

**REPÚBLICA DE CUBA**  
**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**  
**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE**  
**MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS**

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

**DE LA REGULACIÓN No. 16-2006**  
**DIRECTRICES SOBRE BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN**  
**DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

## CONTENIDO

1.	GENERALIDADES .....	3
2.	DEFINICIONES .....	3
3.	REQUISITOS GENERALES .....	6
4.	CLASIFICACIÓN Y MONITOREO DE ÁREAS LIMPIAS Y DISPOSITIVOS DE AIRE LIMPIO .....	7
4.1	CLASIFICACIÓN DE ÁREAS LIMPIAS Y DISPOSITIVOS DE AIRE LIMPIO .....	7
4.2	MONITOREO DE ÁREAS LIMPIAS Y DISPOSITIVOS DE AIRE LIMPIO .....	8
5.	TECNOLOGÍA DE AISLADORES .....	11
6.	TECNOLOGÍA DE SOPLADO / LLENADO / SELLADO .....	12
7.	FABRICACIÓN DE PRODUCTOS ESTÉRILES .....	12
7.1	PRODUCTOS ESTERILIZADOS EN SU ENVASE FINAL .....	12
7.2	PRODUCTOS FABRICADOS ASÉPTICAMENTE .....	13
8.	PERSONAL .....	13
9.	INSTALACIONES Y LOCALES .....	15
10.	EQUIPAMIENTO .....	17
11.	LIMPIEZA E HIGIENIZACIÓN .....	18
12.	PROCESAMIENTO .....	19
13.	ESTERILIZACIÓN TERMINAL .....	22
13.1	ASPECTOS GENERALES .....	22
13.2	ESTERILIZACIÓN POR CALOR .....	24
13.3	ESTERILIZACIÓN POR CALOR HÚMEDO .....	24
13.4	ESTERILIZACIÓN POR CALOR SECO .....	25
13.5	ESTERILIZACIÓN POR RADIACIÓN .....	25
13.6	ESTERILIZACIÓN POR GASES Y FUMIGANTES .....	26
14.	PROCESAMIENTO ASÉPTICO Y ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN .....	27
15.	ACABADO DE PRODUCTOS ESTÉRILES .....	29
16.	CONTROL DE LA CALIDAD .....	30
17.	VALIDACIÓN .....	31
18.	BIBLIOGRAFÍA .....	32

## 1. GENERALIDADES

- 1.1 La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. En gran parte, depende de la habilidad, formación y actitud del personal implicado en el proceso productivo. La Garantía de Calidad reviste una importancia especial y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados.
- 1.2 El objetivo de este documento es definir los requisitos de Buenas Prácticas a cumplir en la fabricación de los productos estériles destinados a circular en el territorio nacional, ya sean nacionales o de importación, con vistas a minimizar los riesgos de contaminación de tales productos, los que no pueden prevenirse mediante controles analíticos realizados al final del proceso o sobre el producto terminado.
- 1.3 El presente Anexo constituye un complemento a la Regulación vigente sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos y es de estricto cumplimiento para todas las entidades involucradas, total o parcialmente, en operaciones de fabricación de productos estériles.
- 1.4 Este documento es una segunda edición de la Regulación de Buenas Prácticas para la Fabricación de productos estériles. En el mismo se han actualizado numerosos aspectos recogidos en el Anexo 6 de la Serie de Informes Técnicos 961 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en línea actualmente con la norma ISO 14644-1 de la Organización Internacional de Normalización (ISO) y recientes prácticas de la Unión Europea y el Esquema de Cooperación para la Inspección Farmacéutica. Finalmente, ha sido enriquecido con la experiencia acumulada en las inspecciones farmacéuticas estatales efectuadas a la industria nacional de productos estériles y los criterios de los fabricantes. Todos estos elementos han sido convenientemente adaptados, considerando el estado actual de la ciencia y la tecnología en Cuba, así como las exigencias del mercado internacional.
- 1.5 El documento 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 recogidas en las normas ISO.
- 1.6 El análisis del cumplimiento o adherencia a los requisitos establecidos en esta regulación podría variar en determinados casos, de acuerdo con el desarrollo de las Buenas Prácticas o avances en el diseño ingeniero.

## 2. DEFINICIONES

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en este documento. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

- 2.1 **Acondicionamiento:** Todas las operaciones, incluyendo el llenado y el etiquetado, al que debe someterse un producto a granel para convertirse en producto terminado. El llenado de un producto estéril bajo condiciones asépticas o un producto que va a ser esterilizado en su envase final, normalmente no se considera como parte del acondicionamiento.
- 2.2 **Aislador:** Unidad descontaminada que cumple con la Clase A y proporciona un aislamiento riguroso y continuo de su interior con el ambiente exterior.
- 2.3 **Antimicrobiano:** Agente usado para minimizar o destruir microorganismos *in vitro*; ellos incluyen a los agentes higienizantes, germicidas, desinfectantes y esterilizantes.

- 2.4 **Área crítica:** 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, tapado, sellado y cierre.
- 2.5 **Área limpia:** Área en la cual la concentración de partículas está controlada y que se construye y utiliza de forma tal que se minimice la introducción, generación y retención de partículas en su interior, en la cual otros parámetros relevantes, como la temperatura, humedad y presión pueden ser así mismo controlados.
- 2.6 **Asepsia:** Libre de microorganismos que provocan infección.
- 2.7 **Carga biológica:** Número total de microorganismos asociados a materiales, materias primas, producto en proceso y envases primarios, previo a su esterilización.
- 2.8 **Condición “en operación”:** Aquella en que la instalación está funcionando de la forma definida de trabajo con el número de personas definidas trabajando.
- 2.9 **Condición “en reposo”:** Aquella en que la instalación está completa con el equipo de producción instalado y en funcionamiento, pero sin que esté presente el personal.
- 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, por ejemplo, endotoxinas.
- 2.12 **Endotoxinas:** Lipopolisacáridos presentes en la pared celular externa de las bacterias gramnegativas y que son liberados al medio cuando las bacterias se lisan o durante el crecimiento, muy resistentes al calor y que elevan la temperatura corporal si son administradas por vía parenteral.
- 2.13 **Esclusa:** Espacio cerrado con 2 ó más puertas, interpuesto entre 2 ó más áreas, por ejemplo de distinto nivel de limpieza, con el fin de controlar la circulación de aire entre dichas áreas cuando se pasa a las mismas. Las esclusas se diseñan para su uso por personas o por materiales y equipamiento.
- 2.14 **Esterilidad:** Libre de microorganismos viables o potencialmente viables.  
Nota: En la práctica, no puede demostrarse una declaración absoluta sobre la ausencia de microorganismos; ver Esterilización)
- 2.15 **Esterilización:** Proceso que se usa para obtener un producto libre de organismos viables.  
Nota: En un proceso de esterilización, la tasa de muerte de los microorganismos está descrita por una función exponencial. Por consiguiente, el número de microorganismos que sobreviven un proceso de esterilización puede expresarse en términos de probabilidad. La probabilidad puede reducirse a un número muy bajo, pero nunca llegará a reducirse a cero.
- 2.16 **Esterilización terminal:** Aplicación de un agente letal a productos terminados sellados, con el propósito de lograr un nivel predeterminado de aseguramiento de la esterilidad de usualmente al menos  $10^{-6}$  (es decir, una probabilidad de una unidad no estéril mayor que una en un millón).
- 2.17 **Filtro esterilizante:** Filtro que es capaz de remover de un fluido una cantidad definida de reto de microorganismos, bajo las condiciones establecidas del proceso de filtración (ISO 13408-2)

- 2.18 **Flujo de aire unidireccional:** Flujo de aire que se mueve en una sola dirección, de manera robusta y uniforme, con velocidad suficiente para barrer partículas desde las áreas críticas de procesamiento o ensayo.
- 2.19 **Higienización:** Proceso donde se emplea un agente antimicrobiano con el objetivo de reducir la población de microorganismos en las áreas limpias a niveles seguros.
- 2.20 **Indicadores biológicos:** Preparaciones estandarizadas de microorganismos seleccionados para comprobar la efectividad de los procesos de esterilización y/o despirogenización.
- 2.21 **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.
- 2.22 **Límite de alerta:** Criterio establecido por la entidad, por ejemplo, nivel de microorganismos y/o partículas, que representa una advertencia temprana de desviación potencial de las condiciones normales de operación. Si se excede este límite no es necesario definir una acción correctiva, pero al menos debe realizarse una investigación de las posibles causas.
- 2.23 **Límite de acción:** Criterio establecido por la entidad, por ejemplo, nivel de microorganismos y/o partículas, que requiere seguimiento inmediato y acciones correctivas cuando es excedido.
- 2.24 **Pirógeno:** Sustancia que induce reacción febril en los pacientes.
- 2.25 **Producto estéril:** Producto que requiere esterilidad. El mismo puede obtenerse mediante un proceso con esterilización en el envase final o a partir de un procesamiento aséptico.
- 2.26 **Proceso de apoyo crítico:** Proceso auxiliar o de apoyo que puede incidir sobre la calidad del producto final; por ejemplo, esterilización, despirogenización, limpieza e higienización.
- 2.27 **Procesamiento aséptico:** Modo de procesar productos que entraña la esterilización por separado del producto, los envases primarios y los cierres. 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 y/o que entra en contacto directo con estos y que pudiera tener una incidencia directa en la calidad final de los mismos; por ejemplo, sistemas de generación y distribución de agua purificada y para inyección, de calentamiento, ventilación y aire acondicionado, de vapor limpio, de aire comprimido limpio.
- 2.29 **Sistema abierto:** Sistema que por diseño, no restringe totalmente el intercambio con el ambiente externo.
- 2.30 **Sistema cerrado:** Sistema diseñado de forma tal que no permite el intercambio entre el ambiente externo y el producto en proceso y viceversa. Además, permite la adición, la extracción y el muestreo, garantizando la integridad.
- 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 y se tomarán medidas que minimicen la manipulación y recontaminación de las mismas después de la esterilización.

### 3. REQUISITOS GENERALES

- 3.1 La fabricación de productos estériles se realizará en áreas limpias; el acceso a éstas se efectuará a través de esclusas independientes para el personal y/o para los equipos y materiales. Las áreas limpias se mantendrán en el nivel de limpieza requerido y estarán dotadas de aire filtrado a través de filtros de una eficiencia apropiada.
- 3.2 Las operaciones de preparación de materiales, formulación y llenado del producto se realizarán en locales separados dentro del área limpia, ubicadas secuencialmente y de forma tal que se evite el cruce de los flujos de materiales, productos y personal.
- 3.3 Las operaciones de fabricación de productos estériles se clasifican en dos categorías:
- aquellas donde se garantiza la esterilidad del producto por la esterilización de este en su envase final y,
  - aquellas donde se alcanza un alto nivel de aseguramiento de la esterilidad mediante el empleo de técnicas de procesamiento aséptico, en todas o algunas de las fases de producción.
- 3.4 Las áreas limpias para la fabricación de productos estériles se clasificarán según las características requeridas del entorno. 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 Se utilizará la norma ISO 14644-1 para la clasificación de la limpieza de las áreas, según la concentración de partículas (determinación de la cantidad de sitios de muestreo, cálculo del tamaño de la muestra y evaluación de la clasificación de los datos obtenidos). La Tabla 1 también se utilizará para definir los niveles a cumplir en el monitoreo de partículas de las áreas limpias.
- 3.6 Para la fabricación de medicamentos estériles se distinguen cuatro grados de áreas limpias:
- **Grado A:** zona local donde se realizan operaciones específicas de alto riesgo, tales como la zona de llenado, de realización de conexiones asépticas, de bandejas de tapones, de ampollas y viales abiertos. Normalmente estas condiciones se alcanzan usando una estación de trabajo de flujo de aire unidireccional. Los sistemas de flujo unidireccional proporcionarán una velocidad homogénea del aire en un intervalo de 0,36 – 0,54 m/s (valor guía), a una distancia de 15 - 30 cm del filtro terminal o del sistema distribuidor de aire. La velocidad a nivel del sitio de trabajo no será menor de 0,36 m/s. La uniformidad y efectividad del flujo de aire unidireccional se demostrará por medio de pruebas de visualización del flujo de aire.
  - **Grado B:** En la formulación y llenado asépticos, es el entorno para la zona de grado A.
  - **Grados C y D:** Áreas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de productos estériles o desarrollar etapas donde el producto no está directamente expuesto.
- Se puede utilizar un flujo de aire unidireccional y velocidades más bajas en aisladores cerrados y con guantes.
- 3.7 A fin de cumplir las condiciones “en operación”, las áreas limpias se diseñarán de forma que alcancen los niveles especificados de limpieza del aire cuando estén “en reposo”.

- 3.8 Se definirán estados “en operación” y “en reposo” para cada área limpia o zona del área limpia.
- 3.9 El sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado (CVAA) estará provisto de filtros terminales de alta eficiencia (por ejemplo, filtros HEPA) para los grados A, B y C; preferiblemente también en D. El filtro será capaz de retener, como mínimo, un 99,97 % de partículas mayores de 0,3  $\mu\text{m}$  de diámetro.
- 3.10 Los filtros HEPA instalados estarán sujetos a pruebas de fugas, de acuerdo con la ISO 14644-3, como mínimo 2 veces al año (cada 6 meses) en las áreas críticas. El propósito de realizar estas pruebas sobre la base de un programa regular es asegurar que el medio filtrante, el marco del filtro y el sellado estén libres de fugas. El aerosol seleccionado para la prueba de integridad del filtro HEPA no apoyará el crecimiento microbiano y estará compuesto por un número o masa suficiente de partículas de 0,3  $\mu\text{m}$  de diámetro. Se permitirá la reparación del filtro HEPA siempre que el tamaño del parche y el procedimiento seguido cumpla las recomendaciones de la ISO 1822-4.
- 3.11 La determinación de la integridad de los filtros HEPA por si sola es insuficiente para monitorear el desempeño de estos. Es importante realizar monitoreos periódicos de los atributos del filtro, como la uniformidad de la velocidad del flujo de aire a través del filtro (y relacionarlo con filtros adyacentes). Los filtros HEPA deben ser reemplazados cuando se detecte que la velocidad del flujo de aire no es uniforme ( $\pm 20\%$  del valor fijado) o cuando los patrones de flujo puedan verse afectados.
- 3.12 Se garantizará, por diseño de la instalación, el acceso controlado del personal a las áreas limpias.
- 3.13 Con vistas a alcanzar los grados B, C y D, el número de cambios de aire se establecerá en dependencia de las dimensiones del local, el equipamiento y número de personal que labora en el mismo y el tipo de operación que se lleva a cabo.
- 3.14 Los requisitos y límites de partículas/  $\text{m}^3$  permitidos para el grado D en operación dependerán de la naturaleza de las operaciones que se realicen.

#### 4. CLASIFICACIÓN Y MONITOREO DE ÁREAS LIMPIAS Y DISPOSITIVOS DE AIRE LIMPIO

##### 4.1 Clasificación de áreas limpias y dispositivos de aire limpio

- 4.1.1 Las áreas limpias y los dispositivos de aire limpio se clasificarán en correspondencia con la ISO 14644.
- 4.1.2 La clasificación debe diferenciarse claramente del monitoreo ambiental del proceso “en operación”. En la Tabla 1 se muestra la máxima concentración de partículas en el aire permitida para cada grado.

**Tabla 1.** Máxima concentración de partículas permitidas en el aire para cada grado

Grado	Número máximo de partículas permitidas por $\text{m}^3$ , de tamaño superior o igual al indicado en la tabla			
	En reposo		En operación	
	$\geq 0,5 \mu\text{m}$	$\geq 5.0 \mu\text{m}$	$\geq 0,5 \mu\text{m}$	$\geq 5.0 \mu\text{m}$
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Sin definir	Sin definir

- 4.1.3 En las zonas grado A se tomará un volumen mínimo de muestra de 1  $\text{m}^3$ , en cada punto de muestreo. Refiriéndose a la Tabla 1:

- Para el grado A, la clasificación de partículas del aire, según la clase ISO, equivale a ISO 4.8, basado en el conteo de partículas  $\geq 5,0 \mu\text{m}$
- Para el grado B (en reposo), la clasificación de partículas del aire, según la clase ISO, equivale a ISO 5 para los dos tamaños de partículas considerados ( $0,5$  y  $5 \mu\text{m}$ ).
- Para el grado C (en reposo y en operación), la clasificación de partículas del aire, según la clase ISO, equivale a ISO 7 e ISO 8, respectivamente.
- Para el grado D (en reposo), la clasificación de partículas del aire, según la clase ISO, equivale a ISO 8.

El volumen de muestra se determinará acorde con la ISO 14644-1, cláusula B.4.2. Sin embargo, para grados inferiores (grado C “en operación” y grado D “en reposo”) se tomará por punto de muestreo un volumen mínimo de 2L o no menos de un minuto.

- 4.1.4 Se usarán contadores de partículas portátiles con mangueras de muestreos cortas, o si es posible sin mangueras, debido a la alta tasa de precipitación de las partículas  $\geq 5 \mu\text{m}$  en los sistemas de muestreos remotos con longitud de mangueras largos (para evitar la pérdida de partículas de tamaño  $\geq 5 \mu\text{m}$ ). Se utilizarán sondas isocinéticas de muestreo en los sistemas de flujo de aire unidireccional.
- 4.1.5 La clasificación “en operación” puede demostrarse a través de operaciones habituales o simuladas o durante la simulación del peor caso, mediante el llenado con medios de cultivo. La norma ISO 14644-2 proporciona información sobre las pruebas que pueden realizarse para demostrar un cumplimiento continuo con la clasificación del grado de limpieza asignado.

## **4.2 Monitoreo de áreas limpias y dispositivos de aire limpio**

- 4.2.1 Las áreas limpias y los dispositivos de aire limpio se monitorearán de forma rutinaria “en operación” y los sitios de muestreo estarán basados en un estudio formal de análisis de riesgos, considerando los resultados históricos y aquellos obtenidos durante la clasificación de las áreas.
- 4.2.2 Para las zonas de grado A, se monitorearán las partículas a lo largo de toda la duración de los procesos críticos (incluyendo el ensamblaje de los equipos), excepto cuando esté justificado por contaminantes en el proceso que pudieran dañar el contador de partículas o representen un peligro (por ejemplo, organismos vivos y radiofármacos). En tales casos, de forma previa a la exposición al riesgo, se llevará a cabo el monitoreo durante las operaciones de montaje rutinario de los equipos; también se monitorearán durante operaciones simuladas. Se monitoreará la zona de grado A con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que permitan detectar las intervenciones, acontecimientos transitorios o cualquier deterioro del sistema y además se activen los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta. Se acepta que no siempre es posible demostrar niveles bajos de partículas de tamaño  $\geq 5 \mu\text{m}$  en el punto de la dosificación cuando el llenado está en proceso, debido a la generación de partículas o gotas procedentes del propio producto.
- 4.2.3 Se recomienda utilizar un sistema similar de monitoreo para las zonas grado B, aunque puede reducirse la frecuencia de muestreo. El sistema de monitoreo de partículas se definirá en base a la efectividad de la separación entre la zona A y la zona B adyacente. La zona de grado B se monitoreará con una frecuencia y un tamaño de muestra tales que permitan detectar cualquier cambio en los niveles de contaminación y cualquier deterioro del sistema y se activen los sistemas de alarma en caso de que se excedan los límites de alerta.
- 4.2.4 En las zonas de grado A y B, el monitoreo de la concentración de partículas de tamaño  $\geq 5 \mu\text{m}$  adquiere un significado especial, ya que es una importante herramienta de diagnóstico para la pronta detección de fallos. El conteo ocasional de partículas  $\geq 5 \mu\text{m}$  puede ser debido



a un falso conteo motivado por ruido electrónico, luz desviada, por coincidencia, etc. Sin embargo, conteos consecutivos o regulares de bajos niveles es un indicador de una posible contaminación y por lo tanto se investigará. Estos casos pueden indicar un fallo temprano del sistema CVAA, un fallo en el equipo de llenado, o puede ser diagnóstico de malas prácticas durante el montaje de la máquina u operaciones de rutina.

- 4.2.5 Los sistemas de monitoreo de las partículas del aire pueden consistir en contadores de partículas independientes, una red de puntos de muestreo de acceso secuencial conectada por un colector a un contador simple de partículas o la combinación de ambos. El sistema elegido será adecuado al tamaño de partícula considerado. En el caso de usar sistemas de muestreo remotos se tendrá en cuenta la longitud y el radio de cualquier curva de las mangueras a efectos de pérdida de partículas en los mismos, fundamentalmente partículas  $\geq 5 \mu\text{m}$ . La selección del sistema de monitorización tendrá en cuenta cualquier riesgo que presenten los materiales usados en la operación de fabricación, por ejemplo aquellos que implican organismos vivos o radiofármacos.
- 4.2.6 El tamaño de las muestras tomadas durante el monitoreo utilizando sistemas automáticos serán de forma general una función del caudal del sistema utilizado. No es necesario que el volumen de la muestra sea el mismo que el utilizado para la clasificación formal de las salas limpias y aparatos de aire limpio.
- 4.2.7 Las condiciones de partículas dadas en la Tabla 1 para el estado de “en reposo” será alcanzado tras un corto “período de limpieza” o “período de recuperación” de 15-20 minutos (valor guía), en ausencia de personal, al concluir las operaciones. 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. La prueba de recuperación demostrará un cambio en la concentración de partículas por un factor de 100 dentro del tiempo prescrito (ISO 14644-3, cláusula B.12).
- 4.2.8 Con vistas a demostrar el control de la limpieza de las diversas áreas limpias durante las operaciones, las áreas se monitorearán respecto a la cantidad de partículas y contaminación microbiana. Adicionalmente a la clasificación “en reposo” y “en operación”, las partículas se monitorearán periódicamente “en operación” en los sitios críticos. La ubicación y tamaño de las muestras se determinarán sobre la base de una evaluación del proceso y de los riesgos de contaminación.
- 4.2.9 El monitoreo de las áreas grado C y D “en operación” se desarrollará de acuerdo con los principios de gestión de riesgos para la calidad. Los requisitos y los límites de alerta y de acción dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas, asegurando que se alcance el “nivel de limpieza” establecido.
- 4.2.10 Otras características, tales como la temperatura y humedad relativa, dependen del producto y de la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo. Estos parámetros no interferirán con el nivel de limpieza definido.
- 4.2.11 En la Tabla 2 se ofrecen ejemplos de operaciones que se desarrollan en los diversos grados (véanse también los sub-apartados del 7.1.1 al 7.2.5)

**Tabla 2.** Ejemplos de operaciones desarrolladas en los diferentes grados de las áreas limpias

Grado	Ejemplos de operaciones para productos esterilizados en su envase final (véanse los sub-apartados del 7.1.1 al 7.1.5)
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

Grado	Ejemplos de operaciones en producciones asépticas (véanse los sub-apartados del 7.2.1 al 7.2.5)
A	Formulación y llenado asépticos
C	Preparación de soluciones sin filtrar
D	Manipulación de componentes tras su lavado

- 4.2.12 Cuando se realicen operaciones asépticas y el producto esté expuesto al ambiente la vigilancia del ambiente inmediato se realizará durante las operaciones.
- 4.2.13 Cuando se desarrollen operaciones asépticas, se realizarán monitoreos periódicos utilizando los métodos tales como placas expuestas o de sedimentación, muestreos volumétricos para evaluar la calidad del aire, así como muestreos de las superficies (por ejemplo con hisopados y/o placas de contacto). Los métodos de muestreo utilizados “en operación” no interferirán en la protección de la zona.
- 4.2.14 Se monitorearán las manos enguantadas del personal después de cada operación crítica y las superficies y uniformes una vez concluidas las operaciones.
- 4.2.15 El muestreo microbiológico del personal tendrá en cuenta zonas críticas, como los guantes y el uniforme. Los procesos de producción asépticos requieren un monitoreo del personal más intensivo (por ejemplo, zona nasobucal y pecho) que los automatizados. No se usará solución desinfectante inmediatamente antes del muestreo de las manos enguantadas; luego del muestreo se procederá a la colocación de nuevo par de guantes.
- 4.2.16 Se establecerá un monitoreo microbiológico adicional para las operaciones que no pertenecen a la producción, por ejemplo, después de un proceso de limpieza e higienización, mantenimiento o actividades de validación.
- 4.2.17 El monitoreo ambiental de las áreas limpias se realizará siguiendo un programa escrito, aprobado por Aseguramiento de la Calidad.
- 4.2.18 En la Tabla 3 se muestran los límites para el monitoreo microbiológico de las áreas limpias “en operación”, expresados en unidades formadoras de colonias (ufc). Los métodos de muestreo y los valores numéricos incluidos en la Tabla 3 no constituyen especificaciones.

**Tabla 3.** Límites recomendados para contaminación microbiológica de las áreas limpias “en operación” (a) (e)

Grado	Muestra de aire ufc/m <sup>3</sup>	Placas expuestas (diámetro 90 mm) ufc/ 4 horas (b)	Placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa (c)	Impresión de guantes, 5 dedos ufc/guante (d)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

**Notas:**

(a) Estos son valores promedios; sin embargo, promediar los resultados puede enmascarar resultados inaceptables en puntos de muestreos. Por consiguiente, todos los resultados individuales cumplirán los límites recomendados. Las muestras de las áreas críticas grado A no mostrarán contaminantes microbiológicos.

(b) Las placas expuestas individuales pueden ser expuestas por menos de 4 horas

(c) La superficie muestreada con una placa de contacto estará sujeta a un apropiado procedimiento de limpieza, inmediatamente después de su uso.

(d) El monitoreo es conducido luego de las operaciones críticas.

(e) Todos los métodos de muestreo indicados son requeridos, a menos que se utilicen métodos alternativos de demostrada equivalencia.

- 4.2.19 Se establecerán límites de alerta y acción sobre la base de los estudios de validación y los resultados históricos del monitoreo ambiental microbiológico y de partículas. Si se superan los niveles de acción o una tendencia es identificada en los límites de alerta, se iniciará una

investigación y tomarán las acciones correctivas correspondientes conforme un procedimiento escrito.

- 4.2.20 Los grados de las áreas especificadas en los sub-apartados del 7.1.1 al 7.2.5 serán seleccionados por el fabricante sobre la base de las operaciones de los procesos que están siendo desarrollados y las corridas de validación (por ejemplo, llenados asépticos con medios de cultivo u otros tipos de procesos simulados), serán usados para establecer los tiempos de mantenimiento de los procesos (“*processing hold times*”) y la duración máxima del llenado. La determinación del ambiente apropiado para los procesos y el tiempo límite estarán basados en la contaminación microbiológica (carga biológica) que se encuentre.
- 4.2.21 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.
- 4.2.22 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.
- 4.2.23 Los resultados del monitoreo ambiental serán considerados como información relevante, durante la evaluación de la documentación del lote, para la liberación del producto terminado.

## **5. TECNOLOGÍA DE AISLADORES**

- 5.1 La utilización de la tecnología de aislador para reducir las intervenciones humanas en las zonas de elaboración puede producir un descenso significativo del riesgo de contaminación microbiológica procedente del entorno en los productos de fabricación aséptica. Existen muchos diseños de aisladores y equipos de transferencia. El aislador y su entorno se diseñarán de forma que pueda alcanzarse la calidad de aire requerida en las zonas respectivas. Los aisladores se construyen de diversos materiales, más o menos resistentes a las perforaciones y a las fugas. El equipo de transferencia puede variar entre diseños de una puerta simple o doble, hasta sistemas totalmente herméticos que incorporan mecanismos de esterilización.
- 5.2 La entrada y salida de materiales de la unidad constituye una de las mayores fuentes posibles de contaminación. En general, el área del interior del aislador es el lugar donde se hacen las manipulaciones de riesgo elevado, aunque se reconoce que puede no existir flujo unidireccional en la zona de trabajo de estos equipos.
- 5.3 El ambiente interior del aislador cumplirá los requisitos de grado A.
- 5.4 La clasificación del aire requerida para el ambiente que rodea el aislador dependerá del diseño del mismo y su aplicación. Dicho ambiente se controlará y, para el procesamiento aséptico, será como mínimo grado D.
- 5.5 Los aisladores se utilizarán solo después de una adecuada validación. Esta validación tendrá en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de los aisladores; por ejemplo: la calidad del aire del interior y del exterior (entorno de fondo) del aislador, la limpieza e higienización del mismo, proceso de transferencia e integridad del aislador.
- 5.6 El aislador será monitoreado de forma sistemática (tanto microbiológicamente como en cuanto a partículas) e incluirá pruebas frecuentes de la ausencia de fugas del aislador y del sistema guante / manga. La integridad puede verse afectada por cortes de electricidad, fallas de válvulas, insuficiente sobrepresión, agujeros en guantes y costuras u otras fugas.

5.7 Los procedimientos de higienización emplearán agentes esporicidas y garantizarán la plena exposición de todas las superficies del aislador al agente químico. Se desarrollarán y validarán métodos de higienización. Los residuos resultantes del proceso de descontaminación no incidirán sobre los productos o superficies de contacto.

## **6. TECNOLOGÍA DE SOPLADO / LLENADO / SELLADO**

6.1 Las unidades de soplado / llenado / sellado son máquinas diseñadas específicamente para que en una operación continua, se formen los recipientes a partir de un granulado termoplástico, se llenen y se sellen, todo en una sola máquina automática. El equipo de soplado / llenado / sellado utilizado para la producción aséptica tendrá acoplado un sistema de aire efectivo de grado A y se instalará en un entorno al menos de grado C. Se proveerá al personal de vestimenta para los grados A / B.

6.2 El ambiente cumplirá con los límites microbiológicos y de partículas para las condiciones de “en reposo” y solamente con el límite microbiológico cuando esté “en operación”.

6.3 Si el equipo de soplado / llenado / sellado es utilizado para la fabricación de productos esterilizados en su envase final, éste se instalará en un entorno al menos de grado D.

6.4 Para el uso de esta tecnología, se prestará una especial atención al menos a los siguientes aspectos:

- diseño y calificación del equipo;
- validación y reproducibilidad de la limpieza y la esterilización en el lugar;
- clasificación del ambiente del área limpia donde se encuentre el equipo;
- formación y vestimenta de los trabajadores;
- intervenciones en la zona crítica del equipo, incluyendo cualquier montaje aséptico antes del comienzo de la operación de llenado.

## **7. FABRICACIÓN DE PRODUCTOS ESTÉRILES**

### **7.1 Productos esterilizados en su envase final**

7.1.1 La preparación de los materiales (por ejemplo, lavado, acondicionamiento y carga a esterilización) se realizará en un entorno al menos de grado D.

7.1.2 La formulación de los productos en sistemas cerrados se realizará en un ambiente al menos de grado D, con vistas a minimizar el riesgo de contaminación microbiana y por partículas, antes de la filtración y esterilización. Cuando exista para el producto un riesgo elevado o inusual de contaminación microbiana (por ejemplo, porque el producto favorezca activamente el crecimiento microbiano o es almacenado por un determinado período antes de la esterilización o es preciso elaborarlo necesariamente en sistemas abiertos), la formulación se realizará en un entorno de grado C.

7.1.3 El llenado de productos con esterilización en su envase final se realizará como mínimo en un ambiente de grado C.

7.1.4 Cuando para el producto exista un riesgo inusual de contaminación por el entorno (por ejemplo, debido a que la operación de llenado es lenta o los recipientes tengan cuello ancho o están necesariamente expuestos algunos segundos antes de su cierre), el llenado se realizará en una zona de grado A con un entorno al menos de grado C.

7.1.5 La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones se realizará generalmente en un ambiente de grado C antes de la esterilización en su envase final.

## **7.2 Productos fabricados asépticamente**

7.2.1 Los componentes, una vez lavados, se manipularán en un ambiente al menos grado D. La manipulación de componentes y materiales de partida estériles, salvo que se sometan a esterilización o filtración (a través de un filtro que retenga los microorganismos en una fase posterior del proceso), se realizará en una zona grado A con entorno de grado B.

7.2.2 La preparación de soluciones que serán esterilizadas por filtración durante el proceso se efectuará en un entorno de grado C (a menos que se utilice un sistema cerrado de formulación, donde podría ser justificable un entorno D). Si las soluciones no pudieran ser sometidas al menos a una filtración esterilizante (y por consiguiente son formuladas asépticamente) la preparación de los materiales y productos se realizará en una zona grado A con entorno grado B.

7.2.3 La manipulación y el llenado de productos preparados asépticamente, así como la manipulación del equipamiento estéril expuesto, se realizarán en grado A con un entorno de grado B.

7.2.4 Antes de completar el sellado, la transferencia de envases parcialmente cerrados, como ocurre en el proceso de liofilización, se realizará en un ambiente de grado A rodeado de un ambiente de grado B, o en bandejas de transferencia selladas en un entorno de grado B.

7.2.5 La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones estériles se realizará en un ambiente de grado A, con un entorno de grado B, cuando el producto esté expuesto al ambiente y no se filtre posteriormente.

## **8. PERSONAL**

8.1 En las áreas limpias estará presente el número mínimo de personal, especialmente durante el procesamiento aséptico. Las inspecciones y controles se realizarán, siempre que sea posible, desde el exterior de las áreas limpias donde se desarrollen operaciones críticas, por ejemplo, llenado.

8.2 Todo el personal empleado para tales áreas (incluyendo el de limpieza y mantenimiento), recibirá formación inicial y periódica en disciplinas relativas a la correcta fabricación de productos estériles, la higiene y aspectos básicos de microbiología, técnicas de asepsia. En caso que sea necesario el ingreso a dichas áreas de personas que no hayan recibido esta formación (por ejemplo, personal contratado de construcción o mantenimiento), se le prestará especial atención a su instrucción y supervisión.

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 fabricante garantizará que el personal que trabaja en las áreas limpias conozca, comprenda y desempeñe satisfactoriamente las técnicas de fabricación aséptica, así como los procedimientos de operación y para el cambio de vestimenta. Se establecerá un sistema que asegure la evaluación y el control sistemático de dichos requisitos. Se contará con evidencias escritas y/o imágenes grabadas de la capacitación, entrenamiento y evaluación del desempeño actualizados.

8.5 El personal que haya intervenido en la elaboración de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los utilizados en el proceso de fabricación en curso,

no ingresará a las áreas de producción estéril, salvo que hayan seguido procedimientos de entrada rigurosos y claramente definidos.

- 8.6 Es fundamental asegurar altos niveles de higiene personal y limpieza. El personal involucrado en la fabricación de los productos estériles recibirá instrucciones sobre la obligación de informar sobre cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales 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.
- 8.7 El cambio de ropas y el aseo personal (por ejemplo, lavado, desinfección de las manos y antebrazos) se realizarán según un procedimiento escrito, diseñado para minimizar la contaminación del área limpia o el arrastre de contaminantes hacia las mismas. La vestimenta y su calidad serán adecuadas al proceso y al grado del área de trabajo; dicha vestimenta se usará de forma que proteja al producto de la contaminación.
- 8.8 La vestimenta de exterior no se introducirá en los cuartos de cambio que llevan a las salas de grado B y C. Cada trabajador de las áreas de grado A/B recibirá su vestimenta protectora limpia y estéril (esterilizada ó adecuadamente desinfectada) en cada sesión de trabajo. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. Las máscaras y los guantes se cambiarán antes y después de cada operación crítica. Los trabajadores de los grados A y B usarán gafas o escudos faciales esterilizadas o debidamente higienizadas.
- 8.9 En las áreas limpias no se usarán relojes de pulsera, maquillaje ni joyas.
- 8.10 A continuación se describe la vestimenta necesaria para cada grado:
- Grado D:** El cabello y, cuando corresponda, la barba y/o el bigote se cubrirán. Se usarán ropas de protección y calzados o cubre calzados adecuados. Se adoptarán medidas apropiadas a fin de evitar la entrada a las áreas limpias de contaminación proveniente del exterior. Esta ropa se proveerá limpia.
- Grado C:** El cabello y, cuando corresponda, la barba y/o el bigote se cubrirán. Se usarán trajes de pantalón de una sola pieza, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con calzados o cubre calzados adecuados. Esta ropa no liberará prácticamente ninguna fibra o partícula. La misma se proveerá limpia. En caso de fabricación aséptica, se proveerá limpia y estéril.
- Grado A / B:** Se minimizará la entrada del personal a las áreas de grado A. El cabello y, cuando corresponda, la barba y/o el bigote, quedarán cubiertos por un tocado (verdugo) que se introducirá en el cuello del traje de una sola pieza; deberá utilizarse una máscara facial para evitar que la cara desprenda gotas de sudor. Se usarán guantes esterilizados, no empolvados y de material apropiado y se llevará calzado esterilizado o desinfectado. Las partes inferiores de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no liberará fibras ni partículas y retendrá las producidas por el cuerpo. La misma se proveerá limpia y esterilizada.
- 8.11 La vestimenta usada en las áreas limpias se lavará y tratará de forma que no acumule o introduzca contaminantes adicionales que se puedan liberar posteriormente. Se dispondrán de instalaciones de lavandería independientes para los uniformes de las áreas limpias. El deterioro de las fibras de la vestimenta por un inadecuado tratamiento durante su lavado y esterilización, incrementa el riesgo de liberación de partículas.

- 8.12 Las operaciones de lavado y esterilización se ajustarán a procedimientos escritos, los que estarán en correspondencia con las recomendaciones del fabricante y establecerán una distinción (identificación) entre los uniformes según la clasificación del área y la forma en que serán tratados.
- 8.13 Se efectuará un control sistemático de las veces en que han sido lavados y esterilizados los uniformes, así como de las condiciones de su conservación para su reutilización.
- 8.14 Si durante el proceso se provoca la contaminación de la vestimenta de trabajo por organismos infecciosos, se seguirán procedimientos de descontaminación de eficacia conocida previo a su introducción en las instalaciones de acondicionamiento de la ropa.
- 8.15 Luego de colocarse los guantes, el personal solamente manipulará los equipos, objetos y materiales requeridos para el proceso que se está efectuando, en caso contrario se procederá al cambio de guantes.
- 8.16 Las manos del personal que labora en las áreas limpias no se expondrán al ambiente, por lo que los cambios de guantes se realizarán siempre sobre manos enguantadas.
- 8.17 Se evitarán las salidas eventuales de las áreas limpias críticas. Si por razones de fuerza mayor es necesario salir del cuarto limpio durante el turno de trabajo, al reingreso se seguirá el procedimiento de entrada como si entrara por primera vez.

## **9. 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 A y 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 repetida de agentes de limpieza y desinfectantes, cuando se usen.
- 9.3 Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza e higienización efectiva, la relación de dimensiones de áreas y equipos se diseñará convenientemente, no existirán recovecos difíciles de limpiar y se habilitarán de un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipos eléctricos y mecánicos. Las puertas se diseñarán cuidadosamente para evitar los citados recovecos difíciles de limpiar; por esta razón no es conveniente el uso de puertas corredizas o de correderas. Las mismas abrirán desde el área de mayor presión y estarán provistas de auto-cerradores.
- 9.4 En caso de existir falsos techos es necesario que sean integrales y queden sellados herméticamente para prevenir la contaminación procedente del espacio situado por encima de los mismos.
- 9.5 Las tuberías, los conductos y otros servicios de apoyo se instalarán de manera que no se creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar. En su diseño el trazado garantizará que su recorrido sea, fundamentalmente por el exterior de las áreas limpias. Se usarán tuberías y accesorios sanitarios y se evitarán las conexiones por tuberías roscadas.
- 9.6 Siempre que sea posible se evitará la instalación de fregaderos y drenajes, excluyéndolos totalmente de las áreas grado A y B donde se realicen operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, se diseñarán, ubicarán y mantendrán de manera que minimicen los riesgos de contaminación microbiana; ellos estarán dotados con trampas fácilmente

limpiables, efectivas y con saltos de aire (sellos de agua) para evitar el reflujo. Cualquier canal en el piso será abierto y de fácil limpieza y estará conectado a los desagües situados fuera del área, de manera que prevenga el ingreso de contaminantes microbianos.

- 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 de vestimenta, así como para minimizar la posibilidad de contaminación microbiana y por partículas de la ropa protectora. Los vestidores serán barridos de forma eficaz por aire filtrado. La esclusa final de los locales de cambio en condiciones de “en reposo” tendrá el mismo grado que el área a la que conduzca. Se utilizarán vestidores separados para la entrada y la salida de las zonas limpias. En general las instalaciones para el lavado y secado de manos se ubicarán solamente en la primera esclusa del local de cambio. No existirá un cambio de más de un grado entre las esclusas de aire y vestuarios, es decir, un pasaje de grado D puede llevar a una esclusa grado C, que conduce a un vestidor grado B y éste a un área grado B. Los cuartos de cambio poseerán tamaño suficiente para permitir fácilmente los cambios de vestimenta. Dichos locales estarán equipados con espejos para que el personal pueda confirmar la correcta colocación de los uniformes antes de salir de los vestuarios. Estos locales se habilitarán, además, de gráficas o imágenes contra las cuales pueda comprobarse el uso correcto de la vestimenta.
- 9.8 Las puertas de una esclusa de aire no se abrirán simultáneamente. Se dispondrá de un sistema de cierre interbloqueado y de un sistema de alarma visual y/o auditiva para evitar la apertura de más de una puerta al mismo tiempo (excepto en casos de emergencia).
- 9.9 La entrada de aire filtrado mantendrá una presión positiva y un flujo de aire respecto a las áreas adyacentes de menor grado en todas las condiciones de operación; ésta barrerá el área eficazmente. Las áreas adyacentes de diferentes grados tendrán un gradiente de presión de aproximadamente 10 a 15 Pa (0,10 - 0,15 cm ó 0,04 - 0,06 pulgadas de agua) (valor guía) con las puertas cerradas. Cuando se realice la apertura de las puertas el flujo de aire hacia el exterior garantizará la mínima introducción de contaminantes.
- 9.10 Se prestará especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, al ambiente inmediato al que están expuestos el producto y los componentes limpios que entran en contacto con el producto. Todas las recomendaciones relativas a los cambios de aire y diferenciales de presión se modificarán en los casos en que sea necesario manipular ciertos materiales, por ejemplo, materiales o productos patógenos, altamente tóxicos, radioactivos, virus o bacterias vivos. Algunas operaciones pueden exigir la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire que salga 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 que los patrones de flujo de aire no presentan riesgos de contaminación, comprobándose que no distribuyen partículas generadas por las personas, las operaciones o las máquinas hacia las áreas de mayor riesgo para el producto.
- 9.13 Se contará con un sistema de vigilancia de los parámetros de operación del sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado que detecte rápidamente los cambios atípicos que puedan comprometer el ambiente de la instalación. Se contará con un sistema de alarma para detectar los fallos en el suministro de aire o problemas de baja presión, para evitar el ingreso de aire de zonas no clasificadas, y de aire menos limpio hacia las áreas de procesamiento aséptico. Se instalarán indicadores de las presiones diferenciales entre las áreas donde esta diferencia de presión sea crítica. Los diferenciales de presión se



monitorearán y registrarán de forma continua. Se investigarán y documentarán las desviaciones de los límites establecidos. Es fundamental controlar el tiempo en que las puertas pueden permanecer entreabiertas.

- 9.14 Las condiciones de operación de los parámetros del sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado, establecidos mediante la validación se alcanzarán luego de cualquier perturbación, antes de llegar al límite de acción.
- 9.15 Se restringirá el acceso innecesario, por medio de barreras físicas, a las áreas críticas de llenado, por ejemplo, a las zonas de llenado grado A.

## **10. EQUIPAMIENTO**

- 10.1 Todas las superficies que estén en contacto directo con materiales estériles serán estériles.
- 10.2 No se permitirá el paso de una cinta transportadora a través de una separación colocada entre un área grado A o B y un área de procesamiento de menor grado de limpieza del aire, salvo que la propia cinta sea esterilizada continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización / despirogenización).
- 10.3 Siempre que sea posible se seleccionarán equipos para la producción de productos estériles que puedan ser efectivamente limpiados y esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos de eficacia demostrada mediante la validación.
- 10.4 En la medida de lo posible, los equipos, accesorios y servicios de apoyo se diseñarán e instalarán de forma que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones, puedan realizarse fuera del área limpia. Si fuese necesario esterilizar o higienizar, esta operación se efectuará, siempre que sea posible, luego del montaje completo del equipo.
- 10.5 Para las operaciones de mantenimiento del equipamiento dentro del área limpia, se utilizarán instrumentos y herramientas dedicados, siempre que sea posible, estas herramientas estarán esterilizadas o convenientemente higienizadas. El área se limpiará o higienizará, según sea el caso, antes de volver a iniciar el proceso, si no se han mantenido durante el trabajo de mantenimiento los niveles exigidos de limpieza y/o asepsia.
- 10.6 Los equipos que deban ser trasladados del área para su mantenimiento o reparación, se esterilizarán y de no ser posible, higienizarán, antes de su reinstalación dentro del área.
- 10.7 No se introducirán en las áreas limpias materiales o herramientas que puedan desprender partículas o gérmenes.
- 10.8 Todo el equipamiento, tales como esterilizadores, sistemas de tratamiento y filtración del aire, filtros de venteo y de gases, sistemas de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua, será objeto de mantenimiento planificado y calificación / validación. Después del mantenimiento o validación / calificación, su retorno al uso será aprobado formalmente.
- 10.9 El diseño y operación de los sistemas de apoyo crítico garantizarán la fabricación consistente de un producto terminado de calidad estéril.
- 10.10 Se prestará especial atención a las características de diseño y construcción de equipos, líneas de servicios ingenieros críticos, conductos y sistemas de calentamiento, ventilación y aire acondicionado, de forma tal que sean compatibles con la utilización de agentes de limpieza, higienización y desinfectantes nebulizados dentro de las áreas limpias.

- 10.11 Las instalaciones de tratamiento, generación, 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. Estas instalaciones no funcionarán por encima de su capacidad prevista. Se considerará la posibilidad de incluir un programa de ensayos en el mantenimiento del sistema de agua. El agua para inyección será producida, almacenada y distribuida de manera que se evite el crecimiento microbiano como, por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a los 70° C o a no más de 4 °C.
- 10.12 El aire comprimido y los gases que entren en el contacto directo con los productos / envases primarios serán químicamente apropiados, de pureza microbiológica y particulada, libres de aceite y serán filtrados a través de un filtro esterilizante en el punto de uso.

## **11. LIMPIEZA E HIGIENIZACIÓN**

- 11.1 La higienización de las áreas limpias es especialmente importante. Las mismas se limpiarán frecuentemente y a fondo, en correspondencia con un programa escrito aprobado, el que describirá el uso de los higienizantes a emplear. Si se utilizan higienizantes, se empleará más de un tipo.
- 11.2 Se monitorearán las áreas con vistas a detectar contaminaciones o la presencia de cepas resistentes, o sea, de microorganismos contra los cuales el procedimiento de limpieza es inefectivo. Se validarán las interacciones entre los diferentes materiales de limpieza. En la validación de la limpieza se asegurará que los agentes residuos de los higienizantes sean detectados y removidos por los procesos de limpieza.
- 11.3 El programa establecido tendrá como estrategia principal la higienización de las áreas limpias clasificadas, el equipamiento, los sistemas críticos y la ropa del personal.
- 11.4 Las entidades adoptarán la estrategia más conveniente de acuerdo con sus necesidades, donde se determine para cada proceso un límite de aceptación de residuos; por ejemplo, productos (tanto principios activos como excipientes), agentes de limpieza e higienización y sustancias de degradación.
- 11.5 Las operaciones de limpieza e higienización se realizarán según procedimientos escritos validados.
- 11.6 Los higienizantes y agentes de limpieza se controlarán para detectar su posible contaminación microbiana; las diluciones se mantendrán en recipientes e identificados, previamente limpiados, y se almacenarán por períodos definidos a menos que sean esterilizadas. Los desinfectantes y agentes de limpieza utilizados en las áreas de grados A y B serán estériles. Si un recipiente está parcialmente vacío, no se rellenará.
- 11.7 El programa de higienización incorporará también un agente esporicida, ya que la mayoría de los desinfectantes comunes son inefectivos contra esporas. Se demostrará la efectividad de los procedimientos de limpieza e higienización.
- 11.8 La fumigación de las áreas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica de lugares inaccesibles.
- 11.9 Se utilizarán materiales y/o utensilios estériles para efectuar la limpieza y/o higienización de las áreas limpias, para evitar una recontaminación en la propia limpieza y/o higienización.
- 11.10 Los agentes de limpieza y antimicrobianos serán evaluados, para su selección y aplicación utilizando métodos adecuados de control.

- 11.11 Se establecerán registros de limpieza para las áreas y equipamiento principal que permitan la trazabilidad del proceso de limpieza.
- 11.12 Se establecerán etiquetas donde se declare, al menos, el estado de limpieza y la vigencia de la misma.
- 11.13 Se asegurará que el personal designado para ejecutar el y/o los procedimientos de limpieza esté calificado, de forma tal que conozca, comprenda y ejecute correctamente los procedimientos y se obtenga consistentemente, el grado de limpieza establecido.
- 11.14 Se establecerán procedimientos escritos de eficacia comprobada (validados) para efectuar el proceso de limpieza de áreas y superficies críticas.
- 11.15 La supervisión sistemática de los resultados del proceso de limpieza se realizará por personal calificado.

## **12. PROCESAMIENTO**

- 12.1 Durante todas las etapas del proceso se tomarán las precauciones necesarias para minimizar la contaminación, incluidas las etapas previas a la esterilización.
- 12.2 En el diseño del procesamiento aséptico (área crítica) se garantizará:
- El tiempo de exposición mínimo de los materiales y productos estériles en condiciones de operación.
  - Se evitará la entrada de aire menos limpio que el grado A.
  - Se optimizarán 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.
  - El diseño del equipamiento y su ubicación permitirá el confort y los movimientos del operador.
- 12.3 En general no se llenarán productos que contengan microorganismos vivos en áreas usadas para el procesamiento de otros productos farmacéuticos. Sin embargo, si el fabricante puede demostrar y validar una efectiva contención y descontaminación de los microorganismos vivos, el uso de instalaciones multiproductos puede ser justificable. Las vacunas de microorganismos muertos o de extractos bacterianos pueden ser dispensadas en las mismas instalaciones que las utilizadas para otros productos farmacéuticos, siempre que el procedimiento de inactivación haya sido apropiadamente validado. Cuando se usen instalaciones multiproductos para la fabricación de productos estériles que contengan microorganismos vivos y otros productos farmacéuticos, el fabricante demostrará mediante estudios de validación la efectividad de los procedimientos para la descontaminación de los microorganismos vivos, en adición a las precauciones tomadas para minimizar la contaminación.
- 12.4 La validación del proceso aséptico incluirá una prueba de simulación del proceso, usando medios de cultivo de propósito general (evaluados como aptos para la promoción de crecimiento). La selección del medio de cultivo utilizado se basará en la forma farmacéutica del producto y en la selectividad, claridad, concentración y la idoneidad para la esterilización del medio de cultivo.
- 12.5 Se garantizará la calificación de los sistemas y procesos de apoyo crítico previo al estudio de simulación del llenado aséptico.

- 12.6 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.
- 12.7 La prueba de simulación del proceso imitará, lo más exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica normal (excepto las actividades que pudieran conducir a cualquier contaminación microbiana).
- 12.8 La prueba de simulación del procesamiento aséptico incorporará las actividades e intervenciones conocidas que tienen lugar durante la fabricación normal, así como las situaciones que representan un “peor caso”. Dicha prueba será representativa de cada turno y cambio de turno para abordar cualquier fallo operacional y relacionado con el tiempo.
- 12.9 La prueba de simulación del proceso aséptico tendrá en cuenta factores tales como:
- complejidad de las operaciones,
  - tamaño de los lotes y duración de los llenados (de forma tal que se pueda evaluar el efecto de fatiga del personal),
  - número de empleados que trabajan en el área limpia,
  - sistema de envase primario y cierre (dimensiones y diámetro de la boca, tipo y compatibilidad con el equipamiento),
  - ensambles, conexiones y desconexiones asépticas en el comienzo y durante el proceso,
  - velocidad y configuraciones de la línea,
  - condiciones extremas de los parámetros críticos ambientales (temperatura, humedad, diferenciales de presión y nivel de partículas),
  - operaciones e intervenciones normales tales como: esterilización de soluciones, almacenamiento del producto hasta el llenado, filtraciones estériles, controles de volúmenes de dispensación, mantenimiento, muestreos, cambios de turno, ajustes del equipamiento, transferencias de productos parcialmente cerrados hacia la(s) liofilizadora(s), proceso de liofilización y sellado de los viales.
- 12.10 Cuando el procesamiento aséptico emplee el llenado y retape manual, el estudio de simulación tendrá en cuenta el tiempo de duración más prolongado utilizado durante el llenado, con vistas a realizar una evaluación real de la fatiga del operador.
- 12.11 Cuando se efectúe la simulación de las operaciones de liofilización, se garantizará que los envases primarios pretapados sean expuestos a las mismas condiciones de peor caso de un proceso normal de liofilización. No se deben congelar los viales, ni someterlos a bajas presiones que provoque su ebullición. Los protocolos de la simulación describirán claramente las condiciones a las que se someten los viales con medios de cultivos en las cámaras de liofilización.
- 12.12 La prueba de simulación del proceso aséptico se realizará, como validación inicial, con tres pruebas de simulación consecutivas satisfactorias. Se repetirá a intervalos definidos (de forma tal que se asegure que el procesamiento aséptico se encuentre bajo control) y después de cualquier modificación significativa del sistema CVAA, equipamiento, proceso, personal y número de turnos.
- 12.13 Todo el personal que participa en el procesamiento aséptico, incluyendo los técnicos y el personal de mantenimiento, participará en la prueba de simulación del proceso con medio de cultivo al menos una vez al año. Normalmente las pruebas de simulación de los llenados asépticos son repetidas dos veces al año (cada 6 meses), por turno y por proceso. Se aceptará la revalidación semestral con el mínimo de una sola corrida de simulación del llenado, siempre y cuando:

- no se hayan introducido modificaciones,
  - no se hayan excedido los límites de acción durante los monitoreos ambientales a las áreas limpias y
  - no hayan transcurrido más de 6 meses desde la última simulación.
- 12.14 El número de envases utilizados para el llenado con medio de cultivo será suficiente para que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases para llenado con medio de cultivo será al menos igual al tamaño del lote del producto. El objetivo será “cero crecimiento” y se tendrá en cuenta lo siguiente:
- Cuando se llenen menos de 5 000 unidades, no debe detectarse ninguna unidad contaminada.
  - Cuando se llenen entre 5 000 y 10 000 unidades:
    - a) Si se detecta una (1) unidad contaminada, se llevará a cabo una investigación, incluyendo la consideración de repetir el llenado con medio de cultivo.
    - b) Si se detectan dos (2) unidades contaminadas, se procederá a la revalidación tras la pertinente investigación.
  - Cuando se llenen más de 10 000 unidades:
    - a) Si se detecta una (1) unidad contaminada, se llevará a cabo una investigación.
    - b) Si se detectan dos (2) unidades contaminadas, se procederá a la revalidación tras la pertinente investigación.
- 12.15 Para cualquiera de los tamaños de lotes, incidentes intermitentes de contaminación microbiológica pueden ser indicativos de un nivel bajo de contaminación que debe ser investigado. La investigación de fallos graves incluirá la evaluación del impacto potencial sobre la garantía de la esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado con medio de cultivo satisfactorio.
- 12.16 Los microorganismos presentes en las unidades contaminadas, así como los detectados en los monitoreos ambientales se identificarán a nivel de género y, preferiblemente, a nivel de especies con vistas a determinar las posibles fuentes de contaminación.
- 12.17 Se tomarán los cuidados necesarios para evitar que las calificaciones / validaciones comprometan o pongan en peligro los procesos.
- 12.18 Las fuentes de agua, el equipo de tratamiento de agua y el agua tratada serán monitoreados periódicamente para detectar su contaminación química y biológica y, en su caso, con endotoxinas para asegurar que el agua cumple con las especificaciones apropiadas para su uso. Se mantendrán registros de los resultados del monitoreo y de cualquier medida adoptada.
- 12.19 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 o excesivamente enérgicos. Siempre que sea posible se excluirá al personal de las zonas grado A. La temperatura y humedad del ambiente no serán incómodamente altas, teniendo en cuenta la naturaleza de la vestimenta utilizada.
- 12.20 Los recipientes y materiales que puedan desprender fibras o propensos a generar partículas se excluirán de las áreas limpias.
- 12.21 La manipulación y conservación de los envases primarios, recipientes de productos a granel y equipos después de efectuarse los procesos de limpieza final y esterilización, se efectuarán

en un ambiente que asegure que los mismos no se vuelvan a contaminar. Se identificará debidamente cada etapa del proceso, así como los recipientes de los productos a granel y el equipamiento.

- 12.22 Los intervalos entre el lavado, secado y la esterilización de envases primarios, recipientes de productos a granel y equipos, así como entre la esterilización y su utilización, serán lo más breve posible y sujeto a un límite de tiempo apropiado a las condiciones de almacenamiento validadas.
- 12.23 El tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de filtro de retención microbiana será lo más breve posible. Se establecerá un tiempo máximo permisible para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento previsto. Este tiempo se establecerá a través de un estudio de validación.
- 12.24 Todo gas utilizado para purgar o recubrir un producto estéril se filtrará a través de un filtro esterilizante en el punto de uso.
- 12.25 La carga biológica será monitoreada antes de la esterilización. Se establecerán límites de trabajo para la biocarga inmediatamente antes de la esterilización, los que estarán en función de la eficacia del método utilizado. El ensayo de carga biológica se realizará en cada lote, tanto para productos elaborados por llenado aséptico, como productos con esterilización terminal. En el caso de productos con esterilización terminal, si se establecen parámetros de esterilización para conseguir una sobreesterilización (*overkill*), la carga biológica podrá controlarse a intervalos regulares previamente establecidos. En los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga biológica se realizará en cada lote y se considerará como un control en proceso. Cuando sea apropiado, se controlará el nivel de endotoxinas. Todas las soluciones, especialmente los parenterales de gran volumen, pasarán a través de un filtro de retención microbiana, de ser posible situado inmediatamente antes del llenado. Cuando se trata de soluciones acuosas en recipientes cerrados herméticamente, se protegerán todos los orificios de salida de presión, como por ejemplo, con filtros hidrofóbicos.
- 12.26 Todos los materiales, envases primarios, cierres (tapones), recipientes de productos a granel, equipos y cualquier otro artículo requerido en el área limpia donde se efectúen 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 otros procedimientos que proporcionen el mismo resultado de no introducir contaminantes.
- 12.27 Se validará la eficacia de cualquier sistema de procesamiento nuevo y la validación se repetirá a intervalos programados, en función del histórico cuando se realice algún cambio importante en el proceso o en el equipo.

### **13. ESTERILIZACIÓN TERMINAL**

#### **13.1 Aspectos generales**

- 13.1.1 Siempre que sea posible los productos destinados a ser estériles se esterilizarán por calor en su envase final. Donde no sea posible llevar a cabo una esterilización terminal por calor debido a la inestabilidad de la formulación o incompatibilidad con envase (necesario para la administración del producto; por ejemplo, frascos plásticos goteros en colirios), se decidirá el uso de un método alternativo de esterilización tras la filtración y/o el procesamiento aséptico.
- 13.1.2 La esterilización puede lograrse mediante el uso de calor húmedo, calor seco, por irradiación con radiaciones ionizantes (cabe señalar que la irradiación ultravioleta no es normalmente un método aceptable de esterilización), por óxido de etileno u otros agentes gaseosos

esterilizantes o por filtración, con posterior llenado aséptico de envases estériles finales. Cada método tiene ventajas y desventajas. Siempre que sea posible y factible la esterilización por calor es el método de elección. En cualquier caso, el proceso de esterilización adoptado estará en correspondencia con la autorización de comercialización (Registro Sanitario) y de fabricación.

- 13.1.3 La contaminación microbiológica de los materiales de partida será mínima y su carga biológica será monitoreada antes de la esterilización. Las especificaciones incluirán los requisitos de la calidad microbiológica, cuando los resultados del monitoreo indiquen esta necesidad.
- 13.1.4 Todos los procesos de esterilización se validarán. Se prestará una atención especial cuando el método empleado no esté en correspondencia con estándares farmacopeicos o cuando se utilice con un producto que no sea una solución acuosa u oleosa simple; por ejemplo, suspensiones coloidales.
- 13.1.5 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 y con indicadores biológicos, cuando sea apropiado.
- 13.1.6 La validez del proceso se verificará a intervalos periódicos, como mínimo una vez al año y siempre que se hayan realizado modificaciones importantes en el equipamiento y/o cambios en la configuración de las cargas en la cámara. Se mantendrán registros de los resultados y los cambios efectuados.
- 13.1.7 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.
- 13.1.8 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 garantizará que no quede aire atrapado entre los materiales que se esterilizarán por calor húmedo.
- 13.1.9 Los indicadores biológicos y químicos serán considerados solamente como un método adicional de monitoreo de la esterilización. Estos se conservarán y utilizarán de acuerdo con las instrucciones del fabricante y su calidad se comprobará mediante controles positivos. En caso de que se utilicen indicadores biológicos, se adoptarán precauciones estrictas para evitar cualquier transferencia de contaminación microbiana a partir de los ellos.
- 13.1.10 Existirá un medio inequívoco para diferenciar los productos que no han sido esterilizados de aquellos que sí lo han sido. Cada cesto, bandeja u otro recipiente de productos o componentes estará claramente etiquetado con el nombre del material, su número de lote y la indicación de si ha sido o no esterilizado. Indicadores químicos como las cintas de autoclaves, pueden utilizarse cuando sea apropiado, para indicar si un lote (o sub-lote) ha pasado o no por un proceso de esterilización, pero estos indicadores no aseguran de forma fiable que el lote sea estéril en realidad.
- 13.1.11 Los indicadores químicos sólo se utilizarán para identificar los materiales que han pasado por el proceso de esterilización.
- 13.1.12 Para todos los procesos de esterilización, se establecerán modelos o patrones de carga validados. Estos modelos de carga estarán definidos en procedimientos aprobados.

13.1.13 Los registros de esterilización estarán disponibles para cada ciclo de esterilización y formarán parte del expediente de cada lote, para su evaluación en el proceso de liberación.

## **13.2 Esterilización por calor**

13.2.1 Cada ciclo de esterilización por calor se registrará por medio del equipamiento adecuado que disponga de la precisión y exactitud necesarias, por ejemplo, en un gráfico de tiempo / temperatura con una escala suficientemente amplia.

13.2.2 La temperatura se registrará mediante una sonda colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, el que habrá sido fijado durante la validación; la temperatura será preferiblemente comprobada con una segunda sonda de temperatura independiente situada en el mismo lugar.

13.2.3 Pueden emplearse indicadores químicos y biológicos pero estos no reemplazarán o sustituirán a las mediciones físicas.

13.2.4 Durante la validación se tendrán 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).

13.2.5 Las autoclaves y los hornos estarán diseñados de forma tal que se asegure que la temperatura de toda la carga sea uniforme y que no comience el registro del período de esterilización hasta que no se alcance la temperatura de partida requerida. Si el diseño del autoclave u horno no cumple con este requisito será necesario establecer el tiempo que se requiere para que la carga alcance la temperatura de partida antes de comenzar el registro del periodo de esterilización.

13.2.6 Después de la fase de temperatura elevada en un ciclo de esterilización por calor, se tomarán precauciones para evitar la contaminación de la carga esterilizada durante el enfriamiento. Cualquier agente refrigerante (líquido o gas) en contacto con el producto, será esterilizado, salvo que pueda demostrarse que los envases no herméticos no serán aprobados para su uso.

## **13.3 Esterilización por calor húmedo**

13.3.1 Tanto la temperatura como la presión se utilizarán para monitorear el proceso de esterilización. La instrumentación de control será independiente de la instrumentación de monitoreo y registro de gráficos.

13.3.2 Cuando se utilicen sistemas automáticos de control y monitoreo para estas aplicaciones, estarán validados para asegurar el cumplimiento de los requisitos críticos del proceso. Las fallas del sistema y del ciclo quedarán registrados por el mismo y serán observados por el operador.

13.3.3 La lectura del indicador de temperatura independiente se comprobará sistemáticamente contra el registro gráfico durante el período de esterilización. En caso de esterilizadores provistos de un drenaje en el fondo de la cámara, será necesario registrar la temperatura en este lugar a lo largo de todo el período de esterilización. Se realizarán frecuentemente pruebas de fugas en la cámara de esterilización, cuando la fase de vacío forma parte del ciclo de esterilización.

13.3.4 Los artículos que se vayan a esterilizar, que no estén en envases cerrados, se envolverán en un material que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor, pero que impida la



recontaminación tras la esterilización. Podrán también utilizarse recipientes de acero inoxidable especialmente diseñados, que permitan la entrada del vapor y la salida del aire. Todas las partes de la carga deberán estar en contacto con el agente esterilizante (agua o vapor saturado) a la temperatura requerida durante el tiempo necesario.

- 13.3.5 Se garantizará que el vapor utilizado en la esterilización tenga la calidad adecuada (química, microbiológica, análisis de endotoxinas del condensado y examen físico del vapor, como la evaluación del contenido de humedad), el sobrecalentamiento y contenido de gases no condensables) y no contenga aditivos a un nivel que pudiera causar la contaminación del producto o del equipo. El vapor usado en la esterilización será analizado periódicamente. El condensado del vapor, declarado como vapor puro, cumplirá la especificación del agua para inyección.

#### **13.4 Esterilización por calor seco**

- 13.4.1 La esterilización por calor seco puede ser adecuado para líquidos no acuosos y productos en polvo; también para los materiales de vidrio y metales.
- 13.4.2 El proceso de esterilización por calor seco incluirá la circulación del aire dentro de la cámara y el mantenimiento de una presión positiva, para impedir la entrada de aire no estéril. Si se suministra aire, éste pasará a través de un filtro retenedor de partículas (por ejemplo, filtro HEPA). Si el proceso de esterilización con calor seco tiene además como objetivo la eliminación de pirógenos, como parte de la validación se realizarán pruebas de desafío empleando endotoxinas.
- 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 logaritmos la concentración de endotoxinas.

#### **13.5 Esterilización por radiación**

- 13.5.1 La esterilización por radiación se utiliza principalmente para materiales y productos sensibles al calor. Muchos productos farmacéuticos y materiales de envase son sensibles a las radiaciones, por lo que este método se empleará cuando se haya confirmado experimentalmente la ausencia de efectos nocivos sobre el producto. La radiación ultravioleta no constituye un método aceptable de esterilización terminal.
- 13.5.2 El tratamiento por irradiación podrá llevarse a cabo por el fabricante de productos farmacéuticos o por un contratista, para lo cual ambos tendrán una autorización apropiada. Si la esterilización por radiación es realizada por un contratista independiente, el fabricante es responsable de asegurar que se cumplan los requisitos del sub-apartado 13.5.1 y que el proceso de la esterilización sea validado. Se especificarán las responsabilidades del operador de la planta de radiación de emplear la dosis correcta.
- 13.5.3 La dosis requerida, incluyendo límites de aceptación justificados, serán establecidos en la autorización para la comercialización del producto.
- 13.5.4 Durante el procedimiento de esterilización, se medirá la dosis de radiación. Con este fin, se utilizarán indicadores dosimétricos independientes de la tasa de radiación, que ofrezcan una medida cuantitativa de la dosis recibida por el propio producto. Los dosímetros se incluirán en

la carga en número suficiente y lo bastante próximos para garantizar que siempre haya un dosímetro en la cámara o el irradiador. Cuando se utilicen dosímetros plásticos, no se excederá el período de validez fijado en su calibración. Las absorbancias de los dosímetros se leerán en un corto período de tiempo después de su exposición a la radiación.

- 13.5.5 Podrán utilizarse discos de color sensibles a la radiación para distinguir entre envases que han sido sometidos a la radiación y los que no; estos discos no son indicadores de una esterilización exitosa. La información obtenida constituirá parte del registro del lote.
- 13.5.6 Podrán utilizarse indicadores biológicos como control adicional.
- 13.5.7 La calibración de cada lote de dosímetro será trazable al estándar nacional y/o internacional. Se establecerá un período de validez debidamente 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 se manipularán de forma que se evite la confusión o mezcla entre los que han sido irradiados y los que no. Cada paquete contará con un indicador sensible a la radiación que muestre o no si sido sometido al tratamiento con radiación.
- 13.5.13 La dosis total de radiación se administrará dentro de un período de tiempo predeterminado.

## **13.6 Esterilización por gases y fumigantes**

- 13.6.1 La esterilización por gases y fumigantes se utilizará solamente cuando ningún otro método sea factible.
- 13.6.2 Varios gases y fumigantes pueden usarse para la esterilización (por ejemplo, óxido de etileno y vapor de peróxido de hidrógeno). El óxido de etileno se utilizará sólo cuando no sea practicable ningún otro método. Durante la validación del proceso se demostrará que el gas no produce ningún efecto nocivo sobre el 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 según el tipo de producto o material. Dichos límites se incorporarán a las especificaciones del producto.
- 13.6.3 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.
- 13.6.4 Es esencial el contacto directo entre el gas y los microorganismos; se tomarán precauciones para evitar la presencia de microorganismos que puedan estar envueltos en materiales tales

como cristales o proteína seca. La naturaleza y cantidad de los materiales de envase pueden afectar al proceso significativamente.

- 13.6.5 Antes de la exposición al gas se establecerá un equilibrio entre los materiales y la humedad y la temperatura requeridas para el proceso. El tiempo necesario para ello se ajustará teniendo en cuenta la necesidad de reducir el tiempo previo a la esterilización.
- 13.6.6 Cada ciclo de esterilización será controlado mediante indicadores biológicos apropiados, utilizando el número adecuado de unidades de indicadores distribuidas por toda la carga. La información obtenida se incluirá en la documentación del lote.
- 13.6.7 Los indicadores biológicos serán almacenados y usados de acuerdo con las instrucciones del fabricante y su desempeño se controlará mediante controles positivos.
- 13.6.8 En cada ciclo de esterilización se llevarán registros del tiempo empleado en completar el ciclo, de la presión, temperatura y humedad dentro de la cámara durante el proceso y de la concentración del gas, así como de la cantidad total de gas utilizada. La presión y la temperatura se registrarán a lo largo de todo el ciclo en una gráfica. Los registros serán parte del registro del lote.
- 13.6.1 Después de la esterilización, la carga se almacenará de forma controlada en condiciones de ventilación que permitan que las concentraciones de gas residual y los productos de reacción se reduzcan hasta el nivel definido. Este proceso será validado.

#### **14. PROCESAMIENTO ASÉPTICO Y ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN**

- 14.1 El objetivo del procesamiento aséptico es mantener la esterilidad de un producto conformado por componentes que han sido esterilizados por al menos uno de los métodos anteriores.
- 14.2 Las condiciones de operación prevendrán la contaminación microbiana.
- 14.3 Con el fin de asegurar la esterilidad de los envases primarios y el producto durante el procesamiento aséptico, se prestará una atención especial a:
  - el ambiente de trabajo,
  - el personal,
  - las superficies críticas,
  - los procesos de esterilización del sistema envase / cierre y los procedimientos de transferencia,
  - el período máximo de almacenamiento del producto antes del llenado y
  - la esterilización, el ensamblaje y la integridad del filtro
- 14.4 Ciertas soluciones y líquidos que no pueden esterilizarse en su envase final podrán filtrarse a través de un filtro estéril de 0,22 micras (o menos) de poro nominal, o con propiedades al menos equivalentes de retención de microorganismos, pasando el producto a un recipiente previamente esterilizado. Estos filtros pueden eliminar bacterias y hongos, pero no todos los virus o micoplasmas. Se considerará la posibilidad de complementar el proceso de filtración con alguna forma de tratamiento por calor. La filtración por sí sola no se considera suficiente cuando es posible realizar la esterilización en el envase final. De los métodos actualmente disponibles, la esterilización por vapor es preferible.
- 14.5 Debido a los riesgos potenciales adicionales del método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, es aconsejable emplear un filtro de doble capa de filtración o efectuar 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.

- 14.6 Las características de liberación de fibras de los filtros serán mínimas (virtualmente cero). Los filtros que contengan asbesto, fibra de vidrio o vidrio poroso no serán utilizados bajo ninguna circunstancia.
- 14.7 Se verificará la integridad del filtro esterilizante antes de su uso y se confirmará inmediatamente después de su utilización por un método apropiado, como la prueba de punto de burbuja, flujo de difusión o mantenimiento de la presión. 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 cualquier diferencia significativa de estos parámetros durante la fabricación de rutina (normal) se registrarán e investigarán. Los resultados de estos controles quedarán registrados en la documentación del lote. La integridad de los filtros críticos de gases y de venteo se verificará después de su uso. La integridad de otros filtros será confirmada a intervalos apropiados. Se incrementará el monitoreo de la integridad de los filtros en los procesos que involucran condiciones severas de trabajo, por ejemplo, la circulación de aire a altas temperaturas.
- 14.8 Una vez instalados, se comprobará la integridad de los filtros de venteo utilizados en los equipos implicados directamente en el llenado aséptico (como tanques colectores, de incremento y líneas de transferencia). Se comprobará la integridad de los filtros de venteo antes de su instalación. Donde no sea posible la comprobación de la integridad, los filtros de venteo se sustituirán frecuentemente, siguiendo las indicaciones del fabricante de estos.
- 14.9 Se comprobará la integridad de los filtros de venteo utilizados en equipos fijos (como los tanques de almacenamiento del agua para inyección, equipos de esterilización, filtros de gases comprimidos) antes de su instalación y luego periódicamente.
- 14.10 No se utilizará el mismo filtro durante más de un día de trabajo, salvo que dicho uso haya sido validado.
- 14.11 El método seleccionado para realizar el ensayo de integridad y los criterios de aceptación serán validados y correlacionarán con la retención de microorganismos.
- 14.12 Se dispondrá de la documentación certificada (validación), realizada por el fabricante del filtro, de la capacidad de retención microbiológica del filtro esterilizante empleado.
- 14.13 El proceso de filtración esterilizante será validado para demostrar que:
  - la esterilización del producto es efectiva en las condiciones del proceso real (por ejemplo, temperatura, presión, volumen del lote a filtrar, tiempo de filtración, viscosidad, pH);
  - el filtro no causa cambios perjudiciales en la composición del producto (absorción o liberación sustancias);
  - el producto no cambia la eficacia del filtro.

Para la validación de la filtración esterilizante se realizarán las siguientes pruebas:

- desafío microbiológico (incluyendo la viabilidad en la presencia del producto a filtrar),
- compatibilidad entre el filtro y el producto,
- adsorción de los componentes de productos,
- sustancias extractables.

- 14.14 Siempre que sea posible, se utilizarán tres lotes de filtros. Los ensayos se realizarán con el propio producto o, cuando esté justificado (por ejemplo, microorganismos no viables en presencia del producto), con un fluido sustituto adecuado. La validación podrá ejecutarse a escala reducida, siempre que se consideren los parámetros operacionales utilizados en la escala real de la producción. Dichas pruebas no deben ser realizadas en la línea de producción.
- 14.15 El microorganismo *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146), cuándo es apropiadamente cultivado, cosechado y usado, es comúnmente el microorganismo de reto para los filtros esterilizantes, debido a su tamaño (0.3  $\mu\text{m}$  de diámetro promedio). Por lo general es usada una concentración de desafío de por lo menos  $10^7$  microorganismos por  $\text{cm}^2$  de área efectiva de filtración. El método preferido es la inoculación directa del microorganismo en la formulación, porque proporciona una valoración del efecto del producto en la matriz del filtro y sobre el microorganismo de reto (exceptuando los productos con actividad bactericida inherente contra el microorganismo o las formulaciones oleosas). Las condiciones de reto simularán las condiciones de producción que representan el “peor caso”.
- 14.16 Los ensayos para el reto microbiológico realizados al filtro por el fabricante del mismo y por el usuario no son intercambiables, o sea, serán independientemente validados.

## **15. ACABADO DE PRODUCTOS ESTÉRILES**

- 15.1 Los envases se cerrarán mediante métodos validados. Los envases cerrados por fusión, por ejemplo, las ampulas de vidrio o plásticas, se someterán a una prueba de integridad del 100 %. Se comprobará la integridad en muestras de otros envases empleando procedimientos adecuados.
- 15.2 Los viales liofilizados parcialmente cerrados se mantendrán en todo momento bajo condiciones de grado A hasta que el tapón sea completamente insertado.
- 15.3 El sistema de cerrado para viales llenados asépticamente no está totalmente terminado hasta que la cápsula de aluminio ha sido sellada en el tapón del vial. Por tanto, el sellado de la cápsula se realizará lo más pronto posible tras la inserción del tapón.
- 15.4 Dado que el equipamiento utilizado para sellar las cápsulas de aluminio puede generar grandes cantidades de partículas no viables, éste se colocará en una estación separada dotada de una adecuada extracción de aire.
- 15.5 El capsulado (retapado) de los viales puede llevarse a cabo como un proceso aséptico utilizando cápsulas esterilizadas, o como un proceso limpio fuera de la zona aséptica. Cuando se adopte este último procedimiento, los viales se protegerán por condiciones de grado A hasta que abandonen la zona aséptica, y después, los viales tapados se protegerán con un suministro de aire de grado A hasta que la cápsula haya sido sellada.
- 15.6 Los viales sin tapones o mal taponados se rechazarán antes del capsulado (retapado). Cuando en la estación de capsulado sea necesaria la intervención humana, se utilizará tecnología adecuada para prevenir el contacto directo con los viales y así minimizar la contaminación microbiana.
- 15.7 Para asegurar las condiciones requeridas y minimizar las intervenciones humanas directas en el proceso de capsulado, pueden ser beneficiosas las barreras de acceso restringido y los aisladores.
- 15.8 En los envases cerrados al vacío se comprobará el mantenimiento de este vacío tras un período predeterminado.

15.9 Los envases llenos de los productos parenterales se inspeccionarán individualmente para detectar la contaminación por materia extraña u otros defectos. Si la inspección es realizada visualmente, ésta se efectuará bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación y fondo. El personal que realice la inspección se someterá a controles regulares de agudeza visual, utilizando lentes correctores (gafas o lentes de contacto, por ejemplo) cuando sea necesario. Durante la inspección visual se someterán a descansos frecuentes, debidamente fundamentados. Cuando se utilicen otros métodos de inspección, estos se comprobarán y el equipamiento empleado será comprobado a intervalos regulares. Los resultados quedarán registrados. Todos los métodos de inspección empleados serán validados.

## **16. CONTROL DE LA CALIDAD**

16.1 La prueba de esterilidad a la que se somete el producto terminado se considerará sólo como la última de una serie de medidas de control mediante las cuales se asegura la esterilidad.

16.2 Las instalaciones para la realización del ensayo de esterilidad cumplirán con los límites microbiológicos definidos para una producción aséptica, o sea, zona grado A en un ambiente grado B o un aislador grado A localizado en un área grado D.

16.3 Las muestras que se tomen para el ensayo de esterilidad serán representativas de todo el lote; en particular incluirá muestras tomadas de las partes del lote que se consideren con mayor riesgo de contaminación, como por ejemplo:

a) en el caso de productos que hayan sido llenados asépticamente, el muestreo se realizará a lo largo de todo el proceso, garantizando que se incluyan muestras tomadas al inicio y al final del lote y después de cualquier intervención significativa del trabajo.

b) en el caso de productos que hayan sido esterilizados en su envase final, se obtendrán muestras procedentes de la parte potencialmente más fría de la carga. Cada carga del esterilizador será tratada como un lote independiente a los efectos del ensayo de esterilidad.

16.4 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 simulación de llenado con medio de cultivo en el caso de los productos fabricados asépticamente. Los registros de producción de lotes y, en el caso de procesamiento aséptico, los registros del monitoreo ambiental serán examinados junto con los resultados del ensayo de esterilidad. El procedimiento del ensayo de esterilidad estará validado para cada producto. Se utilizarán los métodos farmacopeicos para la validación y evaluación del desempeño del ensayo de esterilidad. En aquellos casos donde la liberación paramétrica haya sido aprobada en lugar del ensayo de esterilidad, se prestará una especial atención a la validación y monitoreo de todo el proceso de fabricación.

16.5 Para productos parenterales, el agua para inyección, los productos intermedios y terminados serán monitoreados para endotoxinas usando un método establecido por Farmacopea, que haya sido validado para cada tipo de producto. Para parenterales de gran volumen, el monitoreo del agua y los productos intermedios se realizará siempre, además de cualquier ensayo establecido por la monografía oficial aprobada para el producto terminado. Cuando una muestra no pase el ensayo, se investigará la causa de tal fallo y se tomarán acciones correctivas necesarias. Se podrán utilizar métodos alternativos a los recogidos en las Farmacopeas, siempre que estos estén debidamente validados, justificados y autorizados.

16.6 En reemplazo a los métodos microbiológicos tradicionales podría considerarse el uso de métodos microbiológicos rápidos (con vistas a obtener de forma más temprana los resultados

sobre la calidad de, por ejemplo, el agua, el medio ambiente o la carga biológica), siempre y cuando dichos métodos hayan sido debidamente validados y se desarrolle una evaluación comparativa del método rápido propuesto contra el farmacopeico.

- 16.7 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 ésta pueda ser invalidada.
- 16.8 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.
- 16.9 Los indicadores biológicos utilizados para el monitoreo rutinario del proceso de esterilización y en los estudios de validación / revalidación serán ensayados para verificar la exactitud del recuento de la población declarada por el suministrador.

## **17. VALIDACIÓN**

- 17.1 Todos los sistemas de apoyo crítico serán validados:
- Sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado de las áreas limpias
  - Agua purificada
  - Agua para inyección
  - Vapor puro
  - Aire comprimido
  - Gases en contacto con el producto
  - Vacío central
- 17.2 La calificación y recalificación periódica del sistema CVAA incluirá la evaluación de los parámetros típicos como por ejemplo:
- Temperatura y humedad relativa
  - Conteo de partículas totales (de acuerdo con la ISO 14644-1, Anexo B)
  - Velocidad del flujo de aire y uniformidad (de acuerdo con la ISO 14644-3, Anexo B4)
  - Diferenciales de presión (de acuerdo con la ISO 14644-3, Anexo B5)
  - Integridad de los filtros HEPA (de acuerdo con la ISO 14644-3, Anexo B6)
  - Visualización de los flujos de aire (de acuerdo con la ISO 14644-3, Anexo B7)
  - Volumen del flujo de aire (de acuerdo con la ISO 14644-3, Anexo B13)
  - Período de limpieza o recuperación (de acuerdo con la ISO 14644-3, Anexo B13)
  - Sistemas de alarma, donde sea aplicable
  - Conteos microbiológicos del aire y de superficies, donde sea aplicable
- 17.3 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.
- 17.4 Todos los equipos importantes que desempeñan procesos de apoyo críticos serán calificados.
- 17.5 Las validaciones de los procesos de esterilización se efectuarán sobre todos los procedimientos que tengan un efecto en la esterilidad del producto.

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

## **18. BIBLIOGRAFÍA**

- 18.1 Anexo 04 “Buenas Prácticas para la fabricación de productos estériles” de la Regulación No. 16-2006 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos”. CECMED. 2003.
- 18.2 WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 2011, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 961)
- 18.3 Manufacture of sterile medicinal products. In: The rules governing medicinal products in the European Union Vol. 4. EU guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use. Annex 1, Brussels, 2008.
- 18.4 Manufacture of sterile medicinal products. In: PE 009-9 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, Annex 1, 2009.
- 18.5 Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines - 2009 Edition. Health Canada / Health Products and Food Branch Inspectorate. GUI-0001, Canada, 2009.
- 18.6 FDA Guidance for Industry. Sterile drug products produced by aseptic processing — cGMP. US Food and Drug Administration, 2004.
- 18.7 Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 937)
- 18.8 PI 007-5 Recommendation on the Validation of Aseptic Processes. Pharmaceutical Inspection Convention / Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, 2009.
- 18.9 ISO 14644-1. Clean rooms and associated controlled environments. Part 1: Classification of airborne particles. Geneva, International Organization for Standardization.
- 18.10 ISO 14644-2. Clean rooms and associated controlled environments. Part 2: Monitoring for continued compliance with ISO 14644-1. Geneva, International Organization for Standardization.
- 18.11 ISO 14644-3. Clean rooms and associated controlled environments. Part 3: Test methods. Geneva, International Organization for Standardization.
- 18.12 ISO 14644-4. Clean rooms and associated controlled environments. Part 4: Design, construction and start-up. Geneva, International Organization for Standardization.
- 18.13 ISO 14644-5 Clean rooms and associated controlled environments. Part 5: Cleanroom operations. Geneva, International Organization for Standardization. ISO 14644-5 Clean rooms and associated controlled environments. Part 5: Cleanroom operations. Geneva, International Organization for Standardization.
- 18.14 Good manufacturing practices for pharmaceutical products: water for pharmaceutical use. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth



report. Geneva, World Health Organization, 2005, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 929)

- 18.15 Resolução - RDC nº 17, Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Abril de 2010.
- 18.16 Perguntas e Respostas sobre a Resolução-RDC nº17/2010 Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Outubro de 2010.