

# AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

---

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA, 16/02/04 AÑO IV NÚMERO 00 -22  
SUSCRIPCIÓN: [ambitor@cecmec.sld.cu](mailto:ambitor@cecmec.sld.cu) ISSN 1684-1832

---

REPUBLICA DE CUBA  
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA  
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS  
CECMED

RESOLUCION No. 41 / 03

**POR CUANTO:** Por la resolución Ministerial No. 152 del 29 de Diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública y Director en funciones del Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED) con las funciones y atribuciones inherentes al cargo.

**POR CUANTO:** El Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, instituido oficialmente por el MINSAP mediante Resolución Ministerial No. 132 de fecha 24 de agosto de 1996, es el encargado del control y vigilancia sanitaria de los productos que pueden tener influencia sobre la salud Humana.

**POR CUANTO:** Por Resolución Ministerial No. 120 de 1994 se faculta al CECMED, para emitir regulaciones y otros documentos de carácter obligatorio que se requieran para el funcionamiento de la actividad de que es rector

**POR CUANTO:** En fecha 4 de Octubre del 2000, se aprobó mediante la resolución No.167 del Director del CECMED la Regulación No. 16/2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos.

**POR CUANTO:** Para la Fabricación de Medicamentos Estériles es necesario cumplir con requisitos especiales, con vistas a minimizar los riesgos de contaminación microbiológica, de partículas y de endotoxinas. La adherencia a lo dispuesto en la regulación, ofrece un apreciable nivel de seguridad de que no se distribuya y/o comercialice un producto contaminado, debido a las implicaciones para la salud y riesgos para la vida del paciente que esto significa.

**POR TANTO:** En uso de las facultades que me están conferidas;

**RESUELVO:**

**PRIMERO:** Aprobar y poner en vigor el anexo No. 04 de la Regulación No.16/2000 "Buenas Prácticas para la fabricación de productos estériles".

**SEGUNDO:** El CECMED queda encargado de ejecutar y controlar el cumplimiento de lo dispuesto en el documento que se aprueba y que se anexa, así como proponer cualquier modificación que se considere.

**CUARTO:** Comuníquese a cuanta persona natural o jurídica corresponda conocer de la misma, publíquese para general conocimiento en el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED y archívese el original en la Asesoría Jurídica del Centro.

Dada en la Ciudad de La Habana a los 13 días del mes de Mayo del 2003.

Dr. Rafael Pérez Cristiá  
Director

**ANEXO No. 04**  
**BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE**  
**PRODUCTOS ESTÉRILES**

**DE LA REGULACIÓN No. 16-2000**  
**DIRECTRICES SOBRE BUENAS**  
**PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN**  
**DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

**GENERALIDADES**

1.1. Para la fabricación de medicamentos estériles es necesario cumplir con requisitos especiales, con vistas a minimizar los riesgos de contaminación microbiológica, de partículas y de endotoxinas. El aseguramiento de la esterilidad u otro parámetro de calidad no será establecido sobre ningún proceso terminal o ensayo al producto terminado.

1.2. El presente documento constituye un complemento a la Regulación No. 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos" y es de estricto cumplimiento para efectuar la fabricación de productos estériles.

1.3. El análisis del cumplimiento o adherencia a los requisitos establecidos en esta regulación podría variar en determinados casos de acuerdo al desarrollo de las Buenas Prácticas o avances en el diseño ingeniero.

**Definiciones**

2.1 **Área crítica:** Es un área limpia en la cual el producto, envases primarios y cierre estériles se encuentran expuestos a las condiciones ambientales diseñadas para preservar la esterilidad. Entre las operaciones realizadas en la misma se encuentran conexiones asépticas, adición de ingredientes estériles, manipulaciones de materiales estériles previo y durante el llenado y cierre.

2.2 **Áreas de apoyo crítico:** Son áreas limpias clasificadas en la que se pueden realizar diferentes operaciones como la preparación o transferencia de los envases primarios no estériles, producto en proceso y equipamiento. Estas áreas y la clasificación del ambiente son diseñados para disminuir el nivel de partículas contaminantes en el producto final y el control de la carga biológica de los materiales, materias primas, productos en proceso y envases primarios que son posteriormente esterilizados. Las operaciones realizadas en estas áreas determinarán su clasificación.

2.3 **Área Limpia:** Es un área donde existe un nivel definido de partículas y estándar de limpieza microbiológica. Por ejemplo, grado A, B, C, y D.

2.4 **Aislador:** Una unidad provista de filtro HEPA o ULPA la cual mantiene un aislamiento desde su interior al ambiente externo. Ejemplo, del personal y el aire de una habitación limpia.

2.5 **Antimicrobiano:** Es un agente usado para minimizar o destruir microorganismos in Vitro; ellos incluyen higienizantes, germicidas, desinfectantes y esterilizantes.

2.6 **Aséptico:** Ambiente libre de microorganismos que provocan infección.

2.7 **Carga biológica:** Número de microorganismos totales asociados a materiales, materias primas, producto en proceso, envases primarios previo a su esterilización.

2.8 **Condiciones de operación:** Es la condición donde la instalación se encuentra funcionando según el procedimiento de operación definido con el número especificado de personal trabajando, o sea, condiciones normales de operación.

2.9 **Condiciones de reposo:** Es la condición donde la instalación cuenta con el equipamiento de producción instalado y operando pero no con el personal de producción presente.

2.10 **Desinfección:** Proceso donde se emplea un agente antimicrobiano con el objetivo de destruir microorganismos que provocan infección.

2.11 **Despirogenización:** Proceso que es usado para destruir o remover pirógenos, ejemplo, endotoxinas.

2.12 **Esterilidad:** Ausencia de microorganismos viables.

2.13 **Esterilización:** Destrucción y/o remoción de toda forma de vida.

2.14 **Esterilización terminal:** Usualmente involucra el llenado y sellado del producto bajo condiciones de un ambiente de alta calidad ; el producto, envases primarios y cierres tienen una carga biológica baja, pero no son estériles. Finalmente el producto es esterilizado en su envase primario mediante un proceso de esterilización apropiado y validado.

2.15 **Filtro de grado esterilizante:** Filtro que cuando sea apropiadamente validado removerá todo los microorganismos provenientes del fluido dando lugar a un producto estéril.

2.16 **Grado A:** Es el local o zona donde se realizan las operaciones de máximo riesgo Ej. El llenado y las conexiones asépticas. Tal condición se logra mediante una estación de trabajo de flujo laminar, estos sistemas están provistos de un flujo de aire homogéneo con una velocidad de aproximadamente 0.45 m/s  $\pm$  20% en la posición de trabajo.

2.17 **Grado B:** Es el ambiente que rodea la zona de grado A durante la preparación aséptica y el llenado.

2.18 **Grado C y D:** son áreas limpias para llevar a cabo operaciones menos críticas en la fabricación de productos estériles.

2.19 **Higienización:** Proceso donde se emplea un agente antimicrobiano con el objetivo de reducir la contaminación por microorganismos específicos en las áreas limpias.

2.20 **Indicadores biológicos:** Son preparaciones estandarizadas de microorganismos seleccionados para comprobar la efectividad de los procesos de esterilización y/o despirogenización.

2.21 **Laminaridad:** Flujo de aire unidireccional con una velocidad suficiente para barrer uniformemente la materia particulada en un área donde se realice un proceso crítico o ensayo.

2.22 **Limpieza:** Grado de aceptación de residuos de productos, excipientes, productos de degradación, sustancias reaccionantes, agentes de limpieza, partículas y microorganismos no deseables cuyo efecto sea adverso al producto o proceso.

2.23 **Limite de alerta:** Es un nivel de microorganismos y/o partículas que representa un potencial para la contaminación en condiciones de operación normal. Si se excede este limite no es necesario una acción correctiva, pero al menos debería realizarse una investigación de las posibles causa, que podría incluir hacer modificaciones al plan de muestreo.

2.24 **Limite de acción:** Es un nivel de microorganismos y/o partículas que cuando es excedido requiere de un

seguimiento inmediato y si es necesario de acciones correctivas.

**2.25 Producto estéril:** Producto que requiere esterilidad. El mismo puede obtenerse a partir de un procesamiento aséptico o mediante un proceso con esterilización en el envase final.

**2.26 Proceso de apoyo crítico:** Proceso auxiliar o de apoyo que tienen una incidencia directa en la calidad del producto final; por ejemplo: esterilización, despirogenización, limpieza e higienización, etc.

**2.27 Procesamiento aséptico:** Mediante el mismo el producto, envases primarios y cierre se esterilizan por separado. Se usarán técnicas de asepsia siempre que el producto se exponga al ambiente.

**2.28 Sistema de apoyo crítico:** Sistema ingeniero que apoya las actividades de fabricación de productos farmacéuticos teniendo una incidencia directa en la calidad final de los mismos; por ejemplo, sistemas para la producción de agua purificada y para inyección; para el acondicionamiento, calefacción y ventilación de aire; para la producción de vapor limpio; para la producción de aire comprimido limpio y que entra en contacto con el producto.

**2.29 Sistema cerrado:** Es un sistema diseñado de forma tal que no permite el intercambio entre el ambiente externo y el producto en proceso y viceversa. Además, debe permitir la adición, extracción y muestreo garantizando la hermeticidad.

**2.30 Sistema abierto:** Es un sistema que no está diseñado para garantizar las condiciones de sistema cerrado.

**2.31 Superficie crítica:** Superficie que entra en contacto con el producto estéril, por ejemplo, equipos y/o partes, utensilios, materiales: envases primarios (ampolletas, bulbos), cierres (tapones), bandejas de liofilización, bombas de llenado, inyectores, etc. Las mismas serán limpiadas y esterilizadas previo a su uso, se tomarán medidas que minimicen la manipulación y recontaminación de las mismas después de la esterilización.

### Requisitos Generales

3.1 La fabricación de productos estériles se realizará en áreas limpias clasificadas; el acceso se hará a través de esclusas de aire independientes, tanto para el personal como para los equipos y materiales.

3.2 Se garantizará por diseño de la instalación el acceso controlado a las áreas de fabricación.

3.3 Las operaciones de preparación de materiales, formulación del producto, llenado y esterilización se realizarán en locales separados dentro del área limpia clasificada, ubicadas secuencialmente y de forma tal que se evite el cruce de los flujos de materiales, productos y personal.

3.4 Cada operación de producción exige un nivel de limpieza del ambiente en condiciones de operación con vistas a disminuir los riesgos de contaminación microbiana o de partículas del producto o de los materiales que se estén manipulando.

3.5 Las áreas limpias se diseñarán logrando obtener los niveles de limpieza del aire especificados tanto para la condiciones de "REPOSO", como para las condiciones de "OPERACIÓN".

3.6 Las áreas limpias destinadas a la fabricación de productos estériles se clasificarán, según las características exigidas del aire, en A, B, C y D.

**Tabla No. 1.** Clasificación de partículas en el aire para las áreas limpias utilizadas en la fabricación de productos estériles

Grados	Condiciones reposo			Condiciones operación
	Número máximo permitido de partículas / m <sup>3</sup>			
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
<b>A</b>	3 500	0	3 500	0
<b>B</b>	3 500	0	350 000	2 000
<b>C</b>	350 000	2 000	3 500 000	20 000
<b>D</b>	3 500 000	20 000	no definida	no definida

3.8 Para alcanzar los grados B, C y D; el número de cambios de aire se establecerá en dependencia de las dimensiones del local, el número de personal que labora en el mismo y el tipo de operación que se lleva a cabo. El sistema de acondicionamiento y ventilación de aire estará provisto de filtros de alta eficiencia, como por ejemplo, filtros HEPA.

3.9 Los requisitos y límites de partículas/ m<sup>3</sup> permitidos para el grado D en operación dependerán de la naturaleza de las operaciones que se realicen.

3.10 El número máximo de partículas para las condiciones de reposo será alcanzado después de un período de recuperación máximo de 15 a 20 minutos al concluir las operaciones.

3.11 Las condiciones de partículas para el grado A en condiciones de operación serán mantenidas en la zona que rodea inmediatamente al producto, siempre que el producto o el contenedor abierto estén expuestos al ambiente.

3.12 Para confirmar la limpieza del aire en la zona de procesamiento aséptico se contará con un sistema de vigilancia continua para realizar el conteo de partícula orientado en la dirección del flujo de entrada del aire y los sitios específicos donde el producto y envases primarios esterilizados se encuentran expuestos.

3.13 Cuando se efectúe el llenado de polvos estériles que por su naturaleza generen elevados niveles de partículas, se prestará especial atención al control de las partículas contaminantes ajenas al producto.

3.14 Se dispondrá de un sistema para identificar las partículas que no son generadas en la operación de llenado de polvos, para lo cual servirá de línea base la certificación inicial de la clasificación del área bajo condiciones dinámicas, o sea funcionando según el procedimiento de operación definido exceptuando la operación de llenado con polvos.

#### Vigilancia Ambiental

4.1 La vigilancia ambiental microbiológicas y por partículas de las áreas limpias se realizará siguiendo un programa escrito aprobado por Aseguramiento de la Calidad.

4.2 Se realizará la vigilancia ambiental de las áreas limpias durante la producción de acuerdo con la clasificación, tipo de operación que se efectúe y forma farmacéutica.

4.3 Cuando se realicen operaciones asépticas y el producto esté expuesto al ambiente la vigilancia del ambiente inmediato se realizará durante la operación que tenga lugar y las superficies críticas una vez terminada la operación.

4.4 La vigilancia ambiental microbiológica de las áreas tendrá en cuenta el muestreo del aire, superficies y el personal, se aceptarán para el muestreo los métodos volumétricos y por placa expuesta para el aire e hisopado y placa de contacto para el muestreo de superficies y el personal. Se tendrá en cuenta que su utilización no interfiera con la protección de la operación de fabricación.

4.5 El muestreo microbiológico del personal tendrá en cuenta zonas críticas como las manos, boca, antebrazos y pecho. Se evitará que inmediatamente antes del muestreo de las manos enguantadas, se utilice solución desinfectante.

4.6 Se realizará el muestreo de las superficies y el personal después de las operaciones críticas. También se establecerá una vigilancia microbiológica adicional para las operaciones que no pertenecen a la producción, por ejemplo, después de un proceso de higienización, mantenimiento o una actividad de validación.

4.7 Los resultados de la vigilancia microbiológica serán considerados como información relevante durante la evaluación de la documentación del lote para liberar el producto.

4.8 Se establecerán niveles de alerta y acción para efectuar la vigilancia microbiológica de las áreas limpias en condiciones de operación sobre la base de los estudios de validación y los resultados históricos de la vigilancia ambiental microbiológica.

4.9 Si no se cuenta con condiciones para el establecimiento de los límites mediante un estudio de validación se adoptarán los siguientes:

Límites recomendados para la contaminación microbiológica en operación				
Grado	Muestra de aire ufc/m <sup>3</sup>	Placas expuestas (diámetro 90 mm) ufc/ 4 horas (a)	Placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa	Impresión de guantes, 5 dedos ufc/guante
A	<3	<3	<3	<3
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

**Nota:** Estos valores son promedios puntuales, según las estaciones fijas de muestreo establecidas por el fabricante.

#### Tecnología de Aisladores

5.1 La clasificación del aire requerida para el ambiente que rodea el aislador dependerá del diseño del mismo y su aplicación. Este será controlado y para el procesamiento aséptico será como mínimo clase D.

5.2 Esta tecnología será introducida sólo después de una adecuada validación la cual tendrá en cuenta: la calidad del aire dentro y fuera del aislador, la limpieza e higienización del mismo así como la garantía en los procesos de transferencia e integridad del aislador.

5.3 La vigilancia microbiológica se realizará rutinariamente e incluirá el ensayo frecuente de fugas o hermeticidad del aislador y del sistema guante / manga.

#### Tecnología de conformar / Llenar/ Sellar

6.1 Cuando se desarrolle una producción aséptica el diseño del equipo tendrá acoplado un sistema de aire efectivo clase A y se instalará al menos en un entorno de clasificación C.

6.2 Se proveerá al personal de ropa protectora para las clases A / B.

6.3 El ambiente cumplirá con los límites de viables y no viables para las condiciones de reposo y el límite de viables para las condiciones de operación.

6.4 Si la tecnología es utilizada para la fabricación de productos esterilizados al final del proceso se instalará al menos en un entorno de clase D.

6.5 La utilización de este tipo de tecnología requiere el cumplimiento de aspectos tales como: calificación del diseño e instalación del equipamiento, validación de los procedimientos de limpieza y esterilización en el lugar, y del ambiente del área limpia que rodea al equipo, entrenamiento y vestimenta del operario requeridos para garantizar la clase.

#### Fabricación de Productos Estériles

## 7.1 Productos esterilizados en su envase final

7.1.1 La preparación de materiales (lavado, acondicionamiento y carga a esterilización) se realizará, al menos, en un ambiente clase D.

7.1.2 La operación de formulación en sistema cerrado se realizará al menos en un ambiente de clasificación D, con el objetivo de minimizar el riesgo de contaminación microbiana y particulada adecuado para la filtración y la esterilización. Cuando exista riesgo para el producto de contaminación microbiana, por ejemplo, debido a que el producto sustente activamente el crecimiento microbiano, o sea, almacenado por períodos prolongados antes de la esterilización, la formulación se realizará como mínimo en un ambiente clase C.

7.1.3 El llenado de productos parenterales con esterilización en su envase final se realizará como mínimo en un ambiente de clasificación A rodeado de al menos un ambiente C.

7.1.4 La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones se realizará generalmente en un ambiente de clasificación C antes de la esterilización en su envase final.

## 7.2 Productos fabricados asépticamente

7.2.1 Los materiales y envases primarios después de limpios se manipularán en un ambiente de clase D.

7.2.2 La formulación en sistema cerrado que va a ser esterilizada por filtración se efectuará en un ambiente de clasificación C.

7.2.3 La formulación con materias de partida estériles, que no puedan ser sometidas al menos a una filtración esterilizante se realizará en un ambiente clasificación A rodeado de un ambiente de clasificación B.

7.2.4 El llenado se realizará en un ambiente A rodeado de un ambiente B.

7.2.5 La transferencia de envases parcialmente cerrados, como ocurre en el proceso de liofilización, se realizará en un ambiente de clasificación A rodeado de un ambiente B, antes de completar el sellado, o en bandejas selladas de transferencia en un ambiente clasificación B.

7.2.6 La preparación y llenado de pomadas, cremas, suspensiones, y emulsiones se realizará en un ambiente de clasificación A con un entorno de clasificación B, cuando el producto esté expuesto al ambiente y no sea posteriormente filtrado.

## Personal

8.1 En las áreas limpias sólo estará presente el número mínimo de personal, especialmente durante el procesamiento aséptico. Las inspecciones y controles, siempre que sea posible, se realizarán desde el exterior de

las áreas limpias donde se desarrollen operaciones críticas, por ejemplo, llenado.

8.2 Se establecerán programas de capacitación para todo el personal empleado, incluyendo el de limpieza y mantenimiento, en disciplinas relacionadas con las Buenas Prácticas de Fabricación para los Productos Estériles, la higiene y aspectos básicos de microbiología, técnicas de asepsia. Se comprobará sistemáticamente que el personal conozca, comprenda y desempeñe satisfactoriamente los procedimientos de operación y se contará con evidencias escritas y/o imágenes grabadas de la capacitación, entrenamiento y evaluación del desempeño actualizados. En caso que sea necesario el ingreso a dichas áreas de personas que no hayan recibido esta formación, serán supervisados cuidadosamente.

8.3 El personal responsabilizado de la supervisión contará con la calificación, experiencia, capacitación y entrenamiento específico que garantice el desarrollo de la actividad.

8.4 El personal involucrado en la fabricación de los productos estériles recibirá instrucciones de la obligación de informar sobre cualquier situación que pueda causar la liberación de una cantidad o tipo anormal de contaminantes. Se establecerán chequeos médicos periódicos para detectar tales situaciones. Una persona competente designada será la responsable de decidir acerca de las medidas que se adoptarán con respecto al personal que pudiera causar situaciones anormales de peligro microbiológico.

8.5 El acceso a las esclusas de personal se realizará vistiendo ropas protectoras de uso dentro de las áreas de producción. El cambio de ropas y el aseo personal se realizará según un procedimiento escrito de eficacia comprobada, diseñado para minimizar la contaminación del área limpia o el arrastre de contaminantes hacia las mismas.

8.6 Se contará con un personal entrenado en los procedimientos para el cambio de vestimenta, técnicas de fabricación aséptica de forma tal que conozca, comprenda y desempeñe correctamente los procedimientos. Se establecerá un sistema que garantice la evaluación y control sistemático de dichos requisitos.

8.7 La recalificación del personal en las técnicas de asepsia y procedimientos para vestirse se realizará con una frecuencia semianual o anual, para procesos de operación automatizados. En caso que se utilicen sistemas semiautomáticos y manuales se realizará con una frecuencia trimestral.

8.8 Las personas que accedan a las áreas limpias cumplirán las siguientes medidas que serán supervisadas por el personal designado:

8.8.1 El acceso a las áreas limpias clasificadas se realizará de manera controlada, limitándose al personal autorizado en cada caso.

8.8.2 No se permitirá la entrada de personas que puedan causar la liberación de una cantidad o tipo anormal de contaminantes.

8.8.3 No se llevarán relojes de pulsera ni joyas, manteniéndose las uñas cortas y sin esmalte, así como no se utilizarán cosméticos.

8.8.4 Se seguirá el procedimiento establecido para el lavado, desinfección de las manos y antebrazos antes de proceder a vestir la ropa limpia y/o estéril de las áreas limpias clasificadas.

8.8.5 Luego de colocarse los guantes sólo se manipularán los objetos y materiales requeridos para el proceso que se está efectuando, en caso contrario se procederá al cambio de guantes.

8.8.6 La salida eventual de personal de los cuartos limpios se autorizará solamente en caso imprescindible.

8.9 El tipo y la calidad de la ropa usada en las áreas limpias clasificadas estará acorde al tipo de proceso de producción y clasificación del área de trabajo:

**Grado D:** El cabello, y cuando corresponda la barba y/o bigote se cubrirán. Se usarán ropas de protección y calzados o cubre calzados adecuados. Se adoptarán medidas apropiadas a fin de evitar la contaminación proveniente del exterior de las áreas limpias. Esta ropa se proveerá limpia.

**Grado C:** El cabello, y cuando corresponda la barba y/o bigote se cubrirán. Se usarán trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto, y calzados o cubre calzados adecuados. Esta ropa no liberará virtualmente fibra o partícula alguna. La misma se proveerá limpia. En caso de fabricación aséptica, se proveerá limpia y estéril.

**Grado A/ B:** El cabello, y cuando corresponda la barba y/o bigote, quedarán cubiertos por un tocado (verdugo) que se introducirá en el cuello del traje; se utilizará una máscara facial para evitar que la cara desprenda gotas de sudor. Se usarán guantes, adecuadamente esterilizados de caucho u otro material plástico que no estén recubiertos de talco y calzado esterilizado o desinfectado. La parte inferior de los pantalones se introducirá dentro del calzado y las mangas dentro de los guantes. La ropa protectora no liberará partícula alguna y retendrá las emitidas por el cuerpo. La misma se proveerá limpia y esterilizada.

8.10 Se proveerá para todo el personal empleado del área clase A/B la ropa protectora limpia y esterilizada para cada sesión de trabajo o al menos una vez al día si los resultados de la vigilancia lo justifican. Los guantes se desinfectarán regularmente durante las operaciones, y las máscaras y guantes se cambiarán al menos en cada sesión de trabajo. Es posible que sea necesario el uso de ropa desechable.

8.11 La limpieza de las ropas utilizadas en las áreas limpias se efectuará de forma tal que no se le adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan

desprenderse de las mismas para ello se contará con procedimientos escritos que establezcan una distinción (identificación) entre la vestimenta según la clasificación del área y la forma en que se va a proceder a limpiar evitando el cruce de la contaminación.

8.12 Se contará con instalaciones separadas para el acondicionamiento de dichas ropas, las cuales garanticen que durante el mismo no existan cruces en la contaminación.

8.13 Las operaciones de lavado, higienización y/o esterilización se efectuarán de conformidad con lo recomendado por el fabricante. Se evitará el deterioro de la ropa debido a la limpieza o lavado inadecuado.

8.14 Se efectuará un control sistemático de las condiciones de conservación de la ropa para su reutilización.

8.15 Si durante el proceso se provoca la contaminación por organismos infecciosos se proveerán de procedimientos de descontaminación de eficacia conocida previo a su introducción en las instalaciones de acondicionamiento de la ropa.

#### **Instalaciones y Locales**

9.1 Las instalaciones se diseñarán de forma tal que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión y control. El diseño de las áreas de grado B permitirá que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.

9.2 En las áreas limpias todas las superficies expuestas serán lisas, impermeables y sin ranuras ni fisuras con el fin de minimizar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación repetidas de agentes de limpieza y desinfectantes.

9.3 Para evitar la acumulación de polvo y garantizar la limpieza e higienización efectiva, la relación de dimensiones de áreas y equipos se diseñará convenientemente, evitando que no existan lugares de difícil acceso. Además, se habilitarán de un número mínimo de repisas, estantes y armarios. Las puertas se diseñarán evitando lugares difíciles de limpiar; por esta razón no es conveniente el uso de puertas corredizas. Las mismas abrirán desde el área de mayor grado de exigencia de limpieza hacia la de menor grado.

9.4 En caso de existir falsos techos es necesario que sean integrales y sellados herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre exterior.

9.5 En la instalación de tuberías y conductos no quedarán huecos ni espacios que dificulten la limpieza efectiva y en su diseño el trazado garantizará que su recorrido sea, fundamentalmente por el exterior de las áreas limpias.

9.6 Siempre que sea posible, se evitará la instalación de sumideros y drenajes, excluyéndolos de las áreas donde se realicen operaciones asépticas. Donde haya necesidad de

instalarlos, se diseñarán, ubicarán y mantendrán de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; contarán con trampas con cierres de agua u otro método alternativo para evitar el reflujos.

9.7 Los locales destinados al cambio de ropa se diseñarán como esclusas de aire, para proporcionar la separación física de las diferentes etapas de cambio y minimizar la posibilidad de contaminación microbiana y por partículas de la ropa protectora. La esclusa final de los locales de cambio se proveerá con aire filtrado que en condiciones de reposo tendrá la misma clase que el siguiente local de acceso. Este local se habilitará, además, con un espejo y una gráfica donde pueda comprobarse el uso correcto del uniforme. Las instalaciones para el lavado y secado de manos se ubicarán solamente en la primera esclusa del local de cambio que por diseño, serán sanitarias.

9.8 Las esclusas de aire no se abrirán simultáneamente. Se dispondrá de un sistema de cierre ínter bloqueado con un sistema de alarma visual y/o auditiva para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez.

9.9 Se mantendrá un suministro de aire filtrado de presión positiva y un flujo de aire respecto a las áreas adyacentes de menor clase bajo todas las condiciones de operación. Las áreas adyacentes de diferente clase tendrán una diferencia de presión de 10 a 15 Pa (valor guía) con las puertas cerradas. Cuando se realice la apertura de las puertas el flujo de aire hacia el exterior garantizara la mínima introducción de contaminantes.

9.10 Se prestara una atención particular a la protección de la zona de mayor riesgo, o sea, el ambiente inmediato al que está expuesto el producto y los componentes limpios que entran en contacto con el producto. Todas las recomendaciones relativas a los cambios de aire y diferencias de presión se modificarán en los casos en que sea necesario manipular materiales o productos patógenos altamente tóxicos, radioactivos, víricos o bacterianos vivos. Algunas operaciones pueden exigir la instalación de equipamiento para la descontaminación y tratamiento del aire que sale del área limpia.

9.11 Para la temperatura y humedad relativa se establecerán especificaciones de funcionamiento del sistema de acondicionamiento de aire en dependencia del proceso tecnológico. Se tendrán en cuenta aquellas condiciones que garanticen el control microbiológico del ambiente y el confort del personal.

9.12 Se demostrará documentalmente que los patrones de flujo de aire no presentan riesgos de contaminación, comprobándose que el flujo de aire no distribuya partículas generadas por las personas, las operaciones o las máquinas hacia las áreas de mayor riesgo para el producto.

9.13 Se contara con un sistema de vigilancia de los parámetros de operación del sistema de acondicionamiento y ventilación de aire que detecte rápidamente los cambios atípicos que puedan comprometer el ambiente de la

instalación, de forma tal que este habilitado de: Alarmas para detectar fallas en el suministro de aire o problemas de baja presión para evitar el ingreso de aire no clasificado a zonas clasificadas, y de aire menos limpio hacia las áreas de procesamiento aséptico. Se instalaran indicadores de presiones diferenciales (locales) fundamentalmente entre las áreas donde esta diferencia de presión sea crítica. Estas diferencias de presión serán vigiladas continuamente y se registraran las desviaciones de los limites establecidos.

9.14 Las condiciones de operación de los parámetros del sistema de acondicionamiento y ventilación de aire, establecidos mediante la validación se alcanzarán luego de una perturbación antes de llegar al nivel de acción.

9.15 Se restringirá el acceso a las áreas donde se realicen operaciones de llenado aséptico, grados A/B, donde se colocarán barreras para tal efecto.

### Equipamiento

10.1 No se permitirá que una cinta transportadora pase a través de una separación colocada entre un área grado A o B y un área de procesamiento de mas baja limpieza del aire, salvo que la cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, túnel de esterilización/ despirogenización).

10.2 Se seleccionarán equipos que puedan ser eficientemente limpiados y esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos de los cuales se demuestre su eficacia mediante la validación.

10.3 Los equipos, accesorios y sistemas de apoyo se diseñarán e instalarán siempre que sea posible de forma que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones, puedan realizarse desde el exterior del área limpia. Si fuese necesario esterilizar, esta operación se efectuará, siempre que sea posible, luego del montaje completo del equipo.

10.4 Cuando las operaciones de mantenimiento se realicen dentro del área limpia, ésta se higienizara antes de recomenzar el proceso.

10.5 No se introducirán en las áreas limpias materiales o herramientas que puedan desprender partículas o gérmenes.

10.6 Todos los equipos y sistemas serán sometidos a un plan de mantenimiento, calibración y verificación planificado. Se registrará la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.

10.7 El diseño y operación de los sistemas de apoyo crítico garantizarán la fabricación consistente de un producto terminado de calidad estéril.

10.8 Se prestará especial atención a las características de diseño y construcción de: Equipos, líneas de servicios ingenieros críticos, conductos y sistemas de acondicionamiento y ventilación de aire, de forma tal que sean compatibles con la utilización de agentes de limpieza, desinfección y desinfectantes nebulizados dentro de las áreas limpias clasificadas.

10.9 Las instalaciones de tratamiento, purificación, almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico, se diseñarán, construirán y mantendrán de tal forma que se asegure la producción consistente de agua de la calidad requerida según su uso. En su funcionamiento dichas plantas no excederán la capacidad para la que fueron diseñadas y en la producción, almacenamiento y distribución se impedirá el crecimiento microbiano.

10.10 Las especificaciones para el agua de uso farmacéutico se establecerán de acuerdo con los requisitos actualizados en las farmacopeas. Se mantendrán registros de los controles de los parámetros críticos del sistema y de los ensayos analíticos realizados en la vigilancia del sistema y de las medidas correctivas adoptadas.

### **Limpieza e Higienización**

11.1 Se establecerá como política interna un programa escrito de limpieza formal y consistente que asegure alcanzar y mantener la calidad de los productos fabricados.

11.2 El programa establecido tendrá como estrategia principal la higienización de las áreas limpias clasificadas, el equipamiento, los sistemas críticos y la ropa del personal.

11.3 Las entidades adoptarán la estrategia que más le convenga de acuerdo a sus necesidades individuales, donde se determine para cada proceso un límite de aceptación de residuos: químicos, detergentes y principios activos.

11.4 Las operaciones de limpieza e higienización se realizarán según procedimientos escritos.

11.5 El uso y/o rotación de los higienizantes estará basado en los resultados del programa de vigilancia ambiental, donde se determine la aparición de cepas de microorganismos resistentes.

11.6 La luz ultravioleta no se usará en sustitución de la esterilización o de la desinfección química.

11.7 Los higienizantes y agentes de limpieza se controlarán para detectar su posible contaminación microbiana, las diluciones se mantendrán en recipientes limpios e identificados y no se almacenarán a menos que sean esterilizadas. Los desinfectantes y agentes de limpieza utilizados en las áreas de grados A y B se esterilizarán antes de su uso. Si un recipiente está parcialmente vacío, no se rellenará.

11.8 Los materiales y/o utensilios utilizados para efectuar la limpieza y/o higienización se esterilizarán antes de su uso para evitar una recontaminación en la propia limpieza y/o higienización.

11.9 Los agentes de limpieza y antimicrobianos serán evaluados, para su selección y aplicación utilizando métodos adecuados de control.

11.10 Se establecerán registros de limpieza para las áreas y equipamiento principal que permitan la trazabilidad del proceso de limpieza.

11.11 Se establecerán etiquetas donde se declare el estado de limpieza, la vigencia de la misma y la aprobación por el departamento de calidad.

11.12 Se asegurará que el personal designado para ejecutar el y/o los procedimientos de limpieza este apropiadamente calificado, de forma tal que conozca, comprenda y ejecute correctamente los procedimientos y se obtenga consistentemente, el grado de limpieza establecido.

11.13 Se establecerán procedimientos escritos de eficacia comprobada (validados) para efectuar el proceso de limpieza de áreas y superficies críticas.

11.14 La supervisión sistemática de los resultados del proceso de limpieza se realizará por personal calificado.

### **Procesamiento**

12.1 Durante todas las etapas del proceso se tomarán las precauciones para reducir al mínimo la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización.

12.2 En el diseño del procesamiento aséptico (área crítica) se garantizará:

12.2.1 El tiempo de exposición mínimo de los materiales y productos estériles en condiciones de operación.

12.2.2 Se evitará la entrada de aire menos limpio que la clase A.

12.2.3 Se optimizará los flujos de materiales y personal para prevenir operaciones innecesarias en la zona crítica. Se limitará la frecuencia de entradas y salidas del personal a la zona crítica.

12.2.4 El diseño del equipamiento y su ubicación permitirá el confort y los movimientos del operador.

12.3 No se fabricarán productos que contengan organismos microbiológicos vivos en áreas usadas para el procesamiento de otros productos farmacéuticos, sin embargo, las vacunas de organismos muertos o de los extractos bacterianos pueden ser llenados, luego de su inactivación en las mismas áreas que otros productos farmacéuticos estériles previa validación de los procedimientos de inactivación, limpieza y esterilización de equipos y de toda superficie donde la contaminación pueda migrar.

12.4 Se garantizará la validación de los sistemas y procesos de apoyo crítico previo al estudio de simulación del llenado aséptico.

12.5 La validación del proceso de llenado aséptico incluirá la simulación del proceso, usando medios de cultivo aptos para la promoción de crecimiento. Se simularán

exactamente también todas las operaciones de rutinas en las etapas de esterilización de soluciones y almacenamiento del producto hasta el llenado.

12.5.1 Se simularán lo más fielmente posible las operaciones reales y se retará el peor caso teniendo en cuenta factores tales como; la complejidad de las operaciones, el tamaño de lotes, el número de empleados que están trabajando, sistema de envase primario y cierre (dimensiones, tipo y compatibilidad con el equipamiento), ensambles, conexiones y desconexiones asépticas en el comienzo y durante el proceso, el tiempo de duración, velocidad y configuraciones de la línea, fatiga del operador, condiciones extremas de los parámetros críticos ambientales (Temperatura, humedad, diferenciales de presión y nivel de partículas), tipo de intervenciones normales, atípicas, eventos no programados, por ejemplo, mantenimiento, muestreos, cambios de turno, ajustes del equipamiento y transferencias (liofilización), etc. Además se incluirán todas las etapas críticas del procesamiento.

12.5.2 Los medios de cultivo seleccionados permitirán el cultivo de un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en el ambiente donde se efectúe el llenado.

12.5.3 Se incluirán un número suficiente de unidades de producción, simulando el peor caso, de forma tal que se pueda evaluar el efecto de fatiga del personal, así como el número máximo de intervenciones. Además para que se tenga un alto grado de seguridad que, de existir, podrían ser detectados aún los niveles bajos de contaminación.

12.5.4 Cuando el procesamiento aséptico emplee el llenado y retape manual, el estudio de simulación tendrá en cuenta el tiempo de duración más grande utilizado durante el llenado con vistas a realizar una evaluación real de la fatiga del operador.

12.5.5 Cuando se efectúen la simulación de las operaciones de liofilización, se garantizará que los envases primarios pretapados sean expuestos a la sobrepresión y evacuación parcial de la cámara de la liofilizadora. Además se tendrá en cuenta que los envases primarios no sean enfriados con vistas a que no se inhiba el crecimiento microbiano.

12.5.6 Se procurará llegar al nivel cero de crecimiento, se considerará inaceptable cualquier cifra superior a 0.1% de unidades contaminadas con un 95% nivel de confianza. Toda contaminación será investigada.

12.5.7 La simulación del proceso se repetirá a intervalos definidos de forma tal que se asegure que el procesamiento aséptico se encuentre bajo control y luego de cualquier modificación significativa del equipamiento, del personal y del proceso.

12.5.8 Todo el personal que participa en el procesamiento aséptico, incluyendo técnicos y personal de mantenimiento participará en el llenado con medios al menos una vez anualmente.

12.6 Se tomarán los cuidados necesarios para evitar que las comprobaciones o validación no incidan negativamente sobre el procesamiento.

12.7 Las actividades en las áreas limpias, especialmente cuando se estén efectuando las operaciones asépticas, se mantendrán a un nivel mínimo y el movimiento del personal se realizará de forma controlada y metódica, para evitar la liberación excesiva de partículas y microorganismos debido a los movimientos bruscos.

12.8 Es preciso reducir al mínimo la contaminación microbiológica de las materias primas y materiales y la carga biológica se controlará a intervalos regulares. En las especificaciones se incluirán los requisitos de calidad microbiológica, cuando los resultados de las operaciones de control así lo aconsejen.

12.9 Los recipientes y materiales propensos a generar partículas se excluirán de las áreas limpias.

12.10 La manipulación y conservación de los envases primarios, recipientes de productos a granel y equipos después de efectuarse los procesos de limpieza y esterilización, se efectuarán en un ambiente que asegure que los mismos no se vuelvan a contaminar. Se identificará debidamente cada etapa del proceso.

12.11 El intervalo entre el lavado, secado y la esterilización de envases primarios, recipientes de productos a granel y equipos, así como el intervalo entre la esterilización y el uso, será lo más breve posible y se establecerá mediante la validación.

12.12 El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización por filtración será lo más breve posible. Se establecerá un tiempo máximo a partir de los resultados de un estudio de validación para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento empleado.

12.13 Todo gas utilizado para purgar o recubrir un producto estéril se filtrará a través de un filtro esterilizante en el punto de uso.

12.14 La contaminación microbiológica de los productos (carga biológica) será la mínima posible antes de la esterilización. Se establecerá el límite funcional al que pueda llegar la contaminación antes de la esterilización, el cual estará relacionado con la eficacia del método a ser empleado y con el riesgo de sustancias pirogénicas. Todas las soluciones especialmente los parenterales de gran volumen, se pasarán por un filtro que retenga los microorganismos, de ser posible inmediatamente antes del proceso de llenado. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, se protegerán todos los orificios de salida de presión, como por ejemplo los filtros microbianos hidrofóbicos.

12.15 Todos los materiales, envases primarios, cierres (tapones), recipientes de productos a granel y cualquier otro artículo que sea necesario, en las áreas limpias donde se

efectúan trabajos asépticos, se esterilizarán y de ser posible, se introducirán a dichas áreas a través de esterilizadores de doble puerta situados en la pared o mediante un procedimiento que proporcione el mismo resultado de no introducir contaminantes.

12.16 Se validará la eficacia de cualquier sistema de procesamiento nuevo y/o cuando se haya realizado un cambio importante en el proceso o en los equipos utilizados. La misma se repetirá a intervalos regulares (anual).

## **Esterilización**

### **13.1 Aspectos generales**

13.1.1 El método de esterilización adoptado se conformará de acuerdo a lo establecido en el Registro Sanitario del Medicamento y se prestará una atención especial cuando el método empleado no sea especificado en la farmacopea; o bien cuando se emplee en un producto que no sea una simple solución acuosa o aceitosa.

13.1.2 Antes de que se adopte un proceso de esterilización, se demostrará su idoneidad para el producto y su eficacia para lograr las condiciones deseadas de esterilización en todas las partes de cualquier tipo de carga que se someta a dicho proceso, mediante mediciones físicas o por el uso de indicadores biológicos, cuando sea apropiado.

13.1.3 La validez del proceso se verificará a intervalos periódicos, como mínimo anualmente o siempre que se hayan introducido modificaciones importantes en el equipamiento y/o cambios en la configuración de las cargas en la cámara. Se registrarán los resultados y los cambios efectuados.

13.1.4 Durante la validación se tendrá en cuenta los estudios de distribución de la temperatura en la cámara vacía (mapeo de la temperatura) y de penetración del calor teniendo en cuenta entre otros las propiedades físicas y químicas del material a esterilizar (condiciones de reto)

13.1.5 Para lograr una esterilización efectiva, todo el material se someterá al tratamiento necesario y el proceso se diseñará para garantizar que se alcance este objetivo. Se prestará atención especial a la distribución que se realice de las cargas.

13.1.6 La contaminación microbiológica de los materiales de partida será mínima, su carga será vigilada antes de la esterilización. Se incluirán requisitos para la calidad microbiológica en las especificaciones cuando los resultados de la vigilancia microbiológica así lo indiquen.

13.1.7 Durante la preparación del material a esterilizar, todos los recipientes y paquetes serán cerrados y cubiertos de manera que el aire que entre sea convenientemente filtrado. No se emplearán materiales que desprendan partículas, impidan la penetración del agente esterilizante o propicien la recontaminación del material estéril. Se

garantizara que no quede aire atrapado entre los materiales que se esterilizarán por calor húmedo.

13.1.8 Se establecerán para todos los procesos de esterilización modelos de carga validados. Estos modelos de carga estarán definidos en procedimientos aprobados.

13.1.9 Los indicadores químicos y biológicos se considerarán sólo como un método adicional de control de la esterilización. Serán usados y almacenados de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

13.1.10 Los indicadores químicos sólo se utilizarán para identificar los materiales que han pasado por el proceso de esterilización.

13.1.11 Los indicadores biológicos serán conservados y empleados de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Su calidad será chequeada a través de controles positivos y se tomarán precauciones para evitar la contaminación microbiana causada por ellos.

13.1.12 Se contará con un medio inequívoco para distinguir los productos que han sido esterilizados de los que no lo están. Cada canasta, bandeja u otro contenedor de productos o materiales; estará seguramente identificado con el nombre del material, el número de lote, fecha de esterilizado y una indicación inequívoca de que ha sido sometido al proceso de esterilización (cinta de autoclave).

13.1.13 Los registros de esterilización estarán disponibles para cada corrida de esterilización, ellos serán aprobados como parte del procedimiento de liberación de lotes.

13.1.14 La aplicación del método de esterilización por filtración, se establecerá sólo si no es posible utilizar la esterilización por calor.

### **13.2 Esterilización por calor**

13.2.1 Cada ciclo de esterilización por calor se registrará en un gráfico de temperatura contra tiempo con una escala de tamaño adecuado.

13.2.2 La temperatura se registrará mediante una sonda colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada.

13.2.3 La tabla de temperatura contra tiempo o bien una fotocopia de la misma formará parte del registro del lote. Pueden emplearse también indicadores químicos y biológicos pero estos no reemplazarán a los controles efectuados por medios físicos.

13.2.4 Se dejará transcurrir suficiente tiempo para que toda la carga alcance la temperatura requerida antes de que comience la medición del período de esterilización, para cada tipo de carga se determinará y establecerá dicho tiempo.

13.2.5 Después de finalizada la exposición a la temperatura de esterilización se tomarán las precauciones

necesarias para evitar la contaminación de la carga esterilizada durante la etapa de enfriamiento, se garantizará que cualquier recipiente detectado como no hermético no será aprobado para su uso.

### 13.3 Esterilización por calor húmedo

13.3.1 El proceso se controlará por temperatura y serán vigilados tanto la temperatura como la presión. La instrumentación de control será independiente de la instrumentación para la vigilancia y registro.

13.3.2 Donde se utilicen sistemas automatizados para la vigilancia y control, se realizarán periódicamente estudios de validación que aseguren los requerimientos críticos del proceso.

13.3.3 Si se trata de esterilizadores que tienen un drenaje en el fondo de la cámara será necesario registrar la temperatura en esta posición, durante todo el período de esterilización. Cuando forme parte del ciclo una fase de vacío, se efectuarán controles regulares para verificar si la cámara pierde hermeticidad.

13.3.4 Los productos a ser esterilizados, siempre que no se trate de recipientes herméticamente cerrados, se envolverán en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor, pero que impida a su vez la recontaminación después de la esterilización.

13.3.5 La exposición durante la fase de esterilización debe garantizar que en el punto más frío de la cámara o del contenedor ocurra la reducción en 12 logaritmos o más de la concentración de la carga microbiana empleada como desafío durante los estudios de validación.

13.3.6 Se garantizará que el vapor empleado en la esterilización sea puro. Si se utilizara vapor industrial este no contendrá aditivos que puedan ser causa de contaminación del producto o de los equipos.

### 13.4 Esterilización por calor seco

13.4.1 Cuando se emplea el proceso de esterilización por calor seco, el aire circulará dentro de la cámara manteniéndose una presión positiva, para impedir la entrada de aire no estéril. El aire suministrado pasará por un filtro esterilizante. Si el proceso de esterilización con calor seco tiene además como objetivo la eliminación de pirógenos, durante los estudios de validación deberán realizarse pruebas de desafío empleando endotoxinas.

13.4.2 La exposición durante la fase de esterilización debe garantizar que en el punto más frío de la carga o del contenedor ocurra la reducción en 12 logaritmos o más de la concentración de la carga microbiana empleada como desafío durante los estudios de validación.

13.4.3 Para la despirogenización de los materiales la exposición durante la fase de esterilización debe garantizar que en el punto más frío de la carga o del contenedor ocurra la reducción en 3 logaritmos o más de la concentración de

endotoxinas empleada como desafío durante los estudios de validación.

13.4.4 Para efectuar la aplicación y establecimiento de cualquier otro proceso que sea diseñado para lograr la despirogenización de materiales, equipos, etc; tendrá que demostrarse que el mismo garantiza la reducción de 3 log la concentración de endotoxinas.

### 13.5 Esterilización por radiación

13.5.1 Se permitirá la esterilización por radiación principalmente para materiales y productos sensibles al calor.

13.5.2 Debido a que muchos productos farmacéuticos y materiales de envase son sensibles a la radiación, se permitirá emplear este método cuando la ausencia de efectos nocivos sobre el producto sea demostrada adecuadamente.

13.5.3 El tratamiento de irradiación podrá llevarse a cabo por el fabricante de productos farmacéuticos o por un contratista, para lo cual ambos tendrán una autorización apropiada.

13.5.4 La dosis requerida incluyendo límites de aceptación justificados serán establecidos en la autorización para la comercialización del producto.

13.5.5 No se aceptará la radiación ultravioleta como método de esterilización terminal.

13.5.6 La dosis de radiación será medida durante el procesamiento. Con este fin se utilizarán indicadores dosimétricos independientes de la tasa de radiación, que indiquen cuantitativamente la dosis recibida por el producto mismo. Los dosímetros se incluirán en la carga en un número y distancia suficiente como para garantizar que siempre haya un dosímetro dentro de la cámara. Cuando se trate de dosímetros plásticos se emplearán dentro del tiempo límite fijado después de su calibración. Se verificará la absorbancia de los dosímetros transcurrido un corto período de tiempo después de su exposición a la radiación.

13.5.7 La calibración de cada lote de dosímetro será trazable al estándar nacional y/o internacional. Se establecerá un período de validez adecuadamente fundamentado.

13.5.8 Dependiendo del tipo de dosímetro usado se tendrán en cuenta las posibles causas de inexactitud, incluyendo; cambios en el contenido de humedad, cambios en la temperatura, tiempo entre la irradiación y la medición y rango de dosis.

13.5.9 Para este método de esterilización terminal la dosis de radiación de referencia absorbida será de 25 KGy. Se podrán escoger otras dosis pero tendrá que ser demostrada satisfactoriamente el aseguramiento del nivel de letalidad cuando el proceso es operado rutinariamente con un aseguramiento de la esterilidad  $\geq 10^{-6}$ .

13.5.10 Se demostrará satisfactoriamente que la cantidad o dosis de radiación ionizante absorbida no tenga efectos perjudiciales para el producto terminado y por ende para la salud humana.

13.5.11 En los procedimientos de validación se tendrán en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los envases.

13.5.12 Los materiales han de manipularse de tal forma que se evite la confusión o mezcla entre los que han sido irradiados y los que no. Cada recipiente contará con un sensor de radiación que indique que ha sido sometido al tratamiento con radiación.

13.5.13 Los discos de color sensibles a la radiación podrán utilizarse para diferenciar los envases que han sido sometidos a la radiación de los que no han sido sometidos a este proceso; estos discos no son indicadores de una esterilización completa. La información obtenida se incluirá en el protocolo del lote.

13.5.14 La dosis total de radiación se administrará dentro de un período de tiempo preestablecido.

13.5.15 Si la esterilización por radiación se encarga a un contratista independiente, el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan los requisitos anteriores y que el proceso de la esterilización sea comprobado. Se especificarán las responsabilidades del operador de la planta de radiación de emplear la dosis correcta.

### 13.6 Esterilización con óxido de etileno

13.6.1 Debido a su gran toxicidad y al ser un compuesto explosivo en algunas proporciones con el aire, se establecerán requisitos de seguridad para la manipulación del óxido de etileno. La concentración máxima que se permitirá por escape a la atmósfera será entre 10 y 25 ppm respectivamente.

13.6.2 Este método sólo podrá utilizarse cuando ningún otro método sea factible. Durante la validación del proceso se demostrará que no se produce ninguna alteración del producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción, hasta límites aceptables definidos para el tipo de producto o material. Dichos límites se incorporarán a las especificaciones del producto.

13.6.3 Es esencial el contacto directo entre el gas y los microorganismos; se tomarán precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar envueltos en materiales tales como cristales o proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de envasado pueden influir significativamente en el proceso.

13.6.4 Antes de la exposición al gas se establecerá un equilibrio entre los materiales, la humedad y la temperatura requeridas para el proceso. El tiempo empleado en esta operación se considerará en relación con la necesidad de

reducir al mínimo posible el tiempo transcurrido antes de la esterilización.

13.6.5 Cada ciclo de esterilización será controlado mediante indicadores biológicos, utilizando un número adecuado de prueba en toda la carga. La información obtenida por este medio formará parte del registro del lote.

13.6.6 Después de la esterilización, la carga será almacenada de forma controlada y con la debida ventilación para permitir que el gas residual y los productos de reacción disminuyan hasta el nivel definido. Este proceso se comprobará mediante la validación.

### 13.7 Esterilización por filtración.

13.7.1 Durante el procesamiento aséptico para asegurar la esterilidad de los envases primarios y el producto se prestará una atención especial al ambiente, personal, superficies críticas, procesos de esterilización y transferencia de los envases primarios, tiempo máximo de almacenamiento del producto antes del llenado y al proceso de esterilización, ensamblaje e integridad del filtro.

13.7.2 Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el envase final, pueden ser esterilizados a través de un filtro de 0.22  $\mu\text{m}$  o menos. Mediante tales filtros podrán eliminarse bacterias y hongos, pero no todos los virus y micoplasmas. Se tendrá en cuenta la posibilidad de complementar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico.

13.7.3 Debido a los riesgos potenciales que podría significar el empleo del método de filtración, a diferencia de otros métodos de esterilización, es aconsejable emplear un filtro de doble capa de filtración o efectuarse una segunda filtración con otro filtro retenedor de microorganismos inmediatamente antes del llenado. La filtración final estéril se llevará a cabo lo más cerca posible al punto de llenado, entendiéndose la cercanía tanto en distancia como en tiempo.

13.7.4 No se emplearán filtros que desprendan fibras. El uso de filtros que contienen asbesto se descartará totalmente.

13.7.5 Se controlará la integridad del filtro empleando un método apropiado, tal como la prueba de punto de burbuja inmediatamente después de cada uso (también sería conveniente verificar el filtro de esta manera antes del uso). El tiempo requerido para filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión a ser empleada a lo largo de la filtración se determinará durante la validación, y si existen diferencias significativas estas han de consignarse en el registro de lotes y ser investigadas. La integridad de los filtros para gases críticos y filtros de venteo será verificada después de su uso. La integridad de otros filtros será confirmada a intervalos adecuados.

13.7.6 No se utilizará el mismo filtro durante más de un día de trabajo, a menos que se compruebe la inocuidad del uso adicional, mediante la validación.

13.7.7 Los filtros se seleccionarán de acuerdo a su compatibilidad con el producto y a las características del proceso como: Volumen del producto filtrado, rango de flujo, presión diferencial, temperatura y características químicas del producto.

13.7.8 El método seleccionado para realizar el ensayo de integridad y los criterios de aceptación serán validados y correlacionarán con la retención de microorganismos.

13.7.9 Se dispondrá de la documentación certificada (validación) realizada por el fabricante del filtro de la capacidad de retención microbiológica del filtro esterilizante empleado.

13.7.10 El filtro será de naturaleza tal que no afecte el producto eliminando alguno de sus ingredientes o agregándole sustancias.

13.7.11 El productor demostrará la remoción microbiológica completa desde cada producto o familia de productos usando un microorganismo de reto representativo del proceso, donde se tendrá en cuenta el tamaño de lote o volumen de filtrado, tiempo de duración, rango de flujo, temperatura, presión diferencial, características fisico-químicas; etc.

13.7.12 Los ensayos para el reto microbiológico realizado al filtro por el fabricante del mismo y por el usuario no son intercambiables, o sea, serán independientemente validados.

#### **Producto terminado**

14.1 El sistema de cierre de los envases primarios será validado, los envases cerrados mediante fusión, por ejemplo, ampulas de vidrio o plásticas estarán sujetas a un ensayo de integridad del 100 %. Se comprobará la integridad de otros envases empleando procedimientos adecuados.

14.2 Los envases primarios cerrados herméticamente al vacío se verificarán mediante el control de muestras de los mismos para establecer si el vacío se ha mantenido después de transcurrido un tiempo predeterminado.

14.3 Los recipientes llenos de productos parenterales se inspeccionarán individualmente. La revisión visual se efectuará bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación. El personal de revisión se someterá a controles regulares de la vista, con anteojos puestos si los usan normalmente, y durante la revisión visual se someterán a descansos debidamente fundamentados. Si se utilizan otros métodos de revisión estos se comprobarán y el equipamiento empleado será controlado a intervalos regulares. todos los métodos empleados serán validados.

#### **Control de la Calidad**

15.1 En la prueba de esterilidad se incluirán no sólo muestras representativas de todo el lote, sino también muestras tomadas de las partes del lote más expuestas al riesgo de contaminación, como por ejemplo:

a) en el caso de productos que han sido llenados asépticamente, entre las muestras se incluirán las provenientes de recipientes llenados al inicio y al final del lote y luego de alguna interrupción importante del trabajo.

b) si se trata de productos que son esterilizados en sus recipientes finales, se obtendrán muestras de la parte que potencialmente sea la más fría de la carga.

15.2 La prueba de esterilidad a la que se somete el producto final será considerada sólo como la última de una serie de medidas de control mediante las cuáles se asegura la esterilidad.

15.3 Los lotes que no pasan la prueba inicial de esterilidad, no pueden ser aprobados sobre la base de una segunda prueba a menos que se demuestre que las condiciones ambientales y los materiales usados durante la prueba no cumplen las especificaciones establecidas y esta pueda ser invalidada.

15.4 Se procederá a liberar un producto cuando además de pasar la prueba de esterilidad cumpla con las condiciones establecidas durante la fabricación para el aseguramiento de la esterilidad.

15.5 En los casos donde la liberación paramétrica haya sido autorizada, se prestará una atención especial a la validación y al monitoreo de todo el proceso de producción.

15.6 Para productos parenterales, el agua para inyección, productos intermedios y terminados serán vigilados para endotoxinas usando un método establecido por farmacopea que haya sido validado para cada tipo de producto. Para parenterales de gran volumen la vigilancia del agua y productos intermedios se realizara siempre además de cualquier ensayo establecido por la monografía oficial aprobada para el producto final. Cuando una muestra no pase el ensayo, la de tal fallo será investigada y se tomaran acciones correctivas cuando sea necesario.

15.7 La esterilidad de un producto terminado se asegurará mediante la validación del ciclo de esterilización para el caso de los productos esterilizados en su envase final y mediante la validación del llenado con medio en el caso de los productos fabricados asépticamente. Se examinaran los registros de producción de lotes y en el caso de procesamiento aséptico los registros de la vigilancia ambiental en conjunto con los resultados del ensayo de esterilidad.

15.8 Se validara el ensayo de esterilidad para cada producto.

#### **Validación**

16.1 Todos los sistemas ingenieros de apoyo serán validados especialmente los críticos; por ejemplo:

- a) Sistema de calefacción, ventilación y acondicionamiento de aire de áreas limpias clasificadas.
- b) Aire comprimido y gases en contacto con el producto
- c) Vapor puro
- d) Agua purificada
- e) Agua para inyección
- f) Vacío central

16.2 Todas las etapas del proceso de producción serán validadas, haciendo énfasis en las etapas críticas del mismo con el objetivo de asegurar la esterilidad del lote.

16.3 Todos los equipos importantes que desempeñan procesos de apoyo crucial o críticos serán calificados

16.4 Las validaciones de los procesos de esterilización se efectuarán sobre todos los procedimientos que tengan un efecto en la esterilidad del producto.

16.5 La validación de los procedimientos de limpieza especialmente en las áreas y equipamientos comunes a varios productos es indispensable principalmente en aquellos que por su potencia o toxicidad constituyen un riesgo.

#### Bibliografía

17.1 Absolute Cleanliness. PDA Journal of Science and Technology. Vol 51 1997.

17.2 Anexo 1. Manufactura de medicamentos estériles. Buenas Prácticas de Manufactura de la CEE. 1997.

17.3 Clean room and work station requirements, controlled environment Federal Standard 209 E. September. 1992

17.4 Clean rooms and associated controlled environments. Part 4. Design and Construction. Geneva. Switzerland. International Organization of Standardization. 1998. TC 209.

17.5 Comparison of State-of-the Art Technologies for Aseptic Processing Biopharma Europe. March 1999.

17.6 Effects of the 1997 Revision to the European Community GMPs on HVAC Design for Fill/ Finish Facilities.

17.7 Environmental Monitoring and Control: Proposed Standards, Current Practices, and Future Directions Dr. James. E. Akers. PDA. Journal of pharmaceutical Science Technology. August 1996.

17.8 Friedman RL. Compliance officer FDA. Design of barrier/isolators for aseptic processing a GMP Perspective. Pharm Eng 1998. 18 (Mar- Apr) 28-36.

17.9 Guía de la OMS sobre los requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF). Segunda Parte: Validación. OMS. Ginebra. 1998

17.10 Guía para la inspección de fabricantes de medicamentos estériles. FDA. 7/94

17.11 Guide to inspections of liophilization of parenterals.FDA. July 1993

17.12 Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing. Carol the Science. FDA. 1990

17.13 Methods of Sterilization (Methods of Preparation of Sterile Products). Pharmacopoeia Eur. Appendix XVIII. General texts 5.1.1; 5.1.2 and 5.1.5.

17.14 Methods of Sterilization (methods of preparation of sterile products). Ph Eur. general texts 5.1.5.2 and 5.1.5 appendix XVIII page A264. 1998.

17.15 Principles of Qualification and Validation Pharmaceutical Manufacture. Convection for the Mutual Recognition of Inspections in respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products. Dr. Theo Berg, Netherlands an Mr. Paul Humphrey's, Australia. January 1996.

17.16 Qualification and Validation of Environmental Control Systems. James Agalloco.14 Pharmaceutical Engineering PDA Journal of Pharmaceutical Science Technology. October 1995.

17.17 Serie de Informes Técnicos de la OMS (823). Tercera parte. Pautas complementarias y de apoyo. Productos farmacéuticos estériles. Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes. Actualización Marzo 1996.

17.18 Special Scientific Forum on Environmental Monitoring and Aseptic Processing PDA. 1999

17.19 Sterile Drug.General information USP 24.

17.20 Sterility and Sterility Assurance. James Akers and James Agalloco. PDA. Journal of Pharmaceutical Science Technology. April 1997.

17.21 Sterilizing, Filtration of Liquids. Technical Report No. 26. PDA. Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Supplement. May-June 1998.

17.22 Understanding the critical components of a successful cleanroom and barrier isolator project. Am J Health-Syst Pharm- Vol 57 Feb 15, 2000.

17.23 World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 902, 2002.

17.24 Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing Draft 2002.