciones de producción, utilizando un proceso calificado que garantice que la ropa no se dañe y/o no se contamine con fibras o partículas durante el proceso de lavado repetido. Las instalaciones de lavandería utilizadas no deben introducir un riesgo de contaminación o contaminación cruzada. La manipulación y uso inapropiado de la ropa puede dañar las fibras y aumentar el riesgo de emisión de partículas. Después del lavado y antes de su empaquetado, las prendas se deben inspeccionar visualmente para detectar posibles daños y verificar visualmente su estado de limpieza. Los procesos de gestión de las prendas se deben evaluar y determinar como parte del programa de calificación de las mismas y deben incluir un número máximo de ciclos de lavado y esterilización. Se deben mantener registros de estas actividades.

- 7.18 En las áreas limpias, se deben reducir al mínimo las actividades que no sean críticas para los procesos de producción, especialmente cuando estén en curso operaciones asépticas. El movimiento del personal debe ser lento, controlado y metódico para evitar la emisión excesiva de partículas y organismos debido a una actividad demasiado vigorosa. Los operarios que realicen operaciones asépticas deben respetar las técnicas asépticas, en todo momento, para evitar cambios de las corrientes de aire que puedan introducir aire de una menor calidad dentro de la zona crítica. Se debe restringir el movimiento en la proximidad de la zona crítica y se debe evitar la obstrucción de la trayectoria del flujo de aire unidireccional (primer aire [*first air*]). Se debe contemplar una revisión de los estudios de visualización del flujo de aire como parte del programa de entrenamiento.

8. Producción y tecnologías específicas

Productos sometidos a esterilización terminal

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

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

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

Preparación y procesamiento asépticos

- 8.7 El proceso aséptico se debe definir claramente. Los riesgos asociados con el proceso aséptico, y cualquier requisito relacionado, se deben identificar, evaluar y controlar apropiadamente. En la CCS de la planta de producción se deben definir claramente los criterios de aceptación de estos

controles, los requisitos del monitoreo y la revisión de su efectividad. Se deben describir e implementar los métodos y los procedimientos para controlar estos riesgos. Se deben documentar, formalmente, los riesgos residuales aceptados.

- 8.8 Se deben tomar precauciones para minimizar la contaminación microbiana, de endotoxinas/pirógenos y de partículas, según la CCS de la planta de producción, durante la preparación del ambiente aséptico, durante todas las etapas de procesado (incluidas las etapas anteriores y posteriores a la esterilización del producto a granel), y hasta que el producto esté sellado en su envase final. En las salas limpias, se debe reducir al mínimo la presencia de materiales susceptibles de generar partículas y fibras.
- 8.9 Se debe considerar, siempre que sea posible, el uso de equipos como RABS, aisladores u otros sistemas, con el fin de reducir la necesidad de intervenciones críticas dentro del área grado A y de minimizar el riesgo de contaminación. Se pueden considerar también la robótica y la automatización de procesos para eliminar las intervenciones humanas directas críticas (por ejemplo, túnel de calor seco, carga automática del liofilizador, esterilización *in situ*).
- 8.10 En la tabla 4, se proporcionan ejemplos de las operaciones que se deben llevar a cabo en los diferentes grados ambientales.

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

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

- 8.11 En el caso de los productos estériles, en los que la formulación final no se pueda filtrar, se debe considerar lo siguiente:
- i. Todos los equipos en contacto con el producto y con los componentes se deben esterilizar antes de su uso.
 - ii. Todas las materias primas o los productos intermedios se deben esterilizar y adicionar asépticamente.
 - iii. Se deben esterilizar las soluciones de granel o los productos intermedios.

- 8.12 El retiro del envoltorio, el montaje y la preparación de los equipos, los componentes y los artículos auxiliares esterilizados, con contacto directo o indirecto con el producto, se deben tratar como un proceso aséptico y se deben realizar en grado A, con un entorno de grado B. La configuración de la línea de llenado y el llenado del producto estéril deben tratarse como un proceso aséptico y efectuarse en grado A, con un entorno de grado B. Cuando se utilice un aislador, el entorno debe estar de acuerdo con lo dispuesto en el punto 4.20.
- 8.13 La preparación y el llenado de productos estériles, tales como pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones se deben realizar en grado A, con un entorno de grado B, cuando el producto y los componentes estén expuestos al ambiente, y el producto no se filtre posteriormente (a través de un filtro de grado esterilizante) ni se someta a una esterilización terminal. Cuando se utilice un aislador o un RABS, el entorno debe estar de acuerdo con lo dispuesto en el punto 4.20.
- 8.14 Las conexiones asépticas se deben realizar en grado A, con un entorno de grado B, a menos que, posteriormente, se esterilicen *in situ* o se lleven a cabo con dispositivos de conexión intrínsecamente estéril, que minimicen cualquier contaminación potencial procedente del entorno inmediato. Los dispositivos de conexión intrínsecamente estéril se deben diseñar de forma que mitiguen el riesgo de contaminación.

Cuando se utilice un aislador, el entorno debe ajustarse a lo dispuesto en el punto 4.20. Se deben evaluar apropiadamente las conexiones asépticas y se debe verificar su eficiencia. Para conocer los requisitos relativos a los dispositivos de conexión intrínsecamente estéril, véanse los puntos 8.129 y 8.130.

- 8.15 Las manipulaciones asépticas (incluidos los dispositivos de conexión no intrínsecamente estéril) se deben minimizar mediante el uso de soluciones de diseño de ingeniería, como serían los equipos preensamblados y esterilizados. Siempre que sea posible, las tuberías y el equipo en contacto con el producto se deben ensamblar previamente y esterilizar *in situ*.
- 8.16 Debe existir una lista autorizada de Intervenciones permitidas y calificadas, tanto inherentes como correctivas, que pueden ocurrir durante la producción (véase el punto 9.34). Se deben diseñar las Intervenciones cuidadosamente para garantizar que se minimiza de manera efectiva el riesgo de contaminación del ambiente, del proceso y del producto. El proceso de diseño de las intervenciones debe incluir la consideración de cualquier impacto en los flujos de aire y en las superficies y productos críticos. Se deben utilizar, siempre que sea posible, soluciones de ingeniería para minimizar la incursión de los operarios durante la intervención. Se debe observar una técnica aséptica en todo momento, incluido el uso apropiado de utensilios estériles para las manipulaciones. Los procedimientos que especifican los tipos de intervenciones inherentes y correctivas, y cómo realizarlas, se deben evaluar, en primer lugar, a través de la gestión de riesgos y la APS, y mantenerse actualizados. Las Intervenciones no calificadas sólo deben realizarse en circunstancias excepcionales, con la debida consideración de los riesgos asociados a la intervención y contando con la autorización del jefe aseguramiento de calidad. Los detalles de la intervención llevada a cabo se deben someter a una evaluación de riesgos, registrar e investigar en profundidad, en el marco del PQS del fabricante. Cualquier intervención no calificada debe ser evaluada minuciosamente por el departamento de aseguramiento de calidad y considerada durante la decisión sobre la liberación del lote.
- 8.17 Las intervenciones y las paradas se deben registrar en la planilla de fabricación del lote. Cada parada o intervención de la línea debe estar suficientemente documentada en las planillas de fabricación de los lotes, con el tiempo asociado, la duración del acontecimiento y los operarios involucrados (consultar el punto 9.34).
- 8.18 La duración de cada aspecto de la preparación y el procesamiento asépticos debe reducirse al mínimo y limitarse a un tiempo máximo definido y validado, que incluya:
- El tiempo de espera entre la limpieza, el secado y la esterilización de los equipos, componentes y envases.
 - El tiempo de espera de los equipos, componentes y envases esterilizados, antes de su uso y durante el llenado/ensamblaje.

- iii. El tiempo de espera de un ambiente limpio y desinfectado, como el del RABS o el del aislador antes de su uso.
 - iv. El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de un producto y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención de microorganismos (si procede), hasta el final del proceso de llenado aséptico. Debe existir un tiempo máximo permitido para cada producto que tenga en cuenta su composición y el método de almacenamiento establecido.
 - v. El tiempo de espera del producto esterilizado antes del llenado.
 - vi. El tiempo de procesamiento aséptico.
 - vii. El tiempo de llenado.
- 8.19 Las operaciones asépticas (incluida la "APS") se deben observar periódicamente por parte de personal con experiencia específica en el procesamiento aséptico para verificar el correcto desempeño de las operaciones, incluido el comportamiento del operario en la sala limpia, y abordar las prácticas inapropiadas, si éstas se detectan. Se deben mantener registros de estas actividades.

Envasado primario de productos estériles

- 8.20 Los envases primarios abiertos se deben mantener en condiciones de grado A, con un entorno apropiado para cada una de las tecnologías descritas en el punto 4.20. Para el caso de los viales o de las jeringas precargadas parcialmente taponados, véase el punto 8.126.
- 8.21 Los envases finales se deben cerrar mediante métodos debidamente validados.
- 8.22 Cuando los envases finales se sellan o cierran por fusión, por ejemplo, envases formados por soplado-llenado-sellado ("BFS", por sus siglas en inglés), envases formados por formado-llenado-sellado ("FFS", por sus siglas en inglés), bolsas parenterales de pequeño y gran volumen ("SVP" y "LVP", por sus siglas en inglés, respectivamente), ampollas de vidrio o plástico, los parámetros y variables críticos, que afectan a la integridad del sellado, se deben evaluar, determinar, y controlar y monitorear eficazmente durante las operaciones. Las ampollas de vidrio, las unidades de BFS y los envases de pequeño volumen (≤ 100 mL), cerrados por fusión, se deben someter a una prueba de integridad del 100 % de las unidades utilizando métodos validados. En el caso de los envases de gran volumen (> 100 mL) cerrados por fusión, se puede aceptar un muestreo reducido cuando esté científicamente justificado y se base en datos que demuestren la consistencia del proceso existente, y un nivel de control del proceso elevado. Cabe señalar que la inspección visual no se considera un método aceptable de la prueba de integridad.
- 8.23 Se deben tomar muestras de los productos que utilicen sistemas distintos al de fusión y se debe comprobar su integridad utilizando métodos validados. La frecuencia de las pruebas debe basarse en el conocimiento y la experiencia en los sistemas de envase y cierre que se utilicen. Se debe aplicar un plan de muestreo científicamente justificado. El tamaño de la muestra se debe basar en información, tal como la gestión de proveedores, las especificaciones de los componentes de envasado y el conocimiento del proceso.
- 8.24 Los envases sellados al vacío se deben someter a pruebas que permitan comprobar el mantenimiento del vacío después de un período apropiado previamente determinado, antes de la liberación y durante su período de validez.
- 8.25 La validación de la integridad del sellado o cierre del envase debe tener en cuenta cualquier requisito de transporte o distribución que pueda afectar negativamente a la integridad del envase (por ejemplo, por descompresión o temperaturas extremas).
- 8.26 Cuando el equipo utilizado para sellar las cápsulas de los viales (casquetes) pueda generar grandes cantidades de partículas no viables, se deben adoptar medidas para prevenir la contaminación por partículas, como la colocación del equipo en una estación separada físicamente y dotada de una extracción de aire adecuada.
- 8.27 El sellado de casquetes, o crimpado, de viales de productos llenados asépticamente se puede llevar a cabo como un proceso aséptico utilizando cápsulas (casquetes) esterilizadas o como un proceso limpio fuera del área de procesamiento aséptico. Cuando se adopte este último enfoque, los viales

se deben proteger mediante condiciones de grado A hasta el punto en el que se abandone el área de procesamiento aséptico y, posteriormente, los viales taponados se deben proteger con un suministro de aire de grado A hasta que se haya sellado la cápsula. El entorno que proporciona una protección al suministro de aire de grado A debe cumplir, al menos, con los requisitos de grado D. Cuando el crimpado sea un proceso manual, éste se debe realizar en condiciones de grado A, ya sea en un aislador diseñado apropiadamente o en grado A con un entorno de grado B.

- 8.28 Cuando el crimpado de los productos estériles llenados asepticamente se lleve a cabo como un proceso limpio, con una protección proporcionada por un suministro de aire de grado A, antes del crimpado, se deben rechazar los viales sin tapones o con tapones desplazados. Deben existir métodos automatizados, y debidamente calificados, para la detección de la altura del tapón.
- 8.29 Cuando, en la estación de crimpado, se requiera una intervención humana, se deben utilizar medidas tecnológicas y organizativas apropiadas para evitar el contacto directo con los viales y para minimizar la contaminación. Los RABS y los aisladores pueden ser beneficiosos para garantizar las condiciones requeridas.
- 8.30 Todos los envases llenos de productos parenterales se deben inspeccionar individualmente para detectar una contaminación por materia extraña u otros defectos. La clasificación y la criticidad de los defectos debe determinarse durante la calificación y basarse en el riesgo y en el conocimiento histórico del proceso. Los factores que deben considerarse incluyen, entre otros, el impacto potencial del defecto en el paciente y en la vía de administración. Se deben categorizar los diferentes tipos de defectos y se debe analizar el rendimiento del lote. Se deben investigar los lotes con niveles inusuales de defectos, en comparación con los números de defectos rutinarios del proceso (basados en datos de rutina y de tendencias). Se debe generar y mantener una biblioteca de defectos que comprenda todas las clases de defectos conocidas. Se debe utilizar la biblioteca de defectos para la formación del personal de producción y de garantía de calidad. No se deben identificar defectos críticos durante ningún muestreo e inspección posteriores de los envases que se consideren aceptables. Cualquier defecto crítico, identificado posteriormente, debe desencadenar una investigación, ya que indica un posible fallo del proceso de inspección original.
- 8.31 Cuando la inspección se realice manualmente, ésta se debe llevar a cabo en condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. La velocidad de la inspección se debe controlar y calificar apropiadamente. Los operarios que realicen la inspección deben someterse al menos una vez al año, a una calificación de la inspección visual (utilizando lentes correctoras, en el caso de usarlas normalmente). La calificación se debe realizar utilizando muestras apropiadas procedentes de la biblioteca de defectos del fabricante y teniendo en cuenta los escenarios que constituyen los peores casos (por ejemplo, el tiempo de inspección, la velocidad de la línea donde el producto se transfiere hasta el operario mediante un sistema transportador, el tamaño del envase o la fatiga) y debe incluir la realización de exámenes de agudeza visual. Se deben minimizar las distracciones de los operarios y estos deben tomar descansos frecuentes, de una duración adecuada, durante la inspección.
- 8.32 Cuando se utilicen métodos automatizados de inspección, se debe validar el proceso para detectar los defectos conocidos (que puedan afectar a la calidad o seguridad del producto), y estos métodos deben ser iguales, o mejores, que los métodos de inspección manual. El rendimiento del equipo debe ponerse a prueba utilizando defectos que sean representativos, antes de la puesta en marcha y a intervalos regulares a lo largo de todo el lote.
- 8.33 Se deben registrar los resultados de la inspección y se deben determinar las tendencias de los tipos y números de defectos. Se deben generar también las tendencias, basadas en principios estadísticos, de los niveles de rechazo para los diversos tipos de defectos. El impacto sobre el producto en el mercado se debe evaluar, como parte de la investigación, cuando se observen unas tendencias adversas.

Esterilización

- 8.34 Siempre que sea posible, de acuerdo a los lineamientos del Apéndice N° 1, el producto terminado se debe someter a una esterilización terminal, utilizando un proceso de esterilización validado efectivamente y controlado, debido a que esto proporciona una mayor garantía de esterilidad que

un proceso de filtración estéril y/o procesamiento aséptico validados y controlados. Cuando un producto no se pueda someter a una esterilización terminal, se debe considerar la posibilidad de utilizar un tratamiento térmico terminal con posterioridad al procesamiento aséptico, combinado con un proceso aséptico, para proporcionar una garantía de esterilidad reforzada (el detalle de los procesos y criterios de selección de cada uno de ellos, así como las excepciones, se especifican en el apéndice 1).

- 8.35 La selección, el diseño y la ubicación del equipo y el ciclo/programa utilizado para la esterilización se deben basar en principios y datos científicos, que demuestren la repetibilidad y la confiabilidad del proceso de esterilización. Se deben definir todos los parámetros y, cuando sean críticos, estos se deben controlar, monitorear, evaluar y registrar.
- 8.36 Se deben validar todos los procesos de esterilización. Los estudios de validación deben tener en cuenta la composición del producto, las condiciones de almacenamiento y el tiempo máximo entre el inicio de la preparación de un producto o material que vaya a esterilizarse y su esterilización. Antes de adoptar cualquier proceso de esterilización, se deben validar su idoneidad para el producto y el equipo, y su eficacia para lograr de forma constante las condiciones de esterilización deseadas en todas las partes de cada tipo de carga que vaya a procesarse, en particular, mediante mediciones físicas y, cuando corresponda, mediante indicadores biológicos ("BI" por su sigla en inglés). Para una esterilización efectiva, la totalidad del producto, y de las superficies de los equipos y de los componentes, se deben someter al tratamiento requerido, y el proceso se debe diseñar de modo que se garantice que esto se logra.
- 8.37 Se debe prestar especial atención, cuando el método de esterilización del producto adoptado no esté descrito en las Farmacopeas oficiales o en las normas vigentes, o cuando se utilice para un producto que no sea una solución acuosa simple. Siempre que sea posible, la esterilización por calor es el método de elección.
- 8.38 Se deben establecer patrones de carga validados para todos los procesos de esterilización y los patrones de carga deben estar sujetos a una revalidación periódica. Las cargas máxima y mínima se deben considerar, también, como parte de la estrategia global de validación de la carga.
- 8.39 La validez del proceso de esterilización se debe revisar y verificar a intervalos programados, en función del riesgo. Los ciclos de esterilización por calor se deben revalidar con una frecuencia mínima de al menos una vez al año, en el caso de los patrones de carga que se consideren el peor de los casos posibles. Otros patrones de carga se deben validar con una frecuencia justificada en la CCS.
- 8.40 Se deben establecer y cumplir los parámetros de funcionamiento rutinarios de todos los procesos de esterilización; por ejemplo, parámetros físicos y patrones de carga.
- 8.41 Deben existir mecanismos para detectar un ciclo de esterilización que no se ajuste a los parámetros validados. Se debe investigar cualquier esterilización fallida o que se desvíe del proceso validado (por ejemplo, que tenga fases más largas o más cortas, tales como los ciclos de calentamiento).
- 8.42 Los BI, adecuados y colocados en lugares apropiados, se deben considerar como un método adicional para respaldar la validación del proceso de esterilización. Los BI se deben almacenar y utilizar de acuerdo con las instrucciones de su fabricante. Cuando se utilicen para respaldar una validación y/o para monitorear un proceso de esterilización (por ejemplo, con óxido de etileno), se deben analizar controles positivos en cada ciclo de esterilización. Si se utilizan, se deben adoptar precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a los procesos de fabricación o a otros procesos de ensayo. Los resultados del BI no se deben utilizar de forma aislada para ignorar otros parámetros y elementos del diseño del proceso críticos.
- 8.43 La fiabilidad de los indicadores biológicos es importante. Los proveedores deben estar calificados y las condiciones de transporte y almacenamiento se deben controlar, a fin de que la calidad del indicador biológico no se vea comprometida. Antes de utilizar un nuevo lote/partida de indicador biológico, se debe verificar la población, la pureza y la identidad del organismo indicador del lote/partida. Para otros parámetros críticos, como, por ejemplo, el valor D o el valor Z, se puede

utilizar, normalmente, el certificado del lote proporcionado por el proveedor calificado.

La calificación de proveedores debe ajustarse a los requisitos generales establecidos en la Norma Técnica N°127 de BPM y realizarse de forma periódica para asegurar que los proveedores cumplan con los principios de BPM. En el caso de los indicadores biológicos, que se consideran un insumo esencial para garantizar la confiabilidad y eficacia de los procesos de esterilización de productos y materiales; la calificación de un proveedor debe incluir los requisitos generales dispuestos en la normativa, con las siguientes precisiones:

- Control del proceso de fabricación: se realiza mediante la revisión de las condiciones bajo las cuales se produce y controla el indicador biológico (procedimientos estandarizados y validados, certificados de control de calidad, estudios de estabilidad);
- La verificación de las condiciones de almacenamiento y transporte (condiciones validadas, monitoreo y control de temperatura, trazabilidad, embalajes adecuados, instrucciones de almacenamiento, entre otras);
- La caracterización y trazabilidad completa del indicador biológico, incluyendo: género y especie del microorganismo; número de lote; logaritmo del recuento de esporas viables; tipo de soporte, método de recuperación utilizado; composición del medio de recuperación; tipo de proceso(s) de esterilización y condiciones para las que se ha caracterizado el indicador biológico; instrucciones de uso, incluyendo condiciones de incubación (medio, temperatura), inactivación y eliminación; resistencia (valor D) por lote de indicador biológico terminado frente a los procesos de esterilización especificados a lo largo de la vida útil indicada en la etiqueta; método utilizado para determinar la resistencia (valor D), el valor z (si procede); las condiciones de almacenamiento y la fecha de vencimiento.

- 8.44 Debe existir una manera clara de diferenciar los productos, equipos y componentes que no hayan sido sometidos al proceso de esterilización de aquellos que sí lo hayan sido. Los equipos, como las bandejas utilizadas para transportar productos, otros elementos de los equipos y/o los componentes, deben estar claramente etiquetados (o trazados electrónicamente), con el nombre y el número de lote del producto y una indicación de si se han esterilizado o no. Se pueden utilizar indicadores, tales como cinta de autoclave, o indicadores de irradiación, cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o material de un sub lote, componente, equipo) ha pasado o no a través de un proceso de esterilización. Sin embargo, estos indicadores sólo muestran que ha tenido lugar el proceso de esterilización; no indican la esterilidad del producto ni si se ha logrado el nivel de garantía de esterilidad requerido.
- 8.45 Los registros de la esterilización deben estar disponibles para cada ciclo de esterilización. Cada ciclo debe tener un identificador único. Su conformidad se debe revisar y aprobar como parte del procedimiento de certificación/liberación de lotes.
- 8.46 Los materiales, equipos y componentes se deben esterilizar mediante métodos validados apropiados para el material específico. Se debe proporcionar una protección adecuada después de la esterilización para evitar la recontaminación. Si los artículos esterilizados no se utilizan inmediatamente después de la esterilización, estos se deben almacenar utilizando un embalaje debidamente sellado y se debe establecer un tiempo de espera máximo para su uso (vigencia de la esterilización). Cuando esté justificado, los componentes que hayan sido envueltos con múltiples capas de embalaje estéril no necesitan almacenarse en una sala limpia, si la integridad y la configuración del embalaje estéril permiten que los artículos sean desinfectados fácilmente por los operarios durante su transferencia al grado A (por ejemplo, mediante el uso de múltiples envoltorios estériles que puedan retirarse en cada transferencia de un grado inferior a uno superior). Cuando la protección se logre mediante la contención en embalajes sellados, este proceso de embalaje se debe llevar a cabo antes de la esterilización.
- 8.47 Cuando los materiales, equipos, componentes y artículos auxiliares se esterilicen en embalajes sellados y luego se transfieran a áreas/zonas de grado A, esto debe llevarse a cabo utilizando métodos validados apropiados (por ejemplo, esclusas de aire o box de transferencia), acompañado de la desinfección del exterior del embalaje sellado. También se debe considerar el uso de la tecnología de puertos de transferencia rápida. Se debe demostrar que estos métodos controlan de forma efectiva el riesgo potencial de contaminación de las áreas de grado A y de grado B y, del mismo modo, se debe demostrar que el procedimiento de desinfección es eficaz para reducir

cualquier contaminación del embalaje a niveles que sean aceptables para la entrada del artículo dentro de las áreas de grado A y de grado B.

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

Esterilización por calor

- 8.50 Cada ciclo de esterilización por calor se debe registrar, electrónicamente o en papel, utilizando equipos con la exactitud y la precisión adecuadas. El sistema debe disponer de salvaguardias y/o redundancia en su instrumentación de control y de monitoreo para detectar un ciclo que no se ajuste a los requisitos de los parámetros del ciclo validado y, abortar o dar como fallido este ciclo (por ejemplo, mediante el uso de sondas duplicadas/dobles conectadas a sistemas de control y de monitoreo independientes).
- 8.51 La posición de las sondas de temperatura utilizadas para controlar y/o registrar debe determinarse durante la validación y debe seleccionarse en función del diseño del sistema y con el fin de registrar y representar correctamente las condiciones del ciclo de rutina. Los estudios de validación deben diseñarse de forma que demuestren la idoneidad de las ubicaciones de las sondas de control y de registro del sistema, y deben incluir la verificación del desempeño y de la ubicación de estas sondas mediante el uso de una sonda de monitoreo independiente, situada en la misma posición durante la validación.
- 8.52 Toda la carga debe alcanzar la temperatura requerida antes de que comience la medición del periodo de tiempo de la esterilización. En los ciclos de esterilización controlados mediante el uso de una sonda de referencia dentro de la carga, se debe prestar una especial atención a garantizar, antes del inicio del ciclo, que la temperatura de la sonda de la carga se controle dentro del rango de temperatura definido.
- 8.53 Una vez completada la fase de alta temperatura de un ciclo de esterilización por calor, se deben tomar precauciones frente a la contaminación de una carga esterilizada durante el enfriamiento. Se debe esterilizar cualquier líquido o gas refrigerante que entre en contacto con el producto o el material esterilizado.
- 8.54 En los casos en los que se haya autorizado la liberación paramétrica, se debe aplicar un sistema robusto para la validación a lo largo del ciclo de vida del producto y para el monitoreo de rutina del proceso de fabricación. Este sistema debe revisarse periódicamente.

Esterilización por calor húmedo

- 8.55 La esterilización por calor húmedo se puede lograr utilizando vapor (por contacto directo o indirecto), pero también incluye otros sistemas, como los sistemas de agua sobrecalentada (ciclos de cascada o de inmersión), que podrían utilizarse para los envases que pueden dañarse con otros diseños de los ciclos (por ejemplo, envases de soplado, llenado y sellado, bolsas de plástico).
- 8.56 Los artículos que se van a esterilizar, excepto los productos en envases sellados deben estar secos, y ser empaquetados en un sistema de barrera protectora que permita la eliminación del aire y la



penetración del vapor, y evite la recontaminación después de la esterilización. Todos los artículos de la carga deben estar secos al retirarlos del esterilizador. Como parte de la aceptación del proceso de esterilización, se debe confirmar, mediante una inspección visual, que la carga se encuentra seca.

- 8.57 En el caso de los ciclos de materiales porosos (artículos sólidos), el tiempo, la temperatura y la presión se deben utilizar para monitorear el proceso y se deben registrar. Cada artículo esterilizado se debe inspeccionar al retirarlo del autoclave, en cuanto a daños, integridad del material de empaquetado y humedad. Se debe retirar del área de fabricación cualquier artículo que se considere que no es apto para su finalidad y se debe realizar una investigación respecto de su aparición.
- 8.58 En el caso de los autoclaves capaces de realizar ciclos de esterilización de prevacío, se debe registrar la temperatura en el drenaje de la cámara durante todo el período de esterilización. También se pueden utilizar sondas en la carga, cuando sea apropiado, pero el sistema de control debe permanecer en consonancia con la validación de la carga. En los sistemas de vapor *in situ*, se debe registrar la temperatura, en las ubicaciones apropiadas de drenaje del condensado, durante todo el período de esterilización.
- 8.59 La validación de los ciclos de materiales porosos debe incluir un cálculo del tiempo de equilibrio, el tiempo de exposición, la correlación de presión y temperatura y el rango de temperatura mínima/máxima durante la exposición. La validación de los ciclos de fluidos debe incluir la temperatura, el tiempo y/o el valor F_0 . Los parámetros críticos del procesado deben estar sujetos a límites definidos (incluidas las tolerancias apropiadas) y estos se deben confirmar como parte de los criterios de aceptación de los ciclos de esterilización de la validación y de rutina.
- 8.60 Se deben llevar a cabo las pruebas de fugas en el esterilizador periódicamente (normalmente una vez a la semana), cuando una fase de vacío forme parte del ciclo o el sistema retorne, después de la esterilización, a una presión inferior a la del entorno que rodea al esterilizador.
- 8.61 Se debe garantizar adecuadamente que se produce la eliminación del aire, antes y durante la esterilización, cuando el proceso de esterilización incluya purgas de aire (por ejemplo, cargas de autoclave porosas, cámaras de liofilizadores). En el caso de los autoclaves, esto debe incluir un ciclo de una prueba de eliminación del aire (normalmente realizado a diario) o el uso de un sistema de detección de aire. Las cargas que se vayan a esterilizar se deben diseñar de forma que permitan una eliminación efectiva del aire y deben drenar libremente para evitar la acumulación de condensado.
- 8.62 La deformación y el daño de los envases no rígidos que se esterilizan terminalmente, como los envases producidos por las tecnologías de soplado, llenado y sellado o de formado, llenado y sellado, deben evitarse mediante un diseño y un control de los ciclos apropiados (por ejemplo, estableciendo la presión, las tasas de calentamiento y enfriamiento y los patrones de carga correctos).
- 8.63 Cuando se utilicen sistemas de vapor *in situ* para la esterilización (por ejemplo, para tuberías fijas, recipientes y cámaras de liofilizador), el sistema se debe diseñar y validar adecuadamente para garantizar que todas las partes del sistema se sometan al tratamiento requerido. El sistema se debe monitorear, en lo que respecta a la temperatura, la presión y el tiempo, en ubicaciones apropiadas durante el uso rutinario para garantizar que todas las áreas se esterilicen de manera efectiva y reproducible. Se debe demostrar que estas ubicaciones son representativas y que están correlacionadas con las ubicaciones de calentamiento más lento durante las validaciones inicial y de rutina. Una vez que un sistema haya sido esterilizado por vapor *in situ*, debe permanecer íntegro y, cuando las operaciones lo requieran, debe mantenerse a una presión positiva o, de otro modo, equiparse con un filtro de venteo esterilizante antes de su uso.
- 8.64 En los ciclos de carga de fluidos, en los que se utiliza agua sobrecalentada como el medio de transferencia de calor, el agua calentada debe alcanzar de forma constante todos los puntos de contacto requeridos. Los estudios de la calificación inicial deben incluir un mapeo de la temperatura de la carga completa. Debe haber controles de rutina del equipo para garantizar que las boquillas (donde se introduce el agua) no estén bloqueadas y que los desagües permanezcan libres de residuos.

- 8.65 La validación de la esterilización de las cargas de fluidos en un autoclave de agua sobrecalentada debe incluir un mapeo de la temperatura de toda la carga y los estudios de penetración del calor y reproducibilidad. Todas las partes de la carga deben calentarse de manera uniforme y alcanzar la temperatura deseada durante el tiempo especificado. Las sondas de monitoreo de temperatura en rutina deben estar correlacionadas con las posiciones consideradas como los peores casos, que se han identificado durante el proceso de calificación.

Esterilización por calor seco

- 8.66 En la esterilización por calor seco se utilizan altas temperaturas de aire o gas para esterilizar un producto o artículo. La esterilización por calor seco es particularmente útil en la eliminación térmica de contaminantes resistentes al calor difíciles de eliminar, como endotoxinas/pirógenos, y se utiliza a menudo en la preparación de componentes para el llenado aséptico. La combinación de tiempo y temperatura a la que están expuestos el producto, los componentes o los equipos debe producir un nivel adecuado y reproducible de letalidad y/o inactivación/eliminación de endotoxinas/pirógenos, cuando se opera de forma rutinaria dentro de los límites establecidos. El proceso se puede efectuar en un horno o en un proceso de túnel continuo, por ejemplo, para la esterilización y despirogenización de envases de vidrio.
- 8.67 Los túneles de esterilización/despirogenización por calor seco se deben configurar de modo que garanticen que el flujo de aire proteja la integridad y el rendimiento de la zona de esterilización de grado A, mediante el mantenimiento de diferenciales de presión y un flujo de aire apropiados a través del túnel. Se deben evaluar los perfiles de las diferencias de presión del aire. Se debe evaluar el impacto de cualquier cambio en el flujo de aire para garantizar que se mantenga el perfil de calentamiento. Todo el aire suministrado al túnel debe pasar, al menos, a través de un filtro HEPA y se deben realizar ensayos periódicos (al menos dos veces al año) para demostrar la integridad del filtro de aire. Cualquier parte del túnel que entre en contacto con los componentes esterilizados se debe esterilizar o desinfectar apropiadamente. Entre los parámetros críticos del proceso que se deben considerar durante la validación y/o el procesamiento de rutina se deben incluir los siguientes:
- i. La velocidad de la cinta o el tiempo de permanencia dentro de la zona de esterilización.
 - ii. La temperatura – las temperaturas mínimas y máximas.
 - iii. La penetración de calor del material/artículo.
 - iv. La distribución y uniformidad del calor.
 - v. Los flujos de aire, determinados por perfiles de diferencia de presión del aire, que estén correlacionados con los estudios de distribución y penetración de calor.
- 8.68 Cuando se utiliza un proceso térmico como parte del proceso de despirogenización de cualquier componente o equipo/material en contacto con el producto, se deben realizar estudios de validación para demostrar que el proceso proporciona un valor de F_h adecuado y da como resultado una reducción, como mínimo, de $3 \log_{10}$ en la concentración de endotoxinas. Cuando esto se logra, no existe ningún requisito adicional de demostrar la esterilización en estos casos.
- 8.69 Durante la validación se deben utilizar envases inoculados con endotoxinas y estos se deben manejar cuidadosamente, realizando una conciliación completa. Los envases deben ser representativos de los materiales procesados normalmente (en lo que respecta a la composición de los materiales de acondicionamiento, la porosidad, las dimensiones y el volumen nominal). Se debe demostrar, también, la cuantificación y la eficiencia de la recuperación de endotoxinas.
- 8.70 Los hornos de calor seco se emplean normalmente para esterilizar o despirogenizar componentes de acondicionamiento primario, materiales de partida o principios activos, pero se pueden utilizar para otros procesos. Se deben mantener a una presión positiva, en relación con las áreas limpias de grado inferior, a lo largo de los procesos de esterilización y de conservación posterior a la esterilización, a menos que se mantenga la integridad del envase. Todo el aire que entre en el horno debe pasar a través de un filtro HEPA. Entre los parámetros críticos del proceso que se deben considerar en la calificación y/o el procesamiento de rutina se deben incluir los siguientes:
- i. La temperatura.
 - ii. El período/tiempo de exposición.
 - iii. La presión de la cámara (para el mantenimiento de una sobrepresión).



- iv. La velocidad del aire.
- v. La calidad del aire en el interior del horno.
- vi. La penetración de calor del material/artículo (puntos de calentamiento lento).
- vii. La distribución y uniformidad del calor.
- viii. El patrón y la configuración de la carga de los artículos que se deben esterilizar/despirogenizar, incluidas las cargas mínima y máxima.

Esterilización por radiación

8.71 La esterilización por radiación se utiliza, principalmente, para la esterilización de materiales y productos sensibles al calor. Muchos productos farmacéuticos y materiales de envase son sensibles a la radiación, por lo que este método sólo se empleará cuando se haya confirmado experimentalmente la ausencia de efectos nocivos sobre el producto. La radiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización.

El tratamiento por radiación podrá ser realizado por el fabricante de medicamentos o en una instalación de radiación contratada (un "fabricante por contrato" o "contratista externo"), debiendo poseer ambos una autorización adecuada para estos fines. Si la esterilización por radiación es realizada por un contratista externo, el fabricante del producto farmacéutico es responsable de la calidad del producto, incluyendo también que la irradiación alcance su objetivo y que el proceso de esterilización sea validado. El responsable de la instalación de irradiación contratada debe garantizar que el contenedor para radiación (es decir aquel en el que los productos se irradian) recibe la dosis de radiación exigida por el fabricante.

Durante el procedimiento de esterilización, debe ser medida la dosis de radiación mediante el uso de dosímetros. La calibración de cada lote de dosímetros de rutina debe ser trazable a un patrón nacional o internacional. Se determinará, justificará y cumplirá el período de validez de la calibración.

Los dosímetros utilizados para este propósito deben ser independientes de la tasa de radiación, que indiquen una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto mismo. Los dosímetros deben insertarse en la carga en número adecuado y suficiente, cercanos unos a otros para asegurar que siempre exista un dosímetro en la cámara. En caso de dosímetros de plástico, deben emplearse dentro del tiempo límite después de su calibración.

Las absorbancias de los dosímetros se leerán en un corto período de tiempo después de su exposición a la radiación. Discos de colores sensibles a la radiación pueden usarse para distinguir entre los envases que han sido sometidos a la radiación y aquellos que no; dichos discos no son indicadores de una esterilización adecuada. La información obtenida debe formar parte de la planilla de fabricación del lote (o "batch record" por su denominación en inglés).

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

Los procedimientos de manejo de materiales deben evitar cualquier confusión de materiales entre lo que han sido irradiados y los que no. Cada paquete debe contar con un sensor de radiación que indique que ha sido sometido al tratamiento con radiación.

La dosis total de radiación debe administrarse dentro de un período determinado.

Esterilización con óxido de etileno

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

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



acondicionamiento pueden afectar al proceso de forma significativa.

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

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

- 8.79 Si el producto no se puede esterilizar en su envase final, las soluciones o los líquidos se deben esterilizar mediante una filtración, a través de un filtro estéril de grado esterilizante (con un tamaño de poro nominal de un máximo de 0,22 μm , que haya sido validado apropiadamente para obtener un filtrado estéril) y, posteriormente, se deben llenar asépticamente en un envase previamente esterilizado. La selección del filtro utilizado debe garantizar que éste sea compatible con el producto (véase el punto 8.131 en adelante).
- 8.80 Se pueden utilizar prefiltros de reducción de la carga microbiológica y/o filtros de grado esterilizante adecuados, en múltiples puntos durante el proceso de fabricación, para garantizar una carga microbiológica baja y controlada del líquido antes del filtro esterilizante final. Debido a los posibles riesgos adicionales de un proceso de filtración estéril, en comparación con otros procesos de esterilización, se debe considerar, como parte de la CCS global, el efectuar una filtración adicional a través de un filtro estéril de grado esterilizante, lo más cerca posible del punto de llenado.
- 8.81 La selección de componentes para el sistema de filtración y su interconexión y disposición dentro del sistema de filtración, incluidos los prefiltros, deben basarse en los atributos de calidad críticos del producto, y deben estar justificados y documentados. El sistema de filtración debe minimizar la generación de fibras y partículas, no causar ni contribuir a niveles inaceptables de impurezas, ni poseer características que, de otra manera, alteren la calidad y la eficacia del producto. Del mismo modo, las características del filtro deben ser compatibles con el fluido y no deben verse afectadas negativamente por el producto que vaya a ser filtrado. Se deben evaluar la adsorción de los componentes del producto y la extracción/lixiviación de los componentes del filtro (véase el punto 8.131 en adelante).
- 8.82 El sistema de filtración se debe diseñar para:
- Permitir operar dentro de los parámetros validados del proceso.
 - Mantener la esterilidad del filtrado.
 - Minimizar el número de conexiones asépticas requeridas entre el filtro de grado esterilizante final y el llenado final del producto.

- iv. Permitir que se lleven a cabo los procedimientos de limpieza, según sea necesario.
 - v. Permitir que se lleven a cabo los procedimientos de esterilización, incluida la esterilización *in situ*, según sea necesario.
 - vi. Permitir la realización del ensayo de integridad *in situ* del filtro de grado esterilizante final de 0,22 μm , preferiblemente como un sistema cerrado, tanto antes como después de la filtración, según sea necesario. Se debe efectuar la selección de los métodos del ensayo de integridad *in situ* de manera que se evite cualquier impacto adverso en la calidad del producto.
- 8.83 La filtración estéril de líquidos se debe validar efectivamente de acuerdo con los requisitos de las Farmacopea oficiales y en especial aquellos dispuestos en el apéndice N° 1 de esta norma. La validación se puede agrupar según las diferentes concentraciones o variaciones de un producto, pero se debe realizar en las condiciones consideradas como los peores casos. El fundamento de la agrupación debe estar justificado y documentado.
- 8.84 Durante la validación del filtro, siempre que sea posible, se debe utilizar el producto que vaya a ser filtrado en las pruebas de retención bacteriana del filtro de grado esterilizante. Cuando el producto que vaya a ser filtrado no sea adecuado para su uso en las pruebas de retención bacteriana, se debe justificar el uso, en la prueba, de un producto sustituto adecuado. Se debe fundamentar el microorganismo de desafío utilizado en la prueba de retención bacteriana.
- 8.85 Entre los parámetros de la filtración que se deben considerar y establecer durante la validación se deben incluir los siguientes:
- i. El fluido de humectación utilizado en el ensayo de integridad del filtro:
 - Se debe basar en la recomendación del fabricante del filtro o en el fluido que se vaya a filtrar. Se debe establecer la especificación del valor del ensayo de integridad apropiada.
 - Si el sistema se enjuaga o se lleva a cabo el ensayo de integridad *in situ* con un fluido distinto del producto, se deben adoptar las acciones apropiadas para evitar cualquier efecto perjudicial sobre la calidad del producto.
 - ii. Las condiciones del proceso de filtración, que incluyen:
 - El tiempo de espera de la prefiltración del fluido y su efecto sobre la carga microbiológica.
 - El acondicionamiento del filtro, con fluido, si es necesario.
 - El tiempo de filtración máximo/el tiempo total en el que el filtro está en contacto con el fluido.
 - Presión de funcionamiento máxima.
 - Velocidad de flujo.
 - Volumen de filtración máximo.
 - Temperatura.
 - El tiempo necesario para filtrar un volumen conocido de la solución de granel y la diferencia de presión que se utilizará a través del filtro.
- 8.86 Se deben implementar controles de proceso rutinarios para garantizar el cumplimiento de los parámetros de la filtración validados. Se deben incorporar, en el protocolo de producción del lote, los resultados de los parámetros críticos del proceso, incluidos, entre otros, el tiempo mínimo necesario para filtrar un volumen conocido de la solución de granel y la diferencia de presión a través del filtro. Se debe documentar e investigar, cualquier diferencia significativa, con respecto a los parámetros críticos, que se produzca durante la fabricación.
- 8.87 Se debe verificar la integridad del ensamblaje del filtro esterilizado mediante un ensayo de integridad antes de su uso (prueba de integridad previa al uso y posterior a la esterilización o "PUPSIT", por sus siglas en inglés), para verificar si existen daños y una pérdida de la integridad causados por la preparación del filtro antes de su uso. Un filtro de grado esterilizante, que se utilice para esterilizar un fluido, se debe someter a un ensayo de integridad no destructivo después de su uso y antes de retirar el filtro de su carcasa. El proceso del ensayo de integridad se debe validar y los resultados del ensayo se deben correlacionar con la capacidad de retención microbiana del filtro establecida durante la validación. Como ejemplos de los ensayos que se utilizan, se incluyen: punto de burbuja, flujo difusivo, intrusión de agua o prueba de retención de presión. Se reconoce que puede que no siempre sea posible realizar el "PUPSIT" después de la esterilización debido a las

limitaciones del proceso (por ejemplo, la filtración de volúmenes muy pequeños de solución). En esos casos, se puede adoptar un enfoque alternativo, siempre que se haya realizado una evaluación de los riesgos exhaustiva y se logre el cumplimiento mediante la implementación de controles apropiados para mitigar cualquier riesgo de que el sistema de filtración no esté íntegro. Entre los puntos a considerar en dicha evaluación de riesgos se deben incluir:

- i. Un profundo conocimiento y control del proceso de esterilización del filtro para garantizar que se minimice el potencial de dañar el filtro.
 - ii. Un profundo conocimiento y control de la cadena de suministro, que incluye:
 - Instalaciones de esterilización por contrato.
 - Mecanismos de transporte definidos.
 - Embalaje del filtro esterilizado, para evitar daños en el filtro durante el transporte y el almacenamiento.
 - iii. Un profundo conocimiento del proceso, como:
 - El tipo de producto específico, incluida su carga de partículas y si existe algún riesgo de que impacte en los valores de integridad del filtro, como la posibilidad de alterar los valores de los ensayos de integridad y, por lo tanto, que, durante un ensayo de integridad del filtro posterior al uso, se impida la detección de un filtro que no sea íntegro.
 - Los pasos de procesamiento y de prefiltración, anteriores al filtro de grado esterilizante final, que eliminarían la carga de partículas y clarificarían el producto antes de la filtración estéril.
- 8.88 Se debe verificar la integridad de los filtros de venteo de gases y de aire, estériles, críticos (que están directamente relacionados con la esterilidad del producto), ello mediante un ensayo después de su uso, permaneciendo el filtro en el ensamblaje o carcasa del filtro.
- 8.89 Se debe confirmar y registrar, a intervalos apropiados, la integridad de los filtros de venteo de gases o de aire, no críticos. Cuando los filtros de gases se encuentren instalados durante períodos de tiempo prolongados, se debe llevar a cabo el ensayo de integridad en el momento de la instalación y antes de su reemplazo. Se debe especificar y controlar la duración máxima del uso en función del riesgo (por ejemplo, teniendo en cuenta el número máximo de usos y los ciclos de tratamiento térmico/esterilización permitidos, según proceda).
- 8.90 Para la filtración de los gases, se debe evitar humedecer o mojar accidentalmente el filtro o el equipo de filtración.
- 8.91 Si el proceso de filtración esterilizante se ha validado como un sistema que consta de múltiples filtros que son necesarios para lograr la esterilidad de un fluido determinado, se considera que el sistema de filtración constituye una única unidad esterilizante y todos los filtros dentro del sistema deben superar satisfactoriamente los ensayos de integridad después de su uso.
- 8.92 En un sistema de filtración redundante (en el que un segundo filtro de grado esterilizante redundante esté presente como filtro de respaldo, pero en el que, según la validación del proceso de esterilización, sólo se requiera un filtro), se debe realizar un ensayo de integridad posteriormente al uso del filtro de grado esterilizante primario y, si se demuestra que éste es íntegro, entonces, no es necesario realizar un ensayo de integridad del filtro redundante (de respaldo) posteriormente al uso. Sin embargo, en el caso de un fallo del ensayo de integridad efectuado posteriormente al uso en el filtro primario, se debe realizar un ensayo de integridad posteriormente al uso en el filtro secundario (redundante), junto con una investigación y una evaluación de riesgos para determinar el motivo del fallo del ensayo del filtro primario.
- 8.93 Las muestras de la determinación de la carga microbiológica se deben tomar desde el producto a granel e inmediatamente antes de la filtración estéril final. En el caso de que se utilice una configuración de filtración redundante, éstas se deben tomar antes del primer filtro. Los sistemas de toma de muestras se deben diseñar de forma que no introduzcan una contaminación.
- 8.94 Los filtros de grado esterilizante de líquidos se deben desechar después del procesado de un único lote y el mismo filtro no se debe usar de forma continua durante más de una jornada laboral, a menos que dicho uso haya sido validado.

- 8.95 Cuando la fabricación por campañas de un producto haya sido debidamente justificada en la CCS y validada, el usuario del filtro debe:
- Evaluar y documentar los riesgos asociados a la duración del uso del filtro en el proceso de filtración estéril de un fluido determinado.
 - Realizar y documentar estudios efectivos de calificación y validación, a fin de demostrar que la duración de uso del filtro en un proceso de filtración estéril dado y para un fluido determinado no compromete el rendimiento del filtro de grado esterilizante final o la calidad del fluido filtrado.
 - Documentar la duración máxima validada de uso del filtro e implementar controles para garantizar que los filtros no se utilicen más allá de la duración máxima validada. Se deben mantener registros de estos controles.
 - Implementar controles para garantizar que los filtros contaminados con residuos de fluidos o de agentes de limpieza, o que se consideren defectuosos de cualquier otra manera, sean retirados del uso.

Formado – Llenado – Sellado (FFS)

- 8.96 Las condiciones aplicables a las máquinas de Formado-Llenado-Sellado (“FFS” por sus siglas en inglés) utilizadas para los productos sometidos a esterilización terminal deben cumplir los requisitos ambientales de los puntos 8.3 y 8.4 del presente anexo. Las condiciones aplicables a las máquinas de FFS utilizadas en la producción aséptica deben cumplir los requisitos ambientales del punto 8.10 del presente anexo.
- 8.97 La contaminación de las películas de envasado utilizadas en el proceso de FFS debe reducirse al mínimo mediante controles apropiados durante la fabricación, el suministro y la manipulación de los componentes. Debido a la criticidad de las películas de envasado, se deben implementar procedimientos para garantizar que las películas suministradas cumplan con las especificaciones definidas y sean de la calidad adecuada, incluidos el espesor y la resistencia del material, la contaminación por partículas y microbiana, la integridad y las inscripciones (rótulos), según corresponda. La frecuencia de muestreo, la carga microbiológica y, en su caso, los niveles de endotoxinas/pirógenos de las películas de envasado y de los componentes asociados, se deben definir y controlar dentro del PQS y se deben considerar en la CCS.
- 8.98 Se debe prestar especial atención a la comprensión y evaluación del funcionamiento del equipo, incluidos los procesos de configuración, llenado, sellado y corte, de modo que los parámetros de los procesos críticos se comprendan, validen, controlen y monitoricen apropiadamente.
- 8.99 Todos los gases en contacto con el producto, por ejemplo, los utilizados para inflar el envase o los introducidos en el envase del producto como cobertura, se deben filtrar apropiadamente, lo más cerca posible del punto de uso. La calidad de los gases utilizados y la eficiencia de los sistemas de filtración de los gases, se deben verificar periódicamente de conformidad con los puntos 6.18 y 6.19.
- 8.100 Los controles identificados durante la calificación del “FFS” deben estar en consonancia con la CCS. Los aspectos que se deben incluir, entre otros, son los siguientes:
- La determinación de los límites de la zona crítica.
 - El control y monitoreo ambiental, tanto de la máquina como del entorno en el que se ubica.
 - Los requisitos de la vestimenta del personal.
 - Los ensayos de Integridad de las líneas de llenado de producto y de los sistemas de filtración (según corresponda).
 - La duración del procesamiento del lote o de la campaña de llenado.
 - El control de las películas de envasado, incluidos los requisitos para la descontaminación o esterilización de la película.
 - La limpieza in situ y la esterilización in situ del equipo, según sea necesario.
 - El funcionamiento, la configuración y la gestión de las alarmas de la máquina (según corresponda).
- 8.101 Se deben determinar los parámetros críticos del proceso de FFS durante la calificación del equipo y, se deben incluir, entre otros, los siguientes:

- i. Ajustes para lograr dimensiones y cortes del envase uniformes de acuerdo con los parámetros validados.
 - ii. Configuración, mantenimiento y monitoreo de las temperaturas validadas de formado (incluidos el precalentamiento y el enfriamiento), de los tiempos y de las presiones de formado, según corresponda.
 - iii. Configuración, mantenimiento y monitoreo de las temperaturas validadas de sellado, de la uniformidad de la temperatura de sellado en todo el contorno de sellado, de los tiempos y de las presiones de sellado, según corresponda.
 - iv. Temperatura del ambiente y del producto.
 - v. Pruebas, específicas de cada lote, para determinar la resistencia y la uniformidad del sellado del envase.
 - vi. Ajustes de volúmenes, velocidades y uniformidad de llenado correctos.
 - vii. Ajustes para cualquier impresión adicional sobre el envase (codificación de lote), grabado en alto relieve (*embossing*) o grabado en bajo relieve (*debossing*) para garantizar que la integridad de la unidad no se vea comprometida.
 - viii. Métodos y parámetros para las pruebas de integridad de los envases llenos (véase el punto 8.22).
- 8.102 Durante la producción, se deben aplicar procedimientos apropiados para la verificación, el monitoreo y el registro de los parámetros críticos del proceso de FFS y del funcionamiento del equipo.
- 8.103 Los procedimientos de trabajo deben describir cómo se detectan y se rectifican los problemas de formado y de sellado. Se deben registrar e investigar las unidades rechazadas o los problemas de sellado.
- 8.104 Se deben establecer procedimientos de mantenimiento apropiados, basados en el riesgo, e incluir planes de inspección y mantenimiento de aquellos instrumentos que sean esenciales para la efectividad del sellado de las unidades. Se debe documentar e investigar cualquier asunto identificado, que indique la existencia de un problema potencial sobre la calidad del producto.

Soplado – Llenado – Sellado (BFS)

- 8.105 Los equipos de Soplado, Llenado y Sellado ("BFS", por sus siglas en inglés), utilizados para la fabricación de productos sometidos a una esterilización terminal, se deben instalar en un entorno de al menos grado D. Las condiciones en el punto de llenado deben cumplir con los requisitos ambientales de los puntos 8.3 y 8.4.
- 8.106 Equipos BFS utilizados para el procesamiento aséptico:
- i. En el caso de los equipos de tipo lanzadera, utilizados en el llenado aséptico, el parísón (ver glosario) está expuesto al ambiente y, por lo tanto, en las zonas críticas de las áreas donde tiene lugar la extrusión, el moldeado por soplado y el sellado del parísón se debe cumplir con las condiciones de grado A. El entorno del llenado debe diseñarse y mantenerse de modo que cumpla con las condiciones de grado A para los límites de partículas totales y viables, tanto en reposo como en operación.
 - ii. En el caso de los equipos de tipo rotativo, utilizados en el llenado aséptico, en los que el parísón, generalmente, se encuentra cerrado al ambiente una vez formado, el entorno del llenado dentro del parísón debe diseñarse y mantenerse de modo que cumpla con las condiciones de grado A para los límites de partículas totales y viables, tanto en reposo como en operación.
 - iii. El equipo se debe instalar en un entorno de, al menos, grado C, siempre y cuando se utilice vestimenta de grado A/B. El monitoreo microbiológico de los operarios que lleven vestimenta de grado A/B, en un área de grado C, se debe realizar de conformidad con los principios de gestión de riesgos, y los límites y las frecuencias del monitoreo se deben aplicar teniendo en cuenta las actividades realizadas por estos operarios.
- 8.107 Debido a la generación de partículas a partir de la extrusión y el corte de los polímeros durante la operación, y al tamaño restringido de las zonas de llenado críticas de los equipos de BFS, no se espera que se realice un monitoreo, en estado de operación, de las partículas totales en los equipos

de BFS. Sin embargo, deben estar disponibles los datos que demuestren que el diseño de los equipos garantiza que las zonas críticas del entorno del proceso de llenado cumplan con las condiciones de grado A en operación.

- 8.108 El monitoreo ambiental de partículas viables de los procesos de BFS se debe basar en el riesgo y debe diseñarse de acuerdo con la sección 9 del presente anexo. Se debe llevar a cabo un monitoreo de partículas viables, en estado de operación, durante toda la duración del procesamiento crítico, incluido el ensamblaje de los equipos. En el caso de los equipos de BFS de tipo rotativo, se reconoce que puede que no sea posible un monitoreo de la zona de llenado crítica.
- 8.109 El programa de monitoreo y control ambiental debe tener en cuenta las partes móviles y las trayectorias complejas del flujo de aire, generadas por el proceso de BFS y el efecto de las altas emisiones de calor del proceso (por ejemplo, mediante el uso de estudios de visualización del flujo de aire y/u otros estudios equivalentes). Los programas de monitoreo ambiental también deben tener en cuenta factores como, la configuración e integridad del filtro de aire, la integridad de los sistemas de refrigeración (véase el punto 6.21), el diseño y la calificación de los equipos.
- 8.110 El aire u otros gases que entren en contacto con las superficies críticas del envase durante la extrusión, formado o sellado del envase moldeado deben someterse a una filtración adecuada. La calidad del gas utilizado y la eficiencia de los sistemas de filtración de gases deben verificarse periódicamente de conformidad con los puntos 6.18 y 6.19.
- 8.111 La contaminación por partículas y microbiana del granulado de polímero de los envases debe evitarse mediante un diseño, un control y un mantenimiento apropiados de los sistemas de almacenamiento, muestreo y distribución del granulado de polímero.
- 8.112 Se debe comprender y validar la capacidad del sistema de extrusión para proporcionar una garantía de la esterilidad apropiada del envase moldeado. La frecuencia de muestreo, la carga microbiológica y, en su caso, los niveles de endotoxinas/pirógenos del polímero de partida deben definirse y controlarse dentro del PQS y considerarse en la CCS.
- 8.113 Las intervenciones que requieran el cese del llenado y/o de la extrusión, del moldeado y del sellado y, cuando sea necesario, la reesterilización de la máquina de llenado, deben estar claramente definidas y descritas en el procedimiento de llenado, e incluirse en la APS, según proceda (véanse los puntos 9.34, 9.35 y 9.36).
- 8.114 Los controles identificados durante la calificación del BFS deben estar en consonancia con la CCS de la planta de producción. Los aspectos que se deben tener en cuenta incluyen, entre otros, los siguientes:
- i. La determinación de los límites de la zona crítica.
 - ii. El control y el monitoreo ambiental, tanto de la máquina como del entorno en el que se ubica.
 - iii. Los requisitos de la vestimenta del personal.
 - iv. Los ensayos de integridad de las líneas de llenado de producto y de los sistemas de filtración (según corresponda).
 - v. La duración del procesamiento del lote o de la campaña de llenado.
 - vi. El control del granulado de polímero, incluidos los sistemas de distribución y las temperaturas de extrusión críticas.
 - vii. La limpieza in situ y la esterilización in situ del equipo, según sea necesario.
 - viii. El funcionamiento, la configuración y la gestión de las alarmas de la máquina (según corresponda).
- 8.115 Se deben determinar los parámetros críticos del proceso de BFS durante la calificación del equipo y se deben incluir, entre otros, los siguientes:
- i. Limpieza in situ y esterilización in situ de las tuberías de producto y las agujas de llenado (mandriles).
 - ii. Configuración, mantenimiento y monitoreo de los parámetros de extrusión, incluidos la temperatura, la velocidad y los ajustes de la garganta de la extrusora para fijar el espesor del parísón.

- iii. Configuración, mantenimiento y monitoreo de las temperaturas del molde, incluida la velocidad de enfriamiento, cuando sea necesario para la estabilidad del producto.
 - iv. Preparación y esterilización de los componentes auxiliares que se incorporan a la unidad moldeada, por ejemplo, cápsulas de frascos.
 - v. Control ambiental, limpieza, esterilización y monitoreo de las áreas críticas de extrusión, transferencia y llenado, según corresponda.
 - vi. Pruebas de espesor de la pared del envase, específicas de cada lote, en puntos críticos del envase.
 - vii. Ajustes de volúmenes, velocidades y uniformidad de llenado correctos.
 - viii. Ajustes para cualquier impresión adicional sobre el envase (codificación de lote), grabado en alto relieve (*embossing*) o grabado en bajo relieve (*debossing*) para garantizar que la integridad y la calidad de la unidad no se vean comprometidas.
 - ix. Métodos y parámetros de las pruebas de integridad del 100 % de todos los envases llenados (véase el punto 8.22).
 - x. Ajustes para cortadores o punzones utilizados para eliminar los residuos de plástico que rodean las unidades llenadas (eliminación de rebabas).
- 8.116 Durante la producción, se deben aplicar procedimientos apropiados para la verificación, el monitoreo y el registro de los parámetros críticos del proceso de BFS y del funcionamiento del equipo.
- 8.117 Los procedimientos de trabajo deben describir cómo se detectan y rectifican los problemas de soplado, formado y sellado. Se deben registrar e investigar las unidades rechazadas o los problemas de sellado.
- 8.118 Cuando el proceso de BFS incluya la adición de componentes a los envases moldeados (por ejemplo, la incorporación de cápsulas a los frascos LVP [parenteral de gran volumen]), estos componentes se deben descontaminar apropiadamente y agregarse al proceso utilizando un proceso limpio y controlado.
- i. En el caso de los procesos asépticos, la adición de los componentes se debe realizar en condiciones de grado A, para garantizar la esterilidad de las superficies críticas, utilizando componentes preesterilizados.
 - ii. En el caso de los productos sometidos a una esterilización terminal, la validación de los procesos de esterilización terminal debe garantizar la esterilidad de todas las trayectorias críticas del producto, entre el componente y el envase moldeado, incluidas las áreas que no se humedecen durante la esterilización.
 - iii. Se debe establecer y validar los procedimientos de ensayo para garantizar el sellado efectivo de los componentes y de los envases moldeados.
- 8.119 Se deben establecer procedimientos de mantenimiento apropiados, basados en el riesgo, e incluir planes de inspección y de mantenimiento de los elementos que sean críticos para el sellado, la integridad y la esterilidad de la unidad.
- 8.120 Los moldes utilizados para formar los envases se consideran equipos críticos y cualquier cambio o modificación de los moldes debe dar lugar a una evaluación de la integridad del envase del producto terminado y, cuando la evaluación lo indique, debe estar respaldado por una validación. Se debe documentar e investigar cualquier asunto identificado, que indique la existencia de un problema potencial sobre la calidad del producto.

Liofilización

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



- 8.122 La esterilización del liofilizador y de los equipos asociados (por ejemplo, bandejas, anillos de soporte de los viales) se debe validar y el tiempo de espera entre el ciclo de esterilización y el uso se debe confrontar adecuadamente durante la APS (véase el punto 9.33). El liofilizador se debe esterilizar regularmente, en función del diseño del sistema. Se debe realizar una reesterilización después del mantenimiento o la limpieza. Los liofilizadores y los equipos asociados esterilizados se deben proteger de la contaminación después de la esterilización.
- 8.123 Los liofilizadores y las áreas asociadas de carga/descarga y de transferencia de productos, se deben diseñar de manera que se reduzca al mínimo, la intervención del operario. La frecuencia de la esterilización del liofilizador se debe determinar en función del diseño y de los riesgos relacionados con la contaminación del sistema durante el uso. Los liofilizadores que se cargan o descargan manualmente, sin una separación mediante una tecnología de barrera, se deben esterilizar antes de cada carga. En el caso de los liofilizadores que se cargan y descargan mediante sistemas automatizados o que se encuentran protegidos por sistemas de barrera cerrados, la frecuencia de la esterilización se debe justificar y documentar como parte de la CCS.
- 8.124 Se debe mantener la integridad del liofilizador después de la esterilización y durante la liofilización. El filtro utilizado para mantener la integridad del liofilizador se debe esterilizar antes de cada uso del sistema y los resultados del ensayo de integridad de este filtro deben formar parte de la certificación/liberación del lote. Se debe documentar la frecuencia de los ensayos de integridad de vacío/fugas de la cámara y se debe especificar y comprobar, al comienzo de cada ciclo, la máxima fuga de aire permitida dentro del liofilizador.
- 8.125 Las bandejas de liofilización se deben examinar regularmente para asegurarse de que no estén deformadas o dañadas.
- 8.126 Los puntos que se deben considerar para el diseño de la carga (y de la descarga, cuando el material liofilizado aún se encuentra sin sellar y expuesto), incluyen, entre otros, los siguientes:
- Se debe especificar y documentar el patrón de carga dentro del liofilizador.
 - La transferencia de envases parcialmente cerrados a un liofilizador debe realizarse en condiciones grado A en todo momento y manejarse de una manera que esté diseñada para minimizar la intervención directa del operario. Se deben utilizar tecnologías, tales como, los sistemas transportadores o sistemas de transferencia portátiles (por ejemplo; carros de transferencia de aire limpio, estaciones de trabajo de flujo de aire unidireccional portátiles) para garantizar que se mantenga la limpieza del sistema utilizado para transferir los envases parcialmente cerrados. Alternativamente y cuando esté respaldado por una validación, se pueden utilizar las bandejas cerradas en grado A, y que no se hayan reabierto mientras se encuentren en el área de grado B, para proteger los viales parcialmente taponados (por ejemplo, cajas debidamente cerradas).
 - Los patrones de flujo de aire no deben verse afectados negativamente por los dispositivos de transporte y la ventilación de la zona de carga.
 - Los envases sin sellar (como los viales parcialmente taponados) se deben mantener en condiciones de grado A y, normalmente, deben estar separados de los operarios mediante una tecnología de barrera física o cualquier otra medida apropiada.
 - Cuando, antes de abrir la cámara del liofilizador, no se haya completado el asentamiento de los tapones, el producto retirado del liofilizador debe permanecer en condiciones de grado A durante la manipulación posterior.
 - Los utensilios empleados durante la carga y descarga del liofilizador (por ejemplo, bandejas, bolsas, dispositivos de colocación, pinzas) deben ser estériles.

Sistemas cerrados

- 8.127 El uso de sistemas cerrados puede reducir el riesgo de contaminación microbiana, por partículas y química, desde el entorno adyacente. Los sistemas cerrados siempre se deben diseñar de manera que se reduzcan la necesidad de manipulaciones manuales y los riesgos asociados.
- 8.128 Es crítico garantizar la esterilidad de todas las superficies en contacto con el producto, de los sistemas cerrados utilizados para el procesamiento aséptico. El diseño y la selección de cualquier sistema cerrado utilizado para el procesamiento aséptico deben garantizar el mantenimiento de



la esterilidad. La conexión de los equipos estériles (por ejemplo, conductos/tuberías) a la trayectoria del producto esterilizado, después del filtro de grado esterilizante final, se debe diseñar de forma que estos se conecten de manera aséptica (por ejemplo, mediante dispositivos de conexión intrínsecamente estéril).

- 8.129 Se deben adoptar medidas adecuadas para garantizar la integridad de los componentes utilizados en las conexiones asépticas. Los medios mediante los cuales esto se logra deben determinarse y reflejarse en la CCS. Se deben contemplar pruebas de integridad del sistema apropiadas cuando exista riesgo de comprometer la esterilidad del producto. La evaluación del proveedor del equipamiento debe incluir la recopilación de datos en relación con los posibles modos de fallo que puedan conducir a una pérdida de esterilidad del sistema.
- 8.130 El entorno de fondo en el que se sitúan los sistemas cerrados se debe basar en su diseño y en los procesos que se lleven a cabo. Para el procesamiento aséptico y, cuando exista algún riesgo de que la integridad del sistema pueda verse comprometida, el sistema debe ubicarse en un área/zona de grado A. Si se puede demostrar que el sistema permanece íntegro en cada uso (por ejemplo, mediante pruebas de presión y/o monitoreo), en ese caso, se puede utilizar un área con una clasificación inferior. Cualquier transferencia entre las distintas áreas clasificadas debe evaluarse minuciosamente (véase el punto 4.10). Si se abre el sistema cerrado (por ejemplo, para el mantenimiento de una línea de fabricación de granel), en ese caso, esto debe realizarse en un área clasificada apropiada para los materiales (por ejemplo, grado C, en los procesos de esterilización terminal, o grado A, en el procesamiento aséptico) o estar sujeto a una limpieza y una desinfección adicionales (y esterilización, en el caso de procesos asépticos).

Sistemas de un solo uso (SUS)

- 8.131 Los sistemas de un solo uso (SUS, por sus siglas en inglés) son aquellas tecnologías, utilizadas en la fabricación de productos estériles, que se emplean como alternativa a los equipos reutilizables. Los SUS pueden ser componentes individuales o estar compuestos por múltiples componentes, como, bolsas, filtros, tubos, conectores, válvulas, botellas de almacenamiento y sensores. Los sistemas de un solo uso se deben diseñar de forma que se reduzcan la necesidad de manipulaciones y la complejidad de las intervenciones manuales.
- 8.132 Existen algunos riesgos específicos asociados con los SUS, que se deben evaluar como parte de la CCS. Entre estos riesgos, se incluyen los siguientes:
- La interacción entre el producto y la superficie de contacto con el producto (como la adsorción, o las sustancias lixiviables y las sustancias extraíbles).
 - La fragilidad del sistema en comparación con los sistemas reutilizables fijos.
 - El aumento en el número y la complejidad de las operaciones manuales (incluidos la inspección y el manejo del sistema) y las conexiones realizadas.
 - La complejidad del ensamblaje.
 - El rendimiento de los ensayos de integridad previos y posteriores al uso de los filtros de grado esterilizante (véase el punto 8.87).
 - 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.
- 8.133 Se deben validar los procesos de esterilización de los SUS y se debe demostrar que estos no tienen ningún impacto adverso en el rendimiento del sistema.
- 8.134 La evaluación de los proveedores de los sistemas desechables, incluida la esterilización, es crítica para la selección y el uso de estos sistemas. En el caso de los SUS estériles, se debe llevar a cabo una verificación de la garantía de la esterilidad como parte de la calificación del proveedor y, en el momento de la recepción, se debe comprobar la prueba de la esterilización de cada unidad.
- 8.135 En las condiciones del proceso, se deben evaluar la adsorción y la reactividad del producto con las superficies que están en contacto con éste.
- 8.136 Se deben evaluar los perfiles de sustancias extraíbles y de sustancias lixiviables de los SUS y



cualquier impacto en la calidad del producto, especialmente cuando el sistema esté compuesto de materiales a base de polímeros. Se debe llevar a cabo una evaluación de cada componente para evaluar la aplicabilidad de los datos del perfil de sustancias extraíbles. En el caso de los componentes que se considera que presentan un alto riesgo debido a los "lixiviables", incluidos los que pueden absorber materiales procesados o aquellos con tiempos de contacto con el material prolongados, se debe tener en cuenta una evaluación de los estudios del perfil de sustancias lixiviables, incluidos los problemas que puedan existir sobre la seguridad. Si se aplican condiciones de procesamiento simuladas, éstas deben reflejar con precisión las condiciones reales de procesamiento y basarse en una justificación científica adecuada.

- 8.137 Los SUS se deben diseñar de forma que se mantenga la integridad durante todas las etapas del procesamiento en las condiciones operativas previstas. Es necesario prestar atención a la integridad estructural de los componentes de un solo uso cuando estos puedan estar expuestos a condiciones más extremas (por ejemplo, procesos de congelación y descongelación), ya sea durante el procesamiento o en el transporte de rutina. Esto debe incluir la verificación de que los dispositivos de conexión intrínsecamente estéril (tanto los termosellados como los sellados mecánicamente) permanecen íntegros en estas condiciones.
- 8.138 Se deben establecer e implementar criterios de aceptación para los SUS que correspondan a los riesgos o a la criticidad de los productos y de sus procesos. En el momento de la recepción, se debe comprobar cada pieza del SUS para asegurar que éstas se han fabricado, suministrado y entregado de acuerdo con la especificación aprobada. Antes de su uso, se debe llevar a cabo y documentar una inspección visual del embalaje exterior (por ejemplo, apariencia de la caja de cartón exterior, de las bolsas de productos), la impresión de etiquetas y la revisión de los documentos adjuntos (por ejemplo, certificado de conformidad y prueba de esterilización).
- 8.139 Las operaciones críticas de manejo manual de los SUS, como el ensamblaje y las conexiones, deben estar sujetas a controles apropiados y verificarse durante la APS.

9 Monitoreo ambiental y de proceso

General

- 9.1 El programa de monitoreo ambiental y de procesos de la planta de producción forma parte de la CCS global y se utiliza para monitorear los controles diseñados para minimizar el riesgo de contaminación microbiana y por partículas. Cabe señalar que la confiabilidad de cada uno de los elementos del sistema de monitoreo (partículas viables, partículas no viables y simulación de proceso aséptico [APS por sus siglas en inglés]), cuando se evalúa de forma aislada, es limitada y no se debe contemplar individualmente como un indicador de asepsia. Por el contrario, cuando se consideran en conjunto, los resultados ayudan a confirmar la confiabilidad del diseño, de la validación y del funcionamiento del sistema que están monitoreando.
- 9.2 Este programa se compone, generalmente, de los siguientes elementos:
- Monitoreo ambiental – partículas totales.
 - Monitoreo ambiental y de personal – partículas viables.
 - Temperatura, humedad relativa y otras características específicas.
 - Simulación del Proceso Aséptico o "APS" (sólo para productos fabricados asépticamente).
- 9.3 La información de estos sistemas se debe utilizar para la certificación/liberación de lotes rutinaria y para la evaluación periódica durante la revisión o investigación del proceso. Esto se aplica, tanto a los procesos de esterilización terminal como de preparación aséptica; sin embargo, la criticidad del impacto puede variar según el tipo de proceso y de producto.

Monitoreo ambiental y de proceso

- 9.4 Se debe establecer y documentar un programa de monitoreo ambiental. Los propósitos del programa de monitoreo ambiental son:
- Garantizar que las salas limpias y los equipos de aire limpio continúen proporcionando un entorno de limpieza del aire adecuado, de acuerdo con los requisitos reglamentarios y de diseño.
 - Detectar de manera efectiva las desviaciones de los límites ambientales, que desencadenen



una investigación y una evaluación del riesgo para la calidad del producto.

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

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

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

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

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



- alerta.
- ii. Desvíos consecutivos de los niveles de alerta.
 - iii. Los desvíos regulares, pero aislados, de los límites de acción que puedan tener una causa común (por ejemplo, desvíos individuales que siempre ocurren tras un mantenimiento preventivo planificado).
 - iv. Los cambios en el tipo y la cantidad de la flora microbiana y predominio de organismos específicos. Se debe prestar especial atención a los organismos recuperados que pueden indicar una pérdida de control, un deterioro de la limpieza o la presencia de organismos que pueden ser difíciles de controlar, como los microorganismos y hongos formadores de esporas.
- 9.12 El monitoreo de las salas limpias de grados C y D, en operación, debe realizarse sobre la base de los datos recopilados durante la calificación y de los datos de rutina para permitir un análisis de tendencias efectivo. Los requisitos de los niveles de alerta y de los límites de acción dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas. Los límites de acción pueden ser más estrictos que los reflejados en la Tabla 5 y en la Tabla 6.
- 9.13 Si se superan los límites de acción, los procedimientos de trabajo deben proponer una investigación de la causa raíz, una evaluación del impacto potencial sobre el producto (Incluyendo los lotes producidos entre el monitoreo y la presentación del informe) y los requisitos de las acciones correctivas y preventivas. Si se superan los niveles de alerta, los procedimientos de trabajo deben proponer una evaluación y un seguimiento, los cuales deben incluir una investigación y/o de acciones correctivas para evitar un mayor deterioro del ambiente.

Monitoreo ambiental - partículas totales

- 9.14 Se debe establecer un programa de monitoreo de partículas totales, a fin de obtener los datos necesarios para evaluar los riesgos potenciales de contaminación y para garantizar el mantenimiento del ambiente donde se realizan las operaciones estériles en un estado calificado.
- 9.15 Los límites del monitoreo ambiental respecto de la concentración de partículas totales en suspensión en el aire para cada área clasificada se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Concentración máxima de partículas totales permitida en el monitoreo

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 operación	En reposo	En operación
A	3.520	3.520	29	29
B	3.520	352.000	29	2.930
C	352.000	3.520.000	2.930	29.300
D	3.520.000	No predeterminado ^(a)	29.300	No predeterminado ^(a)

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

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

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

- 9.16 En el caso del grado A, se debe llevar a cabo un monitoreo de partículas a lo largo de toda la duración





de los procesos críticos, incluido el montaje de los equipos.

- 9.17 El área de grado A se debe monitorear continuamente (para partículas $\geq 0,5$ y $\geq 5 \mu\text{m}$) y con un caudal de muestra adecuado (al menos 28 litros [1 pie^3] por minuto) o el indicado en la norma ISO 14.644, de modo que se detecten todas las intervenciones, los acontecimientos transitorios y cualquier deterioro del sistema. El sistema debe correlacionar, frecuentemente, cada resultado de una muestra individual con los niveles de alerta y los límites de acción, con una frecuencia tal que cualquier posible desviación pueda identificarse y resolverse de manera oportuna. Las alarmas se deben activar si se superan los niveles de alerta. Los procedimientos deben definir las acciones que se deben adoptar en respuesta a las alarmas, incluida la consideración de un monitoreo microbiológico adicional.
- 9.18 Se recomienda utilizar un sistema similar para el área de grado B, aunque se pueda reducir la frecuencia de muestreo. El área de grado B debe monitorearse con tal frecuencia y con un tamaño de muestra adecuado, de forma que el programa detecte cualquier incremento de los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema. Si se superan los niveles de alerta, se deben activar las alarmas.
- 9.19 La selección del sistema de monitoreo debe tener en cuenta cualquier riesgo que presenten los materiales utilizados en la operación de fabricación (por ejemplo, aquellos que impliquen organismos vivos, productos en polvo o radiofármacos), que puedan dar lugar a peligros biológicos, químicos o de radiación.
- 9.20 En el caso de que haya contaminantes presentes debido a los procesos implicados y estos puedan potencialmente dañar el contador de partículas o presentar un peligro (por ejemplo, organismos vivos, productos en polvo y peligro de radiación), la frecuencia y la estrategia empleadas deben ser tales que aseguren la clasificación ambiental, tanto antes como después de la exposición al riesgo. Se debe considerar un aumento en el monitoreo de partículas viables para garantizar un monitoreo integral del proceso. Además, el monitoreo se debe realizar durante las operaciones simuladas. Dichas operaciones se deben realizar a intervalos apropiados. El enfoque se debe definir en la CCS.
- 9.21 El tamaño de las muestras tomadas en el monitoreo utilizando sistemas automatizados será, de forma general, una función de la velocidad de muestreo del sistema utilizado. No es necesario que el volumen de la muestra sea el mismo que el utilizado para la clasificación formal de las salas limpias y de los equipos de aire limpio. Se deben justificar los volúmenes de las muestras del monitoreo.

Monitoreo ambiental y de personal - partículas viables

- 9.22 Cuando se realicen operaciones asépticas, el monitoreo microbiológico debe ser frecuente utilizando una combinación de métodos, tales como: las placas de sedimentación, el muestreo volumétrico de aire, los guantes, la vestimenta y el muestreo de superficies (por ejemplo, hisopos y placas de contacto). El método de muestreo utilizado debe estar justificado dentro de la CCS y debe demostrarse que no tiene un impacto perjudicial en los patrones de flujo de aire de los grados A y B. Las superficies de las salas limpias y de los equipos se deben monitorear al final de una operación.
- 9.23 El monitoreo de partículas viables también debe realizarse dentro de las salas limpias cuando no se estén llevando a cabo las operaciones de fabricación normales (por ejemplo, después de la desinfección, antes del inicio de la fabricación, al finalizar el lote y después de un período de parada), y en las salas asociadas que no se hayan utilizado, a fin de detectar posibles incidentes de contaminación que puedan afectar a los controles dentro de las salas limpias. En caso de un incidente, se podrán utilizar ubicaciones de muestreo adicionales, como una verificación de la efectividad de una acción correctiva (por ejemplo, limpieza y desinfección).
- 9.24 Se debe llevar a cabo un monitoreo continuo de partículas viables del aire en el grado A (por ejemplo, muestreo de aire o placas de sedimentación) durante toda la duración del procesado crítico, incluidos el ensamblaje (configuración aséptica) del equipo y el procesamiento crítico correspondiente. Se debe considerar un enfoque similar para las salas limpias de grado B, en función del riesgo de impacto en el procesamiento aséptico. El monitoreo debe realizarse, de tal manera, que se detecten todas las intervenciones, acontecimientos transitorios y cualquier deterioro del



- sistema, y se evite cualquier riesgo causado por las intervenciones de las operaciones de monitoreo.
- 9.25 En una evaluación de riesgos se deben evaluar las ubicaciones, el tipo y la frecuencia del monitoreo del personal, en función de las actividades realizadas y la proximidad a las zonas críticas. El monitoreo debe incluir el muestreo del personal a intervalos periódicos durante el proceso. El muestreo del personal se debe realizar de tal manera que éste no comprometa el proceso. Se debe prestar especial atención al monitoreo del personal tras su participación en intervenciones críticas (como mínimo, los guantes, pero se puede requerir el monitoreo de algunas partes de la vestimenta según sea aplicable al proceso) y en cada salida de la sala limpia de grado B (guantes y vestimenta). Cuando el monitoreo de los guantes se realice después de las intervenciones críticas, los guantes exteriores deben reemplazarse antes de continuar con la actividad. Cuando se requiera el monitoreo de la vestimenta después de las intervenciones críticas, la vestimenta debe sustituirse antes de realizar una actividad adicional en la sala limpia.
- 9.26 Se debe realizar un monitoreo microbiológico del personal en las áreas de grado A y grado B. En el caso de que las operaciones sean de naturaleza manual (por ejemplo, formulación o llenado asépticos), el aumento del riesgo debe dar lugar a poner un mayor énfasis en el monitoreo microbiano de la vestimenta y debe estar justificado como parte de la CCS.
- 9.27 En el caso de que el personal de producción lleve a cabo de forma rutinaria las actividades de monitoreo, éstas deben estar sujetas a una supervisión periódica por parte de la unidad de calidad (véase también el punto 8.19).
- 9.28 Los fabricantes deben considerar la posibilidad de adoptar sistemas de monitoreo alternativos adecuados, tales como los métodos rápidos, a fin de acelerar la detección de problemas de contaminación microbiológica y reducir el riesgo para el producto. Estos métodos de monitoreo microbiológico rápidos y automatizados pueden adoptarse después de que la validación haya demostrado su equivalencia o superioridad con respecto a los métodos establecidos.
- 9.29 Se deben entender completamente los métodos de muestreo y los equipos utilizados y se deben establecer procedimientos para el correcto funcionamiento e interpretación de los resultados obtenidos. Se debe disponer de los datos que respalden la eficiencia de la recuperación de los métodos de muestreo elegidos.
- 9.30 En la Tabla 6, se muestran los límites de acción para la contaminación por partículas viables.

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

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

- ^(a)
- Las placas de sedimentación se deben exponer en las áreas de grados A y B durante el tiempo de duración de las operaciones (incluido el montaje del equipo) y se deben cambiar, según sea necesario, después de un máximo de 4 horas (el tiempo de exposición se debe basar en la validación, incluidos los estudios de recuperación, y no debe tener ningún efecto negativo sobre la idoneidad de los medios utilizados).
 - En las áreas de grados C y D, el tiempo de exposición (con un máximo de 4 horas) y la frecuencia se deben basar en la QRM (Gestión de Riesgos para la Calidad).
 - Las placas de sedimentación individuales pueden estar expuestas durante menos de 4 horas.

- ^(b) Los límites de las placas de contacto se aplican a las superficies de los equipos, de las salas y de la vestimenta dentro de las áreas de grado A y de grado B. Normalmente, no se requiere el monitoreo rutinario de la vestimenta en las áreas de grados C y D, dependiendo ésta de su función.



(e) Cabe señalar que, en el caso del grado A, cualquier crecimiento debe dar lugar a una investigación.

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

Nota 2: Los límites se aplican utilizando como unidad de medida la UFC o "Unidades Formadoras de Colonias" a lo largo de toda esta norma. Si se utilizan tecnologías nuevas o diferentes, que presenten los resultados de una manera distinta a la de las UFC, el fabricante debe justificar científicamente los límites aplicados y, cuando sea posible, correlacionarlos con las UFC.

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

Simulación de proceso aséptico (APS)

- 9.32 La verificación periódica de la efectividad de los controles establecidos para el procesamiento aséptico debe incluir una APS, en la que se utilice un medio nutritivo estéril y/o un sustituto en lugar del producto farmacéutico manufacturado habitualmente. La APS no debe considerarse como el medio principal para validar el proceso aséptico o aspectos del proceso aséptico. La efectividad del proceso aséptico se debe determinar a través del diseño del proceso, la adherencia al sistema de calidad farmacéutico y a los controles del proceso, la formación y la evaluación de los datos del monitoreo. La selección de un medio nutritivo y/o de un producto sustituto apropiados se debe realizar en función de la capacidad del medio y/o del producto sustituto de imitar las características físicas del producto, que se considere que representan un riesgo para la esterilidad del producto durante el procesamiento aséptico. En el caso de que 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 asépticamente, en los que el producto se enfría, se calienta o se liofiliza), se deben desarrollar procedimientos alternativos que representen las operaciones lo más fielmente posible. Cuando se utilicen materiales sustitutos, como tampones, en distintas partes de la APS, el material sustituto no debe inhibir el crecimiento de ninguna contaminación potencial.
- 9.33 La APS debe imitar lo más fielmente posible el proceso de fabricación aséptico de rutina e incluir todos los pasos críticos del proceso de fabricación, específicamente:
- En la APS se deben evaluar todas las operaciones asépticas realizadas con posterioridad a los ciclos de esterilización y descontaminación de los materiales utilizados en el proceso hasta el punto en el que el envase esté sellado.
 - En el caso de las formulaciones no filtrables, se debe evaluar cualquier paso aséptico adicional.
 - Cuando la fabricación aséptica se realice en una atmósfera inerte, el gas inerte se debe sustituir por aire en la simulación del proceso, a no ser que se pretenda una simulación anaeróbica.
 - Los procesos que requieran la adición de polvos estériles deben utilizar un material sustituto aceptable en recipientes idénticos a aquellos utilizados en el proceso en evaluación.
 - Se deben evitar las simulaciones separadas que correspondan a operaciones unitarias individuales (por ejemplo, procesos que impliquen secado, mezclado, molienda y subdivisión de un polvo estéril). Cualquier uso de simulaciones individuales debe estar respaldado por una justificación documentada y asegurar que la suma total de las simulaciones individuales permita abarcar completamente la totalidad del proceso.
 - El procedimiento de simulación del proceso para los productos liofilizados debe representar la totalidad de la cadena de procesamiento aséptico, incluidos el llenado, el transporte, la carga, una duración representativa de la permanencia en la cámara, la descarga y el sellado en condiciones especificadas, documentadas y justificadas que representen los peores casos de los parámetros operativos.



- vii. La simulación del proceso de liofilización debe reproducir todos los aspectos del proceso, salvo aquellos que puedan afectar a la viabilidad o recuperación de contaminantes. Por ejemplo, se debe evitar la ebullición o la congelación real de la solución. Los factores que se deben considerar para determinar el diseño de la APS incluyen, cuando corresponda:
- El uso de aire para romper el vacío, en lugar de nitrógeno u otros gases de proceso.
 - Reproducir el intervalo máximo de tiempo entre la esterilización del liofilizador y su uso.
 - Reproducir el periodo máximo de tiempo entre la filtración y la liofilización.
 - Los aspectos cuantitativos de las situaciones consideradas el peor de los casos, como, por ejemplo, cargar el número máximo de bandejas, reproducir la mayor duración del proceso de carga durante el cual la cámara se encuentra abierta al ambiente.
- 9.34 En la APS se deben tener en cuenta las diversas manipulaciones e intervenciones asépticas, que se sabe que ocurren durante la producción normal, así como las situaciones consideradas como peor caso, y se debe tener en cuenta lo siguiente:
- i. Las intervenciones inherentes y correctivas, representativas del proceso de rutina, se deben realizar de una manera y con una frecuencia similares a las del proceso aséptico de rutina.
 - ii. La inclusión y la frecuencia de las intervenciones en la APS se deben basar en los riesgos evaluados que se plantean para la esterilidad del producto.
- 9.35 Las APS no se deben utilizar para justificar prácticas que planteen riesgos de contaminación innecesarios.
- 9.36 Al desarrollar el plan de la APS, se debe tener en cuenta lo siguiente:
- i. La identificación de las condiciones consideradas como los peores casos que abarcan las variables relevantes, tales como el tamaño del envase y la velocidad de la línea, y su impacto en el proceso. En la conclusión de la evaluación se deben justificar las variables seleccionadas.
 - ii. Determinar los tamaños representativos de las combinaciones de envase/cierre que se utilizarán en la validación. Se puede considerar un enfoque matricial (matrixing) o factorial (bracketing) para la validación de la misma configuración de envase/cierre para diferentes productos cuando la equivalencia del proceso esté justificada científicamente.
 - iii. Los tiempos de espera máximos permitidos para productos y equipos estériles expuestos durante el proceso aséptico.
 - iv. El volumen llenado por envase, que debe ser suficiente para asegurar que el medio entre en contacto con todas las superficies de los equipos y de los componentes que puedan contaminar directamente el producto estéril. El volumen utilizado debe proporcionar un espacio de superior o "de cabeza" suficiente para favorecer un crecimiento microbiano potencial y asegurar que se pueda detectar la turbidez durante la inspección.
 - v. El requisito de sustitución de cualquier gas inerte utilizado en el proceso de fabricación aséptica rutinario por aire, a menos que se pretenda una simulación anaeróbica. En estas situaciones, se debe considerar la inclusión de simulaciones anaeróbicas ocasionales, como parte de la estrategia de validación general (véase el punto 9.33, inciso iii).
 - vi. Los medios nutritivos seleccionados deben ser capaces de permitir el crecimiento de un grupo designado de microorganismos de referencia, descritos en alguna de las Farmacopeas oficialmente reconocidas en el país, y de microorganismos aislados propios de la flora microbiana típica aislada del ambiente de producción y que sean convenientemente representativos.
 - vii. El método de detección de la contaminación microbiana debe estar científicamente justificado y validado para garantizar que la contaminación se detecte de manera confiable.
 - viii. La simulación del proceso debe tener una duración suficiente para desafiar el proceso, los operarios que llevan a cabo las intervenciones, los cambios de turno y la capacidad del sistema ambiental en donde se desarrolla el procesado de proporcionar condiciones adecuadas para la fabricación de un producto estéril.
 - ix. Cuando el fabricante opere en turnos diferentes o prolongados, la APS se debe diseñar de forma que incorpore los factores específicos de aquellos turnos que se considere que representan un riesgo para la esterilidad del producto, como, por ejemplo, el tiempo máximo durante el cual un operador puede estar presente en la sala limpia.
 - x. Simular las interrupciones normales que ocurren durante la fabricación aséptica, en las que el proceso está detenido (por ejemplo, cambios de turno, recarga de los tanques dispensadores,

- introducción de equipos adicionales).
- xí. Asegurar que el monitoreo ambiental se lleve a cabo según lo requerido en la producción rutinaria, y a lo largo de la duración completa de la simulación del proceso.
 - xii. Cuando tenga lugar la fabricación por campañas, como ocurre en el uso de las tecnologías de barrera o en la fabricación de sustancias activas estériles, se debe prestar atención a diseñar y realizar la simulación del proceso de forma que se simulen los riesgos asociados, tanto con el principio como con el final de la campaña, y a demostrar que la duración de la campaña no supone ningún riesgo.
 - xiii. La ejecución de una "APS de fin de producción o de campaña" puede ser utilizada como una garantía adicional o con fines de investigación; sin embargo, su uso debe justificarse en la CCS y no debe sustituir a las APS rutinarias. Si se utiliza, se debe demostrar que la presencia de cualquier producto residual no afecta negativamente a la recuperación de cualquier contaminación microbiana potencial.
- 9.37 En el caso de las sustancias activas estériles, el tamaño de lote debe ser lo suficientemente grande como para representar la operación de rutina, simular una operación de intervención en el peor de los casos y abarcar todas las superficies que puedan entrar en contacto con el producto estéril. Además, todos los materiales simulados (sustitutos o medio de cultivo) se deben someter a una evaluación microbiológica. Los materiales de simulación deben ser suficientes para satisfacer la evaluación del proceso que se esté simulando y no deben comprometer la recuperación de microorganismos.
- 9.38 La APS se debe realizar como parte de la validación inicial, con al menos tres pruebas de simulación satisfactorias consecutivas, que abarquen todos los turnos de trabajo en los que se pueda llevar a cabo el procesamiento aséptico, y después de cualquier modificación significativa de las prácticas operativas, instalaciones, servicios o equipos, que se evalúe que tienen un impacto en la garantía de esterilidad del producto (por ejemplo, modificación del sistema HVAC, de los equipos, cambios en el proceso, en el número de turnos y en el número de personas, cierre de instalaciones principales). Normalmente, la APS (revalidación periódica) se debe repetir dos veces al año (aproximadamente cada seis meses) para cada proceso aséptico, cada línea de llenado y cada turno. Cada operario debe participar en al menos una APS satisfactoria anualmente. Se debe considerar la importancia de realizar una APS después del último lote fabricado, antes del cierre, antes de largos períodos de inactividad o antes del desmantelamiento o la reubicación de una línea.
- 9.39 En caso de realizar una operación manual (por ejemplo, formulación o llenado asépticos), cada tipo de envase, de cierre de envase y de equipos que intervienen en la línea de producción, se debe validar inicialmente, participando cada operario en al menos tres APS satisfactorias consecutivas, y se debe revalidar con la ejecución de una APS cada seis meses aproximadamente por parte de cada operario. El tamaño de lote de la APS debe reproducir el utilizado en el proceso de fabricación aséptica de rutina.
- 9.40 El número de unidades procesadas (llenadas) en la APS debe ser suficiente para simular efectivamente todas las actividades que son representativas del proceso de producción aséptica. Se debe reflejar claramente en la CCS la justificación del número de unidades que se deben llenar. Normalmente, se llenan un mínimo de 5.000 a 10.000 unidades. En el caso de lotes pequeños (por ejemplo, aquellos de menos de 5.000 unidades), el número de envases de la APS debe ser al menos igual al tamaño del lote de producción.
- 9.41 Las unidades llenadas de la APS se deben agitar, rotar o invertir antes de la incubación para garantizar el contacto del medio de cultivo con todas las superficies internas del envase. Todas las unidades de la APS que estén íntegras deben ser incubadas y evaluadas, incluidas las unidades con defectos cosméticos o aquellas que han pasado por comprobaciones de controles en proceso no destructivas. Si algunas unidades se descartan durante la simulación del proceso y no se incuban, estas unidades deben ser comparables a las unidades descartadas durante un llenado de rutina, y sólo pueden desecharse si los procedimientos operativos estándar (POE) de producción especifican claramente que las unidades deben eliminarse en esas mismas circunstancias (es decir, tipo de intervención; ubicación de la línea; número específico de unidades descartadas). En ningún caso, se deben retirar más unidades durante una intervención de llenado de medio de cultivo (*media fill*) de



las que se eliminarían durante una ejecución de un lote de producción. Como ejemplos se pueden incluir aquellas que se deben descartar durante la producción rutinaria, tras el proceso de configuración o después de un tipo específico de intervención. Para comprender completamente el proceso y evaluar los riesgos de contaminación durante la configuración aséptica o los obligatorios despejes de la línea, estas unidades, generalmente, se incubarán por separado y no se incluirían, necesariamente, en los criterios de aceptación de la APS.

- 9.42 Cuando los procesos incluyan materiales que entren en contacto con las superficies de contacto del producto, pero luego se desechen (por ejemplo, enjuagado de productos), el material descartado debe simularse con medios nutritivos e incubarse como parte de la APS, a no ser que se pueda demostrar claramente que este proceso de eliminación de residuos no afectaría a la esterilidad del producto.
- 9.43 Las unidades de la APS llenadas se deben incubar en un envase transparente para garantizar la detección visual de crecimiento microbiano. Cuando el envase del producto no sea transparente (por ejemplo, vidrio topacio o plástico opaco), se pueden sustituir por envases transparentes de configuración idéntica para facilitar la detección de la contaminación. Cuando no se pueda sustituir por un envase transparente de configuración idéntica, se debe desarrollar y validar un método adecuado para la detección del crecimiento microbiano. Los microorganismos aislados de las unidades contaminadas se deben identificar a nivel de especie, cuando sea útil, para ayudar en la determinación de la fuente probable del contaminante.
- 9.44 Las unidades de la APS llenadas se deben incubar sin retrasos innecesarios para conseguir la mejor recuperación posible de una contaminación potencial. La selección de las condiciones y la duración de la incubación deben estar científicamente justificadas y validadas para proporcionar un nivel apropiado de sensibilidad de detección de la contaminación microbiana.
- 9.45 Al finalizar la incubación:
- i. Las unidades llenadas en la APS deben ser inspeccionadas por personal que haya sido debidamente formado y calificado para la detección de una contaminación microbiológica. La inspección debe realizarse en condiciones que faciliten la identificación de cualquier contaminación microbiana.
 - ii. Las muestras de las unidades llenadas se deben someter a un control positivo mediante una inoculación con una variedad adecuada de organismos de referencia y microorganismos aislados propios que sean convenientemente representativos.
- 9.46 El objetivo debe ser un crecimiento cero. Cualquier unidad contaminada debe dar como resultado una APS fallida y se deben implementar las siguientes acciones:
- i. Una investigación para determinar la(s) causa(s) raíz más probable(s).
 - ii. Determinación e implementación de medidas correctivas apropiadas.
 - iii. Se debe llevar a cabo un número suficiente de repeticiones de la APS consecutivas satisfactorias (normalmente un mínimo de tres) para demostrar que el proceso ha sido restituido a un estado de control.
 - iv. Una revisión inmediata de todos los registros apropiados relacionados con la producción aséptica desde la última APS satisfactoria.
 - a) El resultado de la revisión debe incluir una evaluación de riesgos sobre los posibles incumplimientos de la esterilidad en los lotes fabricados desde la última APS satisfactoria.
 - b) El resto de los lotes no liberados al mercado se deben incluir en el ámbito de la investigación. En cualquier decisión con respecto a su estado de liberación se debe considerar el resultado de la investigación.
 - v. Todos los productos que se hayan fabricado en una línea, tras un fallo en la simulación del proceso, se deben poner en cuarentena hasta que se haya producido una resolución satisfactoria del fallo en la simulación del proceso.
 - vi. Cuando la investigación de la causa raíz indique que el fallo estuvo relacionado con la actividad de un operario, se deben emprender acciones para limitar las actividades del operario, hasta que vuelva a estar formado y recalificado.
 - vii. La producción sólo debe reanudarse después de completar con éxito la revalidación.



- 9.47 Todas las ejecuciones de la APS deben estar completamente documentadas e incluir un balance de las unidades procesadas (por ejemplo, unidades llenadas, incubadas y no incubadas). Se debe incluir en la documentación una justificación de las unidades llenadas y no incubadas. Se deben registrar todas las intervenciones llevadas a cabo durante la APS, incluida la hora de inicio y de finalización de cada intervención y la persona involucrada. Se deben registrar en el protocolo de producción del lote de la APS, todos los datos del monitoreo microbiológico, así como otros datos de las pruebas realizadas.
- 9.48 Una ejecución de la APS se debe suspender sólo en circunstancias en las que, en los procedimientos escritos, se requiera una actuación idéntica en el caso de que se tratara de los lotes comerciales. En tales casos, se debe documentar una investigación.
- 9.49 Un proceso aséptico debe estar sujeto a una repetición de la validación inicial cuando:
- El proceso aséptico específico no ha estado en funcionamiento durante un período de tiempo prolongado.
 - Existe un cambio en el proceso, los equipos, los procedimientos o el entorno que tiene el potencial de afectar el proceso aséptico, o una adición de nuevos envases de producto o combinaciones de envase- cierre.

10 Control de Calidad

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

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

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

- 10.7 En el caso de algunos productos, puede que no sea posible obtener un resultado del ensayo de esterilidad antes de su liberación debido a que el periodo de validez del producto es demasiado corto como para permitir que se complete un ensayo de esterilidad. En estos casos, se deben evaluar y documentar las consideraciones adicionales sobre el diseño del proceso y el monitoreo adicional y/o los métodos de ensayo alternativos, necesarias para mitigar los riesgos identificados.
- 10.8 Cualquier proceso (por ejemplo, peróxido de hidrógeno vaporizado, ultravioleta), utilizado para descontaminar las superficies externas de las muestras de esterilidad antes del ensayo, no debe influir negativamente en la sensibilidad del método de ensayo o en la fiabilidad de la muestra.
- 10.9 Antes de su uso, los medios utilizados para los ensayos del producto se deben someter a los ensayos de control de calidad, de acuerdo con alguna de las Farmacopeas oficiales. Los medios utilizados para el monitoreo ambiental y la APS deben someterse a ensayos de promoción de crecimiento antes de su uso, utilizando un grupo designado y científicamente justificado de microorganismos de referencia, y con la inclusión de microorganismos aislados localmente que sean adecuadamente representativos. Los ensayos de control de calidad de los medios deben ser realizados, normalmente, por el usuario final. Cualquier dependencia de los ensayos, ya sea por subcontratación o dependencia de los ensayos efectuados por los proveedores de medios debe estar justificada y, en este caso, se deben considerar las condiciones de transporte y distribución de forma exhaustiva.
- 10.10 Los datos generados del monitoreo ambiental y de tendencias de las áreas clasificadas se deben revisar como parte de la certificación/liberación del lote de producto. Se debe disponer de un procedimiento escrito, en el que se describan las acciones que se deben adoptar cuando los datos procedentes del monitoreo ambiental se encuentren fuera de tendencia o superen los límites establecidos. En el caso de los productos con un periodo de validez corto, es posible que no estén disponibles los datos ambientales obtenidos en el transcurso de la fabricación del lote; en estos casos, la conformidad debe incluir una revisión de los datos disponibles más recientes. Los fabricantes de estos productos deben considerar el uso de métodos alternativos/rápidos, siempre que estos hayan demostrado su equivalencia o superioridad con respecto a los métodos establecidos.
- 10.11 Cuando se utilicen métodos microbiológicos rápidos y automatizados en la producción habitual, estos métodos se deben validar para el (los) producto(s) o los procesos de que se trate.

Glosario

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

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

- i. Los sistemas de aislador cerrado previenen el ingreso de la contaminación externa al interior del aislador al lograr la transferencia de material a través de una conexión aséptica a unos equipos auxiliares, en lugar de utilizar aberturas al entorno circundante. Los sistemas cerrados permanecen sellados durante las operaciones.
- ii. Los sistemas de aislador abiertos están diseñados para permitir la entrada y/o la salida continua o semicontinua de materiales durante las operaciones mediante una o más aberturas. Las aberturas están diseñadas (p. ej., utilizando una sobrepresión continua) para no permitir la entrada de contaminantes externos en el aislador.

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

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

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

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

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

Biodescontaminación – Proceso que elimina la carga microbiológica viable mediante el uso de agentes químicos esporicidas.

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

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

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

Clasificación de salas limpias – Método para evaluar el nivel de limpieza del aire, en comparación con una especificación para una sala limpia o un equipo de aire limpio, mediante la medición de la concentración de partículas totales.

Calificación de salas limpias – Método de evaluación del grado de cumplimiento de los requisitos de una sala limpia o de un equipo de aire limpio, clasificados, con respecto a su uso previsto.

Calificación de la vestimenta – Un programa que establece, tanto inicialmente como periódicamente, la capacidad de un individuo para colocarse la vestimenta completa.

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

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

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

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

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

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

Enclavamiento: Mecanismo de control físico o electrónico que impide que al mismo tiempo se abran dos puertas (o accesos). Es un sistema de seguridad que tiene por función asegurar que una puerta no pueda abrirse hasta que la otra esté completamente cerrada.

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

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

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

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

Filtro de grado esterilizante – Un filtro que, cuando se haya validado apropiadamente, eliminará una carga definida de un microorganismo de desafío de un fluido o un gas, produciendo un efluente estéril. Normalmente, dichos filtros tienen un tamaño de poro igual o inferior a $0,22 \mu\text{m}$.

Filtro HEPA – Filtro de aire de alta eficiencia frente a partículas, especificado de acuerdo con una norma internacional pertinente.

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

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

Formado-Llenado-Sellado (Form-Fill-Seal [FFS]) – Un proceso de llenado automatizado, normalmente, utilizado para productos sometidos a una esterilización terminal, que construye el envase primario a partir de un rollo plano continuo de película de envasado, mientras que, simultáneamente, llena el envase formado con producto y sella los envases llenos en un proceso continuo. Los procesos FFS pueden utilizar un sistema de banda única (donde un solo rollo plano de película se envuelve alrededor de sí mismo para formar una cavidad), o un sistema de banda dual (donde dos rollos planos de película se unen para formar una cavidad), a menudo con la ayuda de moldes al vacío o gases presurizados. La cavidad formada se llena, se sella y se corta en secciones. Las películas consisten, normalmente, en un material polimérico, una lámina recubierta de polímero u otro material adecuado.

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

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

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

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

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

Limpieza – Proceso de eliminación de la contaminación, p. ej., residuos de producto o residuos de desinfectante.

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

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

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

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

Paciente – Ser humano que presenta una condición de salud y que es tratado farmacológicamente, incluidos los participantes en un ensayo clínico. Es el usuario final del medicamento, es decir, la persona que recibe un producto farmacéutico con fines terapéuticos, diagnósticos o profilácticos, y cuya salud y seguridad dependen directamente de la calidad, eficacia y esterilidad del producto administrado.

Parísón – El «tubo» de polímero extruido por la máquina BFS, a partir del cual se forman los envases.

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

Pirógeno – Una sustancia que induce una reacción febril en pacientes que reciben inyecciones.

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

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

Procesamiento aséptico: Un proceso que mantiene la esterilidad de un producto obtenido a partir de componentes esterilizados mediante vapor, calor seco, radiación ionizante, gas o filtración estéril. Esto se logra mediante condiciones e instalaciones diseñadas para prevenir la contaminación microbiológica.

Procesamiento aséptico manual – Un proceso aséptico, en el que el operario formula, llena, coloca y/o sella manualmente un envase abierto con un producto estéril.

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

Prueba de integridad del filtro – Ensayo para confirmar que un filtro (de producto, de gas o filtro de HVAC) conserva sus propiedades de retención y no ha sufrido daños durante su manipulación, su instalación o el procesamiento en el que es ocupado.

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

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



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

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

Sistema cerrado – Un sistema en el cual el producto no está expuesto al ambiente circundante. Por ejemplo, esto se puede conseguir mediante la utilización de contenedores de productos a granel (como tanques o bolsas), que se conectan entre sí por conductos o tubos formando un sistema, y que, cuando se emplea para productos estériles, el sistema completo se esteriliza tras realizar las conexiones. Algunos ejemplos de estos sistemas pueden ser, entre otros, los sistemas reutilizables a gran escala, como los observados en la fabricación de principios activos, o los sistemas desechables de bolsas y conexiones múltiples, como los observados en la fabricación de productos biológicos. Los sistemas cerrados no se abren hasta la conclusión de una operación. El uso del término «sistema cerrado», en el presente anexo, no se refiere a sistemas como los RABS o los sistemas aisladores.

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

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

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

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

Sobreesterilización (overkill) – Proceso que es suficiente para proporcionar, al menos, una reducción de 12 log₁₀ de microorganismos con un "valor D" mínimo de 1 minuto.

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

Suministro de aire de Grado A – Aire que se pasa a través de un filtro, calificado como capaz de producir aire de calidad de grado A, en cuanto a partículas totales, pero donde no existe el requisito de realizar un monitoreo continuo de partículas totales o de cumplir con los límites del monitoreo de viables en grado A. Se utiliza, específicamente, para la protección de viales completamente taponados, en los que la cápsula aún no se ha sellado.



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

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

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

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

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

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

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

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

Validación – Acción documentada, efectuada en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio, que demuestran que los procedimientos, procesos, actividades o sistemas empleados en la producción y en el control de calidad, son conducentes a los resultados dispuestos, dentro de los límites establecidos. Asimismo, se ha definido como el establecimiento de evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

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

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

Zona crítica – Espacio dentro del área de procesamiento aséptico, en el cual el producto y las superficies críticas están expuestos al ambiente.



Referencias.

1. Normas que regulan los Medicamentos en la Unión Europea. Volumen 4 - Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario de la Unión Europea, Anexo 1 Fabricación de medicamentos estériles, disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.
2. Technical Report Series N°1044 – 56th Report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations, 2022, Annex 2 WHO Good Manufacturing Practices for sterile pharmaceuticals products, disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063822>.



APENDICE 1: LINEAMIENTOS PARA LA ESTERILIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

(Basado en: "Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container", EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015²)

Sin perjuicio de las disposiciones del Anexo de BPM de productos farmacéuticos estériles y la aceptabilidad de indicaciones y métodos efectivos de validación de procesos productivos; este apéndice proporciona lineamientos sobre el uso y la selección de métodos de esterilización para productos farmacéuticos estériles basados en la Farmacopea Europea (Ph. Eur.). Si bien la esterilización terminal, utilizando las condiciones de referencia de la Ph. Eur., es el método de elección, este apéndice proporciona directrices sobre cuándo podrían aceptarse como alternativa otros procesos de esterilización, tales como la filtración esterilizante o el procesamiento aséptico (ya sean solos o combinados con un tratamiento térmico terminal, posterior al procesamiento aséptico adicional).

1. Introducción

- 1.1. La esterilidad es un atributo de calidad crítico para todas las materias primas, productos farmacéuticos y envases estériles. La esterilidad no se puede garantizar mediante ensayos, sino que debe garantizarse mediante el uso de un proceso de fabricación adecuadamente diseñado, validado y controlado. La esterilidad se logra controlando varios factores, como la carga microbiológica, el procedimiento de esterilización, la integridad del sistema de cierre del envase y, en el caso del procesamiento aséptico, el uso de una técnica aséptica satisfactoria.
- 1.2. Se preferirá la esterilización terminal a los procesos de esterilización por filtración y/o procesamiento aséptico, ya que es letal para los microorganismos y es posible calcular, validar y controlar un nivel de aseguramiento de esterilidad ("SAL" por su sigla en Inglés) confiable y, por lo tanto, otorga mayor seguridad al proceso. En el caso de una filtración esterilizante seguida de un procesamiento aséptico, esto no es aplicable, ya que la contaminación accidental causada por una técnica inadecuada no se puede eliminar de forma confiable mediante el seguimiento y el control. Por lo tanto, la esterilización terminal proporciona la máxima garantía de esterilidad y debe utilizarse siempre que sea posible.
- 1.3. Para productos altamente sensibles, como la mayoría de los productos biológicos, donde no es posible la esterilización terminal del producto terminado, se puede aceptar la filtración estéril y/o el procesamiento aséptico, en condiciones validadas y controladas.
- 1.4. La filtración estéril y el procesamiento aséptico están estrechamente relacionados y son difíciles de considerar por separado, ya que la filtración estéril en la mayoría de los casos es seguida por, al menos, un paso de procesamiento aséptico, como el llenado.
- 1.5. Además de aquellos productos terminados en los que la propia formulación no permite su esterilización terminal, el uso del procesamiento aséptico puede aceptarse, excepcionalmente, en situaciones específicas, incluso si la propia formulación puede esterilizarse terminalmente, si se obtienen otros beneficios para los pacientes o usuarios del producto. Estas situaciones se especifican en la sección 4.

2. Alcance

- 2.1. Los lineamientos se aplican a la fabricación de productos farmacéuticos para uso humano.
- 2.2. Los documentos y datos señalados en este apéndice deben estar disponibles para la autoridad sanitaria, especialmente en cualquier inspección o ante cualquier requerimiento.

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-sterilisation-medicinal-product-active-substance-excipient-and-primary-container_en.pdf



- 2.3. En tanto no exista una norma específica de manufactura estéril aplicable a productos farmacéuticos de terapia avanzada ("ATMPs" por su sigla en inglés) para uso humano, se reconoce que las indicaciones previstas en esta directriz podrían aplicarse, previa adaptación a las características específicas de los referidos productos (por ejemplo, dificultades para diferenciar entre material de partida, sustancia activa y producto terminado en algunos casos, escasez de materiales de partida/sustancia activa/producto terminado (productos autólogos y escenario de donante compatible), pequeños volúmenes de producción).
 - 2.4. Se proporcionan indicaciones sobre la elección del método de esterilización, los datos de desarrollo y los datos de fabricación necesarios para demostrar la idoneidad del proceso de esterilización seleccionado. Los mismos principios (elección del método de esterilización, datos de desarrollo y datos de fabricación) se aplican a los principios activos, a los excipientes y a los envases primarios estériles. En la directriz no se hacen referencias a todos los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), por ejemplo, control ambiental, esterilización de equipos de fabricación, si no que solo a aquellos que se consideran específicamente relevantes.
 - 2.5. El alcance de este lineamiento incluye:
 - 2.5.1. Esterilización terminal por calor húmedo, calor seco y radiación ionizante utilizando de preferencia las condiciones de referencia de la Farmacopea Europea, incluidas en Ph. Eur. 5.1.1 "Métodos de preparación de productos estériles" u otras condiciones establecidas en las farmacopeas oficialmente aceptadas en Chile
 - 2.5.2. Esterilización por filtración y procesamiento aséptico.
 - 2.5.3. Esterilización por gas.
 - 2.6. Los conceptos de esta norma se refieren únicamente a la ausencia o eliminación de bacterias, hongos y endotoxinas bacterianas. No se considera la ausencia, eliminación o inactivación de virus, micoplasmas, priones y otros agentes adventicios que pudieran contaminar un producto. Para la validación relacionada a virus, puede remitirse a la Guía «Estudios de validación de virus: diseño, contribución e interpretación de estudios que validan la inactivación y eliminación de virus», CPMP/BWP/268/95.
- 3. Requisitos para la fabricación de productos farmacéuticos y componentes estériles**
- 3.1. La elección del método de esterilización o procesamiento aséptico debe estar justificada y seguir los lineamientos de este apéndice.
 - 3.2. Todos los procedimientos de esterilización del producto terminado, principios activos, excipientes o envases y el nombre y la dirección del sitio de esterilización deben estar establecidos y descritos. Se debe proporcionar una descripción del método de esterilización y/o procesamiento aséptico, incluidos los controles durante el proceso y los datos de validación.
 - 3.3. Cuando se propone la liberación paramétrica de la esterilidad, se deben tener en cuenta lo establecido en las farmacopeas oficiales vigentes.
 - 3.4. Los criterios de control de la carga microbiológica deben estar especificados antes de todos los procesos de esterilización. Los criterios de aceptación para carga microbiológica alta no deben justificarse por la capacidad del proceso de esterilización ni por ninguna etapa de reducción de la carga microbiológica previa a la esterilización. Los criterios de aceptación de la carga microbiológica se analizan en las subsecciones siguientes.
 - 3.5. Los niveles de endotoxinas bacterianas en el producto terminado pueden verse afectados por la carga microbiológica y las endotoxinas bacterianas en los componentes (es decir, principios activos, excipientes y envases) y por



contaminantes microbiológicos introducidos durante la fabricación. Para garantizar un nivel aceptable de endotoxinas bacterianas en el producto terminado, el nivel de contaminantes microbiológicos de los componentes debe ser mínimo. Se deben especificar los criterios de aceptación de la carga microbiológica y, cuando sea pertinente, de las endotoxinas bacterianas en los componentes y soluciones a granel.

- 3.6. Todos los filtros utilizados en la fabricación del producto terminado que entran en contacto con el producto terminado, o con cualquier componente (materia prima o producto Intermedio) incorporado en el producto terminado, deben estar descritos y la información indicada en la Tabla 3, debe estar disponible. La información debe cumplir los requisitos establecidos en las BPM de productos estériles.
- 3.7. Si se utiliza un envase secundario (por ejemplo, una bolsa secundaria para bolsas de perfusión o blísteres destinados a mantener estéril el exterior del envase) para proporcionar una protección específica al medicamento, debe describirse el proceso de envasado secundario, incluida una evaluación de riesgos, ya que puede afectar a la esterilidad del producto terminado, por ejemplo, por captura o retención de humedad entre los envases primarios y secundarios.
- 3.8. Respecto del punto anterior, se debe proporcionar información sobre cuándo se realiza la etapa de envasado (antes o después de la esterilización) y cualquier técnica aséptica empleada. Los procesos propuestos deben justificarse desde una perspectiva microbiológica. Si el uso de un recipiente secundario implica realizar una esterilización adicional del producto terminado, esto debe justificarse con respecto a la garantía de esterilidad y cualquier impacto potencial en la calidad del producto terminado.
- 3.9. A continuación, se presenta la documentación relativa a la esterilización y procesamiento aséptico que debe generarse y mantenerse en el lugar de producción, disponible ante cualquier inspección de parte de la autoridad. La documentación debe diligenciarse para todos los sitios que realizan esterilización o procesamiento aséptico, independientemente de si los procesos se realizan internamente o mediante subcontrato.
- 3.10. Los parámetros del proceso, como los tiempos de procesamiento y de espera pueden revisarse a fondo durante las inspecciones de BPM, lo que puede dar lugar a instrucciones de cambios, ajustes de procesos o, en su caso, medidas sanitarias.

Esterilización por calor húmedo

- 3.11. Todos los procesos de esterilización con calor húmedo requieren una letalidad mínima de $F_0 \geq 8$ minutos y una temperatura de mantenimiento del proceso mínima de 110 °C.
- 3.12. En la Tabla 1 se presentan los procesos de esterilización de diferentes niveles de letalidad, junto con la documentación requerida. Los procesos en la tabla se presentan con letalidad decreciente de arriba a abajo, por lo tanto, se debe seleccionar el primer proceso factible.
- 3.13. Si se utiliza como control adicional la medición de la letalidad del proceso, el valor F_0 debe ser establecido, junto con la temperatura más baja medida por los sensores de temperatura dicho valor.
- 3.14. La esterilización con calor húmedo realizada con una temperatura inferior a 115 °C durante la fase de mantenimiento, es un caso excepcional y debe

justificarse científicamente y respaldarse con datos adicionales como se describe en la Tabla 1. Si en la determinación de F_0 se incluyen temperaturas inferiores a 110 °C (durante el calentamiento y el enfriamiento), esto también debe justificarse.

- 3.15. Previo a la esterilización, el límite de carga microbiológica debe estar acorde con la capacidad de cualquier proceso de reducción de carga biológica (por ejemplo, filtración). Para soluciones acuosas, son aceptables sin mayor justificación los límites establecidos en la Tabla 1 para principios activos y formulaciones de productos farmacéuticos. Se deberán justificar otros regímenes de pruebas y límites para controlar la carga microbiológica en el nivel definido.
- 3.16. Los procesos de calor húmedo con un $F_0 < 8$ minutos pueden ser adecuados como tratamiento térmico terminal, posterior al procesamiento aséptico, para formulaciones que no pueden soportar un ciclo de esterilización terminal completo. Estos procesos pueden garantizar, además, un SAL para componentes a granel filtrados de forma esterilizante (o esterilizados de otro modo), que han sido llenados asepticamente. Los tratamientos térmicos terminales posteriores al procesamiento aséptico también se presentan en la Tabla 1.
- 3.17. Se debe considerar que este tratamiento térmico terminal adicional posterior al procesamiento aséptico no debe compensar prácticas deficientes de fabricación aséptica. Los mismos requisitos para la parte aséptica del proceso se aplican a los productos terminados fabricados sin dicho tratamiento térmico terminal adicional, posterior al procesamiento aséptico.

Tabla 1: Ciclos de esterilización por calor húmedo y tratamiento térmico terminal post procesamiento aséptico y correspondiente información requerida

Ciclo	Tipo de proceso	Información de calidad*	Nivel de carga microbiológica antes de la esterilización por vapor o tratamiento térmico terminal	Caracterización de la carga microbiológica	Temperatura de mantención de proceso
Ciclo de esterilización	Esterilización	1,6	100 UFC/100mL (no rutinario)	No	$\geq 121^\circ\text{C}$ por ≥ 15 minutos
Ciclo de sobremuerte $F_0 > 12$ minutos	Esterilización	1, 2, 3, 4, 6	100 UFC/100mL (no rutinario)	No	$\geq 121^\circ\text{C}$
$F_0 > 8$ minutos	Esterilización	1, 2, 3, 4, 6	100 UFC/100mL (rutinario)	No	$>115^\circ\text{C}$
$F_0 > 8$ minutos	Esterilización	1, 2, 3, 5, 6, 7	100 UFC/100mL (rutinario)	SI**	$>115^\circ\text{C}$
$F_0 > 8$ minutos	Esterilización	1, 2, 3, 4, 6	100 UFC/100mL (rutinario)	SI	$>110^\circ\text{C}$
$F_0 > 8$ minutos	Esterilización	1, 2, 3, 5, 6, 7	100 UFC/100mL (rutinario)	SI**	$>110^\circ\text{C}$
$F_0 < 8$ minutos	Tratamiento térmico terminal post procesamiento aséptico	1, 2, 3, 4, 6, 7	0 UFC/100 mL, filtración y procesamiento aséptico previo al tratamiento térmico terminal (rutinario)	SI***	$>110^\circ\text{C}$ ****
$F_0 < 8$ minutos	Tratamiento térmico terminal post procesamiento aséptico	1, 2, 3, 5, 6, 7	0 UFC/100 mL, filtración y procesamiento aséptico previo al tratamiento térmico terminal (rutinario)	SI****	$>110^\circ\text{C}$ ****

*Para mayor claridad del código numérico:

- 1: Tiempo de esterilización, perfil de temperatura
- 2: Descripción del método de esterilización, incluyendo SAL (por ejemplo, ciclo de vapor saturado, ciclo de sobrepresión de aire/vapor, fase de vacío).
- 3: Validación de F_{015} y F_{015}
- 4: Indicador biológico con $D_{121} \geq 1.5$ minutos usado en la validación
- 5: Indicador biológico con $D_{121} < 1.5$ minutos usado en la validación
- 6: Datos de validación requeridos se presentan más adelante:
- 7: Datos de validación adicionales requeridos se presentan abajo

**Controles en proceso demuestran resistencia calorífica aceptable de *carga microbiológica*

*** Antes del paso de esterilización (es decir, filtración), debe caracterizarse la resistencia al calor de la carga microbiológica.

****Temperaturas bajo 110°C pueden ser utilizadas sólo si está justificado.

- 3.18. Los datos de validación para todos los procesos de esterilización por calor húmedo (información requerida en la Tabla 1 para aquellos procesos en los que se indica el número "6") son los siguientes:
- 3.18.1. Mapeo térmico de la cámara y distribución de los elementos dentro de la cámara (incluyendo los lugares más lentos para calentar); resumen o confirmación del desempeño.
- 3.18.2. Resumen de confirmación del efecto físico y biológico del ciclo en, al menos, tres ejecuciones de esterilización demostrando un SAL $\leq 10^{-6}$, garantizando:
- I. Demostración que la carga en la cámara del esterilizador alcanza los parámetros del ciclo especificado, incluyendo tiempo, temperatura, presión y F_0 , si corresponde;
 - II. Diferencias de temperatura aceptables entre los sensores de temperatura en la carga;
 - III. Variabilidad de F_0 aceptable dentro de la carga;
 - IV. Relación entre la validación física y biológica.
- 3.19. Para la validación biológica, emplear un indicador biológico, como se describe en el capítulo 5.1.2 de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.: Indicadores biológicos y preparaciones microbianas relacionadas utilizadas en la fabricación de productos estériles con un valor D_{121} de $\geq 1,5$ minutos).
- 3.20. Se debe determinar el SAL, justificado desde el punto de vista microbiológico, y proporcionar detalles de los cálculos. Preferiblemente se debe calcular a partir de la blocarga máxima por contenedor y el valor D del indicador biológico utilizado en la validación.
- 3.21. Los datos de validación adicionales para procesos por calor húmedo de baja energía o cuando se utiliza un bioindicador con un valor D_{121} de $< 1,5$ minutos en la validación del proceso de esterilización (información requerida en la Tabla 1, para aquellos procesos en los que se indica el número "7") son los siguientes:
- 3.21.1. Una justificación del punto de inicio de la fase de esterilización, que es la temperatura a la que los sensores de temperatura registran el F_0 desde el inicio hasta el final del proceso.
- 3.21.2. Se deben incluir en la validación indicadores biológicos con resistencia adecuada en el rango de temperatura real, para demostrar la sensibilidad al proceso.
- 3.22. Para procesos de baja temperatura y aquellos que utilizan indicadores biológicos de baja resistencia al calor, se requieren datos de validación más detallados para garantizar que el proceso de esterilización propuesto es adecuado, ello debido a:
- 3.22.1. El cambio en el efecto letal en relación con la temperatura del proceso puede no correlacionarse de manera logarítmica a temperaturas de esterilización más bajas.
- 3.22.2. El SAL demostrado en la validación de un proceso de esterilización depende de la resistencia térmica del indicador biológico utilizado en la validación del proceso. Cuando en la validación del proceso de esterilización se utiliza un indicador biológico de bajo valor D, el SAL demostrado se vuelve numéricamente más alto, pero no proporciona un margen de seguridad mayor como cuando se utiliza un indicador biológico más resistente. El SAL siempre debe establecerse en relación con un valor D que sea mayor que el de la carga microbiológica normal en la producción de rutina.

Esterilización por calor seco

- 3.23. Siempre se debe indicar el tiempo y la temperatura del ciclo de esterilización y un límite de carga microbiológica.

- 3.24. Para todos los ciclos de esterilización se debe proporcionar la validación física y biológica del ciclo de esterilización para demostrar un SAL de $\leq 10^{-6}$. El SAL de dicho proceso de esterilización debe calcularse a partir de la carga biológica máxima por contenedor.
- 3.25. Se deberán presentar datos de validación suficientes para demostrar que se obtiene un SAL de $\leq 10^{-6}$ para todos los envases. Los datos presentados deberán incluir al menos, pero no limitado a:
- 3.25.1. Mapeo térmico de la cámara y distribución de los elementos dentro de la cámara (incluyendo los lugares más lentos para calentar), resumen o confirmación del desempeño.
- 3.25.2. Resumen de confirmación del efecto del ciclo físico y biológico de, al menos, tres ejecuciones de esterilización garantizando:
- Demostración que la carga en la cámara del esterilizador alcanza los parámetros del ciclo especificado, incluyendo tiempo, temperatura y letalidad;
 - Diferencias de temperatura aceptables entre los sensores de temperatura en la carga;
 - Variabilidad de letalidad aceptable dentro de la carga;
 - Relación entre la validación física y biológica.
- 3.26. Para la validación biológica, se utiliza un indicador biológico como se describe en el capítulo 5.1.2 de la Farmacopea Europea.
- 3.27. Es aceptable un límite máximo de carga microbiológica de 100 UFC/100 g o 100 UFC/100 ml para formulaciones de productos parenterales terminados sin mayor justificación. En el caso de principios activos y productos terminados que no son de administración parenteral, es aceptable un límite máximo de carga biológica total de 10 UFC/g o 10 UFC/ml justificado en base al riesgo. Se deben justificar otros regímenes de pruebas y límites para controlar la carga microbiológica en el nivel definido. También debe establecerse un límite de carga microbiológica para envases vacíos.
- 3.28. El calor seco a temperaturas superiores a 220 °C durante un tiempo validado se utiliza con frecuencia tanto para la esterilización como para la despirogenación de material de vidrio y otros materiales resistentes al calor, por ejemplo, casquetes de aluminio. En este caso, se puede utilizar como criterio de validación la demostración de una reducción de "3 log" en las endotoxinas resistentes al calor.

Esterilización por radiación ionizante

- 3.29. Para este método de esterilización, la dosis absorbida de referencia es ≥ 25 kGy. Se pueden utilizar otras dosis para lograr un SAL $\leq 10^{-6}$, si está justificado y validado.
- 3.30. Para establecer dosis de radiación distintas de 25 kGy se deben seguir las orientaciones de la norma ISO 11137.

Esterilización por gas - Consideraciones generales

- 3.31. Generalmente, la esterilización con gas solo es aceptable si no es posible ningún otro método de esterilización. La esterilización con gas proporciona esterilización de la superficie de los materiales. Se utiliza principalmente para esterilizar materiales y equipos de envasado, por lo que solo se ha incluido en el árbol de decisiones para envases. Para garantizar una esterilidad adecuada, es esencial una penetración suficiente de gas y humedad. Esto debe ser seguido de un proceso de purga para garantizar que todos los residuos de gas o subproductos de transformación relacionados estén por debajo de las concentraciones que podrían dar lugar a efectos tóxicos durante el uso del

producto terminado. Se debe demostrar la eficacia del proceso de purga.

- 3.32. La esterilización con gas de compuestos porosos, como polvos secos, no es aceptable a menos que otros métodos de esterilización no sean factibles y su uso esté científicamente justificado. Antes de la esterilización con gas, la materia prima (principio activo o excipiente) debe filtrarse de manera estéril y cristalizarse en condiciones asépticas para minimizar la carga microbiológica y el atrapamiento de microorganismos dentro de los cristales. Se debe proporcionar evidencia convincente que demuestre que el material a esterilizar no es susceptible a la compresión, lo que impide la penetración de gas y humedad durante la esterilización.
- 3.33. Se debe proporcionar una descripción del elemento a ser esterilizado, datos cuantitativos sobre los gases que se utilizarán, la carga microbiológica antes de la esterilización, el tiempo de exposición al gas, la temperatura y la humedad antes y durante cada paso del ciclo de esterilización y, si corresponde, las condiciones para la eliminación de cualquier residuo tóxico de gas. La humedad utilizada para el preacondicionamiento y/o acondicionamiento del material a esterilizar deberá ser generada mediante vapor limpio. Estas condiciones deben ser monitoreadas mediante controles de proceso adecuados con criterios de aceptación justificados. El proceso debe desarrollarse y validarse de conformidad con los lineamientos de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 5.1.1 y 5.1.2.). Se debe realizar una evaluación de riesgos con respecto a las impurezas tóxicas residuales y se debe proporcionar una estrategia de control cuando corresponda. Los requisitos deben estar de acuerdo con los requisitos de la ICH M7 "Evaluación y control de impurezas reactivas al ADN (mutagénicas) en productos farmacéuticos para limitar el riesgo potencial de cáncer". Incluso si el producto en cuestión está fuera del alcance de esa directriz, se podrían aplicar sus límites para impurezas altamente tóxicas.
- 3.34. Los resultados del proceso de validación deben demostrar un SAL de $\leq 10^{-6}$.
- 3.35. La eficacia del proceso debe comprobarse rutinariamente para cada lote, confirmando que los parámetros del proceso y los indicadores biológicos están todos dentro de sus criterios de aceptación y mediante pruebas de esterilidad. La liberación paramétrica no es aceptable para la esterilización con gas.

Esterilización con óxido de etileno

- 3.36. Los procesos de esterilización con óxido de etileno (ETO) deben desarrollarse y validarse de conformidad con la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 5.1.1 y 5.1.2.). La orientación para establecer los parámetros del ciclo del proceso de esterilización y su validación está disponible en la norma ISO 11135.
- 3.37. El ETO es un gas altamente tóxico. La esterilización con ETO generalmente es aceptable sólo si no es posible ningún otro método de esterilización. La evaluación de riesgos debe considerar las impurezas genotóxicas residuales conocidas (como ETO y etilénhidrinas halogenadas). Esto debe evaluarse de acuerdo con los requisitos de la ICH M7 "Evaluación y control de impurezas reactivas al ADN (mutagénicas) en productos farmacéuticos para limitar el riesgo potencial carcinogénico", a menos que el producto relevante esté fuera del alcance de esa directriz. Para productos fuera del alcance de ICH M7, se deben establecer límites para impurezas altamente tóxicas de acuerdo con ICH M7 o los criterios de aceptación establecidos en la Tabla 2, según sea más apropiado.
- 3.38. En el caso de envases vacíos destinados a ser llenados con productos acuosos (por ejemplo, jeringas prellenadas), se puede obviar la necesidad de justificar el uso de ETO en la esterilización del envase antes del llenado, ya que la cinética de degradación del ETO en un medio acuoso se ha demostrado suficientemente. Sin

embargo, los niveles de residuos tóxicos (ETO y etilendihdrinas halogenadas) en el producto terminado deben cumplir los requisitos de la ICH M7 o los límites establecidos en la Tabla 2 a continuación, según corresponda.

Tabla 2: Límites para residuos de gases tóxicos de la esterilización con etileno cuando no se aplican los límites ICH M7

Material	Óxido de etileno	Etilendihdrina o cualquier otra etilendihdrina halogenada
Materias primas	1 µg/g	50 µg/g
Producto terminado (cuando se usa en producto terminado)	1 µg/g	50 µg/g
Contenedor (en base a uso simulado)	1 µg/ml	50 µg/ml

Filtración esterilizante

3.39. Los datos de filtro que deben disponerse se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Datos de filtros que deben disponerse para los filtros en contacto con el medicamento o componentes del medicamento.

Parámetro	Filtro		Comentarios	
	No esterilizante ¹	Esterilizante ¹		
Información general del filtro				
Tipo de material, tamaño nominal de poro	X	X		
Número de filtros	X	X		
Área del filtro	-	X		
Test de integridad de filtro	-	X		Se deben describir el principio de la prueba, los detalles sobre cuándo se realizan las pruebas, las soluciones utilizadas y los criterios de aceptación antes y después de la filtración
Validación del filtro				
Sorción potencial de componentes de la solución al filtro	X	X	Solución usada Producto	
Compatibilidad de la solución	X	X	Producto	Condiciones de "peor caso" en cuanto a, por ejemplo, proceso de esterilización, tiempo de contacto, tiempo de filtración, presión y volumen filtrado
Capacidad de retención del filtro	-	X	Producto ²	Mínimo 10 ⁷ UFC/cm ² usando un organismo indicador justificado y la solución real
Límites del test de integridad de filtro	-	X	Producto ³	
Sustancias extractables y lixiviables desde el filtro	X	X	Producto ⁴	Se puede utilizar una solución sustituta, de manera justificada

¹Según se define en el anexo de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos estériles

² La validación de la capacidad de retención del filtro puede combinarse con la compatibilidad de la solución. Si la solución del producto afecta negativamente a los organismos indicadores, deberá neutralizarse antes de añadirlos. Para la validación, se debe utilizar un microorganismo de desafío adecuado que represente el peor caso para el filtro.

³ Si la prueba se realiza utilizando una solución diferente a la de la fabricación rutinaria (por ejemplo, agua para inyectables), los límites deben establecerse en esta solución.

⁴ La información sobre sustancias lixiviables solo es relevante si los datos de extractables indican que pueden introducirse componentes tóxicos en la solución a filtrar.

- 3.40. La integridad del filtro esterilizante debe verificarse mediante pruebas antes de su uso, y debe verificarse mediante pruebas en línea inmediatamente después de su uso conforme Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos estériles. Los tamaños de poro nominales de 0,22 μm o menos son aceptables sin justificación adicional.
- 3.41. Para la fabricación de rutina, se debe realizar una prueba de carga microbiológica en la solución a granel inmediatamente antes de la filtración esterilizante.
- 3.42. En la mayoría de las situaciones, un límite de no más de 10 UFC/100 mL (recuento de microorganismos aerobios totales) es aceptable para las pruebas de carga microbiológica. Si se agrega un prefiltro, solo como precaución y no porque la solución a granel sin filtrar tiene una carga microbiológica más alta, este límite también se aplica antes del prefiltro y es muy recomendable desde el punto de vista de las BPM. Un límite de carga biológica superior a 10 UFC/100 mL antes de la prefiltración puede ser aceptable, si esto se debe a que se sabe que el material de partida tiene contaminación microbiana inherente. En tales casos, se debe demostrar que el primer filtro es capaz de alcanzar una carga microbiológica de no más de 10 UFC/100 mL antes de la última filtración. La carga microbiológica debe analizarse en una muestra a granel de 100 mL para garantizar la sensibilidad del método. Deben justificarse otros regímenes de pruebas para controlar la carga biológica en el nivel definido.
- 3.43. Se debe establecer, minimizar y respaldar adecuadamente con datos, el tiempo máximo entre el inicio de la preparación de la solución a granel y la filtración esterilizante. Los tiempos de filtración superiores a 24 horas deberán justificarse.
- 3.44. Si una solución a granel estéril filtrada no es llenada en los envases del producto final dentro de las 24 horas, la filtración esterilizante debe repetirse inmediatamente antes del llenado, a menos que esté justificado. Se debe realizar una prueba de carga biológica adicional antes de cualquier paso adicional de reducción de carga microbiológica después del tiempo de retención (holding time). El tiempo de retención deberá estar adecuadamente justificado.

Procesamiento aséptico

- 3.45. El procesamiento aséptico no se considera un proceso de esterilización, sino que se refiere al uso de tecnologías para procesar componentes estériles evitando la adición de contaminantes microbiológicos, por ejemplo, el uso de un aislador o un sistema de barrera de acceso restringido ("RABS" sigla empleada por su denominación en inglés).
- 3.46. Para el procesamiento aséptico, se debe establecer y respaldar adecuadamente la información sobre el tiempo de retención del granel antes del llenado y el tiempo de llenado. Estos tiempos deben minimizarse. Los motivos para tiempos de retención y tiempos de llenado superiores a 24 horas deberán justificarse y respaldarse mediante una evaluación de riesgos. Se debe verificar que los resultados de las simulaciones de proceso aséptico respalden los tiempos de retención y procesamiento propuestos.
- 3.47. Los resultados de las simulaciones de proceso aséptico caen dentro del campo de las BPM y no es necesario presentarlos de forma rutinaria, sin embargo, el ISP puede solicitarlos, ya que dichos datos son importantes para justificar los tiempos de retención y llenado propuestos.
- 3.48. Para el tratamiento aséptico de principios activos, excipientes y productos terminados se deben utilizar recipientes estériles.



3.49. Cuando se utiliza la tecnología de soplado-llenado-sellado (BFS) para productos tratados asépticamente, se debe disponer de un resumen de los datos de validación para confirmar que el envase producido es estéril. La validación debe demostrar un SAL de $\leq 10^{-6}$ para la superficie del envase, utilizando un indicador biológico con una resistencia adecuada. Se debe controlar la carga microbiológica de los materiales utilizados para la fabricación del envase BFS. El límite debe justificarse en relación con la letalidad del proceso de BFS validado. El límite de carga microbiológica también debe incluir un margen de seguridad como precaución para cualquier posible carga microbiológica encerrada dentro del material.

3.50. La mayoría de las terapias avanzadas no pueden esterilizarse de manera terminal. En tales casos, el proceso de fabricación debe realizarse de forma aséptica.

4. Selección del método de esterilización

4.1. Los productos terminados destinados a ser estériles deben esterilizarse de forma terminal en su envase final siempre que sea posible, de acuerdo a las indicaciones de este apéndice en las secciones siguientes. De igual forma, los principios activos, excipientes y envases que deban ser estériles deberán envasarse antes de ser esterilizados siempre que sea posible. Cuando la esterilización terminal por calor no es posible, se puede considerar la aplicación de un método alternativo de esterilización terminal, filtración esterilizante y/o procesamiento aséptico. Se reconoce que los procesos de esterilización terminal que utilizan condiciones distintas a las descritas en la Farmacopea Europea pueden desarrollarse para proporcionar SAL satisfactorios y dichos procesos alternativos pueden ser aceptables cuando se diseñan, validan y controlan adecuadamente.

4.2. Durante la evaluación de la posibilidad de aplicar un ciclo de esterilización terminal, se deben realizar esfuerzos sustanciales para permitir la esterilización terminal. Si se demuestra que el principio activo u otro componente del producto terminado se degrada significativamente o se exceden los límites de impurezas durante la vida útil incluso en las condiciones de esterilización terminal menos estresantes, se deben documentar las pruebas realizadas para desarrollar una formulación y un envase capaces de soportar la esterilización terminal en la etapa de desarrollo del producto. Estas pruebas podrían ser la selección de pH óptimo, la elección de excipientes (cualitativos y cuantitativos), envases, la optimización del método de esterilización y las condiciones de fabricación.

4.3. En el caso de productos farmacéuticos que contienen principios activos altamente sensibles (por ejemplo, proteínas u otras sustancias biológicas termolábiles), donde es bien sabido que la esterilización terminal no es posible, generalmente es aceptable una justificación basada en un fundamento científico y puede que no sea necesaria una justificación adicional de la elección del procesamiento aséptico que se analiza en esta sección.

4.4. Los principios para la elección del proceso de esterilización para productos terminados y envases se presentan en forma de árboles de decisión en la sección 5 de este apéndice. Los principios de los árboles de decisión también pueden aplicarse para la esterilización de principios activos y excipientes.

4.5. Para los productos terminados donde no es posible la esterilización terminal y se propone un procesamiento aséptico, los árboles de decisión deben aplicarse a componentes individuales o mezclas de componentes en la formulación. Un impacto en la vida útil o en las condiciones de almacenamiento causado por un proceso de esterilización terminal no es en sí mismo una razón para excluir la esterilización terminal, a menos que la nueva condición de almacenamiento o la nueva vida útil impliquen problemas significativos para el usuario.

- 4.6. La esterilización terminal no debe descartarse únicamente sobre la base de un aumento de los productos de degradación por encima de los umbrales de calificación señalados en las disposiciones de: ICH Q3A (sustancias activas), ICH Q3B (productos terminados) o los límites de impurezas en ICH M7 para productos dentro del alcance de esa directriz; en este caso se requiere de una justificación adicional. Si las impurezas son metabolitos o se generan en niveles ya calificados, entonces la esterilización terminal todavía se considera factible. Sin embargo, si los productos de degradación no están calificados al nivel en el que se producen, entonces se puede seleccionar la filtración esterilizante y el procesamiento aséptico. Para los medicamentos de uso humano, las impurezas que superen el umbral de identificación deben indicarse en las especificaciones del producto terminado.
- 4.7. El riesgo generado por la degradación debe equilibrarse con el riesgo generado con un método de fabricación aséptico, teniendo en cuenta también la dosis y posología del producto terminado y la naturaleza de los productos de degradación. Los intentos de encontrar condiciones de esterilización terminal ajustadas para brindar niveles de impurezas aceptables en función de los mecanismos de degradación del principio activo y la carga biológica real deben documentarse.
- 4.8. En ciertos casos, como se describe en los siguientes puntos, puede aceptarse el uso del procesamiento aséptico, incluso si la formulación en sí puede esterilizarse terminalmente. El enfoque debe estar claramente documentado, explicado y justificado científicamente. Estos casos podrían justificarse por:
- 4.8.1. Beneficio para el usuario proporcionado por un envase que no se puede esterilizar terminalmente como:
- I. Envases para gotas oftálmicas que permiten la administración de gotas individuales en el ojo;
 - II. Envases que permiten la administración de medicamentos multidosis no parenterales, sin preservantes para uso humano;
 - III. Mayor facilidad de administración;
 - IV. Manipulación más segura de productos tóxicos, por ejemplo, viales de plástico en lugar de viales de vidrio para citotóxicos.
- 4.8.2. Permitir una vida útil lo más larga posible para los radiofármacos con una vida útil de menos de una semana.
- 4.9. La elección de utilizar un envase termolábil no puede ser en sí misma la única razón para no aplicar un proceso de esterilización terminal y se deben investigar materiales alternativos. Por lo tanto, debe documentarse sobre las pruebas realizadas para desarrollar un envase que pueda esterilizarse terminalmente
- 4.10. La aceptabilidad del procesamiento aséptico debe basarse en la aplicación del árbol de decisiones expuestos en la siguiente sección y una evaluación de riesgos. Los puntos a continuación no pretenden utilizarse para justificar el procesamiento aséptico como tal, sino que solo pretenden brindar una directriz sobre cuestiones que se consideran al evaluar la aceptabilidad de una esterilización o un procesamiento aséptico. Las consideraciones incluyen (pero no se limitan a):
- 4.10.1. Evidencia que el envase propuesto con beneficios mejorados para el usuario es adecuado para su propósito;
 - 4.10.2. Estabilidad de la sustancia activa, los mecanismos de degradación y la toxicidad de las impurezas formadas durante el proceso de esterilización;
 - 4.10.3. El volumen a administrar por dosis.
- 4.11. En conclusión, la justificación de la esterilización o el procesamiento aséptico elegidos debe incluir una evaluación exhaustiva de la relación riesgo beneficio, y debe demostrarse que se han realizado pruebas de desarrollo adecuadas.

4.12. En el caso de los medicamentos de terapias avanzadas, la calidad microbiológica de todos los componentes, los equipos de proceso y las técnicas asépticas de los procesos de fabricación son de suma importancia cuando el producto terminado no puede ser esterilizado. Para aquellos productos que no pueden ser esterilizados, como los productos de terapia celular, se debe proporcionar una evaluación de riesgos detallada con respecto a la contaminación microbiana.

5. Árboles de decisión

5.1. Los árboles de decisión de las figuras 1 y 2 deben ser utilizados en la selección del método de esterilización óptimo teniendo en cuenta las distintas cuestiones a considerar. Al descender en los árboles de decisión, los métodos generalmente muestran una garantía decreciente de esterilidad y, por lo tanto, se debe elegir la primera opción factible*. Los árboles de decisión han sido elaborados principalmente para productos terminados que contienen principios activos de síntesis química, pero pueden aplicarse también a otros tipos de productos (incluyendo principios activos y excipientes). La figura 3 proporciona la información correspondiente para los envases vacíos. En el caso de productos biológicos, puede ser apropiado un enfoque alternativo.

*Si bien la esterilización por calor y la esterilización por radiación ionizante brindan la misma garantía de esterilidad, la esterilización por calor tiene un riesgo menor (por ejemplo, impurezas por radiólisis) y se controla más fácilmente que la esterilización por radiación ionizante. Por estas razones, en los árboles de decisión se da prioridad al calor sobre la radiación ionizante.

Figura 1: Árbol de decisiones para opciones de esterilización de productos acuosos.

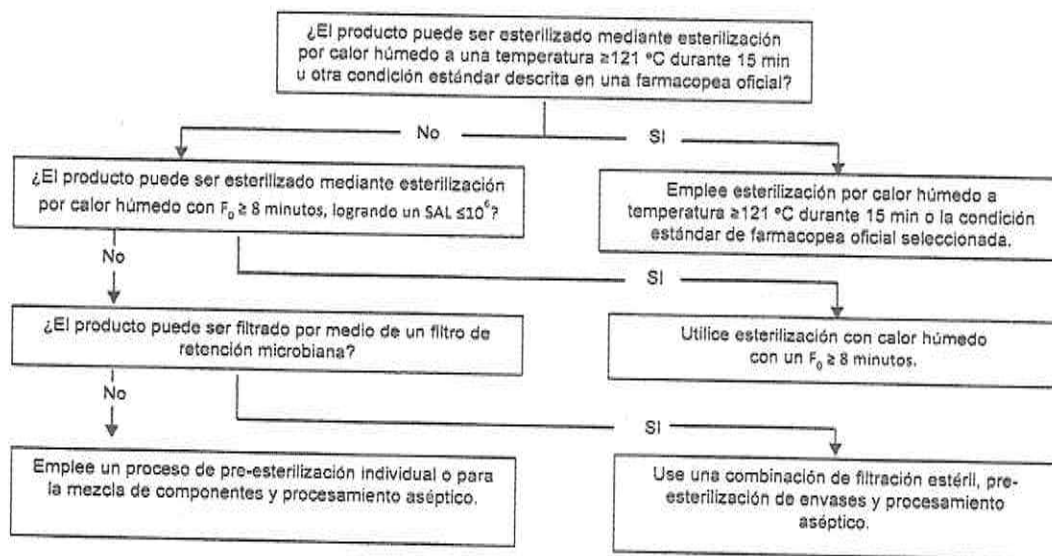


Figura 2: Árbol de decisiones para opciones de esterilización para productos en polvo seco, líquidos no acuosos o productos semisólidos

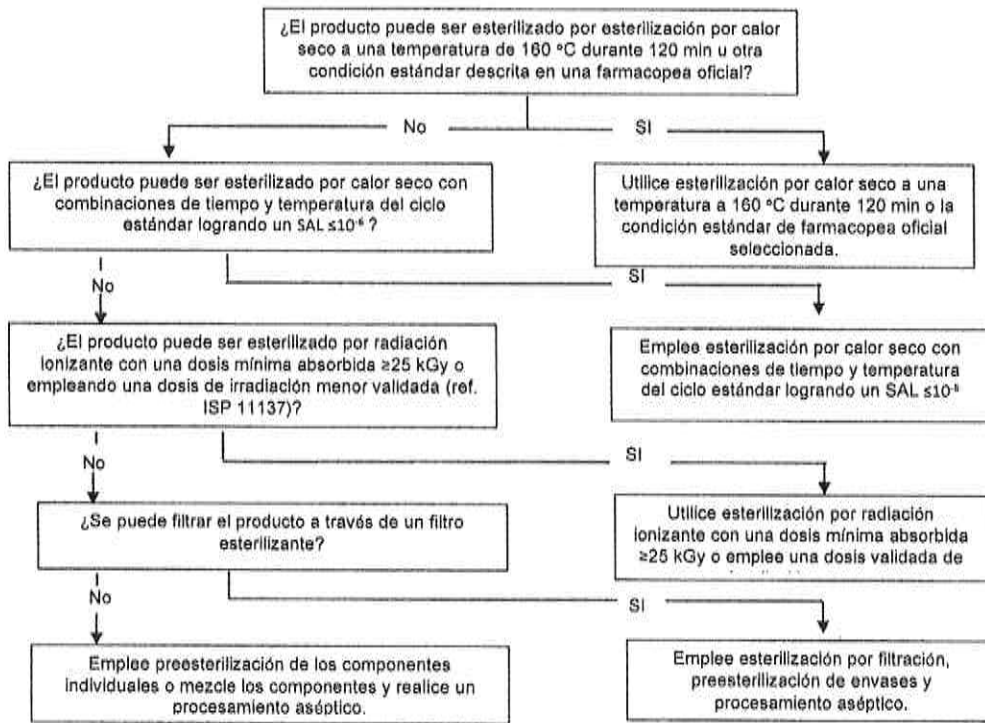
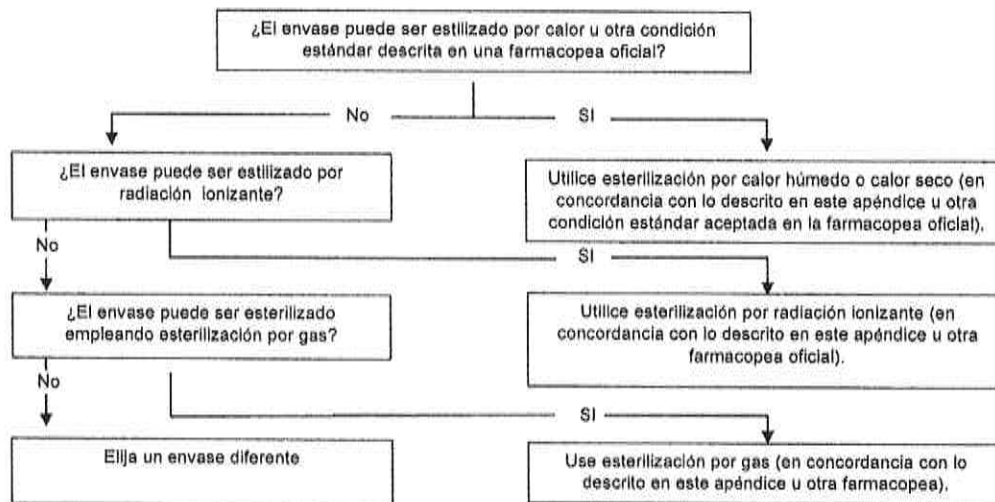


Figura 3: Árbol de decisiones para opciones de esterilización de envases





Glosario.

(Aplica a este Apéndice).

Procesamiento aséptico: Un proceso que mantiene la esterilidad de un producto obtenido a partir de componentes esterilizados mediante vapor, calor seco, radiación ionizante, gas o filtración estéril. Esto se logra mediante condiciones e instalaciones diseñadas para prevenir la contaminación microbiológica.

Carga microbiológica: El número total de microorganismos asociados con un artículo específico antes de cualquier paso de esterilización o reducción de carga microbiológica.

Indicador biológico: Los indicadores biológicos son sistemas de prueba que contienen microorganismos viables (generalmente esporas de bacterias) que proporcionan un desafío definido para verificar la eficacia requerida de un proceso de esterilización específico.

Unidad formadora de colonias (UFC): Término microbiológico, que describe una colonia individual detectable que se origina a partir de uno o más microorganismos. Las unidades formadoras de colonia se expresan, típicamente, como UFC por mL, en las muestras líquidas, como UFC por m³, en las muestras de aire, y como UFC por muestra, en las muestras obtenidas sobre un medio sólido, tales como las placas de sedimentación o de contacto.

Atributo crítico de calidad: Una propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe estar dentro de unos criterios de aceptación, rango o distribución adecuados para garantizar la calidad deseada del producto.

Valor D (valor de reducción decimal): El valor de un parámetro de esterilización (duración o dosis absorbida) necesario para reducir el número de organismos viables al 10% del número original. Solo es significativo en condiciones experimentales definidas con precisión. D₁₂₁ es el valor D de las esporas relevantes a 121° C.

Valor F₀: El valor F₀ de un proceso de esterilización con calor húmedo es la letalidad expresada en términos del tiempo equivalente en minutos a una temperatura de 121 °C entregada por el proceso a la carga, con referencia a microorganismos que poseen un valor Z teórico de 10.

Tiempo de llenado: El tiempo empleado para llenar un producto a granel en envases hasta que el envase se cierra, o, en el caso de un producto que se liofiliza después del llenado, hasta cerrar la cámara de liofilización.

Tiempo de espera: El tiempo entre dos pasos del proceso.

Letal (proceso): Un proceso que mata los microorganismos exponencialmente.

Condiciones de referencia de esterilización de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.): Las condiciones de referencia para la esterilización especificadas en Ph. Eur. 5.1.1, es decir, esterilización terminal con vapor a ≥ 121 °C durante 15 min, esterilización terminal con calor seco esterilización a ≥ 160 °C durante ≥ 2 h o terminal radiación ionizante de 25 kGy.

Tratamiento térmico terminal post- procesamiento aséptico: Un proceso de calor húmedo terminal empleado después procesamiento aséptico que ha demostrado proporcionar un SAL $\leq 10^{-6}$, pero donde no se cumplen los requisitos de esterilización con vapor (por ejemplo, F₀ ≥ 8 min).

SAL Nivel de garantía de esterilidad: El SAL para un proceso de esterilización determinado se expresa como la probabilidad de que los microorganismos sobrevivan en un producto después de la exposición al proceso. Un SAL de 10^{-6} , por ejemplo, denota una probabilidad de no más de 1 unidad no estéril en 1×10^6 unidades esterilizadas del producto final.

Ubicaciones más lentas en calentarse: Ubicación en la carga que permanece más fría o donde la temperatura aumenta más lentamente durante el proceso de esterilización. Podría usarse también para otros métodos de esterilización, siendo la ubicación en que la carga alcanza el nivel más bajo de energía esterilizante.





Esterilización: Un proceso adecuadamente diseñado, validado y controlado que inactiva o elimina microorganismos viables en un producto hasta obtener la esterilidad.

Esterilidad: La esterilidad es la ausencia de microorganismos viables, definida por un nivel de garantía de esterilidad igual o inferior a 10^{-6} . La inactivación de microorganismos por medios físicos o químicos sigue una ley exponencial, por lo tanto, siempre existe una probabilidad estadística finita de que un microorganismo pueda sobrevivir al proceso de esterilización. Para un proceso dado, la probabilidad de supervivencia está determinada por el número, los tipos y la resistencia de los microorganismos presentes y por el entorno en el que existen los organismos durante el tratamiento.

Recuento de microorganismos aerobios totales: Se considera que el recuento microbiano es igual al número de UFC encontradas usando agar de digestión de caseína y soya.

Proceso terminal: Un proceso en el que un producto terminado se procesa en su envase primario, por ejemplo, la esterilización terminal o el procesamiento térmico terminal post tratamiento aséptico.

Validación: Acción documentada, efectuada en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y de Laboratorio, que demuestran que los procedimientos, procesos, actividades o sistemas empleados en la producción y en el control de calidad, son conducentes a los resultados dispuestos, dentro de los límites establecidos. Asimismo, se ha definido como el establecimiento de evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

El peor caso: Conjunto de condiciones que abarcan los límites superiores e inferiores de procesamiento y las circunstancias, incluidas las de los procedimientos operativos estándar, que presentan la mayor probabilidad de fallo, del proceso o del producto (en comparación con las condiciones ideales). Dichas condiciones no necesariamente provocan fallos del producto o del proceso.

valor z: El valor z es el cambio de temperatura necesario para alterar el valor D en un factor de 10.



Referencias

Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015 del Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP)



