

Guía de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos de Uso Humano

Anexo 9

Fabricación de medicamentos estériles

Principio

La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirogéneos. Depende, en gran parte, de la habilidad, formación y actitud del personal implicado. La Garantía de Calidad reviste una importancia especial y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados.

La garantía de la esterilidad y de otros aspectos de calidad de los medicamentos no debe depender únicamente de los ensayos realizados al final del proceso o sobre el producto terminado.

Nota: esta guía no contiene métodos detallados para determinar la limpieza microbiológica y de partículas en el aire, las superficies, etc. Para ello se hace referencia a otras guías como las incluidas en las normas ISO (*International Organization for Standardization*).

SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO

I. La fabricación de los productos estériles es una actividad compleja que requiere medidas de controles adicionales para asegurar la calidad de los productos manufacturados. El sistema de calidad farmacéutico (SCF) debe abarcar y abordar las necesidades específicas de producto estéril y asegurar que todas las actividades están efectivamente controladas de manera tal que los productos finales están libres de contaminación microbiológica y cualquier otra contaminación. En adición a los requerimientos detallados en el capítulo 1 de BPF, el SCF para elaboradores de productos estériles debe asegurar:

I.a. La existencia de un sistema de manejo de riesgos efectivo durante todo el ciclo de vida del producto para minimizar la contaminación microbiológica y garantizar la seguridad y calidad de los productos estériles manufacturados incluyendo aseguramiento de esterilidad y personal con suficiente conocimiento y experiencia en relación a los productos manufacturados y a los métodos empleados durante la manufactura.

I.b. Un análisis de la causa raíz de las fallas en procedimientos, procesos o equipamiento ya que es la clave para asegurar que el riesgo asociado a los productos esta correctamente entendido y que las medidas correctivas y/o preventivas están debidamente implementadas.

I.c. La identificación, evaluación, eliminación (de corresponder) y control de riesgos para: prevenir la contaminación, realizar el monitoreo y detección de la contaminación y establecer los requerimientos de proceso y criterios de aceptación para todos los elementos estériles involucrados en el proceso de manufactura. La evaluación de riesgo debe estar documentada y debe incluir la justificación de las decisiones tomadas en relación a la mitigación de los riesgos y a los riesgos residuales. Debe ser revisada regularmente como parte de la gestión de calidad en curso, durante control de cambios y en la revisión anual de producto. La evaluación de riesgo debe abarcar también los procesos asociados con la finalización del producto estéril y el transporte de manera tal que no comprometan la esterilidad del mismo en relación a la integridad de los envases y asegure que los productos medicinales son almacenados y mantenidos de acuerdo con las condiciones de almacenamiento aprobadas.

52
53 **I.d.** Las personas responsables de la liberación de los productos tienen acceso a la información de
54 manufactura y calidad y poseen conocimientos y experiencias en manufactura y atributos de calidad
55 crítica de formas farmacéuticas estériles, para comprobar que los medicamentos han sido fabricados
56 de acuerdo con el proceso aprobado y cumplen con las especificaciones de calidad adecuada.

57
58 **II.** Las no conformidades son investigadas, ya sea por fallas en el test de esterilidad o por
59 excursiones o desviaciones en el monitoreo ambiental o desviaciones de procedimientos
60 establecidos, con un enfoque especial sobre el impacto potencial de la esterilidad, no sólo para el
61 lote específico de que se trate, sino también sobre otros lotes potencialmente afectados. Las razones
62 para incluir o excluir lotes del objetivo de la investigación debe estar registrado y justificado
63 durante la investigación.

64 **GENERAL**

65
66
67 **1.** La fabricación de productos estériles debe realizarse en zonas limpias. El acceso a estas zonas
68 debe realizarse a través de esclusas para el personal y/o los equipos y materiales. Las zonas limpias
69 deben mantener un nivel de limpieza adecuado y han de estar dotadas de aire filtrado a través de
70 filtros de una eficacia comprobada. (Anexo 17)

71
72 **2.** Las diversas operaciones de preparación de los componentes, preparación del producto y llenado
73 deben realizarse en zonas separadas dentro de la zona limpia. Las operaciones de fabricación se
74 dividen en dos categorías: aquellas en que el producto se esteriliza al final y aquellas que se
75 realizan asépticamente en todas o algunas de sus fases.

76
77 **3.** Las zonas limpias para la fabricación de productos estériles se clasifican según las características
78 requeridas del entorno. Cada operación de fabricación exige un grado adecuado de limpieza del
79 entorno, en estado de funcionamiento, para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o de
80 partículas en el producto o los materiales que se estén manipulando.

81
82 **3.1** A fin de cumplir las condiciones “en funcionamiento”, estas zonas deben diseñarse de forma
83 que alcancen ciertos niveles especificados de limpieza del aire cuando estén “en reposo”. La
84 situación “en reposo” es aquella en la que la instalación está completa y operativa, con los equipos
85 de producción instalados pero sin que esté presente el personal. La situación “en funcionamiento”
86 es aquella en la que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el número
87 específico de personas trabajando. Los estados “en funcionamiento” y “en reposo” deben estar
88 definidos en cada sala limpia o zona de salas limpias.

89
90 **3.2** Para la fabricación de medicamentos estériles se distinguen cuatro clases o grados:

91
92 **Grado A:** zonas donde se realizan operaciones de alto riesgo tales como las zonas de llenado, de
93 bandejas de tapones, de ampollas/viales abiertos y de realización de conexiones
94 asépticas. Normalmente estas condiciones son provistas por estaciones de trabajo de
95 flujo laminar. Los sistemas de flujo laminar deben proporcionar una velocidad
96 homogénea del aire en un intervalo de 0,36 – 0,54 m/s (valor orientativo) a nivel del
97 punto de trabajo en entorno abierto, en una posición de prueba definida de 15-30 cm
98 por debajo del filtro terminal o del sistema distribuidor de aire. Debe demostrarse y
99 validarse el mantenimiento de la laminaridad. La uniformidad y la eficacia del flujo de
100 aire unidireccional deben ser demostradas mediante la realización de pruebas de
101 visualización de flujo de aire. Se puede utilizar un flujo de aire unidireccional y
102 velocidades más bajas en aisladores cerrados y con guantes.

103

104

Grado B: entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado asépticos. Los accesos al área deben ser de la misma clase. Grados de limpieza menores pueden ser considerados cuando se utiliza la tecnología de aislador (ítems 21 al 25).

105

106

107

108

Grados C/ D: zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles o para realizar actividades durante las cuales el producto no está directamente expuesto (esto es, en un sistema cerrado).

109

110

111

Clasificación de salas limpias y dispositivos de aire limpio.

112

113

4. Las salas limpias y los dispositivos de aire limpio deben clasificarse según las normas ISO 14644.

114

115

La clasificación debe diferenciarse claramente del monitoreo ambiental del proceso en funcionamiento.

116

117

En la siguiente tabla se muestran la máxima concentración de partículas en el aire permitidas para cada grado.

118

119

120

121

Tabla 1- Clasificación de áreas

Grado	Número máximo de partículas de tamaño igual o superior al indicado en la tabla permitido por m ³				Clase ISO en reposo/operación
	En reposo		En funcionamiento		
	0,5µm	5µm	0,5µm	5µm	
A	3.520	20	3.520	20	5/5 (para 0.5µm)
B	3.520	29	352.000	2.900	5/7
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000	7/8
D	3.520.000	29.000	Sin definir	Sin definir	8

122

123

5. Para clasificar las zonas en grado A, debe tomarse en cada punto de muestreo un volumen mínimo de muestra de 1 m³. Para el grado A, la clasificación de partículas del aire es la ISO 4.8, determinado por el límite de tamaño de partícula $\geq 5,0\mu\text{m}$ e ISO 5 para el tamaño de $0,5\mu\text{m}$. Para fines de la clasificación, la metodología a aplicar debe ser la descrita en las normas ISO 14644. Para las Clases inferiores (Clase C en funcionamiento y Clase D en reposo), por cada punto de muestreo el volumen de la muestra debe ser de por lo menos 2 litros y el tiempo de muestreo debe ser no inferior a 1 minuto. Teniendo la norma ISO 14644:2015 se hace la aclaración que la clasificación de áreas debe realizarse relacionando dos tamaños de partículas por ejemplo $0,5\mu\text{m}$ y $1\mu\text{m}$ ó $0,5\mu\text{m}$ y $5\mu\text{m}$. Para el monitoreo continuo de partículas para clase A/B deberá registrarse sin excepción las partículas de $0,5$ y $5\mu\text{m}$ (ítem 11 al 17).

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

6. Con el fin de clasificar las áreas deben usarse contadores de partículas portátiles con tubos de toma de muestra de longitud corta, ya que en los sistemas de muestreo remotos con tubos de larga longitud la velocidad de precipitación de las partículas con un tamaño $\geq 5\mu\text{m}$ es mayor. Los cabezales isocinéticos de muestreo deben utilizarse en sistemas de flujo de aire unidireccional. El equipo de medición utilizado debe ser identificado y calibrado y se debe incluir en la documentación la longitud de los tubos de toma de muestra, de corresponder.

135

136

137

138

139

140

141

7. La clasificación “en funcionamiento” se puede demostrar a través de operaciones habituales, simuladas o durante la simulación de llenado aséptico con medios de cultivo ya que para ello se requiere la simulación del peor caso. Los puntos de toma de muestra deberán estar definidos y

142

143

144

145 basados en un documento de análisis de riesgo, conocimiento del proceso, de las operaciones a
146 realizar en el área y de la ubicación de los operarios. La norma ISO 14644-2 proporciona
147 información sobre las pruebas que pueden realizarse para demostrar el cumplimiento continuo de la
148 clasificación del grado de limpieza asignado.

149

150 **8.** Las condiciones de las partículas suspendidas en el aire indicadas en la Tabla 1 para el estado en
151 reposo deben lograrse en ausencia del personal operativo después de un período breve de limpieza o
152 de recuperación, de unos 15-20 minutos (valor de referencia), después de terminar las operaciones.
153 Las condiciones de partículas dadas en la Tabla 1 para la Clase A en funcionamiento deben
154 mantenerse en la zona inmediata en torno al producto siempre que el producto o el envase abierto
155 esté expuesto al medio ambiente. La prueba de limpieza o recuperación debe demostrar un cambio
156 en la concentración de partículas por un factor de 100 dentro del plazo establecido (ISO 146443
157 cláusula B.12).

158

159 **9.** Otras características a determinar incluyen el diferencial de presión y renovaciones horarias que
160 son indicativos del sentido del flujo de aire y el volumen de aire nuevo inyectado relacionado al
161 volumen del área, respectivamente. Las especificaciones de la temperatura y humedad relativa,
162 dependen del producto y de la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo. Estos parámetros no
163 deben interferir con el nivel de limpieza definido. Los resultados de los parámetros críticos deben
164 estar sujetos a estudios de tendencias regulares para asegurar que la capacidad de los sistemas
165 permanece dentro de los parámetros apropiados.

166

167 **10.** Las áreas limpias deben ser recalificadas periódicamente y luego de cambios en el
168 equipamiento, de diseño de áreas o de procesos, basados en un estudio formal de análisis de riesgo.
169 Para las áreas clase A /B el máximo intervalo de tiempo para la recalificación es de 6 meses. Para
170 áreas grado C y D el máximo intervalo es de 12 meses.

171

172 **Monitoreo continuo de las salas limpias y dispositivos de aire limpio.**

173

174 **Monitoreo de partículas no viables**

175

176 **11.** Para las zonas de grado A debe llevarse a cabo un monitoreo de partículas a lo largo de toda la
177 duración de los procesos críticos (monitoreo continuo), incluyendo el montaje de los equipos,
178 excepto cuando esté justificado, por contaminantes en el proceso que pudieran dañar el contador de
179 partículas o representen un peligro (por ejemplo, organismos vivos y peligros radiológicos). En
180 tales casos, el monitoreo durante las operaciones rutinarias para el ensamble del equipo se debe
181 llevar a cabo antes de la exposición al riesgo. También se debe realizar el monitoreo durante
182 operaciones simuladas. El monitoreo de la zona de grado A debe efectuarse con una frecuencia y un
183 tamaño de muestra tales que permita detectar las intervenciones, acontecimientos transitorios o
184 cualquier deterioro del sistema y la activación de los sistemas de alarma en caso de que se excedan
185 los límites de alerta.

186

187 **11.1.** Se acepta que no siempre es posible demostrar niveles bajos de partículas de tamaño $\geq 5\mu\text{m}$ en
188 el punto de llenado cuando está en proceso, debido a la generación de partículas de polvo o
189 pequeñas gotas procedentes del propio producto o productos que presentan un peligro como
190 organismos vivos o radiológicos, por lo que la frecuencia y estrategia empleada debe ser tal que
191 asegure la clasificación ambiental antes y después del proceso.

192

193 **12.** Para el monitoreo de las zonas de grado B se recomienda utilizar un sistema similar aunque
194 puede reducirse la frecuencia de muestreo. El sistema de monitoreo de partículas debe definirse en
195 base a la efectividad de la separación entre la zona A y la zona B adyacente. El monitoreo de la

196 zona de grado B debe efectuarse con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que permitan
197 detectar cualquier cambio en los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema y se
198 activen los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta. El diseño del sistema
199 de monitoreo debe estar basado en el resultado del análisis de riesgo realizado.

200

201 **13.** El monitoreo de las zonas de grado C y D “en funcionamiento” debe realizarse de acuerdo con
202 los principios de gestión de riesgos de calidad para proveer suficiente cantidad de datos que permita
203 evaluar los estudios de tendencias. Los requisitos y los límites de alerta/acción dependerán de la
204 naturaleza de las operaciones realizadas, pero debe alcanzarse el “periodo de limpieza”
205 recomendado.

206

207 **14.** Los sistemas de monitorio de partículas del aire pueden consistir en contadores de partículas
208 independientes; una red de puntos de muestreo de acceso secuencial conectada por un colector a un
209 único contador de partículas o la combinación de ambos. El sistema elegido debe ser adecuado al
210 tamaño de partícula considerado. Cuando se utilicen sistemas remotos de muestreo debe tenerse en
211 cuenta la longitud y el radio de cualquier curva de los tubos a efectos de pérdida de partículas en los
212 mismos. La selección del sistema de monitoreo debe tener en cuenta cualquier riesgo que presenten
213 los materiales usados en la operación de fabricación, por ejemplo aquellos que implican organismos
214 vivos o radiofármacos.

215

216 **15.** El tamaño de las muestras tomadas para el monitoreo utilizando sistemas automáticos serán una
217 función de la velocidad de muestreo del sistema utilizado. No es necesario que el volumen de la
218 muestra sea el mismo que el utilizado para la clasificación formal de las salas limpias y de los
219 dispositivos de aire limpio.

220

221 **16.** En las zonas de grado A y B, el valor del recuento de la concentración de partículas de tamaño \geq
222 $5\mu\text{m}$ adquiere un significado especial, ya que es una importante herramienta de diagnóstico para la
223 pronta detección de fallas. El número superior y ocasional de partículas $\geq 5\mu\text{m}$ puede ser debido a
224 un falso conteo motivado por ruido electrónico, luz desviada, por coincidencia, etc. Sin embargo,
225 contajes consecutivos o regulares de un número significativo de partículas son indicativos de una
226 posible contaminación y debe investigarse. Estos casos pueden indicar una falla temprano del
227 sistema HVAC, una falla en el equipo de llenado, o puede ser diagnóstico de malas prácticas
228 durante el montaje de la máquina u operaciones de rutina.

229

230 **17.** En la tabla siguiente se dan ejemplos de operaciones que deben realizarse en los diversos grados
231 (véanse también los párrafos 28 a 35).

232

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

233

234

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

235

236 **Monitoreo de partículas viables**

237

238 **18.** Para controlar la limpieza microbiológica de las Clases A-D en operación, se deben monitorear
 239 las áreas limpias. Cuando se realicen operaciones asépticas, el monitoreo microbiológico debe ser
 240 realizado para cada lote, utilizando métodos como placas de sedimentación, muestreo volumétrico
 241 del aire y muestreo de superficies (por ejemplo, hisopos y placas de contacto). Los métodos de
 242 muestreo utilizados “en funcionamiento” no deben interferir en la protección de la zona. Los
 243 resultados del monitoreo deben estudiarse al revisar la documentación del lote para la liberación
 244 del producto terminado. El monitoreo de las superficies y el personal debe efectuarse tras las
 245 operaciones críticas

246

247 **18.1.** El monitoreo del personal debe realizarse a intervalos periódicos de tiempo durante el
 248 proceso, incluyendo el seguimiento del personal inmediatamente después de finalizar una
 249 intervención y después de cada salida de la sala limpia. Cabe señalar que también debería estar
 250 incluido en un programa permanente de monitoreo continuo del personal.

251

252 **18.2** También es necesario realizar un monitoreo microbiológico y de partículas adicional distinta a
 253 la de producción como, por ejemplo, tras la validación de sistemas, limpieza y desinfección.

254

255 **19.** Límites recomendados para el monitoreo microbiológico de las zonas limpias “en
 256 funcionamiento”.

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

257 Notas:

258 (a) Se trata de valores medios.

259 (b) Cuando las placas de sedimentación individuales se expongan durante menos de 4 horas,
 260 deberán definir los límites de alerta y acción propios.

261 (c) El valor esperado es “0” ufc, cualquier recuperación de 1 ufc o mayor debe ser investigada.

262

263 **20.** Deben establecerse límites adecuados de alerta y acción para los resultados del monitoreo
 264 microbiológico y de partículas basados en los resultados de la calificación en operación (PQ) y en
 265 los estudios de tendencias. Estos deben estar sujetos a una revisión periódica. Si se exceden los
 266 límites de acción o se identifica una tendencia en los límites de alerta, se debe iniciar una
 267 investigación y tomar las acciones correctivas apropiadas, como se establece en los procedimientos
 268 de operación. Si se detectan microorganismos en un área grado A, se debe identificar el mismo a
 269 nivel de especie y determinar el impacto que tal microorganismo puede tener en la calidad del
 270 producto y el nivel de control de la limpieza debe ser re evaluado.

271

272 **Tecnología de aislador.**

273

274 **21.** La utilización de la tecnología de aislador para reducir las intervenciones humanas en las zonas
 275 de elaboración puede producir un descenso significativo del riesgo de contaminación

276 microbiológica procedente del entorno en los productos de fabricación aséptica. Existen muchos
277 diseños posibles de aisladores y equipos de transferencia. El aislador y su entorno deben diseñarse
278 de forma que pueda alcanzarse la calidad de aire requerida en las zonas respectivas. Los aisladores
279 se construyen de diversos materiales, los que pueden ser propensos a las perforaciones y a las fugas.
280 El equipo de transferencia puede variar entre diseños de una puerta simple o doble, hasta sistemas
281 totalmente herméticos que incorporan mecanismos de esterilización.

282

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

287

288 **23.** La clasificación de aire requerida para el entorno depende del diseño del aislador y de su
289 aplicación. Debe controlarse y, en caso de elaboración aséptica, debe ser al menos de grado D.

290

291 **24.** Los aisladores deben utilizarse sólo después de una validación adecuada. Esta validación debe
292 tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores, por ejemplo la calidad
293 del aire del interior y del exterior (entorno) del aislador, desinfección del mismo, proceso de
294 transferencia e integridad del aislador.

295

296 **25.** El monitoreo debe realizarse de forma habitual e incluir pruebas frecuentes de la ausencia de
297 fugas del aislador y del sistema de guante/manga.

298

299 **Tecnología de soplado/llenado/sellado.**

300

301 **26.** Las unidades de soplado/llenado/sellado son máquinas diseñadas específicamente para que en
302 una operación continua, se formen los recipientes a partir de un granulado termoplástico, se llenen y
303 se sellen, todo en una sola máquina automática. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para
304 la producción aséptica, que esté provisto de un flujo eficaz de aire de grado A, puede instalarse en
305 un entorno al menos de grado C, siempre que se utilice vestimenta de grado A/B. El entorno debe
306 cumplir los límites microbiológicos y de partículas “en reposo” y sólo el límite microbiológico “en
307 funcionamiento”. El equipo de soplado/llenado/sellado utilizado para la fabricación de productos
308 esterilizados al final del proceso debe instalarse en un entorno al menos de grado D.

309

310 **27.** Con esta tecnología particular, debe prestarse especial atención al menos a los siguientes puntos:

311

312 **a.** diseño y calificación de los equipos;

313 **b.** validación y reproducibilidad de la limpieza y la esterilización *in situ*;

314 **c.** clasificación del entorno de la sala limpia donde se encuentre el equipo;

315 **d.** formación y vestimenta de los trabajadores;

316 **e.** intervenciones en la zona crítica del o los equipo/s, incluido el eventual montaje aséptico antes

317 del comienzo de la operación de llenado.

318 **Productos sometidos a esterilización terminal.**

319

320 **28.** La preparación de componentes y de la mayoría de los productos debe hacerse en un entorno al
321 menos de grado D para que el riesgo de contaminación microbiana y de partículas sea bajo,
322 adecuado para filtración y esterilización. Cuando el producto tenga un riesgo elevado o inusual de
323 contaminación microbiana, (por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento

324 microbiano o deba pasar mucho tiempo antes de la esterilización o sea necesario elaborarlo en su
325 mayor parte en recipientes no cerrados), la preparación debe realizarse en un entorno de grado C.

326

327 **29.** El llenado de productos sometidos a esterilización terminal debe realizarse en un entorno al
328 menos de grado C.

329

330 **30.** Cuando para el producto exista un riesgo inusual de contaminación por el entorno, por ejemplo
331 debido a que la operación de llenado sea lenta o los recipientes tengan cuello ancho o
332 necesariamente estén expuestos algunos segundos antes de su cierre, el llenado debe hacerse en una
333 zona de grado A con un entorno al menos de grado C. Esto aplica también para las soluciones
334 parenterales de gran volumen. La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y
335 emulsiones debe realizarse generalmente en un entorno de grado C antes de la esterilización
336 terminal.

337

338 **Preparación aséptica.**

339

340 **31.** Una vez lavados, los componentes deben manipularse en un entorno al menos de grado D. La
341 manipulación de componentes y materiales de partida estériles, salvo que se sometan a
342 esterilización o filtración a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior
343 del proceso, debe realizarse en una zona de grado A con entorno de grado B.

344

345 **32.** La preparación de soluciones que son esterilizadas por filtración durante el proceso debe
346 hacerse en un entorno de grado C. Si no se filtran, la preparación de materiales y productos debe
347 hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B.

348

349 **33.** La manipulación y el llenado de productos preparados asepticamente deben hacerse en una zona
350 de grado A con entorno de grado B.

351

352 **34.** Antes de completar el taponado, la transferencia de los recipientes parcialmente cerrados, como
353 los utilizados en la liofilización, debe hacerse en una zona de grado A con entorno de grado B o
354 bien en bandejas de transporte selladas en un entorno de grado B.

355

356 **35.** La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones estériles deben
357 hacerse en grado A con entorno de grado B, cuando el producto esté expuesto y no sea esterilizado
358 posteriormente.

359

360 **Personal.**

361

362 **36.** En las zonas limpias sólo debe estar presente el número mínimo de personal necesario; esto es
363 especialmente importante durante la elaboración aséptica. Las inspecciones y los controles deberán
364 realizarse fuera de las zonas limpias en la medida de lo posible.

365

366 **37.** Todo el personal (incluido el de limpieza y mantenimiento) empleado en estas zonas debe
367 recibir formación regular en disciplinas relativas a la correcta fabricación de productos estériles.
368 Este entrenamiento debe incluir referencias a higiene, limpieza de áreas, control de contaminación,
369 técnicas asépticas, seguridad potencial (posibles implicaciones de seguridad para el paciente de una
370 pérdida de esterilidad del producto) y en los elementos básicos de la microbiología.

371

372 **37.1.** Cuando sea necesario el acceso de personal externo que no haya recibido dicha formación
373 (por ejemplo, personal contratado de construcción o mantenimiento), se le prestará especial
374 atención a su formación y supervisión.

375

376 **37.2.** El personal que trabaja en áreas grado A/B debe estar entrenado también en el modo de
377 colocación de la vestimenta y en buenas prácticas asépticas incluyendo movimientos en el área de
378 trabajo. El cumplimiento de los procedimientos de vestimenta debe ser periódicamente desafiado, al
379 menos anualmente, y debe involucrar tanto la evaluación visual como microbiológica. En las áreas
380 de grado A/B solamente debe permitirse el ingreso de personal que ha superado el entrenamiento de
381 vestimenta y de corresponder de llenado aséptico.

382

383 **37.3** Debe estar implementado un sistema para la descalificación del personal que trabaja en las
384 áreas limpias basado en los resultados de la evaluación continua y / o la identificación de una
385 tendencia adversa del programa de monitoreo personal. Una vez descalificado, se requiere de un re
386 entrenamiento antes de permitir que el operador se involucre en las operaciones dentro de las áreas
387 asépticas.

388

389 **38.** El personal que haya intervenido en el procesamiento de materiales de tejidos animales o de
390 cultivos de microorganismos distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso, no
391 deberá entrar en las zonas de producción estéril salvo que hayan seguido procedimientos de entrada
392 rigurosos y claramente definidos incluyendo descontaminación efectiva.

393

394 **39.** Es fundamental conseguir altos niveles de higiene personal y limpieza. El personal de
395 fabricación de productos estériles debe recibir instrucciones para que comunique cualquier situación
396 que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes; es deseable
397 realizar revisiones médicas periódicas para detectar tales situaciones. Las medidas que deban
398 tomarse respecto al personal que pueda suponer un riesgo microbiológico indebido deberán ser
399 decididas por una persona competente designada a tal efecto.

400

401 **39.1** Los operadores deben adherirse estrictamente al procedimiento de comportamiento durante
402 todo el tiempo de operación en el área y a la frecuencia de sanitización de manos especificada. Para
403 prevenir cambios en las corrientes de aire que introducen aire de baja calidad, el movimiento,
404 adyacente a la zona crítica, debe estar restringido y la obstrucción de la trayectoria del flujo de aire
405 unidireccional debe ser evitada.

406

407 **40.** En las zonas limpias no deben llevarse relojes de pulsera, maquillaje ni joyas.

408

409 **41.** El cambio y el lavado de vestimenta se ajustarán a un procedimiento escrito para minimizar la
410 contaminación de la vestimenta de la zona limpia o la introducción de contaminantes en dicha zona.

411

412 **42.** La vestimenta y su calidad serán adecuadas al proceso y al grado de la zona de trabajo. Deberá
413 llevarse de forma que proteja al producto de la contaminación.

414

415 **43.** A continuación se describe la vestimenta necesaria para cada grado:

416 • **Grado D:** Deberá quedar cubierto el cabello y, en su caso, la barba. Deberá llevarse un traje
417 protector general y zapatos o cubrecalzados adecuados. Deberán tomarse medidas para evitar la
418 entrada de contaminación procedente del exterior en la zona limpia.

419 • **Grado C:** Deberá quedar cubierto el cabello, y en su caso, la barba y el bigote. Deberá llevarse
420 un traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con
421 zapatos o cubrecalzados adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni
422 partícula.

423 • **Grado A/B:** El cabello y, en su caso, la barba y el bigote se cubrirán totalmente con una cofia
424 completa que se introducirá en el cuello del traje; deberá utilizarse una máscara para evitar la
425 emisión de gotitas. Se utilizarán guantes apropiados esterilizados de goma o plástico, sin polvos

426 de talco, y se llevará calzado esterilizado o desinfectado. Las partes inferiores de los pantalones
427 se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no debe
428 liberar ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas desprendidas por el cuerpo.

429

430 **44.** La vestimenta de exterior no debe introducirse en los vestuarios que llevan a las salas de grado
431 B y C. Cada trabajador de las áreas de grado A/B recibirá su vestimenta protectora limpia y estéril
432 en cada sesión de trabajo. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. Las
433 máscaras y los guantes se cambiarán al menos en cada sesión de trabajo.

434

435 **45.** La vestimenta de las zonas limpias se lavará y tratará de forma que no acumule contaminantes
436 adicionales que se puedan liberar posteriormente. Estas operaciones deberán ajustarse a
437 procedimientos escritos. Es recomendable disponer de instalaciones de lavandería independientes
438 para esta vestimenta. El tratamiento inadecuado de la vestimenta deteriora las fibras y puede
439 aumentar el riesgo de liberación de partículas (ver punto 76 para esterilización de vestimenta)

440

441 **Locales.**

442

443 **46.** Todos los locales deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de
444 supervisión o control. El diseño de las áreas de grado A/B, B y C debe permitir que todas las
445 operaciones puedan ser observadas desde el exterior por medio de ventanas herméticas o a través de
446 un sistema de monitoreo en tiempo real.

447

448 **46.1.** En las zonas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin
449 fisuras, con el fin de minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y
450 permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza y desinfectantes de corresponder.

451

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

456

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

459

460 **49.** Los conductos, las cañerías y demás elementos necesarios deben instalarse de manera que no se
461 creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar.

462

463 **50.** Los lavaderos y sumideros están prohibidos en las zonas de grado A/B utilizadas para la
464 fabricación aséptica. En otras zonas, entre la máquina o lavadero y los sumideros deben instalarse
465 sifones. Los sumideros del suelo de las salas de menor grado de limpieza deben estar provistos de
466 trampas/sifones o tapas herméticas para evitar el reflujos.

467

468 **51.** Los vestuarios deben estar diseñados como esclusas y se utilizarán para proporcionar una
469 separación física de las diferentes etapas de cambio de vestimenta, para minimizar así la
470 contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta protectora. Los accesos deben estar
471 barridos de forma eficaz por aire filtrado. La última estación debe, en condición de reposo, cumplir
472 con el mismo grado del área a la que se ingrese. A veces es recomendable utilizar vestuarios
473 separados para la entrada y la salida de las zonas limpias. En general, sólo habrá lavabos en la
474 primera fase de los vestuarios. Estos deben estar equipados con espejos para que el personal pueda
475 confirmar el ajuste correcto de la vestimenta antes de salir.

476

477 **5.1.1** Para las esclusas de materiales se requiere tratamiento de aire en forma similar a vestuarios.
478 En los accesos a grado A y B, solamente materiales y equipos que han sido incluidos en la lista de
479 materiales calificados deben ser transferidos dentro del área. El ingreso de cualquier material no
480 autorizado debe ser considerado como una excepción. Una evaluación de riesgo y una estrategia de
481 mitigación deben aplicarse y registrarse como parte de la estrategia de control de contaminación de
482 la empresa y debe incluir un método de sanitización y monitoreo aprobado por Aseguramiento de la
483 Calidad.

484
485 **5.1.2** El movimiento de materiales de áreas controladas no clasificadas a áreas grado C, debe
486 basarse en principios de análisis de riesgo incluyendo la limpieza y sanitización de los materiales.
487

488 **52.** Las puertas de las esclusas no deben abrirse simultáneamente. Se debe disponer de un sistema
489 de cierre alternativo o de un sistema de alarma visual y/o auditiva para evitar la apertura simultánea
490 de más de una puerta. La fase final del vestuario o de la esclusa de materiales debe tener, en
491 situación de reposo, el mismo grado que la zona a la que conduzcan.
492

493 **53.** La entrada de aire filtrado debe mantener una presión positiva y un flujo de aire respecto a las
494 zonas adyacentes de menor grado en todas las condiciones de trabajo y debe barrer eficazmente la
495 zona. Las salas adyacentes de grados diferentes deben tener un gradiente de presión de 10-15
496 pascales (valores orientativos). Debe prestarse especial atención a la protección de la zona de mayor
497 riesgo, es decir, el entorno inmediato al que están expuestos el producto y los componentes limpios
498 que entren en contacto con el producto. Cuando sea necesaria la contención de ciertos materiales
499 como, por ejemplo, materiales o productos patógenos, altamente tóxicos, radiactivos o virus y
500 bacterias vivas, deberán modificarse las recomendaciones relativas a la entrada de aire y los
501 gradientes de presión. Algunas operaciones pueden exigir la descontaminación de las instalaciones
502 y el tratamiento del aire que salga de la zona limpia (Anexo 17)
503

504 **54.** Debe demostrarse que los patrones de flujo del aire no presentan riesgo de contaminación, por
505 ejemplo, hay que comprobar que los flujos de aire no distribuyen partículas generadas por personas,
506 operaciones o máquinas a una zona de mayor riesgo para el producto. Se debe considerar la
507 posibilidad de restringir mediante alguna barrera física el acceso innecesario a las áreas críticas de
508 llenado, por ejemplo, a las áreas de llenado Grado A.
509

510 **55.** Debe contarse con un sistema de alarma para detectar los fallos en el suministro de aire. En las
511 zonas entre las cuales es importante que haya una diferencia de presión deben instalarse los
512 correspondientes indicadores. Las diferencias de presión se deben registrar periódicamente o quedar
513 documentadas de otra manera.
514

515 **Equipos.**

516

517 **56.** Las cintas transportadoras no deben pasar nunca a través de la separación entre una zona de
518 elaboración de menor grado de limpieza de aire a una zona de grado A o B, salvo que la propia
519 cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).
520

521 **57.** Siempre que sea posible:
522

523 **57.1.** Se debe elegir equipamiento para procesar productos estériles que pueda ser esterilizado de
524 manera efectiva por medio de vapor o calor seco u otros métodos.
525

526 **57.2.** Los equipos, accesorios y servicios deben diseñarse e instalarse de forma que las operaciones,
527 el mantenimiento y las reparaciones puedan realizarse fuera de la zona limpia. Si es necesario
528 esterilizar, esta operación se realizará, después de montar por completo todo el equipo.

529

530 **58.** Cuando se hayan realizado operaciones de mantenimiento de los equipos dentro de la zona
531 limpia, esta zona debe limpiarse, desinfectarse o esterilizarse, en su caso, antes de volver a iniciar el
532 proceso si no se han mantenido durante el trabajo los niveles exigidos de limpieza y/o asepsia.
533 Cuando el mantenimiento no planificado, de un equipo crítico para la esterilidad de un producto,
534 debe realizarse fuera del área, una evaluación del impacto potencial de la esterilidad del producto
535 debe implementarse y registrarse

536

537 **59.** Las instalaciones de tratamiento y los sistemas de distribución de agua deben diseñarse,
538 construirse y mantenerse de forma que se asegure la producción fiable de agua de calidad
539 apropiada. Estas instalaciones no deben funcionar por encima de su capacidad prevista. El agua para
540 inyectables se debe producir, conservar y distribuir de manera que se evite el crecimiento
541 microbiano como, por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a los
542 70°C. (ANEXO 7).

543

544 **60.** Todos los equipos, como los sistemas de esterilización, filtración y tratamiento de aire, filtros de
545 venteo y de gases, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua,
546 deben ser objeto de mantenimiento planificado y validación. La utilización posterior a cualquier
547 intervención deberá ser aprobada por persona cualificada.

548

549 **Desinfección.**

550

551 **61.** La desinfección de las zonas limpias es especialmente importante. Estas zonas deben limpiarse a
552 fondo de acuerdo con un programa fijado por escrito. Si se utilizan desinfectantes, se deben emplear
553 más de un tipo, con rotación programada. Deben realizarse controles periódicos para detectar la
554 aparición de cepas resistentes. Puede ser necesario utilizar desinfectante y esporicida, pues muchos
555 desinfectantes comunes no son efectivos contra las esporas. Se debe demostrar la eficacia de los
556 procedimientos de limpieza y desinfección. Los programas de limpieza deben ser efectivos para
557 eliminar los residuos de desinfectantes.

558

559 **62.** Los desinfectantes y los detergentes deben someterse a control en cuanto a su contaminación
560 microbiana; las diluciones se deben mantener en recipientes previamente limpios y deben
561 conservarse sólo durante un periodo definido si no se esterilizan. Los desinfectantes y los
562 detergentes utilizados en las zonas de grado A y B deben ser esterilizados antes de su utilización.

563

564 **63.** La fumigación de zonas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiana en los
565 lugares inaccesibles. La inocuidad de tal actividad debe ser evaluada aplicando herramientas de
566 análisis de riesgo.

567

568 **Elaboración**

569

570 **64.** Deben adoptarse precauciones para minimizar la contaminación durante todas las fases de
571 elaboración, incluidas las fases previas a la esterilización.

572

573 **65.** No deben elaborarse ni envasarse preparados de origen microbiano en zonas utilizadas para
574 otros medicamentos; sin embargo, las vacunas de microorganismos muertos o de extractos
575 bacterianos pueden envasarse, previa inactivación, en los mismos locales que otros medicamentos
576 estériles, siempre que la inactivación haya sido validada.

- 577
578 **66.** Debe procurarse que las validaciones no pongan en peligro el proceso de elaboración.
579
- 580 **67.** Las fuentes de agua, el equipo/s de tratamiento de agua y el agua tratada deben estar
581 monitoreadas periódicamente para detectar su contaminación química y biológica y, en su caso, las
582 endotoxinas. Debe conservarse registros de los resultados del monitoreo y de cualquier medida
583 adoptada a este respecto. (ANEXO 7).
584
- 585 **68.** Las actividades en las zonas limpias, especialmente cuando se estén realizando operaciones
586 asépticas, deben mantenerse a un nivel mínimo y el movimiento de personal debe ser controlado y
587 metódico, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a movimientos
588 excesivamente enérgicos. La temperatura y humedad del ambiente no deben ser excesivamente
589 altas, teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.
590
- 591 **69.** La contaminación microbiológica de las materias primas debe ser mínima. Las especificaciones
592 deben incluir los requisitos de calidad microbiológica con sus límites, basados en el estudio de
593 tendencia de los resultados del monitoreo realizado.
594
- 595 **70.** Debe minimizarse la presencia en zonas limpias de los envases y materiales que puedan
596 desprender fibras.
597
- 598 **71.** Cuando sea pertinente, se deben tomar medidas para minimizar la contaminación por partículas
599 del producto final, principalmente en líquidos.
600
- 601 **72.** Los componentes, los envases y los equipos deben manipularse después del proceso de limpieza
602 final de forma que no vuelvan a contaminarse.
603
- 604 **73.** El intervalo entre el lavado y secado y la esterilización de los componentes, los envases y los
605 equipos, así como entre su esterilización y su utilización, debe ser lo más breve posible y estar
606 sometido a un límite de tiempo adecuado a las condiciones de almacenamiento. Todos los intervalos
607 de tiempo deben estar validados.
608
- 609 **74.** El tiempo que pase entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o
610 filtración a través de un filtro de retención microbiana, debe ser lo más breve posible. Deberá haber
611 un tiempo máximo autorizado establecido para cada producto, teniendo en cuenta su composición y
612 el método de almacenamiento previsto y los resultados de la validación de proceso realizada.
613
- 614 **75.** La carga biológica debe controlarse antes de la esterilización. Deben definirse límites de trabajo
615 de la contaminación, inmediatamente antes de la esterilización, en función de la eficacia del método
616 utilizado. El ensayo de carga biológica (*Bioburden*) debe realizarse en cada lote, tanto para
617 productos elaborados por llenado aséptico como para productos con esterilización terminal. En el
618 caso de productos con esterilización terminal, si se establecen parámetros de esterilización para
619 conseguir una sobreesterilización (*overkill*), la carga biológica podría controlarse únicamente a
620 intervalos programados apropiados. En los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga
621 biológica debe realizarse en cada lote y debe considerarse como un control en proceso. Cuando sea
622 pertinente, se debe controlar el nivel de endotoxinas. Todas las soluciones, especialmente las
623 destinadas a perfusiones de gran volumen, deben pasar a través de un filtro de retención microbiana,
624 a ser posible situado inmediatamente antes del llenado.
625
- 626 **76.** Los componentes, envases, equipos, vestimenta y demás artículos necesarios en la zona limpia,
627 donde se esté realizando un trabajo aséptico deben esterilizarse e introducirse en la zona mediante

628 equipos de esterilización de doble puerta situados en la pared, o mediante un procedimiento que
629 proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes.

630

631 **76.1** El aire comprimido y los gases en contacto directo con producto/envase primario deben
632 cumplir con un grado de pureza y presencia de partículas apropiado, deben estar libre de aceite y
633 deben pasar a través de filtros de retención de partículas viables y no viables en el punto de uso.
634 Cuando se utilizan para la manufactura aséptica, se debe confirmar la integridad de los filtros
635 utilizados como parte de la documentación para la liberación de los productos.

636

637 **76.2.** Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, los orificios
638 compensadores de presión deben estar protegidos con filtros de venteo hidrófobos esterilizados.

639

640 **77.** Debe validarse la eficacia de cualquier procedimiento nuevo, y la validación se debe verificar a
641 intervalos programados en función del comportamiento histórico o cuando se realice algún cambio
642 importante en el proceso o en el equipamiento.

643

644 **PRODUCCIÓN Y TECNOLOGÍAS ESPECÍFICAS**

645

646 **Esterilización.**

647

648 **78.** Deben validarse todos los procesos de esterilización. Se prestará especial atención cuando el
649 método de esterilización adoptado no esté descrito en ediciones vigentes de Farmacopea Nacional o
650 Farmacopeas Internacionales, o cuando se utilice un producto que no sea una solución acuosa u
651 oleosa simple. Siempre que sea posible, el método de elección es el de esterilización por calor. En
652 cualquier caso, el proceso de esterilización debe realizarse de acuerdo con las autorizaciones de
653 comercialización y fabricación.

654

655 **79.** Para lograr una esterilización eficaz, todo el material deberá someterse al tratamiento necesario
656 y el proceso debe diseñarse para garantizar que se consigue este objetivo. La selección, diseño y
657 localización de los equipos y ciclos/programas usados para la esterilización deben ser decididos
658 utilizando las herramientas de un análisis de riesgo apropiado. Los parámetros críticos deben estar
659 definidos y monitoreados.

660

661 **80.** Se deben establecer patrones validados de carga para todos los procesos de esterilización.
662 Deben existir mecanismos para detectar un ciclo que no cumpla con los parámetros validados.
663 Cualquier falla o cualquier ciclo atípico de esterilización deben estar formalmente investigados.

664

665 **81.** Antes de que se adopte un proceso de esterilización, se debe demostrar su idoneidad para el
666 producto y su eficacia para lograr las condiciones deseadas de esterilización, abarcando todo el
667 volumen de la cámara y para cada tipo de carga a ser procesada, mediante mediciones físicas e
668 indicadores biológicos cuando sea pertinente. La validez del proceso (recalificación) debe
669 verificarse a intervalos programados, al menos una vez al año, y siempre que se hayan realizado
670 modificaciones significativas en los productos, en el envasado de los productos, en la configuración
671 de la carga, en los equipos de esterilización o en los parámetros del proceso. Deben conservarse
672 registros de los resultados.

673

674 **81.1.** Los materiales, vestimenta, equipamiento y componentes deben estar esterilizados por
675 métodos validados adecuados al material específico de cada ítem. Se debe implementar una
676 apropiada protección para prevenir la recontaminación. Si los ítems esterilizados no son utilizados
677 inmediatamente después de la esterilización, deben estar almacenados debidamente protegidos y
678 sellados en un ambiente al menos de la misma clase que el área en la cual van a ser utilizados.

- 679
680 **81.2.** La transferencia de los materiales, equipamiento y componentes estériles a las áreas de
681 proceso aséptico debe realizarse en forma unidireccional (por ejemplo a través de autoclaves o
682 estufas de despirogenado de doble puerta, o por transfers con efectiva sanitización o utilizando
683 filtros de retención microbiana para materiales líquidos o gaseosos).
684
- 685 **81.3.** Cuando los materiales, vestimenta, equipamiento, componentes y otros accesorios son
686 esterilizados en paquetes sellados y son transferidos a un área grado A/B debe realizarse utilizando
687 una metodología validada (por ejemplo utilizando paquetes multicapas y esclusas con tratamiento
688 de aire) aplicando una desinfección en el exterior de los paquetes o eliminando la parte externa del
689 doble paquete. Debe demostrarse que la metodología de transferencia es efectiva y que no
690 incrementa el riesgo de contaminación en el área. Los procedimientos de desinfección deben estar
691 desafiados para demostrar su efectividad.
692
- 693 **81.4.** Para los paquetes sellados o los contenedores seleccionados para esterilizar materiales,
694 equipamiento, componentes y otros accesorios se debe demostrar que actúan como barrera de
695 protección y que la integridad es mantenida durante el máximo tiempo de estiva antes de su uso.
696 Este estudio debe incluir inspección de cada ítem estéril para asegurar que las medidas de
697 protección permanecen inalterables.
698
- 699 **81.5.** Para materiales, equipamiento, componentes y accesorios usados en procesamiento aséptico,
700 que no pueden ser esterilizados, debe demostrarse que se realice una efectiva y validada
701 desinfección antes de su transferencia al área A/B. Estos ítems una vez desinfectados deben
702 protegerse para prevenir una recontaminación.
703
- 704 **81.6** Los procesos de despirogenado para equipamientos en contacto con producto o cualquier
705 componente, se deben validar para demostrar que el proceso reduce en un mínimo de 3 log la
706 contaminación con endotoxinas.
707
- 708 **82.** Los indicadores biológicos se consideran como un método adicional de control de la
709 esterilización. Deben conservarse y utilizarse de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y
710 antes de su uso debe confirmarse la identidad y viabilidad y recuento de las esporas. Cuando los
711 indicadores biológicos son utilizados para validar o monitorear un proceso de esterilización, deben
712 ser testeados utilizando controles positivos. En caso de que se utilicen indicadores biológicos,
713 deberán adoptarse precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a
714 partir de los mismos.
715
- 716 **83.** Debe existir un medio claro para diferenciar los productos que no han sido esterilizados de
717 aquellos que sí lo han sido. Cada cesto, bandeja u otro sistema de transporte de productos o
718 componentes debe estar rotulado claramente con el nombre del material, su número de lote y la
719 indicación de si ha sido o no esterilizado. Pueden utilizarse indicadores como cinta de autoclave, o
720 indicadores de irradiación cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sublote) ha pasado o no
721 por un proceso de esterilización. Sin embargo, estos indicadores solamente no aseguran la
722 esterilidad del producto o el logro del nivel de garantía de esterilidad requerida.
723
- 724 **84.** Debe haber registros de la esterilización de cada ciclo de esterilización. Estos registros se deben
725 aprobar como parte del procedimiento de liberación del lote.
726
- 727 **Esterilización por calor.**
728

729 **85.** Cada ciclo de esterilización por calor debe registrarse en un gráfico de temperatura/tiempo con
730 una escala suficientemente amplia o mediante otro equipo adecuado que disponga de la precisión y
731 exactitud necesarias. Los registros se deben incluir en la documentación del lote. La posición de las
732 sondas de temperatura utilizadas para controlar y/o registrar estos datos debe estar determinada
733 durante la validación y, donde corresponda, también comprobada con una segunda sonda de
734 temperatura independiente situada en la misma posición.

735

736 **86.** Durante la validación también deben utilizarse, asociados a las sondas, indicadores químicos o
737 biológicos.

738

739 **87.** Debe dejarse tiempo suficiente para que toda la carga alcance la temperatura necesaria antes de
740 iniciar el cómputo del tiempo de esterilización. Dicho tiempo debe estar determinado para cada tipo
741 de carga que se vaya a tratar.

742

743 **88.** Después de la fase de temperatura elevada en un ciclo de esterilización por calor, deberán
744 tomarse precauciones para evitar la contaminación de la carga esterilizada durante el enfriamiento.
745 Cualquier líquido o gas de enfriamiento en contacto con el producto debe ser esterilizado.

746

747 **Calor húmedo.**

748

749 **89.** El proceso se controlará mediante mediciones de tiempo, temperatura y presión. Los
750 instrumentos para ajustar las condiciones serán normalmente independientes de los instrumentos de
751 control y de los gráficos de registro. Cuando se utilicen sistemas automáticos de ajuste y control
752 para estos parámetros, deben estar validados para garantizar el cumplimiento de los requisitos
753 críticos del proceso.

754

755 **89.1** La validación debe incluir consideraciones de tiempo de equilibrio, tiempo de exposición,
756 correlación de presión y temperatura y máxima temperatura alcanzada durante el ciclo para
757 materiales porosos y tiempo y F0 para ciclos de fluidos. Estos parámetros críticos deben estar
758 sujetos a límites definidos (incluyendo límites de tolerancia) y deben ser confirmados durante la
759 validación de esterilización y formar parte de los criterios de aceptación en los ciclos de rutina.

760

761 **90.** Los defectos del sistema y del ciclo deberán quedar registrados por el sistema y ser observados
762 por el operario. La lectura del indicador independiente de temperatura debe comprobarse
763 sistemáticamente frente al registro gráfico durante el periodo de esterilización. En caso de
764 esterilizadores provistos de un sumidero en el fondo de la cámara, puede ser necesario también
765 registrar la temperatura en este lugar a lo largo de todo el periodo de esterilización.

766

767 **91.** Debe comprobarse frecuentemente la ausencia de fugas en la cámara cuando una fase de vacío
768 forme parte del ciclo. La frecuencia del test debe basarse en un análisis de riesgo.

769

770 **92.** Cuando el proceso de esterilización incluye purga de aire debe asegurarse la remoción del aire
771 antes y durante el ciclo de esterilización. La distribución de la carga en la cámara debe diseñarse
772 para asegurar la efectiva remoción y permitir el libre drenaje para prevenir la formación del
773 condensado.

774

775 **93.** Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agente esterilizador (por ejemplo
776 agua o vapor de agua saturado) a la temperatura requerida, durante el tiempo necesario.

777

778 **94.** Los artículos que se vayan a esterilizar, que no estén en envases cerrados, deben envolverse en
779 un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor pero que impida la

780 recontaminación tras la esterilización. Todos los artículos deben ser descargados secos del
781 esterilizador. El tiempo de secado debe ser confirmado como parte de la aceptación del proceso de
782 esterilización.

783

784 **95.** Deberán tomarse medidas para garantizar que el vapor utilizado en la esterilización tenga la
785 calidad adecuada y no contenga aditivos en un grado que pudiera provocar la contaminación del
786 producto o del equipo/s. Debe ser obtenido por un generador alimentado al menos de agua
787 purificada con bajo nivel de endotoxinas.

788

789 **95.1** En caso de utilizar agua de lluvia para el enfriamiento de las unidades antes de finalizar el
790 ciclo, la misma debe cumplir al menos requerimientos de agua purificada, con bajo nivel de
791 endotoxinas.

792

793 **96.** Cuando se utiliza un sistema de vapor para la limpieza de las cámaras (*steam in place -SIP*) y de
794 las cañerías asociadas, el sistema debe estar diseñado y validado para asegurar que todas las partes
795 del esterilizador reciben el tratamiento adecuado. El sistema debe estar monitoreado para asegurar
796 que la temperatura, presión y tiempo es uniforme en todos los puntos durante el proceso para
797 garantizar que toda la cámara es efectivamente esterilizada y el proceso es reproducible, incluyendo
798 el punto de menor temperatura. El tiempo máximo de la condición estéril antes del uso debe estar
799 validado.

800

801 **Calor seco.**

802

803 **97.** La esterilización por calor seco puede ser adecuada para productos líquidos no acuosos o
804 productos de polvo seco. El proceso utilizado debe incluir la circulación de aire dentro de la cámara
805 y el mantenimiento de una presión positiva para evitar la entrada de aire no estéril. En el caso de
806 que se introduzca aire, éste deberá pasar a través de un filtro HEPA. Cuando este proceso tenga
807 también el objetivo de eliminar los pirogénos, deberán utilizarse como parte de la validación
808 pruebas con carga de endotoxinas. Esterilización en cámaras de calor seco o túneles de
809 despirogenado son normalmente empleados para preparar componentes para operaciones de llenado
810 aséptico pero pueden ser usados para otros procesos.

811

812 **97.1.** La esterilización en cámaras por calor seco es empleada normalmente para esterilizar o
813 despirogenar materiales de acondicionamiento primario, ingredientes farmacéuticos activos, y
814 productos terminados pero puede ser usada para otros procesos. Los parámetros críticos del ciclo
815 deben ser determinados durante la calificación y ser incluidos como parte de los procesos de
816 rutina. Estos parámetros incluyen, pero no están limitados, Temperatura, Tiempo de exposición,
817 presión de la cámara, penetración del calor en los materiales de las diferentes cargas,
818 uniformidad/distribución del calor e integridad del envase cerrado cuando este se utiliza

819

820 **97.2.** Los túneles deben estar diseñados para asegurar la integridad y operación de la zona de
821 esterilización manteniendo un diferencial de presión estable y un flujo de aire a través de todo el
822 túnel desde el área de mayor grado de limpieza hacia la de menor grado. Todo el túnel debe estar
823 provisto de aire filtrado por filtros HEPA's. Periódicamente debe demostrarse la integridad de
824 dichos filtros. Cualquier parte del túnel que esté en contacto con los componentes a esterilizar deben
825 estar esterilizada o sanitizada. Los parámetros críticos que deben considerarse durante la
826 calificación y ser incluidos como parte de los procesos de rutina, aunque no están limitados al
827 siguiente listado, son: velocidad de la cinta o el tiempo de permanencia dentro de la zona de
828 esterilización, temperatura con sus límites de tolerancia, penetración del calor en los materiales,
829 uniformidad/distribución del calor, flujos de aire correlacionados con los estudios de distribución y
830 penetración del calor.

831

832 **97.3** Cuando se utilizan ampollas de endotoxinas para la validación del proceso, debe realizarse una
833 conciliación de la cantidad de unidades utilizadas. La eficiencia de recuperación y la cuantificación
834 de las endotoxinas deben estar demostrada.

835

836 **Esterilización por radiación.**

837

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

843

844 **99.** Durante el procedimiento de esterilización debe medirse la dosis de radiación. Con este fin, se
845 utilizarán indicadores dosimétricos, independientes de la velocidad de dosis, que den una medida
846 cuantitativa de la dosis recibida por el propio producto. Los dosímetros se deben incluir en la carga
847 en número suficiente y lo bastante próximos para garantizar que siempre haya un dosímetro en el
848 irradiador. Cuando se utilicen dosímetros de plástico, no deberá excederse el periodo de validez
849 fijado en su calibración. Las mediciones de absorbancia de los dosímetros se deben leer en un corto
850 periodo de tiempo después de su exposición a la radiación. (ANEXO 10)

851

852 **100.** Se deben utilizar indicadores biológicos como control adicional.

853

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

856

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

860

861 **103.** La dosis de radiación total debe administrarse durante un periodo de tiempo determinado
862 previamente.

863

864 **Esterilización con óxido de etileno.**

865

866 **104.** Este método sólo debe utilizarse cuando no pueda seguirse ningún otro. Durante la validación
867 del proceso, debe demostrarse que no se produce ningún efecto nocivo sobre el producto y que las
868 condiciones y el tiempo permitidos para la eliminación del gas son suficientes para reducir el gas
869 residual y los productos de reacción a unos límites aceptables definidos según el tipo de producto o
870 material.

871

872 **105.** El contacto directo entre el gas y las células de los microorganismos es fundamental. Deben
873 tomarse precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar encubiertos por
874 materiales como cristales o proteínas desecadas. La naturaleza y la cantidad de los materiales de
875 acondicionamiento pueden afectar al proceso de forma significativa.

876

877 **106.** Antes de exponerse al gas, la humedad y la temperatura de los materiales deben equilibrarse
878 con los valores requeridos por el proceso. El tiempo necesario para ello se debe ajustar teniendo en
879 cuenta la necesidad opuesta de reducir el tiempo previo a la esterilización.

880

881 **107.** Cada ciclo de esterilización debe controlarse con indicadores biológicos apropiados, utilizando
882 el número adecuado de unidades de indicadores distribuidas por toda la carga. La información así
883 obtenida debe incluirse en la documentación del lote.

884

885 **108.** Para cada ciclo de esterilización se debe llevar registros del tiempo empleado en completar el
886 ciclo, de la presión, la temperatura y la humedad dentro de la cámara durante el proceso, y de la
887 concentración del gas así como de la cantidad total de gas utilizada. La presión y la temperatura
888 deberán registrarse a lo largo de todo el ciclo en una gráfica. El registro o registros deben incluirse
889 en la documentación del lote.

890

891 **109.** Tras la esterilización, la carga debe conservarse de forma controlada en condiciones de
892 ventilación que permitan que el gas residual y los productos de reacción se reduzcan hasta el nivel
893 definido. Este proceso deberá ser validado.

894

895 **Filtración de medicamentos que no pueden esterilizarse en su envase final**

896

897 **Esterilización por filtración**

898

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

908

909 **110.1** Durante el proceso de manufactura pueden usarse técnicas para la reducción del bioburden
910 como uso filtros de diferentes porosidades para asegurar un bajo y controlado bioburden antes del
911 uso del filtro esterilizante.

912

913 **111.** Debido a los posibles riesgos adicionales del método de filtración respecto a otros procesos de
914 esterilización, es recomendable realizar una segunda filtración por medio de otro filtro esterilizado
915 de retención microbiana, inmediatamente antes del llenado. La filtración estéril final debe realizarse
916 lo más cerca posible del punto de llenado.

917

918 **112.** La selección del sistema o sistemas de filtración (incluyendo filtros de venteo, de aire o de
919 gases) y su interconexión y ensamblaje, incluyendo los pre-filtros debe estar basada en los atributos
920 de calidad críticos de los productos, documentada y justificada. El sistema de filtración no debe
921 generar fibras, niveles inaceptables de impurezas o alterar la calidad y eficacia de los productos. Las
922 características de los filtros no deben estar afectadas adversamente por los productos a filtrar. Se
923 deben evaluar la adsorción de componentes de los productos y realizar pruebas de extracción y
924 lixiviación. (Ver ítem 115).

925

926 **113.** Es necesario comprobar antes de su utilización, la integridad del filtro esterilizante, y debe
927 confirmarse inmediatamente después de su utilización por un método adecuado, como la prueba de
928 punto de burbuja, velocidad de difusión o mantenimiento de la presión.

929

930 **114.** Después de cada utilización debe confirmarse la integridad de los filtros críticos de gas y de
931 venteo. La integridad de los demás filtros debe confirmarse a intervalos apropiados. Se debe

932 considerar la posibilidad de un mayor control de la integridad del filtro en los procesos que
933 involucran condiciones extremas, por ejemplo, la circulación de aire a temperatura elevada.

934

935 **115.** Deben determinarse durante la validación, aunque no está limitado a : tiempo máximo de la
936 solución antes de su prefiltración y el efecto sobre el bioburden, acondicionamiento del filtro con el
937 volumen de fluido retenido si es necesario, tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de
938 solución a granel, flujo y diferencia de presión que debe aplicarse en el filtro, temperatura y
939 máximo volumen de un producto a filtrar. Cualquier diferencia observada en el proceso de rutina
940 con los parámetros validados debe ser registrada e investigada. Los resultados de estas
941 comprobaciones deben estar registrados en la documentación del lote.

942

943 **116.** Los filtros esterilizante de líquidos debe ser descartados después del proceso de un lote. el
944 mismo filtro esterilizante no debe ser usado durante más de una jornada de trabajo, salvo previa
945 validación de dicho uso.

946

947 **Procesamiento aséptico**

948

949 **117.** El proceso aséptico es el manejo de producto estéril, envases primarios y/o accesorios en un
950 ambiente controlado, en el cual el aire administrado, materiales y personal están regulados y
951 dirigidos para prevenir la contaminación microbiana. Requerimientos adicionales aplican a
952 tecnología de aislador o soplado/llenado/sellado (ver ítems 21 al 27)

953

954 **118.** El proceso aséptico debe estar claramente definido. Los riesgos asociados con el proceso
955 aséptico, y cualquier requerimiento asociado, deben estar identificados, evaluados y
956 apropiadamente controlados. La “estrategia de control de contaminación” de la empresa debe tener
957 claramente definidos los criterios de aceptación de los puntos críticos de proceso, los
958 requerimientos para el monitoreo y la revisión de la efectividad. Los métodos y procedimientos de
959 control de los riesgos deben estar descriptos e implementados. Los riesgos residuales deben estar
960 justificados.

961

962 **119.** Las precauciones para minimizar la contaminación microbiológica, con pirogénos y
963 partículas, como parte de la “estrategia de control de contaminación” de la empresa, deben ser
964 aplicadas durante la preparación del ambiente aséptico, durante todas las etapas del proceso
965 incluyendo etapas previas o posteriores a la elaboración y hasta el sellado o cierre del producto en
966 su envase final. Los materiales que puedan generar fibras no deben estar permitidos en las áreas
967 limpias.

968

969 **120.** La duración de cada etapa del proceso de manufactura aséptica debe estar limitada a un
970 tiempo máximo definido y validado incluyendo:

971

972 **a)** Tiempo entre la limpieza y la esterilización de equipos, componentes, envases y contenedores

973

974 **b)** Tiempo máximo antes del uso de los equipos, componentes, envases y contenedores luego de la
975 esterilización. (*Holding time*)

976

977 **c)** Tiempo entre el comienzo de la preparación de la solución y el inicio de la etapa de
978 fraccionamiento o llenado. Este tiempo debe estar definido para cada producto de acuerdo a su
979 composición y al método de almacenamiento propuesto.

980

981 **d)** Tiempo máximo admisible de la etapa de llenado y sellado. Este tiempo debe estar definido para
982 cada producto teniendo en cuenta su composición y el tipo de envase a utilizar.

- 983
984 e) Tiempo máximo para el ensamble aséptico de tubuladuras, equipos y accesorios.
985
986 f) Tiempo máximo entre la obtención del producto estéril y su llenado.
987
988 g) Tiempo máximo de exposición de los envases primarios esterilizados abiertos (incluyendo el
989 llenado) antes de su cierre.

990

991 **Validación del proceso aséptico**

992

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

997

998 **122.** La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo más exactamente posible, el proceso de
999 fabricación aséptica habitual e incluir todas las fases críticas posteriores a la fabricación. Esta
1000 prueba de simulación también debe tener en consideración las diversas intervenciones conocidas
1001 que se produzcan durante la fabricación habitual, así como las situaciones de peor caso.

1002

1003 **123.** La prueba de simulación del proceso (PSP) debe realizarse como validación inicial con tres
1004 pruebas de simulación, consecutivas y satisfactorias, por turno y repetirse a intervalos definidos y
1005 después de cualquier modificación significativa del sistema HVAC, equipos, proceso, número de
1006 turnos y ante la necesidad de incluir nuevo personal. Normalmente las pruebas de simulación del
1007 proceso deben repetirse dos veces al año por turno y proceso. El número de simulaciones y la
1008 cantidad de unidades a llenar deben estar justificados por un análisis de riesgo.

1009

1010 **124.** El número de envases utilizados para el llenado con medio de cultivo debe ser suficiente para
1011 que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases para llenado con medio de
1012 cultivo debe ser al menos igual al tamaño del lote del producto. El objetivo debe ser crecimiento
1013 cero y debe tenerse en cuenta lo siguiente:

1014

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

1015

- Cuando se llenen entre 5.000 y 10.000 unidades:

1016

a) Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación, incluida la
1017 consideración de repetir el llenado con medio de cultivo;

1018

b) Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente
1019 investigación.

1020

- Cuando se llenen más de 10.000 unidades:

1021

a) Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación;

1022

b) Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente
1023 investigación.

1024

1025 La investigación de un resultado positivo debe realizarse para determinar la causa raíz (si es
1026 posible) y para establecer las medidas correctivas y preventivas (CAPA) a implementar. Luego de
1027 la implementación de CAPA debe repetirse la prueba de simulación del proceso para validar la
1028 efectividad de las mismas. El número de repeticiones del PSP debe estar determinado por un
1029 análisis de riesgo, teniendo en consideración el número y tipo de CAPA y el nivel de contaminación
1030 encontrado. Normalmente el número mínimo es de 3 repeticiones, cualquier otra decisión debe estar
debidamente justificada.

- 1031
1032 **125.** La obtención de incidentes intermitentes de contaminación microbiológica pueden ser
1033 indicativos de un nivel bajo de contaminación que debe ser investigado para ciclos de cualquier
1034 tamaño. La investigación de fallos graves debe incluir el impacto potencial sobre la garantía de la
1035 esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado con medio de cultivo satisfactorio.
1036
- 1037 **126.** La manufactura aséptica en ambiente estrictamente anaeróbico debe ser evaluada con un
1038 medio anaeróbico en adición a la evaluación aeróbica.
1039
- 1040 **127.** Si en los procesos de rutina se utiliza un gas inerte, en la PSP se debe sustituir por aire cuando
1041 se realiza la evaluación aeróbica. Cuando se realiza la simulación anaeróbica, el proceso de se
1042 realiza en las mismas condiciones que el de rutina.
1043
- 1044 **128.** Para los procesos que requieren fraccionamiento de polvos estériles, se deben reemplazar los
1045 mismos con placebos empleando envases idénticos a los utilizados en el proceso a evaluar. El
1046 agregado de medio de cultivo debe realizarse en línea, incorporando, de corresponder, un
1047 dosificador de líquidos.
1048
- 1049 **129.** Las PSP para productos liofilizados deben incluir toda la línea del proceso de rutina
1050 incluyendo llenado, transporte, carga de la cámara, descarga y el sellado. El proceso de simulación
1051 debe representar el proceso de liofilizado con la excepción de la fase de congelamiento y de
1052 sublimación. Debe definirse el tiempo de vacío parcial, los parámetros a utilizar de acuerdo al
1053 medio empleado (temperatura de la cámara) y el tiempo de duración del ciclo.
1054
- 1055 **130.** Debe existir una lista aprobada de intervenciones inherentes al proceso y correctivas, que
1056 pueden ocurrir durante la producción de rutina y ser reproducible durante la PSP. Este listado debe
1057 estar incluido en un POE en el cual se incluya además la forma de realizar cada intervención. El
1058 mismo debe mantenerse actualizado para asegurar consistencia con las actividades de manufactura
1059 normales.
1060
- 1061 **131.** El tiempo máximo de llenado del proceso de rutina debe ser respetado durante la PSP. Si esto
1062 no es posible, la simulación debe ser de una duración tal que desafíe el proceso por ejemplo se
1063 realicen todas las intervenciones, se refleje la posible fatiga de operadores u equipos y la capacidad
1064 de mantener las condiciones ambientales requeridas.
1065
- 1066 **132.** La PSP debe incluir además el tiempo en el cual el proceso está interrumpido. Para este
1067 intervalo de tiempo debe quedar registro asociado del monitoreo ambiental, para asegurar el
1068 mantenimiento de las condiciones de grado A.
1069
- 1070 **133.** Si se realiza la manufactura en campaña, por ejemplo cuando se emplean aisladores o se
1071 fracciona un activo estéril, la PSP debe realizarse al inicio y al final de la campaña para demostrar
1072 que durante todo el período de la campaña se mantienen las condiciones requeridas para la
1073 elaboración de todos los lotes incluidos.
1074
- 1075 **134.** Para los activos estériles, el tamaño de lote utilizado en la PSP debe ser del mismo tamaño que
1076 el utilizado en las operaciones de rutina. Además, se debe incluir la evaluación microbiológica del
1077 resultado del placebo más medio de cultivo líquido seleccionado. El porcentaje de recuperación
1078 debe ser suficientemente alto para poder realizar una evaluación satisfactoria del proceso simulado
1079 y no comprometer la recuperación de ningún microorganismo.
1080

1081 **135.** Los envases seleccionados para la realización de la PSP deben ser del mismo formato y
1082 tamaño que los utilizados en las operaciones de rutina. En caso de utilizar envases de color, éstos
1083 deben reemplazados por unidades transparentes para asegurar la detección visual del crecimiento
1084 microbiano luego de la incubación.

1085

1086 **136.** Las unidades obtenidas en la PSP deben ser agitadas o invertidas repetidas veces, antes de su
1087 incubación, para asegurar el contacto del medio de cultivo con toda la superficie interior de los
1088 envases. Las unidades con defectos cosméticos, las muestras retiradas para control de peso (no
1089 destructivo) deben estar identificadas e incubadas junto con las otras unidades. El número de
1090 unidades descartadas y no incubadas durante la PSP debe ser comparable con las descartadas
1091 durante la rutina.

1092

1093 **137.** La incubación debe realizarse por 14 días, los primeros 7 días a temperatura de $22,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ y
1094 los restantes a $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$. Para cada condición de incubación debe realizarse el control visual de
1095 todas las unidades involucradas en la PSP y el resultado registrarse. Los equipos o cámaras de
1096 incubación calificados deben tener la capacidad adecuada para incubar todas las unidades al mismo
1097 tiempo. **Si la incubación se realiza en otro establecimiento, debe registrarse las condiciones de**
1098 **transporte y garantizarse que la inclusión de las unidades en los equipos de incubación se realiza en**
1099 **un tiempo menor a 24hs.**

1100

1101 **138.** Los microorganismos aislados de las unidades contaminadas deben ser identificados a nivel de
1102 especie para facilitar la determinación de la posible causa de la contaminación.

1103

1104 **139.** Los lotes de productos manufacturados en la misma línea, con posterioridad a la realización de
1105 la PSP, deben quedar en cuarentena hasta la resolución favorable de la simulación realizada.

1106

1107 **140.** La cualificación de los operarios para trabajar en las áreas asépticas es fundamental y debe
1108 incluir la realización exitosa de una PSP. Cuando el resultado de la PSP indica que el operador ha
1109 fallado en la simulación, se debe restringir el acceso a las áreas del operador, como acción
1110 inmediata, hasta que quede demostrada su idoneidad para realizar tareas asépticas.

1111

1112 **141.** Toda prueba de simulación de proceso debe estar completamente documentada incluyendo
1113 conciliación de unidades procesadas, cambio de custodia del lote de la PSP, intervenciones
1114 realizadas con horario de inicio y fin, revisión visual a las diferentes temperaturas de incubación,
1115 resultados obtenidos y conclusión.

1116

1117 **Sistema cerrado**

1118

1119 **142.** Un sistema cerrado puede ser de un solo uso (descartable) o fijo con tanques y cañerías
1120 instaladas en las áreas. Las consideraciones en este apartado se aplican a ambos sistemas

1121

1122 **143.** El uso de un sistema cerrado reduce el riesgo de contaminación microbiológica y química
1123 debido a las intervenciones del personal. **Los monitoreos de partículas viables y no viables deben**
1124 **estar asociados a la documentación de lote.**

1125

1126 **144.** El diseño y la selección de cualquier sistema cerrado debe asegurar el mantenimiento de la
1127 esterilidad. Las tuberías/cañerías que no son ensambladas antes de la esterilización deben estar
1128 diseñadas para ser conectadas asépticamente, por ejemplo con conectores asépticos o por sistemas
1129 de fusión.

1130

1131 **145.** Deben realizarse test de integridad de los componentes del sistema cerrado cuando existe un
1132 riesgo que compromete la esterilidad del producto. La forma en la cual se realizan debe estar sujeta
1133 a un análisis de riesgo.

1134

1135 **146.** El entorno donde se ubica el sistema cerrado depende exclusivamente del propio sistema. Si
1136 existe un riesgo por el cual no se garantice que el sistema permanece íntegro durante todo el
1137 proceso el entorno debe cumplir especificaciones de clase A. Si el sistema permanece íntegro puede
1138 estar ubicado en áreas de menor clase incluyendo las de grado D.

1139

1140 **Tecnología de soplado/llenado/sellado.**

1141

1142 **147.** Se debe usar un análisis de riesgo para justificar el diseño del equipo de
1143 soplado/llenado/sellado (ESLS) y los controles operacionales. Estos controles deben estar alineados
1144 con la “estrategia de control de contaminación” de la empresa. Los aspectos a ser considerados
1145 deben incluir:

1146

1147 a) Determinación de la zona crítica que debe ser protegida de la contaminación y su control

1148

1149 b) Control ambiental y su monitoreo, ambos para el ESLS y el ambiente circundante en el cual está
1150 ubicado.

1151

1152 c) Test de integridad de las estaciones de alimentación del ESLS

1153

1154 d) Tiempo de duración del llenado del lote y de la campaña (de corresponder)

1155

1156 e) Control del polímero del envase primario

1157

1158 f) Limpieza en el lugar y sanitización del equipo, aire y estaciones de alimentación.

1159

1160 **148.** Todas las etapas del proceso con producto expuesto deben cumplir requerimientos de Clase A.

1161

1162 **149.** Los materiales usados para la formación del envase primario deben ser controlados para
1163 determinar la contaminación externa por partículas y microorganismos. Se debe realizar un análisis
1164 de riesgo para determinar el control de los materiales, almacenamiento y sistema de distribución,
1165 con el fin de asegurar el mantenimiento de las condiciones requeridas de seguridad.

1166

1167 **150.** En el procedimiento de llenado aséptico deben estar claramente definidas las intervenciones
1168 que requieran cese del llenado y, cuando corresponda, la reesterilización de la máquina llenadora. Si
1169 estas situaciones ocurren durante los procesos de rutina, deben estar incluidas durante la simulación
1170 de llenado aséptico.

1171

1172 **151.** Durante la validación de funcionamiento las muestras de los envases llenos deben ser
1173 analizadas por ejemplo para verificar facilidad de apertura y grosor de la pared del envase primario.
1174 El tamaño de muestra y la frecuencia de estos análisis deben basarse en un análisis de riesgo.

1175

1176 **Sistema de un solo uso**

1177

1178 **152.** La tecnología de un sistema de un solo uso (SSU) utilizada en la manufactura de los productos
1179 medicinales estériles están diseñados para reemplazar los equipos reusables. Los componentes que
1180 integran un SSU son, entre otros, bolsas, filtros, tubos, conectores, tanques de almacenamiento y
1181 sensores.

- 1182
1183 **153.** Existen riesgos asociados a SSU que incluyen, pero no están limitados, a:
1184
1185 **a)** Interacción entre el producto y la superficie de contacto (adsorción, lixiviables y extractables);
1186
1187 **b)** Mayor fragilidad que los sistemas reusables;
1188
1189 **c)** Mayor número y complejidad de operaciones y conexiones manuales:
1190
1191 **d)** Diseño de ensamblaje;
1192
1193 **e)** Para los filtros grado esterilizante la posibilidad de realizar el test de integridad previo a su uso (
1194 se requiere análisis de riesgo);
1195
1196 **f)** Test de integridad del sistema cerrado;
1197
1198 **g)** Riesgo de pinchaduras y pérdidas, que debe ser minimizado;
1199
1200 **h)** Asegurar que la esterilidad del sistema cerrado no se compromete cuando es extraído del
1201 envoltorio externo;
1202
1203 **i)** Calificación de los proveedores del SSU, incluyendo esterilización de los componentes del
1204 sistema.
1205
1206 **154.** La superficie en contacto con producto del SSU, en las condiciones del proceso, no deben ser
1207 adsorptivas, aditivas ni reactivas.
1208
1209 **155.** Los datos aportados por el proveedor del SSU deben ser tenidos en cuenta para asegurar que
1210 los extractables y lixiviables no alteran la calidad del producto. Un análisis de riesgo debe ser
1211 realizado para cada componente para evaluar los datos de los extractables. Para los componentes
1212 considerados de alto riesgo, en caso de almacenamiento prolongado, se debe realizar, además, un
1213 estudio de las sustancias lixiviables, incluyendo su relación con la seguridad del producto.
1214
1215 **156.** El diseño del SSU debe garantizar el mantenimiento de la integridad durante todas las
1216 actividades involucradas en el proceso, especialmente la integridad estructural del componente de
1217 SSU bajo procesos extremos y sus condiciones de transporte, como por ejemplo procesos de
1218 congelamiento y descongelamiento. En este caso debe incluirse verificación integral de conexiones
1219 asépticas bajo estas circunstancias.
1220
1221 **Liofilización**
1222
1223 **157.** La liofilización es un proceso crítico para los productos o materiales estériles. Como toda
1224 actividad que puede afectar la esterilidad de un producto o material debe estar considerada como
1225 una extensión del proceso de llenado aséptico. Los equipos de liofilizado y sus procesos deben estar
1226 diseñados para asegurar que la esterilidad de un producto o material se mantiene durante todo el
1227 tiempo de la liofilización, previniendo la contaminación microbiológica y de partículas. Las
1228 medidas de control deben estar determinadas en la “estrategia de control de contaminación” de la
1229 empresa.
1230

- 1231 **158.** Los liofilizadores deben ser esterilizados antes de cada carga, incluyendo, de corresponder, el
1232 sistema de cierre de los envases parcialmente taponados. El equipo debe ser protegido de la
1233 contaminación luego de la esterilización.
1234
- 1235 **159.** Las bandejas de los liofilizadores deben ser revisadas con frecuencia predeterminada para
1236 asegurar que no existan deformidades.
1237
- 1238 **160.** La integridad del sistema debe ser monitoreada incluyendo el test de fuga. La fuga máxima
1239 permitida de aire en el liofilizador debe estar especificada.
1240
- 1241 **161.** En relación a la carga y descarga del liofilizador:
1242
- 1243 a) La forma de realizar la carga del liofilizador debe estar especificada y documentada.
1244
- 1245 b) El transporte de los insumos a liofilizar debe realizarse en ambiente grado A.
1246
- 1247 c) Los patrones de flujo de aire no deben verse afectados negativamente por los dispositivos de
1248 transporte y ventilación de la zona de carga. Un grado de limpieza Clase A debe ser mantenido
1249 y verificado cuando los recipientes no sellados se exponen al medio ambiente.
1250
- 1251 d) Los utensilios utilizados durante la transferencia, para la carga o descarga del liofilizador
1252 (como bandejas, bolsas, dispositivos de colocación, pinzas, etc.), deben ser sometidos a un
1253 proceso de esterilización validado.
1254
- 1255 e) Cuando los tapones no son presionados para cerrar los envases antes de abrir la cámara de
1256 liofilizador, los productos descargados deben permanecer en un ambiente grado A durante la
1257 manipulación posterior.
1258
- 1259 **Acabado de productos estériles.**
1260
- 1261 **162.** Los viales liofilizados parcialmente cerrados o las jeringas prellanadas deberán mantenerse en
1262 todo momento bajo condiciones de grado A hasta que el tapón sea completamente insertado o
1263 cerradas.
1264
- 1265 **163.** Los envases se cerrarán mediante métodos validados adecuadamente. El 100% de los envases
1266 cerrados por fusión como, por ejemplo, las ampollas de vidrio o plástico deben someterse a una
1267 prueba de integridad. De los otros envases, se someterán muestras a la prueba de integridad según
1268 procedimientos adecuados.
1269
- 1270 **164.** El sistema de cerrado para viales llenados asépticamente no está totalmente terminado hasta
1271 que el precinto de aluminio ha sido sellado en el vial taponado. Por tanto, el sellado del precinto
1272 debe realizarse lo más pronto posible tras la inserción del tapón.
1273
- 1274 **164.1.** Dado que el equipo utilizado para sellar los precintos de los viales puede generar grandes
1275 cantidades de partículas no viables, éste debe colocarse en una estación separada dotada de una
1276 extracción de aire adecuada.
1277
- 1278 **164.2.** El precintado de los viales puede llevarse a cabo como un proceso aséptico utilizando
1279 precintos esterilizados, o como un proceso limpio fuera de la zona aséptica. Cuando se lleva a cabo
1280 este último procedimiento, los viales deben protegerse por condiciones de grado A hasta que

1281 abandonen la zona aséptica, y después, los viales tapados deben protegerse con un suministro de
1282 aire de grado A hasta que el precinto haya sido sellado.

1283

1284 **164.3.** Los viales sin tapones o con tapones desplazados deberán rechazarse antes del precintado.
1285 Cuando en la estación de precintado sea necesaria la intervención humana, se utilizará la tecnología
1286 adecuada para prevenir el contacto directo con los viales y minimizar la contaminación microbiana.

1287

1288 **164.4.** Para asegurar las condiciones requeridas y minimizar las intervenciones humanas directas en
1289 el proceso de precintado, pueden ser beneficiosas las barreras de acceso restringido y los aisladores.

1290

1291 **165.** En los envases cerrados al vacío se comprobará el mantenimiento de este vacío tras un periodo
1292 adecuado y previamente determinado y durante su vida útil.

1293

1294 **166.** Los envases de productos parenterales llenos deben inspeccionarse individualmente para
1295 detectar la contaminación por materia extraña u otros defectos. Si la inspección se hace
1296 visualmente, debe llevarse a cabo en condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo.
1297 Los operarios cualificados que realicen la inspección deben someterse a controles periódicos de
1298 agudeza visual (al menos semestralmente) con lentes si los usan. Durante dicha inspección deben
1299 tener descansos frecuentes, los que deben registrarse. La cualificación debe realizarse usando sets
1300 de muestras apropiados y teniendo en consideración los peores escenarios (por ejemplo: tiempo de
1301 inspección, velocidad de línea, tamaño de los componentes o fatiga al final del turno). Cuando se
1302 utilicen otros métodos de inspección, el proceso debe validarse y se debe comprobar la eficacia del
1303 equipo/s al inicio y periódicamente. Dichos desafíos deben quedar registrados.

1304

1305 **167.** Los resultados de la inspección, los tipos de defectos y los niveles de las tendencias deben
1306 registrarse. El porcentaje de rechazados por diferentes defectos debe también ser analizados en los
1307 estudios de tendencias. Se deben investigar las tendencias adversas o descubrimientos de nuevos
1308 tipos de defectos. El impacto sobre los productos ya comercializados (de corresponder) debe
1309 evaluarse como parte de la investigación.

1310

1311 **Control de calidad.**

1312

1313 **129.** El ensayo de esterilidad aplicado al producto terminado debe considerarse sólo como el último
1314 elemento de una serie de medidas de control mediante las que se garantice la esterilidad. Debe
1315 interpretarse como parte de un conjunto que incluya la revisión de los registros de las condiciones
1316 ambientales y del procesado del lote. El ensayo debe validarse respecto al producto
1317 correspondiente.

1318

1319 **129.1** Los lotes que no pasan la prueba de esterilidad no pueden ser aprobados sobre la base de una
1320 segunda prueba, a menos que se lleve a cabo una investigación que demuestre que la prueba
1321 original no era válida.

1322

1323 **130.** En aquéllos casos en los que se haya autorizado la liberación paramétrica, debe prestarse
1324 especial atención a la validación y la supervisión de todo el proceso de fabricación. (ANEXO 11)

1325

1326 **131.** Las muestras que se tomen para el ensayo de esterilidad deberán ser representativas del
1327 conjunto del lote, pero entre ellas deberán incluirse especialmente muestras tomadas de las partes
1328 del lote que se consideren con mayor riesgo de contaminación como, por ejemplo:

1329

1330 a) en el caso de productos que se hayan llenado asépticamente, las muestras incluirán envases
1331 llenados al principio y al final del lote y después de cualquier intervención significativa;

- 1332
1333 b) en el caso de productos que se hayan sometido a esterilización por calor en su envase final,
1334 deberá procurarse tomar muestras procedentes de la parte potencialmente más fría de la carga.
1335
- 1336 **132.** Para los productos inyectables, el agua para inyección, el producto intermedio y, si
1337 corresponde, el producto final deben ser controlados para detectar endotoxinas empleando un
1338 método establecido en la farmacopea y que haya sido validado para cada tipo de producto. Para
1339 soluciones parenterales de gran volumen, siempre se debe hacer el monitoreo de agua, los
1340 productos intermedios y el producto final. Cuando una muestra no pasa la prueba, se debe
1341 investigar la causa de la falla y se deben tomar las medidas necesarias. Se pueden utilizar
1342 métodos alternativos a los de la farmacopea si están validados, justificados y autorizados.
1343
- 1344 **132.** La esterilidad del producto terminado está garantizada por la validación del ciclo de
1345 esterilización en el caso de los productos terminalmente esterilizados, y por pruebas de
1346 simulación de proceso para corridas de productos procesados asépticamente. Los registros de
1347 procesamiento por lotes y, en el caso de procesamiento aséptico, los registros de la calidad
1348 ambiental, se deben examinar en conjunto con los resultados de las pruebas de esterilidad. El
1349 procedimiento de prueba de esterilidad se tiene que validar para un producto determinado.
1350
- 1351 **133.** Se puede considerar el uso de métodos rápidos microbiológicos para sustituir los métodos
1352 microbiológicos tradicionales, y obtener resultados pronto sobre la calidad microbiológica de,
1353 por ejemplo, el agua, el medio ambiente o la biocarga, sólo si están correctamente validados y
1354 si se realiza una evaluación comparativa del método rápido propuesto respecto del método de
1355 farmacopea.
1356
1357