

CUADERNOS VET

Nº 1298

10-11-2025-AÑO XXXIX

CUADERNOS VETERINARIOS DE LEGISLACIÓN

1. CONVOCATORIAS.....606

- AYUDAS
- OFERTAS
- OTROS

2. LEGISLACIÓN.....608

- B.O.E.
- COMUNIDADES AUTÓNOMAS
- UNIÓN EUROPEA

CONVOCATORIAS

pág.

I. AYUDAS Y BECAS

* Asturias

Recogida de la leche..... 606

* Baleares

Gastos generales de mataderos.....606

* Canarias

U. de Las Palmas: formación de personal investigador.....606

II. OFERTAS Y PERSONAL

* Estado

U. de León: concurso.....607

Mancomunidad Henares Jarama: convocatoria..... 607

* Galicia

U. de Santiago: concurso.....607

LEGISLACIÓN

pág.

I. BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO

Raza bovina Mantequera Leonesa: Convenio..... 608

II. COMUNIDADES AUTÓNOMAS

MADRID

Influenza aviar..... 610

Dermatosis nodular contagiosa..... 610

CASTILLA Y LEÓN

Dermatosis nodular contagiosa..... 611

LA RIOJA

Dermatosis nodular contagiosa..... 611

VALENCIA

Influenza aviar..... 612

III. UNIÓN EUROPEA

Inspecciones post mortem.....613

Fabricación de medicamentos veterinarios (II).....614

Edita: CÉSAR MORA OLMEDO

“EDICIONES GARAÑÓN”

Av. Palomeras, 74. 28018-MADRID

Telf.: 91 380 23 92

E-mail: cuadernosvet@yahoo.es

web.: cuadernosvet.wix.com/cuadernosvet

Depósito Legal: M-6873-1987. ISSN 1577-4066.

I. CONVOCATORIAS

I. AYUDAS Y BECAS

ASTURIAS

RECOGIDA DE LA LECHE

(B.O.P.A. de 5 de noviembre de 2025)

EXTRACTO DE LA RESOLUCIÓN de 28 de octubre de 2025, de la Consejería de Medio Rural y Política Agraria, por la que se aprueba la convocatoria de ayudas "de mínimos" destinadas a compensar las dificultades de recogida de la leche en explotaciones de vacuno, ovino y caprino ubicadas en zonas de montaña del Principado de Asturias.

De conformidad con lo previsto en los artículos 17.3.b y 20.8.a de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, se publica el extracto de la convocatoria cuyo texto completo puede consultarse en la Base de Datos Nacional de Subvenciones (<https://www.info-subvenciones.es/bdnstrans/GE/es/convocatoria/865208>).

Plazo de presentación de solicitudes: 20 días naturales, contados a partir del día siguiente al de publicación en el Boletín Oficial del Principado de Asturias del presente extracto.

BALEARES

GASTOS GENERALES DE MATADEROS

(B.O.I.B. de 4 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN del presidente del Fondo de Garantía Agraria y Pesquera de las Illes Balears (FOGAIBA) por la que se convocan, en el año 2025, ayudas de minimis para los gastos generales de los mataderos por la prestación del servicio de interés económico general

Se aprueba, para el año 2025, la convocatoria de ayudas de minimis para los gastos generales de los mataderos por la prestación de servicio de interés económico general, de acuerdo con lo establecido en el apartado 3 de la disposición final segunda del Decreto ley 1/2018, de 19 de enero, de medidas urgentes para la mejora y/o la ampliación de la red de equipamientos públicos de usos educativos, sanitarios o sociales de la Comunidad Autónoma de las Illes Balears, y la Orden de la consejera de Agricultura y Pesca de 10 de marzo de 2005, por la que se establecen las bases reguladoras de las subvenciones en los sectores agrario y pesquero (BOIB núm. 43, de 17 de marzo de 2005).

El plazo de presentación de solicitudes empieza el día siguiente al de la publicación de esta Resolución en el BOIB y finaliza el 30 de enero del 2026.

Las personas interesadas que cumplan los requisitos previstos en esta convocatoria deben presentar la solicitud de forma electrónica mediante el trámite telemático que estará disponible en el procedimiento publicado en la Sede Electrónica de esta Administración. De conformidad con lo dispuesto en el artículo 66.6 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del procedimiento administrativo común de las Administraciones públicas, deberá presentarse la solicitud mediante el modelo específico asignado a este procedimiento y firmarse electrónicamente.

CANARIAS

U. DE LAS PALMAS: FORMACIÓN DE PERSONAL INVESTIGADOR

(B.O.C. de 4 de noviembre de 2025)

EXTRACTO de la Resolución de 23 de octubre de 2025, por la que se convocan las ayudas para la formación de personal investigador predoctoral en formación, matriculados en Programas de Doctorado de esta Universidad, año 2025.

De conformidad con lo previsto en los artículos 17.3.b) y 20.8.a) de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, se publica el extracto de la convocatoria cuyo texto completo puede consultarse en la Base de Datos Nacional de Subvenciones (<https://www.infosubvenciones.es/bdnstrans/GE/es/convocatoria/864214>).

Estas ayudas están destinadas a la obtención del título de Doctor/a por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC) y a la adquisición de competencias y habilidades en investigación científica de calidad dentro de un programa de doctorado de la ULPGC (en adelante, ayudas PIF).

Las solicitudes se presentarán a través del registro electrónico general de la sede electrónica de la ULPGC (<https://administracion.ulpgc.es/info.0>) debiéndose adjuntar la documentación requerida en la convocatoria. La documentación se aportará en formato pdf.

El plazo de presentación de solicitudes se iniciará con la publicación de esta convocatoria en el Boletín Oficial de Canarias y finalizará en un plazo de 10 días naturales, contados a partir del día siguiente de la publicación. Esta convocatoria, además, se publicará en la web del Vicerrectorado de Investigación (<https://www.ulpgc.es/vinvestigacion/convocatorias-idi-rrhh-predoxloral>). En todo caso, será la publicación del extracto de la convocatoria en el Boletín Oficial de Canarias la que determine el inicio del plazo de presentación de solicitudes.

II. OFERTAS Y PERSONAL

ESTADO

MANCOMUNIDAD HENARES JARAMA: CONVOCATORIA

(B.O.E. de 8 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 30 de octubre de 2025, de la Mancomunidad Henares Jarama (Madrid), referente a la convocatoria para proveer varias plazas.

En el "Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid" número 290, de 5 de diciembre de 2024, se han publicado las bases que han de regir la convocatoria para proveer:

Una plaza de Gerente-Veterinario/a de la plantilla de personal laboral fijo, por el sistema de concurso, en turno libre/estabilización.

El plazo de presentación de solicitudes será de veinte días hábiles a contar desde el siguiente al de la publicación de esta resolución en el "Boletín Oficial del Estado".

EXTREMADURA

U. DE LEÓN: CONCURSO

(B.O.E. de 3 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 27 de octubre de 2025, de la Universidad de León, por la que se convoca concurso de acceso a plazas de cuerpos docentes universitarios.

Las solicitudes se dirigirán a la Rectora de la Universidad de León en el plazo de quince días naturales, contado a partir del siguiente a la publicación de la convocatoria en el "Boletín Oficial del Estado", y deberán ser presentadas en el Registro General Central de la Universidad de León (avda. de la Facultad, n.º 25, 24004 León), en el Registro Desconcentrado del Registro General (campus de Vegazana) o en la Unidad de Registro ubicada en el campus de Ponferrada. En todo caso, las solicitudes de participación podrán presentarse en la forma establecida en el artículo 16.4 de la LPACAP. Las solicitudes que se presenten a través de las oficinas de Correos deberán ir en sobre abierto para que el empleado de Correos pueda estampar en ellas el sello de fecha antes de su certificación. Las solicitudes suscritas en el extranjero podrán cursarse a través de las representaciones diplomáticas o consulares españolas correspondientes, quienes las remitirán seguidamente al Registro General de la Universidad de León.

Número de plazas convocadas: Una. Campus: León. Categoría/Cuerpo/Escala: Catedrático de Universidad. Especialidad/área de conocimiento: "Fisiología". Departamento: Ciencias Biomédicas. Perfil docente: Docencia en las asignaturas propias del Área de Fisiología en los Grados de Biología y Veterinaria. Perfil investigador: Modelos animales y celulares con aplicación en Biomedicina y Veterinaria.

Número de plazas convocadas: Una. Código: DF001155. Campus: León. Categoría/Cuerpo/Escala: Catedrático de Universidad. Especialidad/área de conocimiento: "Fisiología". Departamento: Ciencias Biomédicas. Perfil docente: Docencia en las asignaturas propias del área de Fisiología en los Grados de Biotecnología, Biología y Veterinaria. Perfil investigador: Investigación en fisiopatología hepática mediante modelos in vitro e in vivo con aplicación en biomedicina.

GALICIA

U. DE SANTIAGO: CONCURSO

(D.O.G. de 6 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 24 de octubre de 2025 por la que se convocan concursos públicos para la provisión de plazas de profesorado ayudante doctor.

Las personas que deseen participar en esta convocatoria deberán formalizar su solicitud, acompañada de la documentación correspondiente, únicamente por medios electrónicos, a través de la aplicación de pruebas selectivas del PDI (en adelante, aplicación de concursos), a la que se puede acceder a través del siguiente enlace en la sede electrónica de la USC (<https://sede.usc.es/sede/publica/catalogo/procedemento/114/ver.htm>), para lo cual deberán emplear los medios de identificación y firma admitidos por la sede electrónica de la USC (<https://sede.usc.es/sede/publica/informacion/aspectosTecnicos.htm>).

Las solicitudes deberán presentarse en el plazo de diez días hábiles, contados a partir del siguiente al de la publicación de esta convocatoria en el Diario Oficial de Galicia (DOG).

Nº de concurso: 48FS/25-26.

Nº de plazas: 1(FS0162).

Área de conocimiento: Sanidad Animal.

Departamento: Patología Animal.

Perfil: materias del área.

Centro: Facultad de Veterinaria.

Localidad: Lugo.

Nº de concurso: 49FS/25-26.

Nº de plazas: 1(FS0163).

Área de conocimiento: Medicina y Cirugía Animal.

Departamento: Patología Animal.

Perfil: materias del área.

Centro: Facultad de Veterinaria.

Localidad: Lugo.

2. LEGISLACIÓN

I. BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO



RAZA BOVINA MANTEQUERA LEONESA: CONVENIO

(B.O.E. 7 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 30 de octubre de 2025, de la Dirección General de Producciones y Mercados Agrarios, por la que se publica el Convenio con la Asociación para la Recuperación de la raza bovina Mantequera Leonesa, para el depósito y custodia de material genético de animales de razas puras, consignado en el Banco Nacional de Germoplasma Animal.

Primera. Objeto. El objeto del presente convenio es establecer el marco de colaboración entre las partes para proceder a la ejecución del depósito, custodia y devolución, en su caso, de material genético de la raza pura Mantequera Leonesa a depositar en el BGA.

Segunda. Obligaciones de las partes. 1. Para el debido cumplimiento del objeto del presente convenio, el MAPA se compromete a:

a) Coordinar y supervisar tanto la custodia como la devolución del material genético de la raza pura Mantequera Leonesa que deposite la Asociación, en el BGA.

b) Reconocer la propiedad del material de esta raza depositado en el BGA a la Asociación, que deposita el material.

No obstante, en caso de disolución de la asociación el material depositado pasará a ser titularidad del Estado Español, el cual sólo podrá emplear dicho material en los supuestos contemplados en el punto 1.c de esta cláusula Segunda.

c) Liberar el material depositado, previo informe de la Comisión Nacional de Zootecnia (en adelante, CNZ), para el uso por parte de la Asociación, o por la entidad o persona física que esta autorice, en las siguientes circunstancias:

1. Reconstitución de una raza extinta.

2. Apoyo a la conservación de una raza en peligro de extinción, mediante el incremento de la diversidad genética, gracias a la introducción de alelos desaparecidos en la población silvestre.

3. Destrucción en el banco de germoplasma de origen del duplicado del material depositado en el BGA.

d) Citar como colaboradora a la Asociación, en lo que se refiere al contenido de este convenio, en la publicidad o difusión que pueda realizarse de los resultados de dichas actividades.

2. Para el debido cumplimiento del objeto del presente convenio, la Asociación se compromete a:

a) Facilitar el personal técnico especializado para colaborar en las tareas de elección de las muestras, comunicando al BGA los datos del mismo con la suficiente antelación, hacerse cargo de las muestras seleccionadas y transportarlas a su destino en las condiciones previstas en la normativa aplicable al efecto.

b) Cumplir en todo momento con las normas recogidas en el Procedimiento Normalizado de Trabajo elaborado por el BGA.

c) Garantizar que mientras el personal designado por la misma se encuentre dentro de las instalaciones del BGA, cumplirá las instrucciones que se le comuniquen por la Dirección del citado Banco.

d) Presentar los informes necesarios que justifiquen la utilización del material depositado en el BGA y el correcto manejo tras su retirada a la CNZ, con el objeto de que este informe sobre su utilización.

e) En los supuestos 1 y 2 del apartado c) del párrafo 1 de la presente cláusula, el responsable de la retirada del material genético del BGA tendrá la obligación de reponer el mismo número de muestras y con la misma representatividad genética que las empleadas para las dos finalidades consideradas.

f) Citar como colaborador al BGA sito en Colmenar Viejo (Madrid), y al MAPA, en lo que se refiere al contenido de este convenio, en la publicidad o difusión que pueda realizarse de los resultados de dichas actividades.

g) Como asociación de criadores reconocida de forma oficial por la autoridad competente, cumplir todos los requisitos y aspectos derivados del Real Decreto 45/2019, de 8 de febrero.

Tercera. Financiación. Las actuaciones objeto del presente convenio no suponen contraprestación económica alguna a favor de la asociación por parte del MAPA ni compromiso de gasto para este Departamento.

Los costes de funcionamiento del BGA se sufragan a través de un convenio vigente publicado en el BOE el 30 de noviembre de 2023, por el que se articula la encomienda de gestión del MAPA al Instituto Madrileño de Investigación y Desarrollo Rural, Agrario y Alimentario, a través del CENSYRA de Colmenar Viejo para la realización de los trabajos relacionados con la gestión del BGA, o el que en un futuro sustituya a éste.

En ningún caso la firma del presente convenio conllevará un compromiso de gasto para la Asociación.

Cuarta. Régimen de personal. El régimen de personal aplicable a cada parte no se verá alterado por la realización de las actividades objeto de este convenio, ni porque el personal designado por la Asociación realice alguna actividad en las dependencias del BGA. Así, el personal de la asociación continuará siendo tal, sin que exista relación laboral alguna o subordinación a la Administración General del Estado.

Quinta. Comisión de seguimiento. Para el seguimiento de las actuaciones previstas en el presente convenio, se crea la Comisión de Seguimiento, con la siguiente composición y funciones:

1. Composición:

a) Por parte del MAPA: El/La Subdirector/a General de Medios de Producción Ganadera que actuará como Presidente/a de la Comisión o persona a quien designe al efecto como sustituto, y otro/a funcionario/a de dicha Subdirección designado por el Subdirector/a que actuará como Secretario/a de la Comisión.

b) Por parte de BGA: El responsable técnico del BGA.

c) Por parte de los propietarios de las dosis, el/la Presidente/a de la Asociación, o persona a quien designe al efecto como sustituto.

2. Funciones:

a) Llevar a cabo el seguimiento de la ejecución y cumplimiento del convenio.

b) Proponer la suscripción de adendas para incluir actuaciones complementarias que se juzguen de interés.

c) Resolver los problemas de interpretación y cumplimiento que puedan plantearse respecto del presente convenio.

3. Régimen de constitución y de adopción de acuerdos:

La Comisión de seguimiento se constituirá en el momento en el que surja algún asunto a tratar en relación con el depósito y custodia del material almacenado y de forma extraordinaria, siempre que lo solicite alguno de sus miembros. Para la adopción de acuerdos será precisa la unanimidad de ambas partes.

Sexta. Protección de datos de carácter personal. Las partes cumplirán, en los términos que sean de aplicación, lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de protección de datos, RGPD europeo), y en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, así como en las disposiciones de desarrollo que se dicten.

Las garantías que se establecen, en orden a los datos personales, tendrán validez durante la vigencia del presente convenio y de sus prórrogas.

Séptima. Modificación y extinción del convenio. El presente convenio podrá ser modificado, por mutuo acuerdo de las partes, mediante la formalización de la oportuna adenda de modificación, previa sustanciación de los trámites previstos normativamente, que deberá ser suscrita con anterioridad a la expiración del plazo de duración del mismo.

Serán causas de extinción del presente convenio las previstas en el artículo 51 de la Ley 40/2015, de 1 de octubre. En todos los casos, finalizado el convenio, el material genético de la raza pura Mantequera Leonesa depositado por la Asociación en el BGA, permanecerá en el mismo, salvo que esta solicite su devolución.

En caso de incumplimiento del convenio se estará a lo dispuesto en el artículo 51.2.c de la Ley 40/2015, de 1 de octubre, no estableciéndose indemnización por perjuicios derivados de la resolución del convenio debido a incumplimientos de las partes.

Octava. Vigencia del convenio. El presente convenio surtirá efectos una vez inscrito, en el plazo de cinco días hábiles desde su formalización, en el Registro Electrónico estatal de Órganos e Instrumentos de Cooperación del sector público estatal. Asimismo, será publicado, en el plazo de diez días hábiles desde su formalización, en el «Boletín Oficial del Estado».

El presente convenio tendrá una duración de quince años de acuerdo con lo previsto reglamentariamente en el artículo 16.5 del Real Decreto 45/2019, de 8 de febrero y podrá ser prorrogado hasta un período de 4 años adicionales por acuerdo expreso de las partes, mediante la oportuna adenda de prórroga, previa sustanciación de los trámites previstos normativamente.

Novena. Resolución de conflictos. Las cuestiones litigiosas a las que pueda dar lugar la interpretación y el cumplimiento del presente convenio, que no hayan podido ser resueltas por las partes, serán de conocimiento y competencia de la jurisdicción contencioso-administrativa, de conformidad con lo dispuesto en la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de dicha jurisdicción.

II. COMUNIDADES AUTÓNOMAS



MADRID

INFLUENZA AVIAR

(B.O.C.M. de 3 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 30 de octubre de 2025, de la Dirección General de Agricultura, Ganadería y Alimentación, por la que se establecen medidas sanitarias para prevenir la difusión de la influenza aviar en la Comunidad de Madrid.

1. Adoptar las medidas sanitarias de salvaguarda siguientes en los municipios del anexo I de esta Resolución, en base al artículo 8 de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, que faculta a los órganos competentes de las comunidades autónomas para la adopción de medidas sanitarias de salvaguarda para prevenir la introducción de enfermedades de los animales de declaración obligatoria, en especial de aquellas de alta difusión, por lo que:

- Queda prohibida la utilización de pájaros de los órdenes Anseriformes y Charadriiformes como reclamo de caza.
- Queda prohibida la cría de patos y gansos con otras especies de aves de corral.
- Queda prohibida la cría de aves de corral al aire libre. No obstante, cuando esto no sea posible, la Dirección general de Agricultura, Ganadería y Alimentación podrá autorizar, previa solicitud, el mantenimiento de aves de corral al aire libre mediante la colocación de telas pajareras o cualquier otro dispositivo que impida la entrada de aves silvestres, y siempre que se alimenten y abreen las aves en el interior de las instalaciones o en un refugio que impida la llegada de aves silvestres y evite su contacto con los alimentos o el agua destinados a las aves de corral.
- Queda prohibido el suministro de agua a las aves de corral procedente de depósitos de agua donde puedan acceder aves silvestres, salvo en el caso de agua tratada de modo que garantice la inactivación del virus de la influenza aviar.
- Los depósitos de agua situados en el exterior exigido por motivos de bienestar animal para determinadas aves de corral, quedarán suficientemente protegidos contra las aves acuáticas silvestres.
- Se extremarán las medidas de bioseguridad en las explotaciones de cría de aves de corral de cualquier tipo, minimizando las visitas a las instalaciones y aplicando protocolos de limpieza y desinfección a vehículos y personas.

2. En todo el territorio de la Comunidad de Madrid, queda prohibida la presencia de aves de corral u otro tipo de aves cautivas en los centros de concentración de animales definidos en el artículo 3.7 de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, incluyendo los certámenes ganaderos, muestras, exhibiciones y celebraciones culturales y cualquier concentración de aves de corral u otro tipo de aves cautivas, incluso al aire libre. No tienen la consideración de aves cautivas las aves mantenidas en un establecimiento autorizado para su venta a particulares como ave de compañía, ni aquellas aves de corral mantenidas en un establecimiento comercial para su posterior venta al por menor a particulares.

3. Las medidas contenidas en esta Resolución serán vigentes desde la fecha de publicación hasta el 30 de noviembre de 2025.

ANEXO I

Todo el municipio de Madrid.

DERMATOSIS NODULAR CONTAGIOSA

(B.O.C.M. de 7 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 4 de noviembre de 2025, de la Dirección General de Agricultura, Ganadería y Alimentación, por la que se adoptan medidas cautelares en relación con la dermatosis nodular contagiosa.

Primero La vigilancia veterinaria oficial y la inmovilización cautelar de los animales que procedan de explotaciones de fuera de la Comunidad de Madrid, durante 21 días, excepto si su destino es matadero y plazas de toros.

Segundo Durante el período de inmovilización cautelar, los animales que lleguen a la explotación deberán mantenerse aislados del resto del ganado de la misma.

Tercero La desinsectación de todos los bovinos presentes en la explotación a la que se incorporen los animales referidos en el apartado primero.

Cuarto Queda prohibida en la Comunidad de Madrid toda concentración de animales de la especie bovina durante un período de 30 días, pudiéndose prorrogar el mismo en función de la situación epidemiológica de la enfermedad.

No obstante, se exceptúan de lo establecido en el párrafo anterior los espectáculos taurinos que se celebren con animales de la misma ganadería. Las instalaciones se desinfectarán y desinsectarán después de cada espectáculo.

Quinto El incumplimiento de esta resolución podrá ser sancionado conforme a lo previsto en la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, sin perjuicio de otras responsabilidades de índole civil o penal que hubieran podido concurrir.

Sexto Queda sin efecto la Resolución de 28 de octubre de 2025, de la Dirección General de Agricultura, Ganadería y Alimentación, por la que se adoptan medidas adicionales para prevenir la introducción o difusión en el territorio de la Comunidad de Madrid del virus de la influenza aviar publicada en el BOLETÍN OFICIAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID el 30 de octubre de 2025.

Séptimo Esta resolución surtirá efectos desde el mismo día de publicación en el BOLETÍN OFICIAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID, tendrá una duración de 30 días naturales desde la fecha de su publicación y se podrá prorrogar por resolución de acuerdo con la evolución epidemiológica de la enfermedad.



CASTILLA Y LEÓN

DERMATOSIS NODULAR CONTAGIOSA

(B.O.C.y L. de 7 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 6 de noviembre de 2025, de la Dirección General de Producción Agrícola y Ganadera, por la que se adoptan medidas cautelares frente a la dermatosis nodular contagiosa en la Comunidad Autónoma de Castilla y León.

Primero. Suspender todas las ferias, concursos, certámenes, subastas, romerías, mercados y cualquier evento o concentración de animales (excepto de perros, gatos y otros animales de compañía), en el ámbito territorial de la Comunidad Autónoma de Castilla y León. Entendiendo por tales, aquellos a los que concurran animales, de cualquier especie, que procedan de más de una explotación (de más de un Código de Explotación Agraria -CEA-).

Segundo. Suspender la celebración del Mercado Nacional de Ganados de Salamanca, para toda actividad relacionada con la entrada, exposición, transacción o salida de animales (excepto de perros, gatos y otros animales de compañía).

Tercero. Las explotaciones de ganado bovino que reciban animales con destino a vida procedentes de zonas consideradas de riesgo por la DG de Producción Agrícola y Ganadera, es decir, los procedentes de zonas de vacunación de emergencia I y II, para la DNC en la normativa de aplicación, serán sometidas a vigilancia veterinaria oficial, inmovilización cautelar durante 21 días de todos los bovinos presentes en la explotación ganadera y a la desinsectación de los mismos.

Cuarto. Se establece la obligación de realizar la desinsectación de todos los vehículos de transporte de ganado que realicen movimientos de entrada de bovinos en Castilla y León, adicionalmente a las tareas de limpieza y desinfección obligatorias establecidas en el RD 638/2019, de 8 de noviembre, por el que se establecen las condiciones básicas que deben cumplir los centros de limpieza y desinfección de vehículos dedicados al transporte por carretera de animales vivos, productos para la alimentación de animales de producción y subproductos animales no destinados a consumo humano, y se crea el Registro nacional de centros de limpieza y desinfección.

También deberán desinsectarse los vehículos de transporte de animales de las diferentes especies, con carácter previo a la salida de la explotación ganadera con destino a vida.

Quinto. Los SVO realizarán actuaciones de control de las condiciones establecidas en la presente Resolución.

Sexto. El incumplimiento de esta Resolución podrá ser sancionado conforme a lo previsto en la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, sin perjuicio de otras responsabilidades de índole civil o penal que pudieran concurrir.

Séptimo. La presente Resolución entrará en vigor el domingo 9 de noviembre y mantendrá su vigencia hasta el 30 de noviembre. Dicho plazo podrá prorrogarse mediante Resolución expresa en función de la evolución epidemiológica de la DNC.



LA RIOJA

DERMATOSIS NODULAR CONTAGIOSA

(B.O.R. de 5 de noviembre de 2025)

GANADERÍA: Resolución 1721/2025, de 4 de noviembre, de la Consejería de Agricultura, Ganadería, Mundo Rural y Medio Ambiente, por la que se adoptan medidas cautelares en relación con la dermatosis nodular contagiosa (DNC)

Primero. Suspender temporalmente todas las ferias, concursos, certámenes, subastas, romerías, mercados y cualquier evento o concentración de animales (salvo de perros y gatos), en el ámbito territorial de la Comunidad Autónoma de La Rioja.

Segundo. Todos los animales bovinos que procedan de explotaciones localizadas en zonas consideradas de riesgo por la Dirección General de Agricultura y Ganadería, con destino vida a esta Comunidad, deberán ser sometidos a una vigilancia veterinaria oficial de una duración mínima de 21 días naturales desde la fecha de su incorporación a la explotación de destino en La Rioja.

Tercero. Las explotaciones ganaderas de La Rioja, de cualquier tipo y clasificación zootécnica, que incorporen los animales referidos en el punto anterior quedarán inmovilizadas cautelarmente durante el período referido en ese punto. Esta inmovilización afectará a la totalidad de los bovinos presentes en la explotación en la fecha de entrada de los animales objeto del movimiento.

Cuarto. Se establece la obligación de someter a una desinsectación a todos los bovinos presentes en las explotaciones a las que se incorporen los animales referidos en el punto segundo.

Quinto. En los movimientos de ganado nacionales, los vehículos de transporte de todas las especies que entren o salgan de la Comunidad Autónoma de La Rioja deberán ser limpiados, desinfectados y desinsectados. También se procederá a la desinsectación de los animales transportados en los mismos.

Sexto. Los vehículos de transporte ganadero en movimientos de ganado bovino dentro de la Comunidad Autónoma de La Rioja deberán ser limpiados, desinfectados y desinsectados antes de la carga de los animales.

Séptimo. Los movimientos nacionales de ganado bovino con origen o destino la Comunidad Autónoma de La Rioja deberán ser directos entre las explotaciones ganaderas implicadas en los mismos, incluidos los traslados dentro de la propia Comunidad.

Octavo. Los Servicios Veterinarios Oficiales de la Consejería de Agricultura, Ganadería, Mundo Rural y Medio Ambiente realizarán todas las actuaciones necesarias para controlar el cumplimiento de lo establecido en la presente resolución.

Noveno. El incumplimiento de esta resolución podrá ser sancionado conforme a lo previsto en la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, sin perjuicio de otras responsabilidades de índole civil o penal que pudieran concurrir.

Décimo. Las medidas adoptadas por la presente resolución tendrán una duración de tres meses contados a partir del día de su publicación en el Boletín Oficial de La Rioja, pudiendo prorrogarse dicho plazo mediante resolución expresa en función de la evolución epidemiológica de la DNC.

Undécimo. La presente resolución surtirá efectos desde el mismo día de su publicación en el Boletín Oficial de La Rioja.

Contra la presente resolución, que pone fin a la vía administrativa, podrá interponerse recurso potestativo de reposición ante la Consejera de Agricultura, Ganadería, Mundo Rural y Medio Ambiente, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial de La Rioja, de acuerdo con la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, o, en su caso, directamente recurso contencioso-administrativo, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa.



VALENCIA

INFLUENZA AVIAR

(D.O.G.V. de 3 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 30 de octubre de 2025, de la Dirección General de Producción Agrícola y Ganadera, por la que se adoptan medidas de protección en relación con la influenza aviar.

Primero Aplicar las siguientes medidas en establecimientos de cría de aves de corral situadas en los municipios del anexo II y III de la Orden APA/2442/2006, de 27 de julio.

1. Queda prohibida la cría de patos y gansos con otras especies de aves de corral.
2. Queda prohibida la cría de aves de corral al aire libre. No obstante, cuando esto no sea posible, la autoridad competente podrá autorizar el mantenimiento de aves de corral al aire libre, mediante la colocación, si ello fuera posible, de telas pajareras o cualquier otro dispositivo que impida la entrada de aves silvestres, y siempre que se alimente y abrevie a las aves en el interior de las instalaciones o en un refugio que impida la llegada de aves silvestres y evite el contacto de éstas con los alimentos o el agua destinados a las aves de corral.
3. Queda prohibido dar agua a aves de corral procedente de depósitos de agua a los que puedan acceder aves silvestres, salvo en caso de que se trate esa agua a fin de garantizar la inactivación de posibles virus de influenza aviar.
4. Los depósitos de agua situados en el exterior requeridos por motivos de bienestar animal para determinadas aves de corral, quedarán protegidos suficientemente contra las aves acuáticas silvestres.
5. Queda prohibida la utilización de pájaros de las órdenes anseriformes y Charadriiformes como señuelo.
6. Queda prohibida la presencia de aves de corral al aire libre en los centros de concentración de animales definidos en el artículo 3.7 de la Ley 8/2023, de 24 de abril, de sanidad animal, incluyendo los certámenes ganaderos, muestras, exhibiciones y celebraciones culturales, así como cualquier concentración de aves de corral.
7. Queda prohibida la concentración de aves cautivas al aire libre, definidas en el artículo 3.7 de la Ley 8/2023, de 24 de abril, de sanidad animal, incluyendo los certámenes ganaderos, muestras, exhibiciones y celebraciones culturales así como cualquier otra concentración de aves cautivas.

Segundo Los titulares de las explotaciones avícolas que se encuentran ubicadas en municipios incluidos en zona del anexo II y III de la Orden APA/2442/2006, deberán reforzar las medidas de bioseguridad en las explotaciones, especialmente aquellas medidas destinadas a evitar el contacto con aves silvestres.

Tercero Conforme lo dispuesto en el artículo 5 de la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, toda persona, física o jurídica, pública o privada, estará obligada a comunicar a los servicios veterinarios oficiales, de forma inmediata, todos las sospechas o presencia de la influenza aviar de que se tenga conocimiento en la sede electrónica de la Generalitat en la dirección web https://www.gva.es/es/inicio/procedimientos?id_proc=G105111, y en este caso los hallazgos de cadáveres de aves silvestres de especies acuáticas serán comunicados a los servicios veterinarios oficiales para descartar la presencia de virus de la influenza aviar altamente patógena en los mismos.

Cuarto Los servicios veterinarios oficiales de la Conselleria de Agricultura, Agua, Ganadería y Pesca realizarán todas las actuaciones necesarias de control y vigilancia de las medidas previstas en los apartados de esta resolución.

Quinto En los parques zoológicos de la Comunitat Valenciana se iniciarán los procedimientos administrativos para establecer programas de vacunación de acuerdo con el Programa de vacunación preventiva frente a la influenza aviar en núcleos zoológicos del Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación.

Sexto Esta resolución surtirá efectos desde el mismo día de publicación en el Diari Oficial de Generalitat Valenciana (DOGV), tendrá una duración hasta el 1 de marzo de 2026

La presente resolución no pone fin a la vía administrativa y contra la misma puede interponerse, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente de su notificación o publicación, recurso de alzada ante el secretario autonómico de Agricultura y Desarrollo Rural, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 121 y 122 de la Ley 39/2015, de 10 de octubre, del procedimiento administrativo común de las administraciones públicas.

III. UNION EUROPEA



INSPECCIONES POST MORTEM

(D.O.U.E. de 6 de noviembre de 2025)

REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) 2025/2241 DE LA COMISIÓN de 5 de noviembre de 2025 por el que se modifica el Reglamento de Ejecución (UE) 2019/627 en lo que respecta a las inspecciones post mortem de bovinos, ovinos y caprinos

Artículo 1 El Reglamento de Ejecución (UE) 2019/627 se modifica como sigue:

1) En el artículo 19, apartado 1, la letra f) se sustituye por el texto siguiente:

"f) inspección visual del tubo digestivo, el mesenterio y los ganglios linfáticos gástricos y mesentéricos (Lnn. gastrici, mesenterici, craneales y caudales);".

2) El artículo 20 se modifica como sigue:

a) el título se sustituye por el texto siguiente:

" Ovinos y caprinos domésticos jóvenes ";

b) en el apartado 1, la frase introductoria se sustituye por el texto siguiente:

"Las canales y despojos de ovinos y caprinos en los que no se ha producido la dentición de los incisivos permanentes o de ovinos y caprinos menores de 12 meses se someterán a los siguientes procedimientos de inspección post mortem:".

3) El artículo 21 se modifica como sigue:

a) en el apartado 1, la frase introductoria se sustituye por el texto siguiente:

"Las canales y despojos de ovinos y caprinos en los que ya se ha producido la dentición de un incisivo permanente o de ovinos y caprinos de 12 meses o más de edad se someterán a los siguientes procedimientos de inspección post mortem:";

b) en el apartado 2, la letra b) se sustituye por el texto siguiente:

"b) incisión de los pulmones, la tráquea y los ganglios linfáticos bronquiales y mediastínicos;".

Artículo 2 El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el Diario Oficial de la Unión Europea.

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

REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) 2025/2091 DE LA COMISIÓN de 17 de octubre de 2025 por el que se establecen buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios de conformidad con el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo

ANEXO I. PRODUCTOS ESTÉRILES Y FABRICACIÓN ASEPTICA

SECCIÓN I ÁMBITO DE APLICACIÓN

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

SECCIÓN II PRINCIPIOS GENERALES

II.1. La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales destinados a reducir al mínimo los riesgos de contaminación microbiana, por partículas y por endotoxinas o pirógenos. Se tendrán en cuenta específicamente los siguientes aspectos:

a) las instalaciones, los equipos y los procesos estarán adecuadamente diseñados, cualificados o validados y, en su caso, se someterán a una verificación continua. Se considerará la posibilidad de utilizar tecnologías adecuadas (sistemas de barrera de acceso restringido, aisladores, sistemas robóticos, métodos rápidos o alternativos y sistemas de seguimiento continuo) para aumentar la protección del producto frente a posibles fuentes externas de contaminación microbiana, por endotoxinas o pirógenos y por partículas y contribuir a la rápida detección de posibles contaminantes en el ambiente y en el producto;

b) el personal tendrá las cualificaciones, la experiencia y la formación adecuadas, con una atención especial a los principios relativos a la protección de los productos estériles;

c) los procesos y sistemas de seguimiento para la fabricación de productos estériles deberán ser diseñados, puestos en servicio, cualificados, supervisados y revisados periódicamente por personal con los conocimientos adecuados (también sobre aspectos relacionados con el proceso y los conocimientos microbiológicos y de ingeniería pertinentes);

d) las materias primas y los materiales de envasado se controlarán y someterán a ensayo de forma adecuada para garantizar que el nivel de carga biológica y de endotoxinas o pirógenos sea apropiado para su uso;

e) los procesos asociados al acabado y almacenamiento de productos estériles no comprometerán la esterilidad del producto. Entre los aspectos que deben tenerse en cuenta a este respecto figuran la integridad de los recipientes y el mantenimiento de unas condiciones de almacenamiento adecuadas;

f) todas las no conformidades, como los fallos en los ensayos de esterilidad, las desviaciones de la vigilancia ambiental o las desviaciones de los procedimientos establecidos, se investigarán adecuadamente antes de la certificación o la liberación del lote. La investigación determinará el posible impacto en la calidad del proceso y del producto y si otros procesos o lotes pueden verse afectados. El motivo de la inclusión o exclusión de un producto o lote en el ámbito de la investigación deberá estar claramente justificado y registrado.

II.2. Los procesos, equipos, instalaciones y actividades de fabricación se gestionarán de acuerdo con los principios de gestión de riesgos para la calidad, a fin de determinar, evaluar y controlar de forma proactiva los posibles riesgos para la calidad. La supervisión o los ensayos por sí solos no se consideran suficientes para garantizar la esterilidad.

II.3. El fabricante desarrollará una estrategia de control de la contaminación que se aplicará en el centro. Esta estrategia tendrá por objeto evitar la contaminación mediante la determinación de todos los puntos críticos de control y la evaluación de la eficacia de todos los controles (técnicos, organizativos, de diseño y de procedimiento) y las medidas de seguimiento aplicadas para gestionar los riesgos. La eficacia de la estrategia de control de la contaminación se revisará periódicamente y, en su caso, se actualizará, e impulsará asimismo la mejora continua de los métodos de fabricación y control.

II.4. Si bien la estrategia de control de la contaminación incluye una serie de medidas interrelacionadas que suelen evaluarse, controlarse y supervisarse de manera individual, la eficacia de las medidas aplicadas se evaluará en su conjunto.

II.5. El desarrollo de la estrategia de control de la contaminación requiere conocimientos técnicos y de procesos detallados. Las posibles fuentes de contaminación son atribuibles a los residuos microbianos y celulares (por ejemplo, pirógenos o endotoxinas), así como a las partículas (de vidrio y otras partículas visibles y subvisibles). Los elementos que deben tenerse en cuenta en una estrategia de control de la contaminación son, entre otros:

- diseño de las plantas y los procesos, incluida la documentación asociada;
- instalaciones y equipos;
- personal;
- infraestructuras de servicios;
- controles de las materias primas, incluidos los controles durante el proceso;
- recipientes de producto y cierres;
- aprobación de proveedores de componentes clave y prestadores de servicios esenciales;
- gestión de las actividades externalizadas y disponibilidad o transferencia de información crítica entre las partes;
- validación de los procesos, incluidos los de esterilización;
- mantenimiento preventivo: mantenimiento de equipos, infraestructuras de servicios e instalaciones (mantenimiento planificado y no planificado) para reducir al mínimo el riesgo de contaminación;
- limpieza y desinfección;
- sistemas de seguimiento, incluida una evaluación de la viabilidad de la introducción de métodos alternativos, científicamente sólidos, que optimicen la detección de la contaminación ambiental;
- mecanismos de prevención: análisis de tendencias, investigación detallada, determinación de las causas subyacentes, medidas correctoras y preventivas y la necesidad de herramientas de investigación exhaustivas;
- mejora continua basada en la información derivada de lo anterior.

II.6. Los cambios en los sistemas existentes se evaluarán para detectar cualquier impacto en la estrategia de control de la contaminación antes y después de su aplicación.

II.7 El fabricante tomará todas las medidas y precauciones necesarias para garantizar la esterilidad de los productos fabricados en sus instalaciones. No se confiará exclusivamente en un ensayo al final del proceso ni en un ensayo del producto acabado.

SECCIÓN III INSTALACIONES

III.1. Requisitos generales

III.1.1. La fabricación de productos estériles se llevará a cabo en salas limpias adecuadas, a las que se accederá a través de vestuarios, que actuarán como esclusas para el personal, y de esclusas para equipos y materiales.

III.1.2. Las salas limpias y los vestuarios se mantendrán con un nivel de limpieza adecuado y estarán dotados de aire que haya pasado por filtros de una eficacia apropiada. Los controles y el seguimiento estarán científicamente justificados y evaluarán de manera eficaz el estado de las condiciones ambientales de las salas limpias, las esclusas y los pasamateriales.

III.1.3. Las distintas operaciones de preparación de los componentes, preparación de los productos y llenado se llevarán a cabo con medidas de separación técnicas y operativas adecuadas dentro de la sala limpia o de las instalaciones para evitar la confusión y la contaminación.

III.1.4. Los sistemas de barrera de acceso restringido (RABS) (1) o los aisladores pueden reducir al mínimo la contaminación microbiana asociada a las intervenciones humanas directas en la zona crítica (2). Por lo tanto, su uso se considerará parte de la estrategia de control de la contaminación; deberá justificarse el uso de enfoques alternativos.

III.1.5. Se utilizarán los siguientes grados de sala o zona limpia:

a) Grado A: para operaciones de alto riesgo, como la línea de procesamiento aséptico, la zona de llenado, el alimentador de tapones, el envasado primario abierto o la realización de conexiones asepticas bajo la protección de aire virgen (3).

Las condiciones de grado A suelen ser provistas por una protección generada a través de un flujo de aire localizado, como las estaciones de trabajo con flujo de aire unidireccional (4) dentro de los RABS o los aisladores. El mantenimiento del flujo de aire unidireccional se demostrará y cualificará en toda la zona de grado A. Se reducirá al mínimo la intervención directa (por ejemplo, sin la protección de la tecnología de barrera y puerto de guantes) en la zona de grado A por parte de los operadores.

b) Grado B: se trata de la sala limpia que constituye el entorno del grado A para la preparación y el llenado asepticos (excepto en el caso de los aisladores). Las diferencias de presión del aire se controlarán continuamente. Podrá considerarse la posibilidad de utilizar salas limpias de un grado inferior al B cuando se utilice tecnología de aislamiento (véase la sección III.3.3 del presente anexo).

c) Grados C y D: para fases menos críticas de la fabricación de productos estériles de llenado aseptico o como entorno de aisladores. También podrán utilizarse para la preparación o el llenado de productos esterilizados terminalmente.

III.1.6. En las salas limpias y zonas críticas, todas las superficies expuestas serán lisas, impermeables y sin fisuras para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos.

III.1.7. A fin de reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no habrá huecos difíciles de limpiar eficazmente. Por lo tanto, se reducirán al mínimo las repisas, las estanterías, los armarios y los equipos salientes. Las puertas estarán diseñadas para evitar huecos que no puedan limpiarse. Por esta razón, no se suelen preferir las puertas correderas.

III.1.8. Los materiales utilizados en las salas limpias, tanto en la construcción de la sala como para los artículos utilizados en ella, se seleccionarán de forma que se reduzca al mínimo la generación de partículas y se permita la aplicación repetida de agentes limpiadores, desinfectantes y esporicidas, según proceda.

III.1.9. Los techos estarán diseñados y sellados de forma que se evite la contaminación procedente del espacio situado sobre ellos.

III.1.10. Los sumideros y desagües no están permitidos en las zonas de grado A y B. En los demás grados, se instalarán sistemas de sifón entre la máquina o el sumidero y los desagües. Los desagües de piso de las salas limpias de grado inferior estarán equipados con trampillas o juntas hidráulicas diseñadas para evitar el reflujo y se limpiarán, desinfectarán y mantendrán periódicamente.

III.1.11. Las salas limpias estarán provistas de un suministro de aire filtrado que mantenga una presión positiva o un flujo de aire con respecto al entorno de un grado inferior en todas las condiciones operativas y que purgue la zona de forma eficaz. Las salas adyacentes de grados distintos tendrán una diferencia de presión de 10 pascales como mínimo (valor orientativo). Deberá prestarse especial atención a la protección de la zona crítica.

III.1.12. Los requisitos anteriormente mencionados en relación con el suministro de aire y la presión podrán modificarse cuando sea necesario para contener determinados materiales (por ejemplo, productos patógenos, altamente tóxicos o radiactivos o materiales víricos o bacterianos vivos). La modificación puede incluir esclusas presurizadas positiva o negativamente que impidan que el material peligroso contamine las zonas circundantes. Cuando, por razones de contención, sea necesario que el aire fluya en una zona crítica, la fuente del aire deberá estar en una zona del mismo grado o de un grado superior.

III.1.13. La descontaminación de las instalaciones (por ejemplo, las salas limpias y los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado [HVAC]) y el tratamiento del aire que sale de una zona limpia pueden ser necesarios para algunas operaciones sobre la base de una evaluación de riesgos (por ejemplo, en un contexto de producción que implique materiales patógenos, altamente tóxicos o radiactivos o materiales víricos o bacterianos vivos, cuando exista un riesgo de propagación al ambiente o cuando se haya detectado contaminación).

III.1.14. Se visualizarán los patrones de flujo de aire dentro de las salas y zonas limpias y se demostrará que no hay penetración desde las zonas de grado inferior a las zonas de grado superior y que el aire no se desplaza desde zonas menos limpias (como el suelo), operadores o equipos de modo que pueda transferirse la contaminación a las zonas de grado superior. En concreto, se aplicará lo siguiente:

a) Cuando se requiera un flujo de aire unidireccional, se realizarán estudios de visualización para determinar la conformidad.

b) Cuando se transfieran productos llenados y cerrados a una sala limpia adyacente de grado inferior a través de un punto de salida pequeño, los estudios de visualización del flujo de aire demostrarán que el aire no penetra desde las salas limpias de grado inferior a la zona de grado B.

c) Cuando se demuestre que el movimiento del aire supone un riesgo de contaminación de la zona limpia o la zona crítica, se aplicarán medidas correctoras, como la mejora del diseño.

d) Los estudios de los patrones de flujo de aire se realizarán tanto en reposo como en funcionamiento (por ejemplo, simulando las intervenciones de los operadores). Se conservarán grabaciones de vídeo de los patrones de flujo de aire. Los resultados de los estudios de visualización del aire se documentarán y se tendrán debidamente en cuenta al establecer el programa de seguimiento ambiental de la instalación.

III.1.15. Se instalarán indicadores de las diferencias de presión del aire entre las salas limpias o entre los aisladores y su entorno. Los valores de consigna y la criticidad de las diferencias de presión del aire se abordarán como parte de la estrategia de control de la contaminación. Las diferencias de presión del aire consideradas críticas se supervisarán y registrarán de forma continua. Se establecerá un sistema de alerta para indicar y alertar de inmediato a los operadores de cualquier fallo en el suministro de aire o de la reducción de las diferencias de presión del aire (por debajo de los límites establecidos para aquellas consideradas críticas). La señal de alerta no se anulará sin una evaluación y se dispondrá de un procedimiento para definir las medidas que deben adoptarse cuando se emita una señal de alerta. Cuando se establezcan retardos en las alarmas, estos se evaluarán y justificarán. Se supervisarán y registrarán a intervalos regulares otras diferencias de presión del aire.

III.1.16. Las instalaciones estarán diseñadas para permitir la observación de las actividades de producción desde fuera de las zonas de grado A y B (por ejemplo, disponiendo ventanas o cámaras remotas con una visión completa de la zona y de los procesos para permitir su observación y supervisión sin necesidad de entrar). Este requisito se aplicará al diseñar nuevas instalaciones o durante la renovación de las instalaciones existentes.

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

III.2.1. La transferencia de equipos y materiales hacia el interior y el exterior de las salas limpias y zonas críticas es una de las mayores fuentes potenciales de contaminación, por lo que deberán aplicarse controles adecuados. En particular, la transferencia de materiales, equipos y componentes a las zonas de grado A o B se llevará a cabo a través de un proceso unidireccional. En la medida de lo posible, los objetos se esterilizarán y pasarán a estas zonas a través de esterilizadores de doble puerta (por ejemplo, a través de un autoclave de doble puerta o de un horno/túnel de despirogenización) sellados en la pared. Cuando no sea posible la esterilización en el momento de la transferencia de los objetos, se aplicará un procedimiento validado que logre el mismo objetivo de no introducir contaminación (por ejemplo, la utilización de un proceso eficaz de desinfección durante la transferencia, sistemas de transferencia rápida para aisladores o, en el caso de los materiales gaseosos o líquidos, un filtro de retención de bacterias). La retirada de objetos de las zonas de grado A y B (por ejemplo, materiales, residuos, muestras ambientales) se llevará a cabo mediante un proceso unidireccional independiente. Si esto no es posible, se considerará la posibilidad de una separación del desplazamiento (material entrante o saliente) basada en el tiempo y se aplicarán los controles adecuados para evitar una posible contaminación.

III.2.2. Solo los materiales y equipos que se hayan incluido en una lista aprobada, elaborada sobre la base de una evaluación durante la validación del proceso de transferencia, se transferirán a las zonas de grado A o B a través de una esclusa o de pasamateriales. Cualquier objeto no aprobado que requiera transferencia deberá aprobarse previamente con carácter excepcional.

III.2.3. Los materiales o equipos que se desplacen desde una zona de grado inferior o una zona no clasificada a una zona limpia de grado superior se someterán a una limpieza y una desinfección proporcionales a los riesgos. Los equipos y materiales (destinados a ser utilizados en la zona de grado A) estarán protegidos cuando transiten por la zona de grado B. Se aplicarán y registrarán medidas adecuadas de evaluación y mitigación de riesgos, incluido un programa específico de desinfección y seguimiento aprobado por el departamento responsable del aseguramiento de la calidad.

III.2.4. Las esclusas se diseñarán y utilizarán para proporcionar una separación física y reducir al mínimo la contaminación microbiana y por partículas de las distintas zonas, y se utilizarán para el material y el personal que se desplacen entre zonas de grados diferentes. Siempre que sea posible, las esclusas utilizadas para el desplazamiento del personal estarán separadas de las utilizadas para el desplazamiento de materiales. Cuando esto no sea posible, se considerará la posibilidad de una separación del desplazamiento (del personal y de los materiales) basada en el tiempo. Las esclusas se purgarán de manera eficaz con aire filtrado para garantizar el mantenimiento del grado de la sala limpia. La fase final de la esclusa, en el estado "en reposo", deberá tener el mismo grado de limpieza (partículas viables y totales) que la sala limpia a la que conduzca. Es recomendable el uso de vestuarios separados para entrar y salir de la zona de grado B. Cuando esto no sea posible, se considerará la posibilidad de una separación de las actividades (entrada y salida) basada en el tiempo. Cuando el riesgo de contaminación sea elevado, se utilizarán vestuarios separados para entrar y salir de las zonas de producción.

III.2.5. En el diseño de las esclusas se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

- Esclusas para el personal (5): en general, las instalaciones para el lavado de manos solo estarán ubicadas en la primera fase del vestuario y no estarán presentes en los vestuarios que den acceso directo a la zona de grado B.

- Esclusas para materiales (6): las esclusas y los pasamateriales estarán diseñados para proteger el entorno de grado superior, por ejemplo, mediante una purga eficaz con un suministro activo de aire filtrado.

En el caso de los pasamateriales y las esclusas (para materiales y personal), las puertas de entrada y salida no se abrirán simultáneamente. En el caso de las esclusas que conduzcan a zonas de grado A y B, se utilizará un sistema de enclavamiento. En el caso de las esclusas que conduzcan a zonas de grado C y D, se implantará al menos un sistema de alerta visual o acústica. Cuando sea necesario para mantener la separación de la zona, se aplicará un retardo entre el cierre y la apertura de las puertas con enclavamiento.

III.3. Tecnologías de barrera

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

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

a) Requisitos aplicables a los aisladores:

- El diseño de los aisladores abiertos garantizará unas condiciones de grado A con una protección de aire virgen en la zona crítica y un flujo de aire unidireccional que barra por encima y se aleje de los productos expuestos durante el procesamiento.

- El diseño de los aisladores cerrados garantizará unas condiciones de grado A con una protección adecuada de los productos expuestos durante la preparación. El flujo de aire puede no ser totalmente unidireccional en los aisladores cerrados en los que se realicen operaciones sencillas. No obstante, cualquier flujo de aire turbulento (7) existente no aumentará el riesgo de contaminación del producto expuesto. Cuando las líneas de procesamiento estén incluidas en aisladores cerrados, las condiciones de grado A se garantizarán con una protección de aire virgen en la zona crítica y un flujo de aire unidireccional que barra por encima y se aleje de los productos expuestos durante el procesamiento.

- Solo se utilizarán aisladores de presión negativa cuando la contención del producto se considere esencial (por ejemplo, productos radiofarmacéuticos) y se aplicarán medidas especializadas de control de riesgos para garantizar que la zona crítica no se vea comprometida.

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

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

a) Requisitos aplicables a los aisladores:

- La clasificación del entorno aplicada se basará en una evaluación de riesgos y se justificará como parte de la estrategia de control de la contaminación. En general, el entorno para aisladores abiertos corresponderá como mínimo al grado C, mientras que el entorno para aisladores cerrados corresponderá como mínimo al grado D.

- Entre las principales consideraciones a la hora de llevar a cabo la evaluación de riesgos para la estrategia de control de la contaminación de un aislador figuran el programa de biodescontaminación, el grado de automatización, el impacto de la manipulación de los guantes que pueda comprometer la protección de "aire virgen" de los puntos críticos del proceso, el impacto de la posible pérdida de la integridad de las barreras o los guantes, los mecanismos de transferencia utilizados y las actividades, como el montaje o el mantenimiento, que puedan requerir la apertura de las puertas antes de la biodescontaminación final del aislador. Cuando se detecten riesgos adicionales para el proceso, se aplicará un grado de entorno superior, salvo que esté debidamente justificado en la estrategia de control de la contaminación.

- Se realizarán estudios de los patrones de flujo de aire en las interfaces de los aisladores abiertos para demostrar la ausencia de entrada de aire.

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

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

a) Requisitos aplicables a los aisladores:

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

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

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

- Los ensayos de integridad o estanqueidad del sistema de aislamiento se realizarán a intervalos definidos.

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

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

a) Requisitos aplicables a los aisladores: el proceso de biodescontaminación del interior se automatizará, validará y controlará con arreglo a parámetros de ciclo definidos e incluirá el uso de un agente esporicida en una forma adecuada (por ejemplo, en forma gaseosa o vaporizada). Los guantes se extenderán adecuadamente con los dedos separados para garantizar el contacto con el agente. Los métodos utilizados (limpieza y biodescontaminación esporicida) dejarán las superficies interiores y la zona crítica del aislador libres de microorganismos viables.

b) Requisitos aplicables a los RABS: la desinfección esporicida incluirá la aplicación rutinaria de un agente esporicida utilizando un método validado y que se haya demostrado que cubre todas las zonas de las superficies interiores y que garantice un ambiente adecuado para la preparación aséptica.

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

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

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

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

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

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

- El estado "en reposo" es la condición en la que la instalación de todos los suministros básicos está completa, incluido cualquier HVAC en funcionamiento, con los principales equipos de fabricación instalados según lo especificado, pero no en funcionamiento, y sin personal presente en la sala.

- Los límites de partículas totales indicados en el cuadro 1 para el estado "en reposo" se alcanzarán tras un período de "limpieza" una vez finalizadas las operaciones y las actividades de despeje o limpieza de las líneas. El período de "limpieza" (valor orientativo inferior a veinte minutos) se determinará durante la cualificación de las salas, se documentará y se respetará en los procedimientos para restablecer un estado de limpieza cualificado si este se ve alterado durante el funcionamiento.

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

Cuadro 1
Concentración máxima permitida de partículas totales para la clasificación

Límites máximos de partículas totales a 0,5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$		Límites máximos de partículas totales a 5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$	
Grado	en reposo	en funcionamiento	en reposo
A	3 520	3 520	No especificado (10)
B	3 520	352 000	No especificado (10)
C	352 000	3 520 000	2 930
D	3 520 000	No predefinido (11)	29 300
			No predefinido (11)

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

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

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

Cuadro 2
Nivel máximo permitido de contaminación microbiana durante la cualificación

Grado	Muestra de aire UFC CFU (13)/m ³	Placas de sedimentación (90 mm de diámetro) UFC / 4 horas (13)	Placas de contacto (55 mm de diámetro) UFC/placa
A		Sin crecimiento	
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

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

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

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

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

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

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

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

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

III.5. Desinfección

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

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

III.5.2. Se validará el proceso de desinfección. Los estudios de validación demostrarán la idoneidad y la eficacia de los desinfectantes en la forma concreta y en el tipo de material de la superficie en que se utilicen, o material representativo si está justificado, y respaldarán los períodos de validez en uso de las soluciones preparadas.

III.5.3. Los desinfectantes y detergentes utilizados en las zonas de grado A y B deberán ser estériles antes de su uso. También es posible que los desinfectantes utilizados en las zonas de grado C y D tengan que ser estériles cuando se considere apropiado en la estrategia de control de la contaminación. Cuando el fabricante del producto estéril diluya o prepare los desinfectantes y detergentes, lo hará de manera que se evite la contaminación y llevará a cabo un seguimiento de la contaminación microbiana. Las diluciones se conservarán en recipientes previamente limpiados (y esterilizados, cuando proceda) y solo se almacenarán durante el período definido pertinente. Si los desinfectantes y

detergentes se suministran "listos para usar", podrán aceptarse los resultados de los certificados de análisis o de conformidad siempre que el vendedor haya completado satisfactoriamente la cualificación adecuada.

III.5.4. Cuando se utilice la fumigación o la desinfección por vapor (por ejemplo, con peróxido de hidrógeno en fase de vapor) de las salas limpias y superficies conexas, se comprenderá y validará la eficacia del agente de fumigación y del sistema de dispersión utilizado.

SECCIÓN IV EQUIPOS IV.1. Deberá disponerse de una descripción escrita detallada de los equipos (incluidos los diagramas de proceso e instrumentación, según proceda). Esta formará parte del paquete de cualificación inicial y se mantendrá actualizada.

IV.2 Los requisitos de supervisión de los equipos se establecerán como parte de la cualificación. Se reconocerán y evaluarán los incidentes de alarma de los procesos y equipos para determinar las tendencias. La frecuencia con la que se evalúan las alarmas se basará en su criticidad (las alarmas críticas se revisarán de inmediato).

IV.3. En la medida de lo posible, los equipos, accesorios y servicios se diseñarán e instalarán de manera que las operaciones, el mantenimiento y las reparaciones puedan realizarse fuera de la sala limpia. Si el mantenimiento debe realizarse en la sala limpia y no pueden mantenerse los niveles de limpieza o asepsia requeridos, se valorará la posibilidad de tomar precauciones, como restringir el acceso a la zona de trabajo a personal concreto o elaborar protocolos de trabajo y procedimientos de mantenimiento claramente definidos. También se considerará la posibilidad de realizar una limpieza, una desinfección y un seguimiento ambiental adicionales. Si se requiere la esterilización de los equipos, esta se llevará a cabo, siempre que sea posible, tras un reensamblaje completo.

IV.4. El proceso de limpieza se validará como capaz de eliminar cualquier residuo o resto que pueda afectar negativamente a la eficacia del agente desinfectante utilizado y de reducir al mínimo la contaminación química, microbiana y por partículas del producto durante el proceso y antes de la desinfección.

IV.5. En el caso de los procesos asépticos, se esterilizarán las partes en contacto directo e indirecto con el producto. A efectos del cumplimiento de este requisito, se entenderá por "partes en contacto directo con el producto" las partes del equipo por las que pasa el producto, como las agujas o bombas de llenado, mientras que las "partes en contacto indirecto con el producto" son aquellas partes del equipo que no están en contacto con el producto, pero que pueden entrar en contacto con otras superficies esterilizadas que son críticas para la esterilidad general del producto (por ejemplo, artículos esterilizados, como los alimentadores de tapones y las guías, y componentes esterilizados).

IV.6. Todos los equipos, como los esterilizadores, los sistemas de tratamiento de aire (incluida la filtración de aire) y los sistemas de agua, estarán sujetos a cualificación, supervisión y a un mantenimiento planificado. Una vez finalizado el mantenimiento, se aprobará su vuelta al uso.

IV.7. Cuando se vaya a realizar un mantenimiento imprevisto de equipos críticos para la esterilidad del producto, se llevará a cabo y se registrará una evaluación del posible impacto sobre la esterilidad del producto.

IV.8. Las cintas transportadoras no deberán atravesar una separación entre una zona de grado A o B y una zona de procesamiento con un grado de limpieza del aire inferior, a menos que la propia cinta se esterilice continuamente (por ejemplo, en un túnel de esterilización).

IV.9. Se cualificarán los contadores de partículas, incluidos los tubos de muestreo. Se tendrán en cuenta las especificaciones recomendadas por el fabricante en relación con el diámetro de los tubos y los radios de curvatura. Normalmente, la longitud de los tubos no será superior a 1 m, salvo que esté justificado, y se reducirá al mínimo el número de curvaturas. A efectos de clasificación, se utilizarán contadores portátiles de partículas con tubos de muestreo de corta longitud. En los sistemas de flujo de aire unidireccional se utilizarán cabezales de muestreo isocinético (14). Estarán orientados adecuadamente y situados lo más cerca posible del punto crítico para garantizar que las muestras sean representativas.

SECCIÓN V INFRAESTRUCTURAS DE SERVICIOS

V.1. Requisitos generales

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

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

- infraestructuras de servicios que están en contacto directo con el producto, por ejemplo, agua para el lavado y el aclarado, gases y vapor para la esterilización;

- materiales en contacto que, en última instancia, pasarán a formar parte del producto;

- superficies que entran en contacto con el producto;

- infraestructuras de servicios que afectan directamente al producto de otra manera.

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

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

V.1.4. Se conservarán registros de la instalación del sistema de infraestructuras de servicios a lo largo de todo el ciclo de vida del sistema, incluidos planos y diagramas esquemáticos, materiales de construcción y especificaciones del sistema. La información importante que deberá conservarse incluye:

- dirección del flujo, pendientes, diámetro y longitud de las tuberías;

- datos de los tanques y recipientes;

- válvulas, filtros, desagües, puntos de muestreo y de uso.

V.1.5. En las salas limpias no deberá haber tuberías, conductos y otras infraestructuras de servicios. Si son inevitables, se instalarán de manera que no creen huecos, aberturas sin sellar o superficies difíciles de limpiar. Además, la instalación permitirá la limpieza y desinfección de la superficie exterior de las tuberías.

V.2. Sistemas hídricos (15)

V.2.1. Las instalaciones de tratamiento de aguas y los sistemas de distribución se diseñarán, construirán, instalarán, pondrán en servicio, cualificarán, controlarán y mantendrán de forma que se evite la contaminación microbiológica y se garantice una fuente de agua fiable de una calidad adecuada. En particular, se adoptarán medidas para reducir al mínimo el riesgo de presencia de partículas, contaminación o proliferación microbiana, endotoxinas o pirógenos (por ejemplo, se contemplará una inclinación de las tuberías que proporcione un drenaje completo y se evitarán tramos muertos (16)). Cuando se incluyan filtros en el sistema, se prestará especial atención a su supervisión y mantenimiento.

V.2.2. Los sistemas hídricos se cualificarán y validarán para mantener los niveles adecuados de control físico, químico y microbiano, teniendo en cuenta el efecto de las variaciones estacionales.

V.2.3. El flujo de agua seguirá siendo turbulento a lo largo de las tuberías de los sistemas de distribución de agua para reducir al mínimo el riesgo de adherencia microbiana y la consiguiente formación de biopelículas. El caudal se establecerá durante la cualificación y se controlará de forma rutinaria.

V.2.4. El agua para inyección se producirá a partir de agua que cumpla las especificaciones definidas durante el proceso de cualificación y se almacenará y distribuirá de manera que se reduzca al mínimo el riesgo de crecimiento microbiano (por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a 70°C). Además, el agua para inyección se producirá por destilación o mediante un proceso de purificación equivalente a la destilación, como la ósmosis inversa combinada con otras técnicas adecuadas, como la electrodesionización (EDI), la ultrafiltración o la nanofiltración.

V.2.5. Cuando los tanques de almacenamiento de agua para inyección estén equipados con filtros de ventilación hidrófobos para retención bacteriana, los filtros no constituirán una fuente de contaminación y la integridad del filtro se comprobará antes de su instalación y después de su uso. Se establecerán controles para evitar la formación de condensación en el filtro (por ejemplo, mediante calentamiento).

V.2.6. A fin de reducir al mínimo el riesgo de formación de biopelículas, la esterilización, desinfección o regeneración de los sistemas de agua se llevará a cabo con arreglo a un calendario predeterminado y también como medida correctora tras resultados fuera de los límites o no incluidos en la especificación. Cuando se utilicen productos químicos para desinfectar un sistema de agua, posteriormente se llevará a cabo un procedimiento validado de aclarado o purga. Además, después de la desinfección o regeneración se analizará el agua. Los resultados de los ensayos químicos se comprobarán antes de utilizar de nuevo el sistema de agua y se verificará que los resultados microbiológicos y de endotoxinas se ajusten a las especificaciones antes de que se valore la certificación o la liberación de los lotes fabricados utilizando agua del sistema.

V.2.7. Se llevará a cabo un seguimiento químico y microbiano regular y continuo de los sistemas de agua para garantizar que el agua siga cumpliendo los requisitos farmacopeicos. Los niveles de alerta se fijarán sobre la base de los datos de la cualificación inicial y, posteriormente, se reevaluarán de forma periódica sobre la base de los datos obtenidos durante las recualificaciones posteriores, el seguimiento rutinario y las investigaciones. Se revisarán los datos del seguimiento continuo para detectar cualquier tendencia adversa en el rendimiento del sistema. Los programas de muestreo se basarán en los datos de la cualificación y tendrán en cuenta las localizaciones de toma de muestras potencialmente más desfavorables, garantizando que cada día se incluya al menos una muestra representativa del agua utilizada para los procesos de fabricación, así como cualquier otro requisito adicional que pueda ser necesario de acuerdo con la estrategia de control de la contaminación. A fin de garantizar que se obtengan muestras de agua representativas para su análisis periódico, los programas de muestreo abordarán todas las salidas y puntos de uso con un intervalo especificado.

V.2.8. Las desviaciones de los niveles de alerta se documentarán y revisarán e incluirán una investigación para determinar si se trata de un hecho único (aislado) o si los resultados son indicativos de una tendencia adversa o del deterioro del sistema. Se investigará cada desviación de los límites de actuación para determinar las causas subyacentes probables y cualquier posible impacto en la calidad del producto y en los procesos de fabricación.

V.2.9. Los sistemas de agua para inyección incluirán sistemas de control continuo, como los de carbono orgánico total (COT) y de conductividad, ya que pueden dar una mejor indicación del rendimiento global del sistema que el muestreo instantáneo. La ubicación de los sensores se basará en el riesgo.

V.2.10. El agua utilizada en la producción se ajustará a la monografía vigente de la farmacopea pertinente.

V.3. Vapor utilizado como agente esterilizante directo

V.3.1. El agua de alimentación de los generadores de vapor puro (vapor limpio) deberá purificarse adecuadamente. Los generadores de vapor puro se diseñarán, cualificarán y utilizarán de manera que se garantice que la calidad del vapor producido se ajuste a los niveles definidos de sustancias químicas y endotoxinas.

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

V.4. Sistemas de gases y vacío

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

V.4.2. Los gases utilizados en los procesos asépticos se filtrarán a través de un filtro de grado esterilizante (17) (de un tamaño de poro nominal de 0,22 µm, como máximo) en el punto de uso. Cuando el filtro se utilice por lotes (por ejemplo, para filtrar el gas utilizado para cubrir los productos de llenado aséptico) o como filtro de ventilación del recipiente del producto, los resultados del ensayo de integridad se revisarán como parte del proceso de certificación o liberación del lote. Cualquier conducto o tubería de transferencia ubicado después del filtro final de grado esterilizante deberá esterilizarse. Cuando se utilicen gases en el proceso, se llevará a cabo periódicamente un seguimiento microbiano del gas en el punto de uso.

V.4.3. Cuando el reflujo de los sistemas de vacío o presión suponga un riesgo potencial para el producto, se instalarán mecanismos para evitar el reflujo cuando el sistema de vacío o presión esté apagado.

V.5. Sistemas hidráulicos y de calefacción y refrigeración

V.5.1. Los elementos principales de los equipos asociados a los sistemas hidráulicos, de calefacción y de refrigeración estarán situados, en la medida de lo posible, fuera de la sala de llenado. Se llevarán a cabo controles adecuados para contener cualquier derrame o contaminación cruzada asociada a los fluidos del sistema.

V.5.2. Se establecerán sistemas adecuados para garantizar que se detecte cualquier fuga de estos sistemas que pueda suponer un riesgo para el producto (por ejemplo, un sistema de indicación de fugas).

SECCIÓN VI PERSONAL

VI.1. El fabricante se asegurará de que haya personal suficiente, debidamente cualificado, formado y experimentado en la fabricación y el ensayo de productos estériles y en cualquiera de las tecnologías de fabricación específicas utilizadas en las operaciones de fabricación de la instalación.

VI.2. En las salas limpias, solo estará presente el número mínimo de personal necesario. Se determinará y documentará el número máximo de operadores en las salas limpias. Durante actividades como la cualificación inicial y la simulación de procesos asépticos, se tendrá debidamente en cuenta el número máximo de operadores que pueden estar presentes en la sala limpia para no comprometer la garantía de esterilidad.

VI.3. Todo el personal, incluido el encargado de la limpieza, el mantenimiento y el seguimiento y el que accede a las salas limpias, recibirá formación periódica sobre los aspectos pertinentes para la fabricación de productos estériles o la fabricación aséptica, en particular sobre la vestimenta, los elementos básicos de microbiología e higiene, prestando especial atención a las prácticas en salas limpias, el control de la contaminación, las técnicas asépticas y la protección de los productos estériles (para los operadores que entren en las salas limpias de grado B o intervengan en las de grado A) y las posibles consecuencias para los animales tratados si el producto no es estéril o no cumple las especificaciones de calidad requeridas. El nivel de formación se basará en la criticidad de la función y la zona en la que trabaja el personal.

VI.4. El personal que acceda a las zonas de grado A y B deberá recibir formación sobre la vestimenta y el comportamiento asépticos. El cumplimiento de los procedimientos relativos a la vestimenta aséptica se confirmará mediante una evaluación previa al inicio de sus funciones y se volverá a evaluar periódicamente (al menos una vez al año). El proceso de evaluación incluirá una evaluación tanto visual como microbiana, utilizando puntos de control, como los dedos de los guantes, los antebrazos, el pecho y la capucha (mascarilla o frente).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

b) Grado C:

- el cabello, la barba y el bigote deberán cubrirse;
- se llevará un traje de pantalón de una o dos piezas recogido en las muñecas y con cuello alto, así como calzado o cubrezapatos debidamente desinfectados; estos deberán reducir al mínimo el desprendimiento de fibras y partículas;

- cuando se lleven a cabo actividades que supongan un riesgo de contaminación, puede ser necesario el uso de vestimenta adicional, incluidos guantes y mascarillas, en las zonas de grado C.

c) Grado D:

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

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

VI.14. Todo operador que entre en las zonas de grado B o A deberá ponerse prendas de protección limpias y esterilizadas (incluidas las protecciones oculares y las mascarillas) de una talla adecuada en cada entrada. El período máximo durante el cual podrá utilizarse la vestimenta esterilizada antes de su sustitución durante un turno se definirá como parte de la cualificación de las prendas.

VI.15. Los guantes se desinfectarán periódicamente durante las operaciones. Las prendas de vestir y los guantes se cambiarán de inmediato si resultan dañados y presentan algún riesgo de contaminación del producto.

VI.16. La ropa reutilizable para zonas limpias se lavará en una instalación de lavandería adecuadamente separada de las operaciones de producción, mediante un proceso cualificado que garantice que la ropa no se dañe o contamine con fibras o partículas durante los repetidos lavados. Las instalaciones de lavandería utilizadas no introducirán ningún riesgo de contaminación o contaminación cruzada. Después del lavado y antes de guardarlas, las prendas se inspeccionarán visualmente para detectar posibles daños y comprobar que estén limpias. Los procesos de gestión de las prendas se establecerán como parte del programa de cualificación de las prendas e incluirán un número máximo de ciclos de lavado y esterilización.

VI.17. En las zonas limpias, se reducirán al mínimo las actividades que no sean fundamentales para los procesos de producción, especialmente cuando estén en curso operaciones asépticas. Con el fin de evitar un desprendimiento excesivo de partículas y organismos, el movimiento del personal deberá ser lento, controlado y metódico. Los operadores que realicen operaciones asépticas respetarán en todo momento las técnicas asépticas para evitar cambios en las corrientes de aire que puedan introducir aire de menor calidad en la zona crítica. Además, se restringirá el movimiento en el espacio adyacente a la zona crítica y se evitará la obstrucción de la trayectoria del flujo de aire unidireccional (aire virgen).

SECCIÓN VII PRODUCCIÓN Y TECNOLOGÍAS ESPECÍFICAS

VII.1. Productos esterilizados terminalmente (18)

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

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

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

VII.1.3. El llenado de los productos para la esterilización terminal se llevará a cabo en un ambiente de grado C, como mínimo. No obstante, si el producto presenta un riesgo inusual de contaminación procedente del ambiente (por ejemplo, la operación de llenado es lenta, los recipientes tienen un cuello ancho o están necesariamente expuestos durante más de unos pocos segundos antes de cerrarse), el producto se llenará en grado A con un entorno de grado C, como mínimo, salvo que se apliquen medidas adicionales para garantizar la ausencia de un impacto negativo sobre la calidad del producto, en cuyo caso la operación de llenado tendrá lugar, como mínimo, en un ambiente de grado D.

VII.1.4. A fin de reducir el nivel de carga biológica y partículas antes del llenado en el recipiente del producto final, el procesamiento de la solución a granel incluirá, en la medida de lo posible, una fase de filtración con un filtro de retención de microorganismos y se fijará un tiempo máximo entre la preparación y el llenado.

VII.1.5. En el cuadro 3 figuran ejemplos de operaciones que deben llevarse a cabo en los distintos grados.

Cuadro 3

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

Grado A Llenado de productos cuando exista un riesgo inusual o elevado de contaminación microbiana, a menos que pueda justificarse un grado inferior de conformidad con la sección VII.1.3.

Grado C Preparación de soluciones cuando exista un riesgo inusual o elevado de contaminación microbiana, a menos que pueda justificarse el grado D de conformidad con el párrafo segundo de la sección VII.1.1.

 Llenado de productos (excepto cuando se requieran condiciones de grado A), a menos que pueda justificarse el grado D de conformidad con la sección VII.1.3.

Grado D Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior.

VII.2. Preparación y procesamiento asépticos

VII.2.1. El proceso aséptico se documentará como parte de la estrategia de control de la contaminación. En concreto, se detectarán, evaluarán y determinarán los riesgos asociados al proceso aséptico, así como los requisitos asociados, incluidos los criterios de aceptación de

dichos controles, los requisitos de seguimiento y la revisión de su eficacia. Los métodos y procedimientos para controlar estos riesgos se describirán y aplicarán claramente. Los riesgos residuales aceptados deberán documentarse formalmente.

VII.2.2. Las precauciones para minimizar la contaminación microbiana, por endotoxinas o pirógenos y por partículas en la instalación se describirán en la estrategia de control de la contaminación y se aplicarán durante la preparación del ambiente aséptico, durante todas las fases de procesamiento (incluidas las fases anteriores y posteriores a la esterilización del producto a granel) y hasta que el producto esté precintado en su recipiente final. La presencia de materiales que puedan generar partículas y fibras se reducirá al mínimo en las salas limpias.

VII.2.3. Cuando sea posible, se utilizarán equipos como RABS, aisladores u otros sistemas para reducir la necesidad de intervenciones críticas (19) en un grado A y minimizar el riesgo de contaminación. También puede considerarse la robótica y la automatización de procesos para eliminar las intervenciones humanas críticas directas (por ejemplo, túnel de calor seco, carga automatizada de los liofilizadores o esterilización in situ).

VII.2.4. En el cuadro 4 figuran ejemplos de operaciones que deben llevarse a cabo en los distintos grados ambientales.

Cuadro 4

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

Grado A	- Montaje aséptico de los equipos de llenado. - Conexiones realizadas en condiciones asépticas (en las que las superficies de contacto con el producto esterilizado están expuestas), situadas después del filtro de grado esterilizante final. Estas conexiones se esterilizarán con vapor in situ, siempre que sea posible. - Composición y mezclado asépticos. - Reposición de producto a granel, recipientes y cierres estériles. - Retirada y enfriamiento de artículos sin protección (por ejemplo, sin embalaje) de los esterilizadores. - Colocación y transporte de componentes estériles del acondicionamiento primario en la línea de llenado aséptico, mientras no estén envueltos. - Llenado aséptico, precintado de recipientes, como ampollas, cierre de viales, transferencia de viales abiertos o parcialmente taponados. - Carga del liofilizador.
Grado B - Entorno del grado A (cuando no se opere en un aislador).	- Transporte o colocación de equipos, componentes y elementos auxiliares para su introducción en el grado A, mientras están protegidos del entorno circundante.
Grado C	- Preparación de soluciones que se vayan a filtrar, incluidos el muestreo y la dispensación.
Grado D	- Limpieza de equipos. - Manipulación de componentes, equipos y accesorios después de la limpieza. - Montaje, bajo flujo de aire filtrado a través de filtros HEPA, de componentes, equipos y accesorios limpios, antes de la esterilización. - Montaje de sistemas cerrados y esterilizados de un solo uso que utilicen dispositivos de conexión intrínsecamente estériles (20).

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

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

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

VII.2.7. La preparación y el llenado de productos como pomadas, cremas, suspensiones y emulsiones se llevarán a cabo en condiciones de grado A, con un entorno de grado B, cuando el producto y los componentes estén expuestos al ambiente y el producto no se filtre posteriormente (a través de un filtro de grado esterilizante) ni se someta a una esterilización terminal. Cuando se utilice un aislador o un RABS, el entorno se ajustará a lo dispuesto en la sección III.3.3 del presente anexo.

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

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

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

VII.2.10. Se establecerá una lista de las intervenciones permitidas y calificadas, tanto inherentes (21) como correctoras, que pueden ocurrir durante la producción. Los tipos de intervenciones inherentes y correctoras, así como la forma de llevarlas a cabo, se evaluarán, en primer lugar, de conformidad con los principios de gestión de riesgos para la calidad y los resultados de la simulación de procesos asépticos y se mantendrán actualizados.

Las intervenciones se diseñarán cuidadosamente para garantizar que se minimice de manera efectiva el riesgo de contaminación del ambiente, del proceso y del producto, incluida la consideración de cualquier impacto en los flujos de aire y en las superficies críticas (22) y en los productos críticos. Siempre que sea posible, se utilizarán soluciones de ingeniería para minimizar la incursión por parte de los operadores durante la intervención. Se usarán en todo momento técnicas asépticas, incluido el uso de herramientas estériles para las manipulaciones.

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

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

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

- el tiempo de espera entre la limpieza, el secado y la esterilización de los equipos, componentes y recipientes;
- el tiempo de espera de los equipos, componentes y recipientes esterilizados antes de su uso y durante el llenado o ensamble;
- el tiempo de espera de un ambiente descontaminado, como el del RABS o el del aislador, antes de su uso;
- el tiempo transcurrido entre el inicio de la preparación de un producto y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención de microorganismos (si procede), hasta el final del proceso de llenado aséptico. Se fijará un tiempo máximo admisible para cada producto, teniendo en cuenta su composición y el método de almacenamiento;
- el tiempo de retención del producto esterilizado antes del llenado;
- el tiempo de procesamiento aséptico; y
- el tiempo de llenado.

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

VII.3. Actividades de acabado

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

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

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

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

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

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

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

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

VII.3.8. El capsulado de viales de productos de llenado aséptico podrá realizarse como un proceso aséptico utilizando cápsulas esterilizadas o como un proceso limpio fuera de la zona de procesamiento aséptico. Cuando se adopte este último enfoque, los viales estarán protegidos por condiciones de grado A hasta el punto de salida de la zona de procesamiento aséptico y, posteriormente, los viales taponados se protegerán con un suministro de aire de grado A (23) hasta que se haya engazado la cápsula. El entorno circundante en que se realiza el suministro de aire de grado A deberá cumplir al menos los requisitos del grado D.

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

VII.3.9. Cuando el capsulado de un producto de llenado aséptico se lleve a cabo como un proceso limpio, con una protección proporcionada por un suministro de aire de grado A, los viales sin tapones o con tapones desplazados se rechazarán antes del capsulado. Se establecerán métodos automatizados y debidamente cualificados para la detección de la altura de los tapones.

VII.3.10. Cuando sea necesaria una intervención humana en la estación de capsulado, se aplicarán medidas tecnológicas y organizativas adecuadas para evitar el contacto directo con los viales y reducir al mínimo la contaminación. Los RAB y los aisladores pueden ser beneficiosos para garantizar las condiciones requeridas.

VII.3.11. Todos los recipientes llenos de productos parenterales se inspeccionarán de manera individual para detectar una posible contaminación por agentes extraños u otros defectos. La clasificación de los defectos, incluida su criticidad, se determinará durante la cualificación y se basará en el riesgo y los conocimientos históricos. Entre los factores que deben tenerse en cuenta figuran el posible impacto del defecto en el animal tratado y la vía de administración. Se creará una biblioteca de defectos que recoja todos los tipos de defectos conocidos y se utilizará para la formación del personal de producción y de aseguramiento de la calidad.

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

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

VII.3.12. Cuando las inspecciones se realicen manualmente, se garantizarán unas condiciones de iluminación y de entorno adecuadas y controladas. Los porcentajes de inspección estarán adecuadamente controlados y cualificados. Los operadores que lleven a cabo la inspección deberán someterse a una cualificación para inspección visual (con lentes correctoras, si suelen utilizarse) al menos una vez al año. La cualificación se realizará utilizando muestras apropiadas procedentes de la biblioteca de defectos del fabricante y teniendo en cuenta los escena-

rios más desfavorables (por ejemplo, el tiempo de inspección, la velocidad de la línea en la que el producto se transfiere al operador mediante un sistema transportador, el tamaño del recipiente o la fatiga) e incluirá asimismo controles de agudeza visual. Las condiciones de trabajo deberán ser adecuadas para reducir los elementos de distracción y, a fin de reducir al mínimo la fatiga de los operadores, estos tomarán descansos frecuentes de una duración apropiada.

VII.3.13. Cuando se utilicen métodos de inspección automatizados, el proceso se validará para detectar los defectos conocidos (que puedan afectar a la calidad o la seguridad del producto). El rendimiento de los métodos automatizados deberá ser igual o mejor que el de los métodos de inspección manuales. El rendimiento del equipo se pondrá a prueba utilizando defectos representativos antes de su puesta en marcha y a intervalos regulares a lo largo de todo el lote.

VII.3.14. Se registrarán los resultados de la inspección y se determinarán las tendencias de los tipos y las cantidades de defectos. Las tendencias de los niveles de rechazo para los distintos tipos de defectos también se determinarán, sobre la base de principios estadísticos. Cuando se observen tendencias adversas, se evaluará el impacto sobre los lotes en el mercado.

VII.4. Esterilización

VII.4.1. Requisitos generales

VII.4.1.1. En la medida de lo posible, los productos acabados se someterán a una esterilización terminal, utilizando un proceso de esterilización validado y controlado, ya que esto ofrece una mayor garantía de esterilidad que un proceso de filtración estéril o un procesamiento aséptico validados y controlados. Cuando un producto no pueda someterse a una esterilización terminal, se considerará la posibilidad de utilizar un tratamiento térmico terminal posterior al procesamiento aséptico (24), combinado con un proceso aséptico, para ofrecer una mayor garantía de esterilidad.

VII.4.1.2. La selección, el diseño y la ubicación del equipo y el ciclo o programa utilizados para la esterilización se basarán en principios y datos científicos que demuestren la repetibilidad y fiabilidad del proceso de esterilización. Se definirán todos los parámetros y se controlarán, supervisarán y registrarán los parámetros críticos.

VII.4.1.3. Se validarán todos los procesos de esterilización. Los estudios de validación tendrán en cuenta la composición del producto, las condiciones de almacenamiento y el tiempo máximo entre el inicio de la preparación de un producto o material que vaya a esterilizarse y su esterilización. Antes de aplicar cualquier proceso de esterilización, se validará su idoneidad para el producto y el equipo, así como su eficacia para lograr de forma constante las condiciones de esterilización deseadas en todas las partes de cada tipo de carga que vaya a procesarse, mediante mediciones físicas y, en su caso, mediante indicadores biológicos (25). Para una esterilización eficaz, el proceso se diseñará de manera que se garantice que la totalidad del producto, así como las superficies de los equipos y componentes, se sometan al tratamiento requerido.

VII.4.1.4. Se prestará especial atención cuando el método adoptado para la esterilización del producto no se describa en la edición vigente de la farmacopea o cuando se utilice para un producto que no sea una solución acuosa simple. En la medida de lo posible, el método preferido será la esterilización por calor.

VII.4.1.5. Se establecerán patrones de carga validados para todos los procesos de esterilización y los patrones de carga estarán sujetos a una revalidación periódica. Las cargas máxima y mínima también se abordarán como parte de la estrategia global de validación de la carga.

VII.4.1.6. La validez del proceso de esterilización se revisará a intervalos programados en función del riesgo. Los ciclos de esterilización por calor se revalidarán al menos una vez al año en el caso de los patrones de carga que se consideren más desfavorables. Otros patrones de carga se validarán con una frecuencia adecuada que se justificará como parte de la estrategia de control de la contaminación.

VII.4.1.7. Se establecerán y respetarán parámetros de funcionamiento rutinarios para todos los procesos de esterilización, por ejemplo, parámetros físicos y patrones de carga.

VII.4.1.8. Se establecerán mecanismos para detectar los ciclos de esterilización que no se ajusten a los parámetros validados. Se investigará cualquier esterilización fallida o que se desvíe del proceso validado (por ejemplo, que tenga fases, como los ciclos de calentamiento, más largas o más cortas).

VII.4.1.9. Los indicadores biológicos adecuados y colocados en lugares apropiados se considerarán un método adicional para respaldar la validación del proceso de esterilización. Los indicadores biológicos se almacenarán y utilizarán de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Cuando se utilicen indicadores biológicos para respaldar la validación o para hacer un seguimiento de un proceso de esterilización (por ejemplo, con óxido de etileno), se someterán a ensayo unos controles positivos para cada ciclo de esterilización. Además, si se utilizan indicadores biológicos, se tomarán precauciones estrictas para evitar la transferencia de contaminación microbiana a los procesos de fabricación o a otros procesos de ensayo. Los resultados de los indicadores biológicos no podrán utilizarse de forma aislada para invalidar otros parámetros y elementos de diseño del proceso críticos.

VII.4.1.10. La fiabilidad de los indicadores biológicos es importante. Por consiguiente, los proveedores deberán estar cualificados y las condiciones de transporte y almacenamiento se controlarán para garantizar que su calidad no se vea comprometida. Antes de utilizar un nuevo lote o partida de indicadores biológicos, se verificará la población, la pureza y la identidad del organismo indicador del lote o partida. En el caso de otros parámetros críticos, por ejemplo, el valor D (26) o el valor Z (27), podrá utilizarse, por regla general, el certificado del lote facilitado por el proveedor cualificado.

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

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

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

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

VII.4.1.14. La transferencia al grado A de materiales, equipos, componentes y elementos auxiliares esterilizados en envases precintados se efectuará utilizando métodos validados adecuados (por ejemplo, esclusas o pasamateriales), junto con la desinfección del exterior del envase precintado. También podrá considerarse la posibilidad de utilizar tecnología de puertos de transferencia rápida (28). Se demostrará que los métodos utilizados controlan de manera efectiva el posible riesgo de contaminación de las zonas de grado A y B y, del mismo modo, se demostrará que el procedimiento de desinfección es eficaz para reducir cualquier contaminación del envase a niveles aceptables para la entrada del artículo en las zonas de grado B y A.

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

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

VII.4.2. Esterilización por calor

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

VII.4.2.2. La posición de las sondas de temperatura utilizadas para el control o el registro se determinará durante la validación, teniendo en cuenta el diseño del sistema y con el fin de registrar y representar correctamente las condiciones rutinarias del ciclo. Los estudios de validación demostrarán la idoneidad de las ubicaciones de las sondas de control y registro del sistema e incluirán la verificación del funcionamiento y la ubicación de estas sondas mediante el uso de una sonda de seguimiento independiente situada en la misma posición durante la validación.

VII.4.2.3. Toda la carga deberá alcanzar la temperatura requerida antes de que comience la medición del período de esterilización. En los ciclos de esterilización controlados por medio de una sonda de referencia dentro de la carga, se prestará especial atención a garantizar, antes del inicio del ciclo, que la temperatura de la sonda de la carga se controle dentro de un rango de temperatura definido.

VII.4.2.4. Una vez completada la fase de alta temperatura de un ciclo de esterilización por calor, se tomarán precauciones para evitar la contaminación de una carga esterilizada durante el enfriamiento. Deberá esterilizarse todo líquido o gas refrigerante que entre en contacto con el producto o material esterilizado. En el anexo IX se establecen requisitos adicionales aplicables cuando se haya autorizado la liberación paramétrica.

VII.4.3. Esterilización por calor húmedo

VII.4.3.1. La esterilización por calor húmedo puede lograrse utilizando vapor (contacto directo o indirecto) o con otros sistemas, como los sistemas de agua sobrecalentada (ciclos en cascada o de inmersión), que pueden utilizarse para los recipientes que puedan resultar dañados por otros diseños de los ciclos (por ejemplo, recipientes de moldeo por insuflación, llenado y precintado o bolsas de plástico).

VII.4.3.2. Los artículos que vayan a esterilizarse, distintos de los productos en recipientes precintados, deberán estar secos y envasarse en un sistema de barrera protectora que permita la eliminación del aire y la penetración del vapor e impida la recontaminación después de la esterilización. Todos los artículos cargados deberán estar secos al retirarlos del esterilizador. La sequedad de la carga se confirmará mediante inspección visual como parte de la aceptación del proceso de esterilización.

VII.4.3.3. En el caso de los ciclos de materiales porosos (objetos sólidos), el tiempo, la temperatura y la presión se utilizarán para controlar el proceso y se registrarán. Cada artículo esterilizado se inspeccionará al retirarlo del autoclave para detectar daños o humedad y comprobar la integridad del material de envasado. Se retirará de la zona de fabricación cualquier artículo que no se considere adecuado para su finalidad y se llevará a cabo una investigación.

VII.4.3.4. En el caso de los autoclaves capaces de realizar ciclos de esterilización con prevacío, se registrará la temperatura en el drenaje de la cámara durante todo el período de esterilización. También podrán utilizarse sondas de carga, cuando proceda, pero el sistema de control seguirá estando relacionado con la validación de la carga. En el caso de los sistemas de vapor in situ, se registrará la temperatura en puntos adecuados de drenaje del condensado durante todo el período de esterilización. La validación de los ciclos de materiales porosos incluirá un cálculo del tiempo de equilibrio (29), el tiempo de exposición, la correlación de la presión y la temperatura y el intervalo de temperaturas mínima y máxima durante la exposición. La validación de los ciclos de fluidos incluirá la temperatura, el tiempo o el valor F0 (30). Los parámetros de procesamiento críticos estarán sujetos a unos límites definidos (incluidas las tolerancias adecuadas) y se confirmarán como parte de la validación de la esterilización y de los criterios de aceptación de los ciclos rutinarios.

VII.4.3.5. Se realizarán ensayos de estanqueidad del esterilizador periódicamente (por lo general, una vez a la semana) cuando una fase de vacío forme parte del ciclo y cuando el sistema vuelva, después de la esterilización, a una presión inferior a la del entorno que rodea al esterilizador.

VII.4.3.6. Cuando el proceso de esterilización incluya purgas de aire (por ejemplo, cargas de autoclave porosas o cámaras de liofilizadores), se garantizará adecuadamente la eliminación del aire antes y durante la esterilización. En el caso de los autoclaves, esto incluirá un ciclo de prueba de eliminación del aire (por lo general, realizado a diario) o el uso de un sistema de detección de aire. Las cargas que vayan a esterilizarse estarán diseñadas de manera que permitan una eliminación eficaz del aire y un buen drenaje que impida la acumulación de condensado.

VII.4.3.7. La deformación y el daño de los recipientes no rígidos esterilizados terminalmente, como los producidos por medio de tecnologías de moldeo por insuflación, llenado y precintado o de conformado, llenado y precintado, se evitarán mediante un diseño y un control adecuados de los ciclos (por ejemplo, estableciendo una presión, unas velocidades de calentamiento y enfriamiento y unos patrones de carga correctos).

VII.4.3.8. Cuando se utilicen sistemas de vapor in situ para la esterilización (por ejemplo, para tuberías fijas, recipientes y cámaras de liofilizadores), el sistema se diseñará y validará adecuadamente para garantizar que todas las partes del sistema se sometan al tratamiento requerido. Se controlará la temperatura, la presión y los tiempos del sistema en ubicaciones adecuadas durante el uso rutinario, a fin de garantizar que todas las zonas se esterilicen de manera eficaz y reproducible. Durante la validación inicial y la rutinaria, se demostrará que estas ubicaciones son representativas de las ubicaciones de calentamiento más lentas y que están correlacionadas con ellas. Una vez que un sistema se haya esterilizado por vapor in situ, deberá permanecer íntegro y, cuando así lo requieran las operaciones pertinentes, se mantendrá bajo una presión positiva o estará equipado con un filtro de aire estéril antes de su uso.

VII.4.3.9. En los ciclos de carga de fluidos en los que se utilice agua sobrecalentada como medio de transferencia térmica, el agua calentada deberá llegar sistemáticamente a todos los puntos de contacto requeridos. Los estudios de la cualificación inicial incluirán un mapeo de la temperatura de toda la carga. Se realizarán controles rutinarios en el equipo para garantizar que las boquillas (por donde se introduce el agua) no estén bloqueadas y que los desagües permanezcan libres de residuos.

VII.4.3.10. La validación de la esterilización de las cargas de fluidos en un autoclave de agua sobrecalentada incluirá un mapeo de la temperatura de toda la carga y estudios de penetración de calor y reproducibilidad. Todas las partes de la carga deberán calentarse de manera uniforme y alcanzar la temperatura deseada durante el tiempo especificado. Las sondas de control rutinario de la temperatura estarán correlacionadas con las posiciones más desfavorables determinadas durante el proceso de cualificación.

VII.4.4. Esterilización por calor seco

VII.4.4.1. La esterilización por calor seco utiliza altas temperaturas de aire o gas para esterilizar un producto o artículo. Es especialmente útil para la eliminación térmica de contaminantes resistentes al calor difíciles de eliminar, como las endotoxinas o los pirógenos. La combinación de tiempo y temperatura a la que están expuestos el producto, los componentes o los equipos producirá un nivel adecuado y reproducible de letalidad o de inactivación o eliminación de endotoxinas o pirógenos cuando se utilice de forma rutinaria dentro de los límites establecidos. El proceso podrá efectuarse en un horno o en un proceso de túnel continuo, por ejemplo, para la esterilización y despirogenización de recipientes de vidrio.

VII.4.4.2. Los túneles de esterilización o despirogenización por calor seco se configurarán de modo que garanticen que el flujo de aire proteja la integridad y el rendimiento de la zona de esterilización de grado A, manteniendo unos diferenciales de presión y un flujo de aire a través del túnel adecuados. Se evaluarán los perfiles de las diferencias de presión del aire. Se evaluará el impacto de cualquier cambio en el flujo de aire para garantizar que se mantenga el perfil de calentamiento. Todo el aire suministrado al túnel deberá pasar, al menos, a través de un filtro HEPA y se realizarán ensayos periódicos (al menos dos veces al año) para demostrar la integridad del filtro de aire. Además, cualquier parte del túnel que entre en contacto con los componentes esterilizados deberá esterilizarse o desinfectarse adecuadamente.

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

- la velocidad de la cinta o el tiempo de permanencia dentro de la zona de esterilización;
- las temperaturas mínima y máxima;
- la penetración de calor del material o artículo;
- la distribución o uniformidad del calor;
- los flujos de aire, determinados por los perfiles de las diferencias de presión del aire, correlacionados con los estudios de distribución y penetración de calor.

VII.4.4.3. Cuando se utilice un proceso térmico como parte del proceso de despirogenización de cualquier componente o de cualquier equipo o material en contacto con el producto, se realizarán estudios de validación para demostrar que el proceso proporciona un valor F_h (31) adecuado y da lugar a una reducción mínima de 3 log10 de la concentración de endotoxinas. Cuando esto se logra, no existe ningún requisito adicional de demostrar la esterilización.

VII.4.4.4. Durante la validación, se utilizarán recipientes inoculados con endotoxinas y se realizará una conciliación completa. Los recipientes deberán ser representativos de los materiales normalmente procesados (en lo que respecta a la composición de los materiales de envasado, la porosidad, las dimensiones y el volumen nominal). También se demostrará la cuantificación de las endotoxinas y la eficiencia de la recuperación.

VII.4.4.5. Los hornos de calor seco se suelen utilizar para esterilizar o despirogenizar componentes de acondicionamiento primario, materiales de partida o principios activos, pero pueden utilizarse para otros procesos. Se mantendrán a una presión positiva en relación con las zonas limpias de grado inferior a lo largo de todo el proceso de esterilización y posterior a la esterilización, a menos que se mantenga la integridad del envase. Todo el aire que entre en el horno deberá pasar por un filtro HEPA. Los parámetros críticos del proceso que deberán tenerse en cuenta en la cualificación o el procesamiento rutinario son, entre otros:

- la temperatura;
- el período o tiempo de exposición;
- la presión de la cámara (para el mantenimiento de una sobrepresión);
- la velocidad del aire;
- la calidad del aire dentro del horno;
- la penetración de calor en el material o artículo (puntos de calentamiento lento);
- la distribución o uniformidad del calor;
- el patrón de carga y la configuración de los artículos que vayan a esterilizarse o despirogenizarse, incluidas las cargas mínima y máxima.

VII.4.5. Esterilización por radiación

VII.4.5.1. La esterilización por radiación se utiliza principalmente para esterilizar materiales y productos sensibles al calor. La irradiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización. En el anexo VII se establecen requisitos específicos relacionados con el uso de la esterilización por radiación ionizante.

VII.4.5.2. Los procedimientos de validación garantizarán que se tengan en cuenta los efectos de la variación de la densidad del producto y de los envases.

VII.4.6. Esterilización con óxido de etileno

VII.4.6.1. Este método solo se utilizará cuando no sea factible ningún otro método. Durante la validación del proceso, se demostrará que no se producen efectos perjudiciales para el producto y que las condiciones y el tiempo permitidos para la desgasificación son adecuados para lograr una reducción de cualquier gas residual de óxido de etileno y de los productos de reacción hasta unos límites aceptables definidos para el producto o material en cuestión.

VII.4.6.2. El contacto directo entre el gas y las células microbianas es esencial. Por lo tanto, se tomarán precauciones para evitar la presencia de organismos que puedan estar contenidos en materiales como cristales o proteínas desecadas. La naturaleza, la porosidad y la cantidad de los materiales de envasado también pueden afectar significativamente al proceso.

VII.4.6.3. Antes de la exposición al gas, los materiales deberán equilibrarse con la humedad y la temperatura requeridas por el proceso. Cuando se utilice vapor para acondicionar la carga para la esterilización, este deberá ser de una calidad adecuada. El tiempo necesario para esta operación se ponderará con la necesidad de minimizar el tiempo previo a la esterilización.

VII.4.6.4. Cada ciclo de esterilización se controlará con indicadores biológicos adecuados, utilizando el número apropiado de unidades de ensayo, distribuidas a lo largo de la carga, en ubicaciones definidas que se haya demostrado, durante la validación, que son las más desfavorables.

VII.4.6.5. Los parámetros críticos del proceso que deberán tenerse en cuenta como parte de la validación del proceso de esterilización y del seguimiento rutinario son, entre otros:

- la concentración del gas de óxido de etileno,
- la presión,
- la cantidad de gas de óxido de etileno utilizado,
- la humedad relativa,
- la temperatura,
- el tiempo de exposición.

VII.4.6.6. Después de la esterilización, se aireará la carga para permitir la desorción del gas de óxido de etileno o de sus productos de reacción del producto envasado hasta unos niveles predeterminados. La aireación puede efectuarse en una cámara de un esterilizador o en una cámara o sala de aireación separada. La fase de aireación se validará como parte de la validación general del proceso de esterilización con óxido de etileno.

VII.4.7. Esterilización mediante filtración de productos que no pueden esterilizarse en su recipiente final

VII.4.7.1 Las soluciones o líquidos que no puedan esterilizarse en su recipiente final se esterilizarán mediante filtración, a través de un filtro estéril de grado esterilizante (con un tamaño de poro nominal de un máximo de 0,22 μ m que haya sido debidamente validado para obtener un filtrado estéril) y, posteriormente, se llenarán de forma aséptica en un recipiente previamente esterilizado. La selección del filtro utilizado garantizará que este sea compatible con el producto y se ajuste a la autorización de comercialización.

VII.4.7.2. Podrán utilizarse prefiltros de reducción de la carga biológica o filtros de grado esterilizante adecuados, en múltiples puntos durante el proceso de fabricación, para garantizar una carga biológica baja y controlada del líquido antes del filtro esterilizante final. Debido a los posibles riesgos adicionales de un proceso de filtración estéril, en comparación con otros procesos de esterilización, se considerará, como parte de una estrategia global de control de la contaminación, la posibilidad de realizar una filtración adicional a través de un filtro estéril de grado esterilizante, lo más cerca posible del punto de llenado.

VII.4.7.3. La selección de los componentes del sistema de filtración y su interconexión y disposición dentro del sistema de filtración, incluidos los prefiltros, se basarán en los atributos de calidad críticos del producto, justificados y documentados. El sistema de filtración minimizará la generación de fibras y partículas, no causará niveles inaceptables de impurezas ni contribuirá a ellos, ni poseerá características que alteren de alguna otra manera la calidad o la eficacia del producto. Del mismo modo, las características del filtro serán compatibles con el fluido y no se verán afectadas negativamente por el producto que se vaya a filtrar. Se evaluará la adsorción de los componentes del producto y la extracción o lixiviación de los componentes del filtro.

VII.4.7.4. El sistema de filtración estará diseñado para:

- permitir el funcionamiento dentro de los parámetros del proceso validados;
- mantener la esterilidad del filtrado;
- reducir al mínimo el número de conexiones asépticas necesarias entre el filtro de grado esterilizante final y el llenado final del producto;
- permitir que se lleven a cabo los procedimientos de limpieza, según sea necesario;
- permitir que se lleven a cabo los procedimientos de esterilización, incluida la esterilización in situ, según sea necesario;
- permitir la realización de ensayos de integridad in situ del filtro de grado esterilizante final de 0,22 μ m, de preferencia como sistema cerrado, tanto antes como después de la filtración, según sea necesario. Se utilizarán preferiblemente métodos de ensayo de integridad in situ para evitar cualquier efecto adverso en la calidad del producto.

VII.4.7.5. La filtración estéril de líquidos se validará de conformidad con los requisitos pertinentes de la farmacopea. La validación podrá agruparse según las diferentes concentraciones o variaciones de un producto, pero se realizará en las condiciones del caso más desfavorable. El razonamiento de la agrupación deberá justificarse y documentarse.

VII.4.7.6. Siempre que sea posible durante la validación del filtro, el producto que vaya a filtrarse se utilizará para el ensayo de retención bacteriana (32) del filtro de grado esterilizante. Cuando el producto que vaya a filtrarse no sea adecuado para su uso en el ensayo de retención bacteriana, deberá justificarse la utilización de un producto sustitutivo adecuado en el ensayo. También se justificará el organismo problema utilizado en el ensayo de retención bacteriana.

VII.4.7.7. Los parámetros de filtración que deberán tenerse en cuenta y determinarse durante la validación son, entre otros:

- a) El fluido humectante utilizado para el ensayo de integridad del filtro:
 - se basará en la recomendación del fabricante del filtro o en el fluido que se vaya a filtrar. Se establecerá la especificación adecuada del valor del ensayo de integridad;
 - si el sistema se purga o se somete a un ensayo de integridad in situ con un fluido distinto del producto, se adoptarán las medidas adecuadas para evitar cualquier efecto perjudicial sobre la calidad del producto.
- b) Las condiciones del proceso de filtración, en particular:
 - el tiempo de retención del fluido antes de la filtración y el efecto sobre la carga biológica;
 - el acondicionamiento del filtro, con fluido, si es necesario;
 - el tiempo de filtración máximo o el tiempo total en el que el filtro está en contacto con el fluido;
 - la presión máxima de funcionamiento;
 - el caudal;
 - el volumen de filtración máximo;
 - la temperatura;
 - el tiempo necesario para filtrar un volumen conocido de la solución a granel y la diferencia de presión que debe utilizarse en el filtro.

VII.4.7.8. Se llevarán a cabo controles rutinarios del proceso para garantizar el cumplimiento de los parámetros de filtración validados. Los resultados de los parámetros críticos del proceso se indicarán en el registro de lotes, incluidos, entre otros, el tiempo mínimo necesario para filtrar un volumen conocido de la solución a granel y la diferencia de presión en el filtro. Se documentará e investigará cualquier diferencia significativa con respecto a los parámetros críticos durante la fabricación.

VII.4.7.9. La integridad del ensamblaje del filtro esterilizado se verificará mediante un ensayo de integridad antes de su uso (ensayo de integridad posterior a la esterilización y anterior al uso o PUPSIT), a fin de comprobar si existen daños y una pérdida de integridad causados por la preparación del filtro antes de su uso. Sin embargo, se reconoce que puede que no siempre sea posible realizar la PUPSIT después de la esterilización debido a limitaciones del proceso (por ejemplo, la filtración de volúmenes muy pequeños de solución). En estos casos, podrá adoptarse un enfoque alternativo, siempre que se haya llevado a cabo una evaluación de riesgos exhaustiva y se logre el cumplimiento mediante la aplicación de controles adecuados para mitigar cualquier riesgo de que el sistema de filtración no esté íntegro.

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

- un profundo conocimiento y control del proceso de esterilización del filtro para garantizar que se reduzcan al mínimo las posibilidades de provocar daños al filtro;
- un profundo conocimiento y control de la cadena de suministro, incluidas las instalaciones de esterilización por contrato, las condiciones de transporte definidas y el embalaje del filtro esterilizado (para evitar daños en el filtro durante el transporte y el almacenamiento);

- un profundo conocimiento del proceso, como el tipo de producto específico, incluida la carga de partículas y si existe algún riesgo de que afecte a los valores de integridad del filtro (como la posibilidad de alterar los valores de los ensayos de integridad y, por tanto, de impedir la detección de filtros no íntegros durante un ensayo de integridad del filtro posterior al uso), y la aplicación de medidas de procesamiento y prefiltración anteriores al filtro de grado esterilizante final que eliminarían la carga de partículas antes de la filtración estéril.

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

VII.4.7.10. La integridad de los filtros críticos estériles de ventilación de gas y aire (que están directamente relacionados con la esterilidad del producto) se verificará mediante un ensayo posterior al uso, con el filtro en el ensamblaje o la carcasa del filtro.

VII.4.7.11. La integridad de los filtros no críticos de ventilación de gas o aire se confirmará y registrará a intervalos adecuados. Cuando los filtros de gas estén instalados durante períodos prolongados, el ensayo de integridad se llevará a cabo en el momento de la instalación y antes de su sustitución. La duración máxima del uso se especificará y controlará en función del riesgo (por ejemplo, teniendo en cuenta el número máximo de usos y los ciclos de tratamiento térmico o de esterilización permitidos, según proceda).

VII.4.7.12. En el caso de la filtración de gases, se evitará humedecer o mojar accidentalmente el filtro o el equipo de filtrado.

VII.4.7.13. Si el proceso de filtración esterilizante se ha validado como un sistema compuesto por múltiples filtros necesarios para lograr la esterilidad de un fluido determinado, el sistema de filtración se considerará una única unidad esterilizante y todos los filtros dentro del sistema deberán superar satisfactoriamente los ensayos de integridad después de su uso.

VII.4.7.14. En un sistema de filtración redundante (en el que está presente un segundo filtro de grado esterilizante redundante como respaldo, pero el proceso de esterilización se valida como que solo requiere un filtro), se realizará un ensayo de integridad posterior al uso del filtro de grado esterilizante primario y, si se demuestra que está íntegro, no será necesario un ensayo de integridad posterior al uso del filtro redundante (de respaldo). Sin embargo, en caso de fallo del ensayo de integridad posterior al uso del filtro primario, se realizará un ensayo de integridad posterior al uso del filtro secundario (redundante), junto con una investigación y una evaluación de riesgos para determinar el motivo del fallo del ensayo del filtro primario.

VII.4.7.15. Se tomarán muestras de la carga biológica del producto a granel e inmediatamente antes de la filtración estéril final. En caso de que se utilice una configuración de filtración redundante, las muestras se tomarán antes del primer filtro. Los procedimientos para la toma de muestras se diseñarán de forma que no introduzcan contaminación.

VII.4.7.16. Los filtros de grado esterilizante de líquidos se desecharán después del procesamiento de un único lote y no se utilizará el mismo filtro de forma continua durante más de una jornada laboral, a menos que dicho uso haya sido validado.

VII.4.7.17. Cuando la fabricación por campañas de un producto haya sido debidamente justificada en la estrategia de control de la contaminación y validada, el fabricante:

a) evaluará y documentará los riesgos asociados a la duración del uso del filtro para el proceso de filtración estéril de un fluido determinado;

b) realizará y documentará estudios de validación y cualificación eficaces, a fin de demostrar que la duración del uso del filtro para un proceso de filtración estéril y un fluido determinados no compromete el rendimiento del filtro de grado esterilizante final ni la calidad del filtrado;

c) documentará la duración máxima validada del uso del filtro y aplicará controles para garantizar que los filtros no se utilicen más allá de la duración máxima validada. Se llevarán registros de estos controles;

d) aplicará controles para garantizar que los filtros contaminados con residuos de fluidos o de agentes de limpieza o considerados defectuosos de alguna otra manera se retiren del uso.

VII.5. Conformado, llenado y precintado (33)

VII.5.1. Las máquinas de conformado, llenado y precintado utilizadas para los productos esterilizados terminalmente deberán cumplir los requisitos ambientales establecidos en la sección VII.1.3 del presente anexo, mientras que las máquinas de conformado, llenado y precintado utilizadas en la fabricación aséptica deberán cumplir los requisitos ambientales establecidos en el cuadro 4 del presente anexo.

VII.5.2. La contaminación de las películas de envasado utilizadas durante el proceso de conformado, llenado y precintado se reducirá al mínimo mediante la aplicación de controles adecuados en relación con los componentes, el suministro y la manipulación. Debido a la criticidad de las películas de envasado, se aplicarán procedimientos para garantizar que las películas suministradas cumplan las especificaciones definidas y sean de la calidad adecuada, incluido el espesor y la resistencia del material, la contaminación microbiana y por partículas, la integridad de la información impresa y el diseño del envase, según proceda. La frecuencia de muestreo, la carga biológica y, en su caso, los niveles de endotoxinas o pirógenos de las películas de envasado y de los componentes asociados se abordarán como parte de la estrategia de control de la contaminación.

VII.5.3. Se evaluará el funcionamiento del equipo, incluidos los procesos de configuración, llenado, precintado y corte, de modo que los parámetros críticos del proceso puedan determinarse, validarse, controlarse y supervisarse adecuadamente.

VII.5.4. Todos los gases en contacto con el producto (por ejemplo, los utilizados para inflar el recipiente o como recubrimiento del producto) deberán filtrarse de manera adecuada, lo más cerca posible del punto de uso. La calidad de los gases utilizados y la eficacia de los sistemas de filtración de los gases también se verificarán periódicamente de conformidad con la sección V.4 del presente anexo.

VII.5.5. Los controles que habrá que determinar durante la cualificación de los procesos de conformado, llenado y precintado, que formarán parte de la estrategia de control de la contaminación, son, entre otros:

- la determinación de los límites de la zona crítica;
- el control y seguimiento ambientales, tanto de la máquina como del entorno en el que se ubica;
- los requisitos relacionados con la vestimenta del personal;
- los ensayos de integridad de las líneas de llenado de producto y de los sistemas de filtración (según proceda);
- la duración del lote o de la campaña de llenado;
- el control de las películas de envasado, incluidos los requisitos de descontaminación o esterilización de las películas;
- la limpieza y esterilización in situ de los equipos, según sea necesario;
- el funcionamiento de la máquina, la configuración y la gestión de las alarmas (según proceda).

VII.5.6. Los parámetros críticos del proceso de conformado, llenado y precintado se establecerán durante la cualificación del equipo e incluirán, entre otros:

- los ajustes para obtener unas dimensiones y un corte del envase uniformes, de acuerdo con los parámetros validados;
- la fijación, el mantenimiento y el seguimiento de las temperaturas de conformado validadas (incluidos el precalentamiento y el enfriamiento), los tiempos y las presiones de conformado, según proceda;

- la fijación, el mantenimiento y el seguimiento de las temperaturas de precintado validadas, la uniformidad de la temperatura de precintado en todo el precinto, los tiempos y las presiones de precintado, según proceda;
- la temperatura del ambiente y del producto;
- los ensayos específicos de cada lote para determinar la resistencia y la uniformidad del precinto del envase;
- los ajustes para unos volúmenes, unas velocidades y una uniformidad de llenado correctos;
- los ajustes para cualquier impresión adicional (código de lote), estampado en relieve o en hueco para garantizar que la integridad de la unidad no se vea comprometida;

- los métodos y parámetros para los ensayos de integridad de los recipientes llenados.

VII.5.7. Durante la producción, se aplicarán los procedimientos adecuados para la verificación, el seguimiento y el registro de los parámetros críticos del proceso de conformado, llenado y precintado y del funcionamiento del equipo.

VII.5.8. Los procedimientos operativos describirán cómo se detectan y corrigen los problemas relacionados con el conformado y el precintado. Las unidades rechazadas o los problemas de precintado se registrarán e investigarán.

VII.5.9. Se establecerán procedimientos de mantenimiento adecuados, basados en los riesgos, que incluirán planes de mantenimiento e inspección de las herramientas críticas para la eficacia del precintado de las unidades. Se documentarán e investigarán todos los problemas detectados que indiquen un posible problema de calidad del producto.

VII.6. Moldeo por insuflación, llenado y precintado (34)

VII.6.1. Los equipos de moldeo por insuflación, llenado y precintado utilizados para la fabricación de productos esterilizados terminalmente se instalarán en un ambiente de grado D, como mínimo. Las condiciones en el punto de llenado deberán cumplir los requisitos ambientales establecidos en la sección VII.1.3 del presente anexo.

VII.6.2. Cuando se utilicen equipos de moldeo por insuflación, llenado y precintado para el procesamiento aséptico, se aplicarán los requisitos siguientes:

a) En el caso de los equipos de tipo lanzadera utilizados para el llenado aséptico, el parísón (35) está expuesto al ambiente y, por consiguiente, las zonas en las que tengan lugar la extrusión, el moldeo por insuflación y el precintado del parísón deberán cumplir las condiciones de grado A en las zonas críticas. Además, el ambiente de llenado se diseñará y mantendrá de modo que cumpla las condiciones de grado A para los límites de partículas viables y totales, tanto en reposo como en funcionamiento.

b) En el caso de los equipos de tipo rotativo utilizados para el llenado aséptico, el parísón no suele estar expuesto al ambiente una vez formado y, por consiguiente, el ambiente de llenado dentro del parísón se diseñará y mantendrá de modo que cumpla las condiciones de grado A para los límites de partículas viables y totales, tanto en reposo como en funcionamiento.

c) Los equipos se instalarán en un ambiente de grado C, como mínimo, siempre que se utilice vestimenta de grado A o B. El control microbiológico (incluido el establecimiento de los límites y las frecuencias aplicados) de los operadores que lleven vestimenta de grado A o B en una zona de grado C se realizará de conformidad con los principios de gestión de riesgos.

VII.6.3. Debido a la generación de partículas procedentes de la extrusión y el corte de los polímeros durante la operación y al tamaño reducido de las zonas de llenado críticas de los equipos de moldeo por insuflación, llenado y precintado, no será necesario controlar, en funcionamiento, las partículas totales de los equipos. No obstante, deberá disponerse de datos que demuestren que el diseño de los equipos garantiza que las zonas críticas del ambiente del proceso de llenado cumplen las condiciones de grado A en funcionamiento.

VII.6.4. El seguimiento ambiental de partículas viables de los procesos de moldeo por insuflación, llenado y precintado se basará en el riesgo y se ajustará a lo dispuesto en la sección VIII del presente anexo. Se llevará a cabo un seguimiento de partículas viables, en funcionamiento, durante todo el procesamiento crítico, incluido el ensamblaje de los equipos, a excepción de los equipos de tipo rotativo en los que no sea posible el seguimiento de la zona de llenado crítica.

VII.6.5. El programa de control y seguimiento ambientales tendrá en cuenta las partes móviles y las trayectorias complejas del flujo de aire generadas por el proceso de moldeo por insuflación, llenado y precintado y el efecto de las altas emisiones de calor del proceso (por ejemplo, mediante el uso de estudios de visualización del flujo de aire u otros estudios equivalentes). Los programas de seguimiento ambiental también tendrán en cuenta factores como la configuración del filtro de aire, la integridad del filtro de aire, la integridad de los sistemas de refrigeración, el diseño y la cualificación de los equipos.

VII.6.6. El aire u otros gases que entren en contacto con las superficies críticas del recipiente durante la extrusión, el conformado o el precintado del recipiente moldeado se someterán a una filtración adecuada. La calidad del gas utilizado y la eficacia de los sistemas de filtración de gases se verificarán periódicamente de conformidad con la sección V.4 del presente anexo.

VII.6.7. Se evitará la contaminación microbiana y por partículas del granulado polimérico mediante el diseño, el control y el mantenimiento adecuados de los sistemas de almacenamiento, muestreo y distribución del granulado polimérico.

VII.6.8. Se validará la capacidad del sistema de extrusión para proporcionar una garantía de esterilidad adecuada del recipiente moldeado. Se definirán y controlarán la frecuencia de muestreo, la carga biológica y, en su caso, los niveles de endotoxinas o pirógenos del polímero bruto.

VII.6.9. Las intervenciones que requieran el cese del llenado o de la extrusión, del moldeo y del precintado y, cuando sea necesario, la reesterilización de la máquina de llenado se definirán y describirán claramente en el procedimiento de llenado y se incluirán en la simulación de procesos asépticos, según proceda.

VII.6.10. Los controles determinados durante la cualificación de los equipos de moldeo por insuflación, llenado y precintado estarán en consonancia con la estrategia de control de la contaminación de la instalación. Los aspectos que deberán tenerse en cuenta son, entre otros:

- la determinación de los límites de la zona crítica;
- el control y el seguimiento ambientales, tanto de la máquina como del entorno en el que se ubica;
- los requisitos relacionados con la vestimenta del personal;
- los ensayos de integridad de las líneas de llenado de producto y de los sistemas de filtración (según proceda);
- la duración del lote o de la campaña de llenado;
- el control del granulado polimérico, incluidos los sistemas de distribución y las temperaturas de extrusión críticas;
- la limpieza y esterilización in situ de los equipos, según sea necesario;
- el funcionamiento de la máquina, la configuración y la gestión de las alarmas (según proceda).

VII.6.11. Los parámetros críticos del proceso de los equipos de moldeo por insuflación, llenado y precintado se determinarán durante la cualificación de los equipos e incluirán, entre otros:

- la limpieza y esterilización in situ de las tuberías de producto y las agujas de llenado (mandriles);
- la fijación, el mantenimiento y el seguimiento de los parámetros de extrusión, incluida la temperatura, la velocidad y los ajustes de la garganta de la extrusora para el grosor del parísón;
- la fijación, el mantenimiento y el seguimiento de las temperaturas del molde, incluida la velocidad de enfriamiento, cuando sea necesario para la estabilidad del producto;

- la preparación y esterilización de los componentes auxiliares añadidos a la unidad moldeada, por ejemplo, cápsulas de frascos;
- el control ambiental, la limpieza, la esterilización y el seguimiento de las zonas de extrusión, transferencia y llenado críticas, según proceda;
- los ensayos de espesor de la pared del envase, específicos de cada lote, en puntos críticos del recipiente;
- los ajustes para unos volúmenes, unas velocidades y una uniformidad de llenado correctos;
- los ajustes para cualquier impresión adicional (código de lote), estampado en relieve o en hueco para garantizar que la integridad y la calidad de la unidad no se vean comprometidas;
- los métodos y parámetros para los ensayos de integridad del 100 % de todos los recipientes llenados;
- los ajustes de los cortadores o punzones utilizados para eliminar los residuos de plástico que rodean las unidades llenadas (eliminación de rebabas).

VII.6.12. Durante la producción, se aplicarán los procedimientos adecuados para la verificación, el seguimiento y el registro de los parámetros críticos del proceso de moldeo por insuflación, llenado y precintado y del funcionamiento del equipo.

VII.6.13. Los procedimientos operativos describirán cómo se detectan y corrigen los problemas relacionados con la insuflación, el conformado y el precintado. Las unidades rechazadas o los problemas de precintado se registrarán e investigarán.

VII.6.14. Cuando el proceso de moldeo por insuflación, llenado y precintado incluya la adición de componentes a los recipientes moldeados (por ejemplo, la adición de cápsulas a frascos parenterales de gran volumen), estos componentes se descontaminarán adecuadamente y se añadirán al proceso mediante un proceso limpio y controlado. Será de aplicación lo siguiente:

- a) En el caso de los procesos asépticos, la adición de componentes se realizará en condiciones de grado A, a fin de garantizar la esterilidad de las superficies críticas, utilizando componentes preesterilizados.
- b) En el caso de los productos esterilizados terminalmente, la validación de los procesos de esterilización terminal garantizará la esterilidad de todas las trayectorias críticas del producto entre el componente y el recipiente moldeado, incluidas las zonas que no se humedezcan durante la esterilización.
- c) Se establecerán y validarán los procedimientos de ensayo para garantizar el precintado eficaz de los componentes y de los recipientes moldeados.

VII.6.15. Se establecerán procedimientos de mantenimiento adecuados, basados en el riesgo, incluidos los planes de mantenimiento e inspección de los elementos críticos para el precintado, la integridad y la esterilidad de las unidades.

VII.6.16. Los moldes utilizados para formar los recipientes se consideran equipos críticos. Por lo tanto, cualquier cambio o modificación de los moldes requerirá una evaluación de la integridad del recipiente del producto acabado y, en su caso, teniendo en cuenta el resultado de la evaluación, deberá estar respaldado por una validación. Se documentarán e investigarán todos los problemas detectados que indiquen un posible problema de calidad del producto.

VII.7. Liofilización (36)

VII.7.1. La liofilización es una etapa crítica del proceso y todas las actividades que puedan afectar a la esterilidad del producto o material se considerarán ampliaciones del procesamiento aséptico. En particular, el equipo de liofilización y sus procesos estarán diseñados para garantizar que se mantenga la esterilidad del producto o material durante la liofilización, evitando la contaminación microbiana y por partículas entre el llenado de los productos que se van a liofilizar y la finalización del proceso de liofilización. Las medidas de control formarán parte de la estrategia de control de la contaminación.

VII.7.2. La esterilización del liofilizador y cualquier equipo asociado (por ejemplo, bandejas y anillos de soporte de los viales) deberá validarse y el tiempo de espera entre el ciclo de esterilización y el uso se confrontará adecuadamente durante la simulación de procesos asépticos. El liofilizador se esterilizará periódicamente, en función del diseño del sistema. Además, se llevará a cabo una reesterilización después del mantenimiento o la limpieza. Los liofilizadores esterilizados y cualquier equipo asociado se protegerán de la contaminación después de la esterilización.

VII.7.3. Los liofilizadores y cualquier zona asociada de transferencia y de carga o descarga de productos estarán diseñados de manera que se reduzca al mínimo, en la medida de lo posible, la intervención del operador. La frecuencia de la esterilización del liofilizador se determinará en función del diseño y de los riesgos relacionados con la contaminación del sistema durante su uso. Los liofilizadores que se carguen o descarguen manualmente, sin una separación mediante una tecnología de barrera, deberán esterilizarse antes de cada carga. En el caso de los liofilizadores que se carguen y descarguen mediante sistemas automatizados o que estén protegidos por sistemas de barrera cerrados, la frecuencia de la esterilización se justificará y documentará como parte de la estrategia de control de la contaminación.

VII.7.4. La integridad del liofilizador deberá mantenerse después de la esterilización y durante la liofilización. El filtro utilizado para mantener la integridad del liofilizador se esterilizará antes de cada uso del sistema y los resultados de los ensayos de integridad formarán parte de la certificación o liberación del lote. Además, se documentará la frecuencia de los ensayos de integridad de vacío o de ausencia de fugas de la cámara y se especificará y comprobará, al inicio de cada ciclo, la fuga de aire máxima permitida en el liofilizador.

VII.7.5. Las bandejas de liofilización se examinarán periódicamente para asegurarse de que no están deformadas o dañadas.

VII.7.6. Los puntos que deberán tenerse en cuenta para el diseño de la carga (y de la descarga, cuando el material liofilizado aún no esté precintado y esté expuesto) son, entre otros:

- se especificará y documentará el patrón de carga dentro del liofilizador;
- la transferencia de recipientes parcialmente cerrados a un liofilizador se efectuará, en todo momento, en condiciones de grado A y se gestionará de manera que se reduzca al mínimo la intervención directa del operador. Se utilizarán tecnologías como los sistemas transportadores o los sistemas de transferencia portátiles (por ejemplo, carros de transferencia con aire limpio, estaciones de trabajo portátiles de flujo de aire unidireccional) para garantizar el mantenimiento de la limpieza del sistema utilizado para transferir los recipientes parcialmente cerrados. Como alternativa, cuando esté respaldado por una validación, podrán utilizarse bandejas cerradas en grado A y que no vuelvan a abrirse mientras se encuentren en la zona de grado B para proteger los viales parcialmente taponados (por ejemplo, cajas cerradas de forma adecuada);
- los patrones del flujo de aire no se verán afectados negativamente por los dispositivos de transporte y la ventilación de la zona de carga;
- los recipientes sin precintado (por ejemplo, los viales parcialmente taponados) se mantendrán en condiciones de grado A y, por lo general, estarán separados de los operadores mediante una tecnología de barrera física o cualquier otra medida apropiada;
- cuando la colocación de los tapones no se haya completado antes de abrir la cámara del liofilizador, el producto retirado del liofilizador permanecerá en condiciones de grado A durante su posterior manipulación;
- las herramientas utilizadas durante la carga y descarga del liofilizador (por ejemplo, bandejas, bolsas, dispositivos de colocación y pinzas) deberán ser estériles.

VII.8. Sistemas cerrados

VII.8.1. El uso de sistemas cerrados puede reducir el riesgo de contaminación microbiana, química y por partículas procedente del entorno adyacente. Los sistemas cerrados estarán diseñados de manera que reduzcan la necesidad de manipulaciones manuales y los riesgos conexos.

VII.8.2. Es fundamental garantizar la esterilidad de todas las superficies de contacto con el producto de los sistemas cerrados utilizados para el procesamiento aséptico. Por consiguiente, el diseño y la selección de cualquier sistema cerrado utilizado para el procesamiento aséptico deberán garantizar el mantenimiento de la esterilidad. La conexión de los equipos estériles (por ejemplo, conductos o tuberías) utilizados después del filtro de grado esterilizante final se hará de manera aséptica (por ejemplo, mediante dispositivos de conexión intrínsecamente estériles).

VII.8.3. Se adoptarán las medidas adecuadas para garantizar la integridad de los componentes utilizados en las conexiones asépticas. Los medios para lograrlo se determinarán y abordarán en la estrategia de control de la contaminación. En particular, se considerará la posibilidad de realizar ensayos de integridad del sistema adecuados cuando exista el riesgo de comprometer la esterilidad del producto. La evaluación del proveedor incluirá la recopilación de datos en relación con los posibles modos de fallo que puedan dar lugar a una pérdida de esterilidad del sistema.

VII.8.4. El entorno en el que se encuentren los sistemas cerrados se determinará teniendo en cuenta el diseño del sistema y los procesos emprendidos. Para el procesamiento aséptico y cuando exista algún riesgo de que la integridad del sistema pueda verse comprometida, el sistema estará situado en el grado A. Si puede demostrarse que el sistema permanece íntegro en todos los usos (por ejemplo, mediante ensayos de presión o supervisión), podrá utilizarse una zona con una clasificación inferior. Toda transferencia entre las zonas clasificadas se evaluará detenidamente de conformidad con la sección III.2 del presente anexo. Si se abre el sistema cerrado (por ejemplo, para el mantenimiento de una línea de fabricación a granel), esto se llevará a cabo en una zona clasificada adecuada para los materiales (por ejemplo, grado C para los procesos de esterilización terminal o grado A para el procesamiento aséptico) o estará sujeto a una limpieza y una desinfección adicionales (y esterilización, en el caso de los procesos asépticos).

VII.9. Sistemas de un solo uso (37)

VII.9.1. Los sistemas de un solo uso podrán utilizarse en la fabricación de productos estériles como alternativa a los equipos reutilizables. Los sistemas de un solo uso podrán ser componentes individuales o estar compuestos por múltiples componentes, como bolsas, filtros, tubos, conectores, válvulas, botellas de almacenamiento y sensores. Los sistemas de un solo uso se diseñarán de forma que reduzcan la necesidad de manipulaciones y la complejidad de las intervenciones manuales.

VII.9.2. Existen algunos riesgos específicos asociados a los sistemas de un solo uso, que se evaluarán como parte de la estrategia de control de la contaminación, incluidos, entre otros:

- la interacción entre el producto y la superficie de contacto con el producto (por ejemplo, la adsorción o los lixiviados (38) y los extraíbles (39));
- la fragilidad del sistema en comparación con los sistemas fijos reutilizables;
- el aumento del número y de la complejidad de las operaciones manuales (como la inspección y el manejo del sistema) y de las conexiones realizadas;
- la complejidad del ensamblaje;
- el rendimiento de los ensayos de integridad previos y posteriores a la utilización de los filtros de grado esterilizante;
- el riesgo de perforaciones y fugas;
- la posibilidad de comprometer el sistema en el momento de abrir el embalaje exterior;
- el riesgo de contaminación por partículas.

VII.9.3. Se validarán los procesos de esterilización de los sistemas de un solo uso y se demostrará que no tienen efectos adversos en el rendimiento del sistema.

VII.9.4. La evaluación de los proveedores de los sistemas desechables, incluida la esterilización, es fundamental para la selección y el uso de estos sistemas. Por lo tanto, en el caso de los sistemas estériles de un solo uso, la verificación de la garantía de esterilidad se realizará como parte de la cualificación del proveedor y se comprobarán las pruebas de esterilización de cada unidad en el momento de su recepción.

VII.9.5. La adsorción y reactividad del producto con las superficies de contacto con el producto se evaluarán en las condiciones del proceso.

VII.9.6. Se evaluarán los perfiles de extraíbles y lixiviados de los sistemas de un solo uso y cualquier impacto en la calidad del producto, especialmente cuando el sistema esté fabricado a partir de materiales a base de polímeros. Se llevará a cabo una evaluación de cada componente para examinar los datos del perfil de extraíbles. En el caso de los componentes que se considere que presentan un riesgo elevado debido a los lixiviados, incluidos aquellos que puedan absorber materiales procesados o aquellos con tiempos de contacto con el material prolongados, se tendrá en cuenta una evaluación de los estudios del perfil de lixiviados, incluidos los problemas de seguridad. Cuando se apliquen condiciones de procesamiento simuladas, estas reflejarán con exactitud las condiciones reales de procesamiento y se basarán en una justificación científica.

VII.9.7. Los sistemas de un solo uso estarán diseñados de forma que se mantenga la integridad durante todo el procesamiento en las condiciones operativas previstas. Deberá prestarse atención a la integridad estructural de los componentes de un solo uso cuando estos puedan estar expuestos a condiciones extremas (por ejemplo, procesos de congelación y descongelación) durante el procesamiento o el transporte rutinarios, incluida una verificación de que los dispositivos de conexión intrínsecamente estéril (tanto los termosellados como los sellados mecánicamente) permanecen íntegros en estas condiciones.

VII.9.8. Se establecerán y aplicarán criterios de aceptación para los sistemas de un solo uso que correspondan a los riesgos o a la criticidad de los productos y sus procesos. En el momento de su recepción, se examinará cada pieza de los sistemas de un solo uso para asegurarse de que hayan sido fabricadas, suministradas y entregadas de conformidad con las especificaciones aprobadas. Antes de su utilización, se realizarán y documentarán una inspección visual del embalaje exterior (por ejemplo, la apariencia de la caja de cartón exterior o las bolsas de productos), así como de la impresión de las etiquetas, y una revisión de los documentos adjuntos (por ejemplo, el certificado de conformidad y la prueba de esterilización).

VII.9.9. Las operaciones críticas de manipulación manual de los sistemas de un solo uso, como el ensamblaje y las conexiones, estarán sujetas a controles adecuados y se verificarán durante la simulación de procesos asépticos.