

CUADERNOS VET

Nº 1300

24-11-2025-AÑO XXXIX

CUADERNOS VETERINARIOS DE LEGISLACIÓN

1. CONVOCATORIAS.....662

- AYUDAS
- OFERTAS
- OTROS

2. LEGISLACIÓN.....666

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

CONVOCATORIAS

pág.

I. AYUDAS Y BECAS

* Aragón

Seguros agrarios.....662

* Canarias

Razas autóctonas.....662

* Valencia

Explotaciones ganaderas.....662

ADSC.....663

II. OFERTAS Y PERSONAL

* Estado

Dip. Foral de Bizkaia: convocatoria.....664

III. OTROS

* Baleares

Prohibición de alimentar cabras salvajes.....665

LEGISLACIÓN

pág.

II. COMUNIDADES AUTÓNOMAS

ARAGÓN

Dermatosis nodular contagiosa.....666

Enterramiento de cadáveres de perros.....667

BALEARES

Gripe aviar.....668

CASTILLA Y LEÓN

Plan de Estudios de Graduado en Veterinaria.....669

III. UNIÓN EUROPEA

Fabricación de medicamentos veterinarios (Y IV).....671

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

ARAGÓN

SEGUROS AGRARIOS

(B.O.A. de 21 de noviembre de 2025)

EXTRACTO de la Orden AGA/1546/2025, de 6 de noviembre, por la que se convocan las subvenciones a la contratación de seguros agrarios en la Comunidad Autónoma de Aragón, para el año 2025 para las líneas del cuadragésimo quinto plan de seguros agrarios combinados (plan 2024) y para las líneas del cuadragésimo sexto plan de seguros agrarios combinados (plan 2025) suscritas entre el 1 de enero de 2025 y 31 de agosto de 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/866048>)

Según el artículo 4 de la Orden DRS/973/2016, de 22 de agosto, podrán ser personas beneficiarias de las subvenciones previstas en esta Orden las titulares de una explotación agraria radicada en Aragón que suscriban alguno de los seguros que se relacionan en el anexo I en los términos expuestos en la misma, y que cumplan los requisitos que se relacionan en los siguientes puntos.

La formalización de la correspondiente póliza de contrato de seguro por la persona asegurada o por la persona tomadora en su nombre, tiene la consideración de solicitud de la subvención prevista en esta Orden. Siempre y cuando se encuentre dentro del periodo descrito en el apartado tercero, esté correctamente cumplimentada, o haya sido subsanada y validada, en su caso, por Agroseguro, tanto en lo que se refiere a los elementos del contrato, de acuerdo con lo previsto al respecto por la normativa aplicable, como en lo relativo a todos los datos necesarios para la determinación de la ayuda correspondiente a la póliza suscrita.

CANARIAS

RAZAS AUTÓCTONAS

(B.O.C. de 19 de noviembre de 2025)

EXTRACTO de la Orden de 6 de noviembre de 2025, por la que se convocan, de manera anticipada para el ejercicio 2026, las subvenciones destinadas al fomento de las razas autóctonas canarias, previstas en el Real Decreto 1625/2011, de 14 de noviembre, por el que se establecen las bases reguladoras de las subvenciones destinadas al fomento de las razas autóctonas españolas.

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/867552>).

Objeto. Contribuir al mantenimiento y conservación del patrimonio genético que las razas autóctonas canarias, evitando así su desaparición y mejorando la consolidación del patrimonio zoogenético, indispensable para alcanzar un uso sostenible y racional del medio natural.

Beneficiarios. Las organizaciones o asociaciones de ganaderos reconocidas por la Comunidad Autónoma de Canarias, que cumplan los requisitos que se especifican en los artículos 2 y 3.1 del Real Decreto 1625/2011, de 14 de noviembre, por el que se establecen las bases reguladoras de las subvenciones destinadas al fomento de las razas autóctonas españolas.

Plazo de presentación de solicitudes. Un (1) mes contado a partir del día 2 de enero de 2026, siendo el último día para presentar las solicitudes el día 3 de febrero de 2026, de acuerdo con el calendario de días hábiles de la sede electrónica del Gobierno de Canarias (artículo 31.3 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas).

VALENCIA

EXPLOTACIONES GANADERAS

(D.O.G.V. de 21 de noviembre de 2025)

EXTRACTO de la Resolución de 14 de noviembre de 2025, de la Dirección General de Producción Agrícola y Ganadera, por la que se convocan de forma anticipada, para el ejercicio 2026, las ayudas a la mejora de la competitividad y sostenibilidad de las explotaciones ganaderas de la Comunitat Valenciana.

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/869502>.

Podrán solicitar estas ayudas las personas titulares de explotaciones ganaderas de producción, reproducción y centros de concentración que radiquen el territorio de la Comunitat Valenciana y estén inscritos en el Registro de explotaciones ganaderas, creado por la Ley 6/2003, de 4 de marzo, de la Generalitat, de ganadería de la Comunitat Valenciana, que cumplan lo dispuesto en los artículos 13 y 14 de la Ley 38/2003,

de 17 de noviembre, general de subvenciones y que tengan la consideración de pymes agrarias dedicadas a la producción primaria, tal como se define en el anexo I del Reglamento (UE) 2022/2472, de la Comisión, de 14 de diciembre de 2022.

El plazo de presentación de las solicitudes para la convocatoria del ejercicio 2026 comienza el día siguiente al de la publicación del extracto de la convocatoria en el Diari Oficial de la Generalitat Valenciana y finaliza el 30 de enero de 2026.

ADSG

(D.O.G.V. de 19 de noviembre de 2025)

EXTRACTO de la Resolución de 6 de noviembre de 2025, de la Dirección General de Producción Agrícola y Ganadera, por la cual se convocan de manera anticipada las ayudas a las agrupaciones de defensa sanitaria ganaderas para el ejercicio 2026.

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/868379>).

Beneficiarios Agrupaciones de defensa sanitaria ganaderas de la Comunitat Valenciana oficialmente reconocidas por el órgano competente en materia de ganadería con anterioridad al 1 de enero del año correspondiente a la convocatoria de ayuda que cumplan los requisitos que se prevén en el artículo 2 de la Orden 15/2023, de 24 de mayo.

El plazo de presentación de las solicitudes para la convocatoria del ejercicio 2026 comienza el día siguiente al de la publicación del extracto de la convocatoria en el Diari Oficial de la Generalitat Valenciana y finaliza el 30 de enero de 2026.

II. OFERTAS Y PERSONAL

ESTADO

DIP. FORAL DE BIZKAIA: CONVOCATORIA

(B.O.E. de 21 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 12 de noviembre de 2025, de la Diputación Foral de Bizkaia, referente a la convocatoria para proveer varias plazas.

En el "Boletín Oficial de Bizkaia" número 217, de 12 de noviembre de 2025, se han publicado las bases que han de regir la convocatoria para proveer:

Una plaza de Veterinaria/Veterinario, perteneciente a la escala de Administración Especial, subescala Técnica y clase Superior, por el sistema de concurso-oposición, en turno libre.

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".

Los sucesivos anuncios referentes a esta convocatoria, cuando procedan de conformidad con las bases, se harán públicos en la forma prevista en las propias bases.

III. OTROS

BALEARES

PROHIBICIÓN DE ALIMENTAR CABRAS SALVAJES

(B.O.I.B. de 11 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN por la que se establece la prohibición de alimentar artificialmente y cebar a las cabras salvajes y asilvestradas, y se determina la señalización aplicable en lugares críticos de Mallorca como medida de prevención

Primero. Queda prohibido alimentar artificialmente y cebar a los caprinos salvajes y asilvestrados, así como dejar a su alcance alimentos y desperdicios, en lugares críticos de Mallorca, como miradores, aparcamientos turísticos, papeleras y lugares de abandono de restos alimentarios, calas y enclaves visitados con concentración de personas, así como en cualquier otro lugar donde se produzca o pueda producirse la concentración anómala de cabras.

Quedan excluidos de esta prohibición los titulares de cotos, gestores cinegéticos o responsables cinegéticos en el ámbito del ordenamiento adecuado de los recursos cinegéticos.

El incumplimiento de esta prohibición será sancionado por el Consell de Mallorca según lo previsto en la Ley 6/2006, balear, de caza y pesca fluvial, modificada por la Ley 6/2007, de 27 de diciembre, de medidas tributarias y económico-administrativas (BOIB núm. 196, de 29 de diciembre de 2007).

Segundo. Se aprueba el modelo de señalización oficial indicativa de la prohibición anterior, que podrán colocar las personas responsables de puntos críticos, en calidad de propietarios, arrendatarios, responsables de establecimientos, trabajadores u otros títulos de derecho, sin perjuicio de la necesidad de disponer de otras autorizaciones si fueran necesarias según el lugar concreto donde se coloque el rótulo.

El rótulo tendrá un tamaño A4 o A3 y seguirá el modelo que se muestra a continuación, con fondo blanco, sobre el que figurará el logotipo del Consell de Mallorca y, bajo el logotipo, en letras, el siguiente texto, todo de color azul oscuro:

Las letras mayúsculas referentes a la prohibición deberán tener entre 12 y 15 mm de altura en A3 y entre 8 y 11 mm en A4. Las letras minúsculas en cursiva referentes a la resolución actual deberán tener entre 5 y 8 mm de altura en A3 y entre 3 y 6 mm en A4.

Tercero. Publicar esta resolución en el Boletín Oficial de las Illes Balears, que entrará en vigor el mismo día de su publicación.

Interposición de recursos

Contra esta resolución, que no agota la vía administrativa, se podrá interponer un recurso de alzada en el plazo de un mes, contado a partir del día siguiente a la publicación. El recurso se podrá interponer formalmente ante este consejero ejecutivo o ante el Consejo Ejecutivo del Consejo Insular de Mallorca, que es el órgano competente para resolverlo.

Contra la desestimación expresa de este recurso de alzada, se podrá interponer un recurso contencioso-administrativo ante el Juzgado Contencioso-Administrativo, en el plazo de dos meses, contados a partir del día siguiente a la recepción de la notificación de desestimación del referido recurso de alzada.

Si han transcurrido tres meses desde la interposición del recurso de alzada y no se ha recibido la notificación de resolución expresa, se entenderá desestimado por silencio y se podrá interponer el recurso contencioso-administrativo ante el Juzgado Contencioso-Administrativo a partir del día siguiente a la desestimación presunta.

No obstante, lo anterior, se podrá interponer, en su caso, cualquier otro recurso que se considere oportuno. Todo ello de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la jurisdicción contencioso-administrativa y la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del procedimiento administrativo común de las administraciones públicas.



**PROHIBIT ALIMENTAR LES CABRES
PROHIBIDO ALIMENTAR A LAS CABRAS
DO NOT FEED THE GOATS**

Resolución del consejero de Medio Ambiente, Medio Rural y Deportes por la que se establece la prohibición de alimentar artificialmente y atraer a las cabras salvajes y asilvestradas, y se determina la señalización aplicable en lugares críticos de Mallorca como medida de prevención (BOIB núm. 149/2025, de 11 de noviembre de 2025).

2. LEGISLACIÓN

II. COMUNIDADES AUTÓNOMAS



ARAGÓN

DERMATOSIS NODULAR CONTAGIOSA

(B.O.A. de 20 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 5 de noviembre de 2025, de la Dirección General de Calidad y Seguridad Alimentaria, por la que se adoptan medidas de vacunación y control de la vacunación obligatoria en zona I frente a la dermatosis nodular contagiosa (DNC) en la Comunidad de Aragón.

Primero.- Se establece la obligatoriedad de vacunar frente a la dermatosis nodular contagiosa de los bóvidos (DNC), a todas las explotaciones de bovino incluidas en el ámbito territorial de las oficinas comarcales agrarias de Ribagorza, Graus y Tamarite de Litera.

Segundo.- Se comenzará la vacunación por las explotaciones de ganado vacuno de leche y se seguirá por las explotaciones, de vacas nodrizas acabando por los cebos ubicadas en los municipios más próximos a la zona de vacunación de Cataluña, completando la vacunación en cada municipio que se inicie la misma.

Tercero.- El veterinario que realice la vacunación deberá estar habilitado y presentará en la OCA un plan de vacunación que deberá ser revisado y aprobado por los SVO de la OCA. El veterinario deberá grabar los datos de animales vacunados en SITRAN.

Cuarto.- El titular de la explotación, tiene la responsabilidad de organizar la vacunación de todos los animales de su explotación, que esté ubicada en la zona de vacunación obligatoria, dentro del plazo y condiciones establecidas en esta Resolución.

Quinto.- Se establece un plazo máximo de vacunación, de dos meses, atendiendo a la disponibilidad de la vacuna.

Sexto- Se aplicarán transitoriamente en la zona de vacunación I, las siguientes medidas adicionales:

Realizar una vigilancia reforzada basada en muestreos periódicos destinada a detectar cualquier propagación de la enfermedad.

Aplicar las medidas adecuadas de control de insectos y de otros vectores de la enfermedad en el establecimiento, y a su alrededor.

Utilizar sistemas de limpieza y desinfección apropiados en las entradas y salidas del establecimiento.

Aplicar las medidas apropiadas de bio-protección a todas las personas que estén en contacto con animales bovino o que entren en el establecimiento o salgan de él, así como a los medios de transporte, con el fin de evitar cualquier riesgo de propagación de la enfermedad.

Conservar documentos relativos a todas las personas y vehículos que visitan el establecimiento y actualizarlos para facilitar la vigilancia y el control de la enfermedad, y ponerlos a disposición de la autoridad competente si así lo solicita.

Eliminar los cuerpos enteros o las partes de animales en cautividad de especies de la lista que hayan muerto o se hayan matado para el control de la enfermedad.

Visitas de los SVO a una muestra de establecimientos que tengan animales bovinos teniendo en cuenta criterios de riesgo.

Hacer una vigilancia regular, al menos diaria, de todos los animales de la explotación para verificar la ausencia de síntomas compatibles con la enfermedad, y comunicar inmediatamente a los SVO cualquier cosa que resulte sospechosa.

Séptimo.- Se deberá realizar controles en las explotaciones de vacuno de la zona perivacunal, donde la vacunación estará prohibida, con el objetivo de comprobar la posible presencia de la enfermedad. Este control se realizará según un plan de vigilancia que contará con la supervisión de los veterinarios oficiales.

Octavo.- Se restringen los movimientos de animales bovinos desde establecimientos no vacunados, con las siguientes excepciones:

Movimientos de bovinos desde zonas de vacunación I con destino a vida a explotaciones situadas fuera de dichas zonas dentro de España antes de alcanzar cobertura vacunal del 95% de establecimientos y 75% del censo del bovino en la zona:

Bajo autorización expresa de la autoridad competente, tras realizar una evaluación de riesgo con resultado favorable, y con prioridad por carreteras principales y sin paradas hasta la explotación de destino; y/o bien.

Examen clínico de todos los animales de la explotación en las 48 horas previas al movimiento con resultado favorable, incluyendo los animales objeto del movimiento.

Autorización de movimiento de bovinos a otra explotación perteneciente a la misma cadena de suministro localizada dentro o fuera de la zona de vacunación I, con objeto de completar el ciclo productivo antes del sacrificio en el caso de animales de cebo, o realizar la recría en el caso de establecimientos de producción-reproducción.o bien.

Autorización de movimientos de retorno de bovinos desde pastos localizados en la propia zona de vacunación I o II.

Una vez alcanzada la cobertura vacunal mínima del 90%, no se permitirán movimientos de bovinos, excepto a matadero, en las condiciones anteriores. Los animales deberán cumplir los requisitos del Reglamento (UE) 2023/361.

Noveno.- Movimientos de bovinos desde zonas de vacunación I a un matadero situado fuera de dichas zonas dentro de España independientemente de la cobertura vacunal.

Siempre que los bovinos se desplacen para su sacrificio inmediato de conformidad con las condiciones generales establecidas en el artículo 28, apartados 2 a 5 y 7 del Reglamento Delegado (UE) 2020/687, condiciones que se recogen a continuación:

Todos los desplazamientos autorizados deberán realizarse: Exclusivamente a través de itinerarios designados.

Dando prioridad a carreteras o vías ferroviarias principales.

Evitando las inmediaciones de establecimientos que tengan animales en cautividad de especies de la lista.

Sin descargar o detenerse hasta la descarga en el establecimiento de destino.

La autoridad competente del establecimiento de origen designará el establecimiento de destino para los desplazamientos desde estas zonas de vacunación. Si la autoridad competente del establecimiento de origen es distinta de la del establecimiento de destino, la primera informará de dicha designación a la autoridad competente del establecimiento de destino.

La autoridad competente del establecimiento de origen verificará que el establecimiento de destino está de acuerdo con dicha designación y con la recepción de cada partida de animales o productos.

La autoridad competente se asegurará de que dichos desplazamientos no supongan un riesgo para la propagación de la DNC basándose en: Un examen clínico, con resultados favorables, de animales del establecimiento, incluidos los animales que se van a trasladar.

Si es necesario, un examen de laboratorio, con resultados favorables, de animales del establecimiento, incluidos los animales que se van a trasladar.

El resultado de las visitas mencionadas en el artículo 26.

La autoridad competente velará por que se apliquen medidas complementarias de bioseguridad desde el momento de la carga, durante todas las operaciones de transporte y hasta la descarga en el establecimiento de destino designado de acuerdo con sus instrucciones.

Décimo.- Esta Resolución no pone fin a la vía administrativa y contra la misma cabe interponer recurso de alzada ante el Departamento de Agricultura, Ganadería y Alimentación, en el plazo de un mes contado desde el día siguiente al de su publicación en el "Boletín Oficial de Aragón", de conformidad con lo que establecen los artículos 121 y 122 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

ENTERRAMIENTO DE CADÁVERES DE PERROS

(B.O.A. de 17 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 30 de octubre de 2025, de la Directora General de Calidad y Seguridad Alimentaria, por la que se autoriza el enterramiento de cadáveres de perros de caza, incluidos los de rehalas, y perros pastores y de guarda del ganado en la Comunidad Autónoma de Aragón.

Primero.- Autorizar el enterramiento de cadáveres de perros de caza, incluidos los de rehalas, y perros pastores y de guarda del ganado en la Comunidad Autónoma de Aragón, siempre y cuando se cumplan los requisitos establecidos al respecto en el anexo de esta Resolución.

Segundo.- El enterramiento debe ser controlado por las personas propietarias de los animales.

Tercero.- Esta autorización de enterramiento no exime del cumplimiento de las obligaciones en materia de notificación y registro de muertes de animales que se establecen en la legislación vigente.

Cuarto.- Para poder acogerse a la autorización de enterramiento se deberán cumplir los requisitos previos de identificación e inclusión en el registro correspondiente establecido en el Decreto 64/2006, de 7 de marzo, del Gobierno de Aragón, por el que se regula la identificación, los censos municipales y el registro autonómico de los animales de compañía.

Quinto.- Podrá suspenderse la autorización de enterramiento recogida en esta Resolución o establecerse condiciones adicionales a la misma siempre que la autoridad competente lo considere necesario y en particular en el supuesto de aparición de enfermedades transmisibles.

Sexto.- Lo dispuesto en esta resolución se entiende sin perjuicio de las disposiciones que en materia de salud pública se establezcan por las Administraciones competentes en esta materia.

Contra esta Resolución, que no pone fin a la vía administrativa, podrá interponerse recurso de alzada ante el Consejero de Agricultura, Ganadería y Alimentación en el plazo de un mes, de conformidad con lo establecido en los artículos 30.4, 121 y 122 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas.

ANEXO.

Requisitos para el enterramiento de cadáveres de perros de caza, incluidos los de rehalas, y perros pastores y de guarda del ganado en la Comunidad Autónoma de Aragón

Requisitos generales. El enterramiento de los animales de compañía sólo podrá realizarse de manera controlada y en condiciones que garanticen la vigilancia de los riesgos para la salud pública, la sanidad animal y el medio ambiente; en concreto, se evitarán riesgos para el agua, el aire y el suelo, para la biota, elementos geomorfológicos y elementos de relevancia patrimonial, cultural o histórica, incluyendo molestias por ruidos u olores.

Sólo podrán eliminarse mediante enterramiento aquellos animales que no hayan muerto como consecuencia de enfermedades de declaración obligatoria, según lo dispuesto en el Real Decreto 779/2023, de 10 de octubre, por el que se establece la comunicación de enfermedades de los animales de declaración obligatoria y se regula su notificación.

Durante el enterramiento se deberá evitar la contaminación de las capas freáticas y los acuíferos, guardando una distancia mínima de 250 metros desde cualquier punto de captación de agua potable y 50 metros desde cualquier curso de agua.

El enterramiento se realizará de forma y con la profundidad que garantice que los animales carroñeros, oportunistas o plagas no puedan acceder a ellos y no supongan otros riesgos añadidos para la salud pública y la sanidad animal.

Los cadáveres, antes de ser enterrados, deberán ser cubiertos o impregnados con un desinfectante apropiado, como puede ser la cal viva, distribuido uniformemente dentro de la fosa de enterramiento

Requisitos específicos. Las personas propietarias de los animales que se acojan a lo establecido en esta resolución podrán enterrar a los animales en terrenos de su propiedad o en terrenos ajenos, pero siempre que se posea un título que lo permita o cuente con la autorización expresa del titular del terreno

La baja del animal en el Registro de Identificación de Animales de Compañía de Aragón (RIACA) se comunicará a través de la propia aplicación, por veterinario habilitado para identificar animales de compañía en el plazo de diez días desde que se produzca la muerte.

Las personas propietarias de los animales deberán mantener un registro que recoja: La identificación oficial del animal.

La fecha de enterramiento.

La localización del lugar de enterramiento, con detalle de las coordenadas geográficas.



BALEARES

GRIPE AVIAR

(B.O.I.B. de 19 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de la Dirección General de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural por la cual se amplían las medidas de protección para hacer frente a la gripe aviar en las Islas Baleares

1. Prohibir, a todos los efectos, la cría de aves de corral y otras aves cautivas al aire libre en todos los municipios de las Illes Balears.

Sin embargo, teniendo en cuenta las características especiales de las explotaciones avícolas en las Illes Balears, se permite la cría exterior, siempre que se cumplan las condiciones siguientes:

- a) Utilizar telas o rejillas metálicas para evitar el contacto o la entrada de aves silvestres a los recintos donde se crían las aves de corral.
- b) Proporcionar la comida y la bebida en espacios interiores o protegidos, sin contacto con aves silvestres.
- c) Proteger los depósitos exteriores de agua para evitar el contacto con aves silvestres.
- d) Tratar el agua de los depósitos a los que puedan acceder aves silvestres para inactivar posibles virus.
- e) Prohibir la cría de patos y gansos con otras especies de aves de corral. Deben separarse en espacios diferentes y sin posibilidad de contacto.

Las unidades veterinarias locales reforzarán la sensibilización y la información preventiva, y se harán visitas periódicas a las explotaciones comerciales para comprobar que se aplican las medidas de bioseguridad implementadas para conseguir que se cumplan los objetivos de la Orden APA1288/2025.

En el caso de que se incumplan las medidas de bioseguridad, la autoridad competente podrá adoptar medidas cautelares de confinamiento de los animales de la explotación e iniciar, si procede, un expediente sancionador a la explotación.

La detección de alguno de los signos siguientes se tendrá que comunicar inmediatamente a los servicios veterinarios oficiales: caída del consumo de pienso o de agua superior al 20 %, mortalidad superior al 3 % durante una semana sin causa justificada, descenso de la puesta superior al 5 % durante más de dos días consecutivos, o cualquier signo clínico o lesión post mortem que sugiera influenza aviar.

2. Prohibir dar agua a las aves de corral y a otras aves cautivas procedente de depósitos de agua a los que puedan acceder aves silvestres, excepto cuando el agua se trate para garantizar la inactivación de posibles virus de influenza aviar.

3. Obligar a que los depósitos de agua situados en el exterior por motivos de bienestar animal para determinadas aves de corral se protejan de manera suficiente contra las aves acuáticas silvestres.

4. Prohibir los mercados, certámenes ganaderos, muestras, exhibiciones y celebraciones culturales, y también cualquier concentración de aves de corral en el territorio de las Illes Balears.

Sin embargo, se podrán adoptar medidas de flexibilización en el caso de los mercados semanales cuando participe un único productor local, las aves procedan de la comunidad autónoma y se efectúe una evaluación del riesgo con resultado favorable.

5. Autorizar los vuelos de entrenamiento de las palomas mensajeras bajo la supervisión del veterinario responsable de las vacunaciones, puesto que no es habitual detectar la enfermedad en estas aves. Además, se transportan en vehículos cerrados hasta el lugar de liberación para devolverse posteriormente al palomar de origen.

6. Las previsiones de esta Resolución tendrán efecto desde el mismo día en el que se publique y se mantendrán vigentes con la posibilidad de modificarlas en función de la evolución de la situación epidemiológica.

7. El incumplimiento de esta Resolución podrá ser sancionado de acuerdo con lo que prevé la Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal, sin perjuicio de otras responsabilidades civiles o penales que puedan concurrir.

8. Ordenar la publicación de esta Resolución en el Boletín Oficial de las Illes Balears.

9. Comunicar esta Resolución al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

Interposición de recursos

Contra esta Resolución, que no agota la vía administrativa, se puede interponer un recurso de alzada ante el consejero de Agricultura, Pesca y Medio Natural en el plazo de un mes, contador desde el día siguiente de su publicación, de acuerdo con el artículo 122 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del procedimiento administrativo común de las administraciones públicas, y el artículo 58 de la Ley 3/2003, de 26 de marzo, del régimen jurídico de la Administración de la Comunidad Autónoma de las Illes Balears.



CASTILLA Y LEÓN

PLAN DE ESTUDIOS DE GRADUADO EN VETERINARIA

(B.O.C. y L. de 10 de noviembre de 2025)

RESOLUCIÓN de 4 de noviembre de 2025, del Rectorado de la Universidad de León, por la que se publica el Plan de Estudios de Graduado o Graduada en Veterinaria por la Universidad de León.

El plan de estudios del Grado en Veterinaria fue publicado por Resolución de 25 de octubre de 2012 en el Boletín Oficial del Estado de 23 de noviembre de 2012.

Conforme a lo establecido en el artículo 32 del Real Decreto 822/2021, de 28 de septiembre, por el que se establece la organización de las enseñanzas universitarias y del procedimiento de aseguramiento de su calidad, la Universidad de León tramitó una modificación sustancial, en el curso académico 2024-2025.

Este Rectorado, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 27.4 del citado Real Decreto 822/2021, de 28 de septiembre, ha resuelto publicar la modificación del plan de estudios, según Anexo adjunto.

ANEXO

Graduado o Graduada en Veterinaria por la Universidad de León

Rama de Conocimiento: Ciencias de la Salud

Código RUCT de la titulación: 2501937

Distribución del Plan de Estudios en créditos ECTS por tipo de materia:

<i>Tipo de materia</i>	<i>Créditos</i>
Formación Básica (FB)	93
Obligatorias (O)	171
Optativas (Op)	6
Prácticas Externas (PE)	24
Trabajo Fin de Grado (TFG)	6
Créditos totales	300

Plan 2025

<i>ASIGNATURA</i>	<i>Tipo de materia</i>	<i>Semestre</i>	<i>Créditos ECTS</i>
CURSO 1º			
Anatomía I	FB	1	9
Bioquímica	FB	1	9
Fisiología I	FB	1	6
Fundamentos de química y física	FB	1	6
Anatomía II	FB	1	6
Citología e histología	FB	2	6
Fisiología II	FB	2	6
Agronomía	O	2	6
Introducción a la profesión veterinaria	O	2	3
Optativa I	Op	2	3
CURSO 2º			
Genética	FB	1	6
Microbiología e inmunología	FB	1	12
Parasitología	FB	1	6
Bioestadística y epidemiología	O	1	6
Anatomía patológica general	FB	2	6,5
Etnología y etología	FB	2	8
Patología general	FB	2	6,5
Farmacología veterinaria	O	2	6
Optativa II	Op	2	3
CURSO 3º			
Patología quirúrgica, anestesiología y radiología	O	1	9
Propedéutica clínica	O	1	6
Reproducción y fundamentos obstétricos	O	1	6
Toxicología y veterinaria legal	O	1	9
Cría y mejora animal	O	2	7
Economía agraria y gestión	O	2	6
Nutrición animal	O	2	8
Producción animal e higiene	O	2	9

CURSO 4º

Anatomía patológica especial	O	1	7
Enfermedades infecciosas	O	1	6
Enfermedades parasitarias	O	1	9
Patología médica I	O	1	8
Clínica quirúrgica	O	2	7,5
Enfermedades infecciosas II	O	2	6
Farmacia y farmacoterapia	O	2	4,5
Patológica médica II	O	2	6
Patología obstetricia y de la reproducción	O	2	6

CURSO 5º

Higiene, inspección y seguridad alimentaria	O	1	14
Medicina preventiva, política sanitaria y zoonosis	O	1	6
Tecnología de los alimentos	O	1	10
Estancias	O	2	4,5
Rotatorio	O	2	9
Rotatorio higiene y tecnología de los alimentos	O	2	4,5
Rotatorio producción y sanidad animal	O	2	6
Trabajo fin de grado	TFG	2	6

*Asignaturas optativas de 1º curso**Semestre Créditos ECTS*

Historia de la veterinaria	2	3
Inglés científico y técnico	2	3

*Asignaturas optativas de 2º curso**Semestre Créditos ECTS*

Anatomía y fisiología de los animales silvestres, exóticos y de laboratorio	2	3
Informática aplicada	2	3

Por la participación en actividades universitarias culturales, deportivas, de representación estudiantil, solidarias y de cooperación, tal y como se indica en el Art. 10.9c del RD 822/2021, hasta un máximo de 6 créditos ECTS.

Las asignaturas optativas podrán, por circunstancias excepcionales, sufrir modificaciones, siempre que lo autorice el Vicerrectorado con competencias en ordenación académica y con anterioridad al inicio del curso académico.

Para ampliar información acerca de este plan de estudios se puede acudir a la página web de la Universidad de León: <http://www.unileon.es>

III. UNION EUROPEA



FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS (Y IV)

(D.O.U.E. de 27 de octubre de 2025)

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 III REQUISITOS ESPECÍFICOS RELATIVOS A DETERMINADOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS

El presente anexo establece requisitos adicionales y adaptaciones específicas de los requisitos establecidos en el presente Reglamento que se aplicarán a determinados tipos de medicamentos veterinarios.

Salvo que se indique lo contrario, los requisitos que figuran en el presente anexo se aplicarán además de los requisitos establecidos en el Reglamento. En caso de conflicto, prevalecerán los requisitos específicos establecidos en el presente anexo.

I. MEDICAMENTOS VETERINARIOS A BASE DE PLANTAS

1.1. Teniendo en cuenta la variabilidad de los materiales vegetales, el control de los materiales vegetales (sustancias y preparados vegetales) utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios es especialmente importante.

1.2. Los materiales vegetales utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios serán de la calidad adecuada. La selección de semillas y las condiciones de cultivo y recolección son aspectos importantes de la calidad de la sustancia vegetal que pueden influir en la uniformidad del producto acabado.

1.3. El cuadro 1 ilustra la aplicación de buenas prácticas relacionadas con la fabricación de medicamentos veterinarios.

Cuadro 1

Actividad	Buenas prácticas agrícolas y de recogida	Buenas prácticas de fabricación de principios activos utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios o buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios, según proceda	Buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios
Cultivo, recogida y recolección de vegetales, algas, hongos y líquenes, y recogida de exudados	Aplicable		
Corte y secado de vegetales, algas, hongos, líquenes y exudados (¹)	Aplicable	Aplicable	
Expresión de los vegetales y destilación (²)		Aplicable	
Trituración, procesamiento de exudados, extracción de vegetales, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación de productos vegetales		Aplicable	

Actividad	Buenas prácticas agrícolas y de recogida	Buenas prácticas de fabricación de principios activos utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios o buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios, según proceda	Buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios
Procesamiento ulterior hasta una forma farmacéutica, incluido el envasado como medicamento veterinario acabado			Aplicable
<p>(¹) Los fabricantes realizarán estas fases de conformidad con la autorización de comercialización. Para las fases iniciales que tengan lugar sobre el terreno, según se justifique en la autorización de comercialización, se aplicarán las normas de buenas prácticas agrícolas y de recogida para los materiales de partida de origen vegetal. Se aplicarán buenas prácticas de fabricación a las fases posteriores de corte y secado.</p> <p>(²) Por lo que se refiere a la expresión de vegetales y destilación, si es necesario que estas actividades formen parte integrante de la recolección para mantener la calidad del producto dentro de las especificaciones aprobadas, es aceptable que se realicen en el campo, siempre que el cultivo se ajuste a los requisitos de las buenas prácticas agrícolas y de recogida. Este enfoque solo podrá aceptarse en casos excepcionales y siempre que se haya acordado en la autorización de comercialización correspondiente. En el caso de las actividades realizadas en el campo, se garantizarán la documentación, el control y la validación adecuados con arreglo a los principios de buenas prácticas de fabricación.</p>			

I.4. Los materiales vegetales utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios cumplirán las condiciones siguientes:

a) Las especificaciones se establecerán de conformidad con la autorización de comercialización e incluirán:

- el nombre científico binomial de la planta (género, especie, subespecie/variedad y autor (por ejemplo, Linneo); también se facilitará otra información pertinente, como el nombre del cultivar y el quimiotipo, según proceda;
- detalles del origen de la planta (país o región de origen y, en su caso, cultivo, momento de recolección, procedimientos de recogida, posibles plaguicidas utilizados, posible contaminación radiactiva, etc.);
- qué parte(s) de la planta se utiliza(n);
- cuando se utilice un vegetal desecado, se especificará el sistema de secado;
- una descripción del producto vegetal y su examen macro y microscópico;
- ensayos de análisis cualitativo adecuados, incluidos, en su caso, ensayos de análisis de componentes con actividad terapéutica conocida o marcadores; cuando un producto vegetal sea susceptible de ser adulterado o sustituido, serán necesarios ensayos distintivos específicos; se dispondrá de una muestra de referencia auténtica a efectos de análisis;
- el contenido de agua de los productos vegetales, que se determinará de conformidad con la Farmacopea Europea;
- análisis de componentes de actividad terapéutica conocida o, en su caso, de marcadores;
- métodos para determinar una posible contaminación por plaguicidas y los límites aceptados, de conformidad con los métodos de la Farmacopea Europea o, en su defecto, con un método validado adecuado, salvo que se justifique lo contrario;
- ensayos para determinar la contaminación fúngica o microbiana, incluidas las aflatoxinas, otras micotoxinas, infestaciones por plagas y límites aceptados, según proceda;
- ensayos de metales tóxicos y de contaminantes y adulterantes probables, según proceda;
- ensayos de materiales extraños, según proceda;
- cualquier otro ensayo adicional con arreglo a la monografía general de la Farmacopea Europea sobre productos vegetales o a la monografía específica del producto vegetal, según proceda.

Deberá especificarse cualquier tratamiento utilizado para reducir la contaminación fúngica o microbiana u otra infestación.

Las especificaciones incluirán detalles del proceso, los ensayos y los límites de residuos, según proceda.

b) Los proveedores de materiales vegetales deberán cumplir las buenas prácticas agrícolas y de recogida. Los proveedores serán auditados por el fabricante del medicamento veterinario a base de plantas de conformidad con los principios de gestión de riesgos para la calidad. Dichas auditorías podrán externalizarse.

I.5. Se tomarán las siguientes precauciones en relación con las zonas de almacenamiento de los materiales vegetales utilizados en la producción de medicamentos veterinarios:

a) se aplicarán medidas eficaces para evitar la propagación de insectos, otros animales o microorganismos introducidos con el producto vegetal, para evitar la fermentación o el crecimiento de mohos y la contaminación cruzada. Se utilizarán zonas cerradas separadas para la cuarentena de los productos vegetales entrantes y para los productos vegetales autorizados;

b) las zonas de almacenamiento estarán bien aireadas y los recipientes estarán situados de manera que permitan la libre circulación del aire;

c) en caso necesario, se definirán y controlarán condiciones específicas de humedad, temperatura o protección lumínica.

I.6. La identidad y la calidad de los materiales vegetales y de los medicamentos a base de plantas se determinarán de conformidad con las orientaciones europeas pertinentes sobre calidad y especificaciones de los medicamentos a base de plantas y los medicamentos tradicionales a base de plantas o, en su caso, con los requisitos de las monografías específicas pertinentes de la Farmacopea Europea.

I.7. Las instrucciones de procesamiento describirán las diferentes operaciones que deben llevarse a cabo con el producto vegetal, como la limpieza, el secado, la trituración y el tamizado, incluidos el tiempo y las temperaturas de secado, y los métodos utilizados para controlar el tamaño

del corte o el tamaño de las partículas. Se elaborarán instrucciones escritas y se llevarán registros para garantizar que cada recipiente de productos vegetales se examine cuidadosamente para detectar cualquier adulteración/sustitución o presencia de materias extrañas, como piezas metálicas o de vidrio, partes o excrementos animales, piedras, arena o podredumbre y signos de degradación.

Las instrucciones de procesamiento también describirán el cribado de seguridad u otros métodos para eliminar materiales extraños y los procedimientos adecuados para la limpieza/selección del material vegetal antes del almacenamiento del producto vegetal autorizado o antes del inicio de la fabricación.

Para la producción de un preparado vegetal, las instrucciones incluirán detalles sobre el disolvente, el tiempo y la temperatura de extracción, así como detalles de las fases de concentración y los métodos utilizados.

I.8. Si se genera polvo durante el procesamiento (incluido el muestreo), se considerará el uso de la extracción de polvo, instalaciones específicas u otros medios para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

I.9. El equipo y los materiales de filtrado utilizados en el proceso de fabricación deberán ser compatibles con el disolvente de extracción, a fin de evitar cualquier liberación o absorción indeseable de la sustancia que pueda afectar al producto.

I.10. Debido a que las plantas medicinales y los productos vegetales son de naturaleza heterogénea, se aplicarán las siguientes medidas para el muestreo:

a) cada lote se identificará mediante su propia documentación;

b) es necesaria una muestra de referencia del material vegetal, especialmente en los casos en que el producto vegetal no esté descrito en la Farmacopea Europea ni en otra farmacopea de un Estado miembro. Si se utiliza material en polvo, son necesarias muestras de material vegetal no molido.

I.11. El personal de control de calidad deberá tener conocimientos y experiencia específicos en productos vegetales, preparados vegetales o medicamentos a base de plantas para poder llevar a cabo ensayos analíticos y reconocer la adulteración, la presencia de crecimiento de hongos, las infestaciones, la falta de uniformidad en la entrega de materias en bruto, etc.

II. MEDICAMENTOS VETERINARIOS DESTINADOS A SER INCORPORADOS A PIENSOS MEDICAMENTOSOS

II.1. Dado que la fabricación de premezclas medicamentosas requiere el uso de grandes cantidades de materia vegetal que puede atraer insectos y roedores, es especialmente importante garantizar que las instalaciones estén diseñadas, equipadas y se utilicen de manera que se reduzca al mínimo el riesgo de intrusión en el lugar. Se establecerán sistemas mejorados de control de plagas para vigilar y minimizar la entrada de plagas y tomar medidas cuando proceda.

II.2. Debido al gran volumen de polvo generado durante la producción de material a granel para premezclas, se prestará especial atención a la necesidad de evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza, por ejemplo mediante la instalación de sistemas de transporte sellados y la extracción de polvo, siempre que sea posible. No obstante, la instalación de tales sistemas no elimina la necesidad de una limpieza periódica de las zonas de producción.

II.3. Las partes del proceso que puedan tener una influencia negativa significativa en la estabilidad de los principios activos (por ejemplo, el uso de vapor en la fabricación de pienso granulado) se llevarán a cabo de manera uniforme entre lotes.

II.4. Siempre que sea posible, la fabricación de premezclas se realizará en zonas específicas que, en la medida de lo posible, no formen parte de la planta de fabricación principal. Alternativamente, dichas zonas específicas estarán rodeadas de una zona tampón a fin de minimizar el riesgo de contaminación de otras zonas de fabricación.

III. MEDICAMENTOS VETERINARIOS ECTOPARASITARIOS

Los medicamentos veterinarios ectoparasitarios destinados a la aplicación externa en los animales pueden producirse y llenarse por campañas en zonas específicas para plaguicidas. No obstante, en dichas zonas no se producirán otras categorías de medicamentos veterinarios.

IV. LÍQUIDOS, CREMAS Y POMADAS

Dado que los líquidos, las cremas y las pomadas pueden ser especialmente sensibles a la contaminación microbiana y de otro tipo durante su fabricación, se tomarán en consideración las siguientes medidas:

a) Se recomienda el uso de sistemas cerrados para el procesamiento y la transferencia. En los casos en que los productos o los recipientes limpios abiertos estén expuestos al medio ambiente, deberá haber una ventilación eficaz con aire filtrado.

b) Los depósitos, recipientes, tuberías y bombas se diseñarán e instalarán para facilitar la limpieza. En particular, el equipo incluirá el mínimo de tramos muertos o lugares en los que los residuos puedan acumularse y promover la proliferación microbiana.

c) Siempre que sea posible, se evitará el uso de aparatos de vidrio. El acero inoxidable de alta calidad es a menudo el material elegido para las piezas que entran en contacto con el producto.

d) Se especificará y controlará la calidad química y microbiológica del agua utilizada en la producción. El mantenimiento de los sistemas de agua se realizará de manera escrupulosa para evitar el riesgo de proliferación microbiana. Después de cualquier desinfección química de los sistemas de agua, se aplicará un procedimiento de descarga validado para garantizar que el agente desinfectante se ha eliminado efectivamente.

e) Los materiales que puedan desprender fibras u otros contaminantes, como cartón o palés de madera, no deberán entrar en las zonas en las que estén expuestos los productos o los recipientes limpios.

f) La homogeneidad de las mezclas o suspensiones se mantendrá durante el llenado. Se prestará especial atención al inicio de un proceso de llenado, tras las paradas y al final del proceso, para garantizar el mantenimiento de la homogeneidad.

g) Cuando el producto acabado no se envase inmediatamente, se especificarán y respetarán el período máximo de almacenamiento y las condiciones de almacenamiento.

V. GASES MEDICINALES

V.1. Ámbito de aplicación

En esta sección se establecen requisitos adicionales aplicables a la fabricación de medicamentos veterinarios que contengan gases medicinales. A efectos de la presente sección, se entenderá por "gas" cualquier sustancia totalmente gaseosa a 1,013 bar y + 20°C o que tenga una presión de vapor superior a 3 bar a + 50°C.

En el caso excepcional de fabricación continua, cuando no sea posible un almacenamiento intermedio del gas entre la fabricación del principio activo y la fabricación del medicamento, todo el proceso (desde los materiales de partida del principio activo hasta el medicamento acabado) entrará en el ámbito de aplicación del presente Reglamento.

V.2. Personal

El personal recibirá formación específica sobre los peligros específicos derivados de estos productos; los programas de formación incluirán a los conductores de camiones cisterna y al personal subcontratado que pueda influir en la calidad de los gases medicinales (como el personal encargado del mantenimiento de bombonas (3) o válvulas).

V.3. Instalaciones

V.3.1. Las bombonas y los recipientes criogénicos móviles (4) se comprobarán, prepararán, llenarán y almacenarán en zonas separadas de los gases no medicinales, y no habrá intercambio de bombonas / recipientes criogénicos móviles entre estas zonas. No obstante, es aceptable comprobar, preparar, llenar y almacenar otros gases en las mismas zonas, siempre que dichas operaciones se lleven a cabo de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación.

V.3.2. Las instalaciones estarán diseñadas para proporcionar zonas marcadas separadas para los distintos gases, así como una identificación y una separación claras de las bombonas o los recipientes criogénicos móviles en las distintas fases del procesamiento (por ejemplo, "a la espera de verificación", "a la espera de llenado", "en cuarentena", "certificado", "rechazado", "entregas preparadas"). El método utilizado para obtener estos distintos niveles de separación dependerá de la naturaleza, el alcance y la complejidad de la operación global. Podrán utilizarse zonas delimitadas, tabiques, barreras, señales, etiquetas u otros medios adecuados.

V.3.3. Las bombonas o los recipientes criogénicos instalados a domicilio (5) (ya estén vacíos tras su clasificación o mantenimiento, o llenos) se guardarán a cubierto y se protegerán de condiciones meteorológicas adversas. Las bombonas y los recipientes criogénicos móviles llenos se almacenarán de manera que se garantice que se entregan en estado limpio, compatible con el entorno en el que vayan a utilizarse.

V.3.4. Deberán respetarse las condiciones específicas de almacenamiento exigidas por la autorización de comercialización (por ejemplo, en el caso de las mezclas de gases en las que la separación de fases se produce en el momento de la congelación).

V.4. Equipo

V.4.1. El equipo estará diseñado para garantizar que el gas correcto se introduce en el recipiente (6) correcto. Normalmente no habrá conexiones cruzadas entre gasoductos que transporten diferentes gases. Si se necesitan conexiones cruzadas (por ejemplo, equipos de llenado de mezclas), como parte del proceso de cualificación, se garantizará que no exista riesgo de contaminación cruzada entre los distintos gases. Además, los colectores (7) deberán estar equipados con conexiones específicas. Se controlará cuidadosamente el uso de conexiones que cumplan diferentes normas en el mismo lugar de llenado, así como el uso de los adaptadores que puedan ser necesarios para sortear los sistemas de conexión de llenado específicos.

V.4.2. Los depósitos (8) y las cisternas (9) se dedicarán a una calidad única y definida del gas. No obstante, los gases medicinales podrán almacenarse o transportarse en los mismos depósitos, recipientes de almacenamiento intermedio o cisternas que el mismo gas no medicinal, siempre que la calidad de este último sea al menos igual a la del gas medicinal, que se mantengan las normas de las buenas prácticas de fabricación y que el enfoque esté justificado con arreglo a los principios de gestión de riesgos para la calidad.

V.4.3. Un sistema común de suministro de gas a colectores de gas medicinal y no medicinal solo es aceptable si existe un método validado para evitar el flujo de retorno de la línea de gas no medicinal a la línea de gas medicinal.

V.4.4. Los colectores de llenado se destinarán a un único gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales. En casos excepcionales, el llenado de gases utilizados con fines no medicinales en colectores utilizados para gases medicinales podrá ser aceptables si está debidamente justificado y se realiza bajo control. En estos casos, la calidad del gas no medicinal será al menos igual a la calidad requerida del gas medicinal y se mantendrán las normas de las buenas prácticas de fabricación. Además, en tales casos, el llenado se realizará por campañas.

V.4.5. Las operaciones de reparación y mantenimiento (incluidas la limpieza y la purga (10)) de los equipos no afectarán negativamente a la calidad de los gases medicinales. En particular, los procedimientos describirán las medidas que deben adoptarse tras las operaciones de reparación y mantenimiento que impliquen violaciones de la integridad del sistema. En concreto, se demostrará que el equipo está libre de cualquier contaminación que pueda afectar negativamente a la calidad del producto acabado antes de liberarlo para su uso. Se mantendrán registros.

V.4.6. Un procedimiento describirá las medidas que deben adoptarse cuando una cisterna vuelva al servicio de gas medicinal (después del transporte de gas no medicinal en las condiciones mencionadas en la sección V.4.2, o tras una operación de mantenimiento), que incluirá los ensayos analíticos adecuados.

V.5. Documentación

V.5.1. Los datos incluidos en los registros de cada lote de gases medicinales garantizarán que cada recipiente llenado pueda rastrearse hasta aspectos significativos de las operaciones de llenado pertinentes. Como mínimo, se documentará lo siguiente:

- nombre del producto;
- número del lote;
- fecha y hora de la operación de llenado;
- identificación de la persona o personas que realizan cada fase significativa (por ejemplo, despeje de la línea, recepción, preparación antes del llenado, llenado, etc.);
- referencia del lote o lotes para el gas o los gases utilizados en la operación de llenado, incluido el estado;
- equipo utilizado (por ejemplo, colector de llenado);
- cantidad de bombonas o recipientes criogénicos móviles antes del llenado, incluidas las referencias de identificación individual y la capacidad de agua;
- operaciones de prellenado realizadas;
- parámetros clave necesarios para garantizar un llenado correcto en condiciones normales;
- resultados de los controles adecuados para garantizar que se han llenado las bombonas o los recipientes criogénicos móviles;
- una muestra de la etiqueta del lote;
- especificación del producto acabado y resultados de los ensayos de control de calidad (incluida la referencia al estado de calibración del equipo de ensayo);
- cantidad de bombonas o recipientes criogénicos móviles rechazados, con referencias de identificación individual y motivos del rechazo;
- detalles de cualquier problema o acontecimiento inusual, y autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones de llenado;
- declaración de certificación de la persona cualificada, fecha y firma.

V.5.2. Se llevarán registros de cada lote de gas destinado a ser entregado en depósitos en instalaciones sanitarias. Los registros deberán incluir lo siguiente, según proceda:

- nombre del producto;
- número del lote;
- referencia de identificación de la cisterna;
- fecha y hora de la operación de llenado;
- identificación de la persona o personas que llevan a cabo el llenado del depósito (cisterna);
- referencia de la cisterna de suministro (depósito), referencia del gas fuente, según proceda;
- detalles pertinentes sobre la operación de llenado;
- especificación del producto acabado y resultados de los ensayos de control de calidad (incluida la referencia al estado de calibración del equipo de ensayo);

- detalles de cualquier problema o acontecimiento inusual, y autorización firmada para cualquier desviación de las instrucciones de llenado;
- declaración de certificación de la persona cualificada, fecha y firma.

V.6. Producción

V.6.1. Las transferencias y entregas de gas criogénico y licuado (11) se efectuarán de conformidad con los siguientes requisitos:

a) La transferencia de gases criogénicos o licuados desde un almacenamiento primario, incluidos los controles previos a la transferencia, se efectuará de acuerdo con procedimientos validados diseñados para evitar la posibilidad de contaminación. Los conductos de transferencia estarán equipados con válvulas de retención (12) u otras alternativas adecuadas. Las conexiones flexibles, las mangueras de acoplamiento y los conectores se lavarán con el gas pertinente antes de su utilización.

b) Las mangueras de transferencia utilizadas para llenar los depósitos y las cisternas estarán equipadas con conexiones específicas para cada producto. Se controlará adecuadamente el uso de adaptadores que permitan la conexión de depósitos y cisternas no destinados a los mismos gases.

c) Las entregas de gas podrán añadirse a depósitos que contengan la misma calidad definida de gas, siempre que se someta a ensayo una muestra para garantizar que la calidad del gas suministrado es aceptable. Dicha muestra podrá tomarse del gas que vaya a entregarse o del depósito receptor después de la entrega.

d) El llenado de los depósitos retenidos por los clientes en sus instalaciones debe hacerse de conformidad con la sección V.7.3.

V.6.2. El llenado y el etiquetado de las bombonas y los recipientes criogénicos móviles se efectuarán de conformidad con los siguientes requisitos:

a) Antes de llenar bombonas y recipientes criogénicos móviles, se seleccionará uno o varios lotes de gases, se controlará con arreglo a las especificaciones y se aprobará el llenado.

b) En el caso de procesos continuos, se aplicarán controles durante el proceso adecuados para garantizar que el gas cumple las especificaciones.

c) Las bombonas, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas deberán ajustarse a las especificaciones técnicas adecuadas y a los requisitos pertinentes de la autorización de comercialización. Las bombonas se destinarán a un único gas medicinal o a una mezcla determinada de gases medicinales. Las bombonas estarán codificadas por colores con arreglo a las normas pertinentes. Preferiblemente dispondrán de válvulas de retención de presión mínima (13) con mecanismo de no retorno, a fin de proporcionar una protección adecuada contra la contaminación.

d) Las bombonas, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas se comprobarán antes de su primera utilización en la producción y se les efectuará un mantenimiento adecuado. Cuando se utilicen productos sanitarios con el marcado CE, el mantenimiento se ajustará a las instrucciones del fabricante.

e) Los controles y las operaciones de mantenimiento no afectarán a la calidad ni a la seguridad del medicamento. El agua utilizada para el ensayo de la presión hidrostática en las bombonas deberá ser, como mínimo, de calidad para beber.

f) Como parte de las operaciones de control y mantenimiento, las bombonas se someterán a una inspección visual interna antes de instalar la válvula, a fin de garantizar que no estén contaminadas con agua u otros contaminantes. En concreto, esto es necesario cuando son nuevas y se ponen inicialmente en servicio con gas medicinal, tras cualquier ensayo reglamentario de presión hidrostática o ensayo equivalente en el que se retire la válvula, o cuando esta se sustituya.

g) Una vez instalada, la válvula se mantendrá cerrada para evitar que entre cualquier contaminante en la bombona. En caso de duda sobre el estado interno de la bombona, se retirará la válvula y se inspeccionará internamente la bombona para garantizar que no haya sido contaminada.

h) Las operaciones de mantenimiento y reparación de bombonas, recipientes criogénicos móviles y válvulas serán responsabilidad del fabricante del medicamento. En caso de subcontratación, solo serán ejecutadas por subcontratistas autorizados y se establecerán contratos en los que se incluirán las especificaciones técnicas. Los subcontratistas se someterán a auditorías para garantizar el mantenimiento de normas adecuadas.

i) Se establecerá un sistema para garantizar la trazabilidad de las bombonas, los recipientes criogénicos móviles y las válvulas.

j) Los controles que deben realizarse antes del llenado incluyen lo siguiente:

- En el caso de las bombonas, se efectuará una comprobación con arreglo a un procedimiento definido para garantizar que exista una presión residual positiva en cada bombona.

Si la bombona está provista de una válvula de retención de presión mínima y no hay ninguna señal que indique que existe una presión residual positiva, se comprobará el correcto funcionamiento de la válvula. Si se demuestra que la válvula no funciona correctamente, la bombona se enviará a mantenimiento.

Si la bombona no está provista de una válvula de retención de presión mínima y no hay presión residual positiva, la bombona se apartará y se le aplicarán medidas adicionales para garantizar que no esté contaminada con agua u otros contaminantes; podrán considerarse medidas adicionales, como la inspección visual seguida de la limpieza utilizando un método validado.

- La comprobación de que se han retirado todas las etiquetas de lotes anteriores.

- Un control para verificar que se han retirado y sustituido las etiquetas dañadas de los productos.

- Una inspección externa visual de cada bombona, recipiente criogénico móvil y válvula para detectar abolladuras, quemaduras por arco, residuos, otros daños y contaminación por aceite o grasa; en caso necesario, se realizará una limpieza.

- Comprobación de la conexión a la salida de cada bombona o recipiente criogénico móvil para determinar que es el tipo adecuado para el gas de que se trate.

- Comprobación de la fecha del siguiente ensayo que debe realizarse en la válvula (en el caso de válvulas que deban someterse a ensayo periódicamente).

- Comprobación de las bombonas o recipientes criogénicos móviles para garantizar que se han realizado y siguen siendo válidos todos los ensayos exigidos por la normativa nacional o internacional (por ejemplo, ensayos de presión hidrostática o equivalente para bombonas).

- Un control para determinar que cada bombona está codificada por colores, tal como se especifica en la autorización de comercialización (código de colores de las normas nacionales/internacionales pertinentes).

k) Las bombonas devueltas para su recarga se prepararán con cuidado para minimizar los riesgos de contaminación, de acuerdo con los procedimientos definidos en la autorización de comercialización. Estos procedimientos, que incluirán operaciones de vaciamiento (14) o purga, estarán validados (15).

l) Los recipientes criogénicos móviles devueltos para su recarga se prepararán con cuidado para minimizar los riesgos de contaminación, de acuerdo con los procedimientos definidos en la autorización de comercialización. En particular, los recipientes móviles sin presión residual se prepararán utilizando un método validado.

m) Se efectuarán los controles adecuados para garantizar que las bombonas o los recipientes criogénicos móviles se han llenado correctamente.

n) Cada bombona llena se someterá a ensayo para detectar fugas utilizando un método adecuado, antes de colocar el precinto a prueba de manipulaciones. El método de ensayo no introducirá ningún contaminante en la salida de la válvula y, en su caso, se realizará después de tomar cualquier muestra para el control de la calidad.

o) Despues del llenado, las válvulas de las bombonas estarán equipadas con una cubierta para proteger las salidas frente a la contaminación. Las bombonas y los recipientes criogénicos móviles estarán equipados con precintos a prueba de manipulaciones.

p) Cada bombona o recipiente criogénico móvil deberá llevar una etiqueta. El número de lote y la fecha de caducidad podrán figurar en una etiqueta separada.

q) En el caso de gases medicinales producidos mezclando dos o más gases diferentes (en línea antes del llenado o directamente en las bombonas), el proceso de mezcla se validará para garantizar que los gases se mezclan adecuadamente en cada bombona y que la mezcla es homogénea.

V.7. Control de calidad

V.7.1. En el caso de las bombonas, el plan de muestreo y el análisis que debe realizarse deberán cumplir los siguientes requisitos, salvo que se indique lo contrario en la autorización de comercialización:

a) En el caso de un único gas medicinal llenado en bombonas a través de un colector multibombona, el gas de al menos una bombona de cada ciclo de llenado del colector se someterá a análisis cualitativo y cuantitativo cada vez que se cambien las bombonas en el colector.

b) En el caso de un único gas medicinal llenado en bombonas de manera individual, el gas de al menos una bombona de cada ciclo de llenado ininterrumpido se someterá a análisis cualitativo y cuantitativo. Un ejemplo de ciclo de llenado ininterrumpido es la producción de un turno utilizando el mismo personal, equipo y lote de gas que debe llenarse.

c) En el caso de un gas medicinal producido mezclando dos o más gases en una bombona con el mismo colector, el gas de cada bombona se someterá a análisis cualitativo y cuantitativo de cada uno de los gases componentes. En el caso de los excipientes, en su caso, los análisis cualitativos podrán realizarse en una bombona por ciclo de llenado del colector (o por ciclo de llenado ininterrumpido en el caso de bombonas llenadas de manera individual). En el caso de un sistema de llenado automático validado, es aceptable someter a ensayo menos bombonas.

d) Los gases en premezcla deberán seguir los mismos principios que los gases individuales cuando se realicen ensayos continuos en línea de la mezcla que debe llenarse. Los gases en premezcla seguirán el mismo principio que los gases medicinales producidos mezclando gases en las bombonas cuando no haya ensayos continuos en línea de la mezcla que deba llenarse.

Salvo que se justifique lo contrario, se someterá a ensayo el contenido de agua.

V.7.2. Los ensayos finales en recipientes criogénicos móviles incluirán un análisis cualitativo y cuantitativo en cada recipiente, a menos que se indique lo contrario en la autorización de comercialización. Los ensayos por lotes solo son aceptables si se ha demostrado que se han mantenido las propiedades críticas del gas que queda en cada recipiente antes de la recarga.

V.7.3. Los recipientes criogénicos retenidos por los clientes (depósitos en centros sanitarios o recipientes criogénicos instalados a domicilio) que se rellenan in situ desde cisternas específicas no necesitan ser muestrados después del llenado, siempre que la entrega vaya acompañada de un certificado de análisis del contenido de la cisterna. No obstante, deberá demostrarse que la especificación del gas en los recipientes se mantiene durante las sucesivas operaciones de llenado.

V.7.4. No se requieren muestras de referencia ni para conservación, a menos que se especifique lo contrario. Los estudios de estabilidad permanente no son necesarios en caso de que los estudios de estabilidad iniciales se hayan sustituido por datos bibliográficos (16).

VI. PREPARADOS PARA AEROSOLES EN INHALADORES DOSIFICADORES PRESURIZADOS

VI.1. Generalidades

VI.1.1. La fabricación de medicamentos veterinarios en forma de aerosoles en inhaladores dosificadores presurizados con válvulas dosificadoras se llevará a cabo en condiciones que minimicen la contaminación microbiana y de partículas.

VI.1.2. Es especialmente importante garantizar la calidad de los componentes de las válvulas y, en el caso de las suspensiones, la uniformidad.

VI.2. Instalaciones y equipos

VI.2.1. Siempre que sea posible, la fabricación y el llenado se llevarán a cabo en un sistema cerrado.

VI.2.2. Cuando los productos o componentes limpios estén expuestos, la zona se alimentará con aire filtrado, cumplirá los requisitos de al menos un entorno de grado D y la entrada se realizará a través de esclusas.

VI.3. Producción y control de calidad

VI.3.1. Las especificaciones, el muestreo y los ensayos de las válvulas dosificadoras abordarán adecuadamente su complejidad.

VI.3.2. Se auditará al fabricante de la válvula en lo que respecta al cumplimiento de los requisitos de calidad.

VI.3.3. Todos los fluidos (por ejemplo, propelentes líquidos o gaseosos) se filtrarán para eliminar partículas de más de 0,2 micras. En la medida de lo posible, se considerará la posibilidad de realizar un filtrado adicional inmediatamente antes del llenado.

VI.3.4. Los recipientes y válvulas se limpiarán mediante un procedimiento validado adecuado al uso del producto para garantizar la ausencia de contaminantes, como coadyuvantes tecnológicos (por ejemplo, lubricantes) o contaminantes microbiológicos indebidos. Tras la limpieza, las válvulas se mantendrán en recipientes limpios y cerrados y se tomarán precauciones para no introducir contaminación durante la manipulación posterior, por ejemplo, durante la toma de muestras. Los recipientes se suministrarán a la línea de llenado limpios o se limpiarán en línea inmediatamente antes del llenado.

VI.3.5. Se tomarán precauciones para garantizar la uniformidad de las suspensiones en el punto de llenado a lo largo de todo el proceso de llenado.

VI.3.6. Cuando se utilice un proceso de llenado en dos etapas, es necesario asegurarse de que en ambas el llenado tenga el peso correcto a fin de obtener la composición correcta. Para ello, se recomienda un control del peso al 100 % en cada fase.

VI.3.7. Los controles después del llenado garantizarán la ausencia de fugas indebidas. Cualquier ensayo de estanqueidad se realizará de manera que se evite la contaminación microbiana o la humedad residual.

(1) Los fabricantes realizarán estas fases de conformidad con la autorización de comercialización. Para las fases iniciales que tengan lugar sobre el terreno, según se justifique en la autorización de comercialización, se aplicarán las normas de buenas prácticas agrícolas y de recogida para los materiales de partida de origen vegetal. Se aplicarán buenas prácticas de fabricación a las fases posteriores de corte y secado.

(2) Por lo que se refiere a la expresión de vegetales y destilación, si es necesario que estas actividades formen parte integrante de la recolección para mantener la calidad del producto dentro de las especificaciones aprobadas, es aceptable que se realicen en el campo, siempre que el cultivo se ajuste a los requisitos de las buenas prácticas agrícolas y de recogida. Este enfoque solo podrá aceptarse en casos excepcionales y siempre que se haya acordado en la autorización de comercialización correspondiente. En el caso de las actividades realizadas en el campo, se garantizarán la documentación, el control y la validación adecuados con arreglo a los principios de buenas prácticas de fabricación.

(3) A efectos de la presente sección, se entenderá por "bombona" un recipiente, generalmente cilíndrico, adecuado para un gas comprimido, licuado o disuelto, provisto de un dispositivo para regular la salida espontánea de gas a presión atmosférica y temperatura ambiente.

(4) A efectos de la presente sección, se entenderá por "recipiente criogénico móvil" un recipiente móvil aislado térmicamente y diseñado para mantener el contenido en estado líquido. Este término no incluye las cisternas.

(5) A efectos de la presente sección, se entenderá por "recipiente criogénico instalado a domicilio" un recipiente criogénico móvil diseñado para contener oxígeno líquido y dispensar oxígeno gaseoso en el hogar de los pacientes.

(6) A efectos de la presente sección, se entenderá por "recipiente" un recipiente criogénico (depósito, cisterna u otro tipo de recipiente criogénico móvil), una bombona, un grupo de bombonas o cualquier otro envase que esté en contacto directo con el gas.

(7) A efectos de la presente sección, se entenderá por "colector" el equipo o aparato diseñado para que uno o varios recipientes de gas puedan vaciarse o llenarse al mismo tiempo.

(8) A efectos de la presente sección, se entenderá por "depósito" un recipiente estático aislado térmicamente y diseñado para el almacenamiento de un gas licuado o criogénico. Un depósito puede denominarse también "recipiente criogénico fijo".

(9) A efectos de la presente sección, se entenderá por "cisterna" un recipiente aislado térmicamente y fijado en un vehículo para el transporte de un gas licuado o criogénico.

(10) A efectos de la presente sección, se entenderá por "purga" la eliminación del gas residual de un recipiente o sistema mediante una presurización inicial y un venteo posterior del gas utilizado para purgar hasta 1,013 bar.

(11) A efectos de la presente sección, se entenderá por "gas licuado" un gas que, cuando está envasado para su transporte, es parcialmente líquido (o sólido) a una temperatura por encima de - 50°C.

(12) A efectos de la presente sección, se entenderá por "válvula de retención" una válvula que permite el flujo solo en una dirección.

(13) A efectos de la presente sección, se entenderá por "válvula de retención de presión mínima" una válvula de bombona que mantiene una presión positiva por encima de la presión atmosférica en una bombona de gas tras su utilización, a fin de evitar la contaminación interna de dicha bombona.

(14) A efectos de la presente sección, se entenderá por "vaciamiento" la extracción de un gas residual de un recipiente o sistema hasta una presión inferior a 1,013 bar, utilizando un sistema de vacío.

(15) En el caso de los gases comprimidos, debe obtenerse una impureza teórica máxima de 500 ppm v/v para una presión de llenado de 200 bar a 15°C (y equivalente para otras presiones de llenado).

(16) Nota de orientación CEF/QWP/1719/00.

ANEXO IV SISTEMAS INFORMÁTICOS

I. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los requisitos establecidos en el presente anexo se aplicarán a los sistemas informatizados utilizados en la fabricación de medicamentos veterinarios, en la medida en que dicho uso entre en el ámbito de las buenas prácticas de fabricación. Los requisitos del presente anexo no afectan a la utilización de sistemas informáticos en centros de fabricación para fines no relacionados con el sistema de calidad farmacéutica (asuntos de personal, asuntos comerciales, etc.).

II. REQUISITOS GENERALES

II.1. La infraestructura informática (1) utilizada en la fabricación de medicamentos veterinarios estará cualificada. También se validará cualquier aplicación informática conexa. El alcance de la validación se basará en los principios de gestión de riesgos, teniendo en cuenta la necesidad de garantizar la calidad del producto y la integridad de los datos.

II.2. La externalización de tareas u operaciones relacionadas con la instalación, la configuración, la validación, el mantenimiento, la modificación de un sistema informatizado o cualquier otro servicio relacionado o para el tratamiento de datos se realizará mediante un contrato escrito que establecerá una delimitación clara de las responsabilidades de cada parte.

II.3. La idoneidad del contratista (incluso mediante auditorías cuando proceda) se evaluará aplicando los principios de gestión de riesgos.

II.4. El fabricante revisará la documentación suministrada con los productos comerciales disponibles para comprobar que se cumplen los requisitos del usuario.

II.5. Los proveedores de software específicamente desarrollado o adaptado para su uso en el proceso de fabricación deberán estar cualificados. Cuando sea necesario y a petición de los inspectores, el fabricante de medicamentos veterinarios deberá poder presentar información procedente del sistema de calidad de los proveedores o desarrolladores de dicho software específico. Los acuerdos contractuales entre los proveedores de software y el fabricante de medicamentos veterinarios incluirán disposiciones adecuadas a tal efecto.

III. FASE DE DESARROLLO

III.1. El fabricante tomará todas las medidas razonables para asegurarse de que el sistema sea adecuado para garantizar la calidad del producto, la uniformidad del proceso de fabricación y el cumplimiento de los objetivos del sistema de calidad farmacéutica.

III.2. Las especificaciones de los requisitos de los usuarios describirán las funciones requeridas del sistema informatizado y se basarán en los principios de evaluación de riesgos. Las especificaciones de los requisitos del usuario deberán poder rastrearse a lo largo de todo el ciclo de vida del sistema informatizado.

III.3. Las normas, los protocolos, los criterios de aceptación, los procedimientos y los registros se justificarán sobre la base de una evaluación de riesgos.

III.4. La documentación y los informes de validación abarcarán las fases relevantes de todo el ciclo de vida. La documentación de validación incluirá registros de control de cambios (si procede) e informes sobre cualquier desviación observada durante el proceso de validación.

III.5. Se establecerá un proceso para la validación de sistemas informatizados a medida o personalizados que garantice la evaluación formal y la notificación de los parámetros de calidad y rendimiento en todas las fases del ciclo de vida del sistema.

III.6. Se demostrará la idoneidad de los procedimientos y los escenarios de ensayo. Se tendrán debidamente en cuenta los límites de los parámetros del sistema (proceso), los límites de datos y la gestión de errores. Cuando se utilicen herramientas de ensayo automatizadas, se requerirá una evaluación de su adecuación, incluido el entorno en el que se realiza el ensayo.

III.7. Cuando los datos se transfieran a otro formato o sistema de datos, se verificará que el proceso de migración no haya alterado los datos (en valor o significado).

IV. FASE OPERATIVA

IV.1. Se mantendrá una lista actualizada de todos los sistemas pertinentes y su funcionalidad (inventario). En el caso de sistemas críticos, en la descripción del sistema se detallarán las disposiciones físicas y digitales, los flujos de datos y las interfaces con otros sistemas o procesos, los requisitos previos de hardware y software y las medidas de seguridad.

IV.2. Los sistemas informatizados de intercambio electrónico de datos con otros sistemas incluirán controles integrados adecuados para la introducción y el tratamiento correctos y seguros de los datos.

IV.3. En el caso de los datos críticos introducidos manualmente, se realizará una comprobación adicional de la exactitud de dichos datos. Este control podrá ser realizado por un segundo operador o por medios electrónicos validados. El carácter crítico y las posibles consecuencias de los datos erróneos o introducidos incorrectamente se abordarán con arreglo a los principios de gestión de riesgos.

IV.4. Los datos se protegerán por medios físicos y electrónicos contra daños. Se garantizará la legibilidad y exactitud de los datos almacenados, así como su accesibilidad a lo largo de todo el período de conservación.

IV.5. Se realizarán periódicamente copias de seguridad de todos los datos pertinentes. La integridad y exactitud de los datos de la copia de seguridad y la capacidad de restablecer los datos se comprobarán durante la validación y se supervisarán periódicamente.

IV.6. Se garantizará que los datos almacenados electrónicamente puedan imprimirse. En el caso de los registros que respalden la liberación del lote, deberá ser posible generar impresiones que indiquen si alguno de los datos se ha modificado respecto de la entrada original.

IV.7. Sobre la base de una evaluación de riesgos, puede ser conveniente introducir en el sistema la creación de un registro de todos los cambios que sean pertinentes para demostrar el cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación y las supresiones (una "pista de auditoría" generada por el sistema). En caso de modificación o supresión de datos relevantes, se documentará el motivo. Las pistas de auditoría estarán disponibles, se podrán convertir a una forma generalmente inteligible y se revisarán periódicamente.

IV.8. Los cambios en un sistema informatizado, incluidas las configuraciones del sistema, solo se efectuarán de manera controlada y con arreglo a un procedimiento definido.

IV.9. Los sistemas informatizados se evaluarán periódicamente para confirmar que siguen siendo válidos y cumplen los requisitos establecidos en el presente anexo. Dichas evaluaciones incluirán, cuando proceda, la gama actual de funcionalidades, los registros de desviaciones, los incidentes, los problemas, el historial de actualizaciones, el rendimiento, la fiabilidad, la seguridad y los informes de estatus de validación.

IV.10. Se establecerán controles físicos o digitales para restringir el acceso a los sistemas informatizados y a la zona de almacenamiento de datos únicamente a las personas autorizadas. Se aplicarán métodos adecuados para evitar entradas no autorizadas en el sistema, acordes con el carácter crítico del sistema informatizado.

IV.11. Se registrará la generación, modificación o cancelación de las autorizaciones de acceso.

IV.12. Se registrará la identidad de los operadores que crean, modifiquen, confirmen o supriman datos, incluida la fecha y hora en que se realizan las operaciones.

IV.13. Se notificarán y evaluarán todos los incidentes, no solo los fallos del sistema y los errores en los datos. Se determinará la causa principal de un incidente crítico y constituirá la base para la aplicación de medidas correctoras y preventivas, según proceda.

IV.14. Los registros electrónicos podrán firmarse electrónicamente. Las firmas electrónicas estarán permanentemente vinculadas a sus respectivos registros e incluirán la hora y la fecha en que se generaron.

IV.15. Cuando se utilice un sistema informatizado para registrar la certificación, el sistema se diseñará y controlará de manera que solo la persona cualificada pueda certificar los lotes.

IV.16. En caso de avería del sistema se garantizará la continuidad de las operaciones realizadas por sistemas informatizados que apoyen procesos críticos (por ejemplo mediante un sistema manual u otro sistema alternativo). El tiempo necesario para poner en servicio los mecanismos alternativos será proporcional a los riesgos. Las soluciones aplicadas se documentarán y se probarán.

IV.17. Los datos pueden archivarse. Se comprobará la accesibilidad, legibilidad e integridad de estos datos. Si se van a introducir cambios relevantes en el sistema (por ejemplo, equipos o programas informáticos), deberá garantizarse y probarse la capacidad de recuperar los datos.

(1) A efectos del presente anexo, se entenderá por "infraestructura informática" el hardware y el software necesarios para el funcionamiento del sistema (por ejemplo, el software de conexión en red y los sistemas operativos).

ANEXO V CUALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

I. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los requisitos establecidos en el presente anexo se aplicarán a la cualificación de los equipos, instalaciones, infraestructuras de servicios y sistemas utilizados para la fabricación de medicamentos veterinarios y la validación del proceso de fabricación. Los sistemas informatizados utilizados para la fabricación de medicamentos veterinarios se validarán con arreglo a los requisitos establecidos en el anexo IV.

II. REQUISITOS GENERALES

II.1. Las decisiones sobre el ámbito de aplicación y el alcance de la cualificación/validación se basarán en una evaluación documentada del riesgo. La cualificación/validación retrospectiva no es aceptable. Podrán utilizarse datos que respalden los estudios de cualificación o validación que se hayan obtenido de fuentes ajena a los propios programas de los fabricantes, siempre que este enfoque esté justificado y que exista una garantía adecuada de su fiabilidad para apoyar la cualificación/validación prevista.

II.2. Las actividades de cualificación y validación tendrán en cuenta el ciclo de vida del equipo, las instalaciones, las infraestructuras de servicios, los sistemas y el medicamento veterinario pertinentes.

II.3. Cualquier cambio previsto en el equipo, las instalaciones, las infraestructuras de servicios, los sistemas o el proceso de fabricación que pueda afectar a la calidad del medicamento veterinario se documentará formalmente y se evaluará su impacto en el estatus o la estrategia de control validados.

II.4. Las actividades de cualificación y validación solo las realizará personal debidamente formado que siga los procedimientos aprobados, también en materia de información. Se realizará una supervisión adecuada a lo largo de todo el ciclo de vida de la validación.

II.5. Los elementos clave del programa de cualificación y validación del centro estarán claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación o en un documento equivalente, que, como mínimo, incluirá o hará referencia a lo siguiente:

a) el enfoque general de cualificación y validación aplicado por el fabricante;

b) la estructura organizativa, incluidas las funciones y responsabilidades de las actividades de cualificación y validación;

c) un resumen de los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios, los sistemas, los procesos de fabricación in situ y su estatus de cualificación/validación;

d) la estrategia para la aplicación de los cambios ("control de los cambios") y la gestión de las desviaciones para la cualificación y la validación;

e) las orientaciones sobre la elaboración de criterios de aceptación;

f) las referencias a los documentos que acrediten o registren la cualificación y la validación;

g) la estrategia o el plan de cualificación y validación de los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios, los sistemas o procesos, incluida la recualificación, cuando proceda.

II.6. Para las actividades de cualificación y validación se utilizará un enfoque de gestión de riesgos para la calidad. Cuando sea necesario, a la luz de mejores conocimientos adquiridos durante el ciclo de vida, se repetirán las evaluaciones de riesgos. Se documentará la forma en que se utilizan las evaluaciones de riesgos para respaldar las actividades de cualificación y validación.

II.7. En el trabajo de cualificación y validación se incorporarán controles adecuados para garantizar la integridad de todos los datos obtenidos.

III. DOCUMENTACIÓN

III.1. Todos los documentos generados durante la cualificación y la validación serán aprobados y autorizados por el personal adecuado, tal como se define en el sistema de calidad farmacéutica.

III.2. Se definirá claramente la interrelación entre documentos de proyectos complejos de cualificación/validación.

III.3. Se elaborarán protocolos de cualificación/validación que definen los sistemas, las características y los parámetros críticos, y los correspondientes criterios de aceptación.

III.4. Cuando proceda, podrán combinarse los documentos de cualificación, por ejemplo, la cualificación de la instalación y la cualificación operativa.

III.5. Cuando los protocolos de cualificación/validación y otra documentación sean suministrados por un tercero que preste servicios de validación, el personal adecuado del centro de fabricación confirmará su idoneidad y su conformidad con los procedimientos internos antes de la aprobación. Los protocolos de los proveedores podrán complementarse con documentación o protocolos de ensayo adicionales antes de su uso.

III.6. Cualquier cambio significativo en el protocolo aprobado durante la ejecución (criterios de aceptación, parámetros operativos, etc.) deberá documentarse como desviación y justificarse científicamente.

III.7. Los resultados que no cumplan los criterios de aceptación predefinidos se registrarán como desviación y se investigarán exhaustivamente. Las implicaciones para el estatus de la cualificación/validación se debatirán en el informe.

III.8. Se informará de la revisión y las conclusiones de la cualificación/validación y se resumirán los resultados obtenidos con arreglo a los criterios de aceptación. Cualquier modificación posterior de los criterios de aceptación deberá justificarse científicamente y se formulará una recomendación final sobre el resultado de la cualificación/validación.

III.9. El personal responsable pertinente autorizará una versión oficial para la siguiente fase del proceso de cualificación/validación, bien como parte de la aprobación del informe de cualificación/validación, bien como documento resumido separado. Podrá concederse una aprobación condicional para pasar a la siguiente fase de cualificación/validación cuando no se hayan abordado plenamente determinados criterios de aceptación o desviaciones y exista una evaluación documentada que demuestre que no hay un impacto significativo en la siguiente actividad.

IV. FASES DE CUALIFICACIÓN DE EQUIPOS, INSTALACIONES, INFRAESTRUCTURAS DE SERVICIOS Y SISTEMAS

IV.1. Las actividades de cualificación tendrán en cuenta todas las fases, desde el desarrollo inicial de la especificación de los requisitos de los usuarios hasta el uso final de los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios o los sistemas. Si bien las fases o criterios específicos deben adaptarse a las características concretas del proyecto, las fases principales y algunos criterios que pueden incluirse en cada fase se indican en las secciones IV.2 a IV.7 a efectos orientativos.

IV.2. Especificación de los requisitos de los usuarios

Las especificaciones de los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios o los sistemas se definirán en una especificación de requisitos de los usuarios o en un documento de especificación funcional. Los elementos esenciales de calidad se construirán en esta fase y los riesgos se mitigarán hasta un nivel aceptable. La especificación de los requisitos de los usuarios es un punto de referencia a lo largo de todo el ciclo de vida de la validación.

IV.3. Cualificación del diseño

La cualificación del diseño es la verificación documentada de que el diseño propuesto de los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios o los sistemas es adecuado para el fin previsto. Mediante la cualificación del diseño, también se demostrará y documentará la conformidad del diseño con las buenas prácticas de fabricación. Los requisitos de la especificación de los requisitos de los usuarios se verificarán durante la cualificación del diseño.

IV.4. Ensayos de aceptación en fábrica / Ensayos de aceptación in situ

Cuando proceda, el equipo podrá evaluarse en el emplazamiento del vendedor antes de su entrega. Esto puede ser especialmente pertinente en el caso de tecnologías novedosas o complejas.

Antes de la instalación, se confirmará que el equipo cumple la especificación de los requisitos de los usuarios o la especificación funcional en el emplazamiento del vendedor, si procede.

Cuando proceda y esté justificado, la revisión de la documentación y algunos ensayos podrán realizarse como parte de los ensayos de aceptación en fábrica u otras fases sin necesidad de repetirlas in situ como parte de la cualificación de la instalación o de la cualificación operativa, siempre que se demuestre que la funcionalidad no se ve afectada por el transporte y la instalación.

Los ensayos de aceptación en fábrica podrán completarse con la realización de ensayos de aceptación in situ tras la recepción del equipo en el centro de fabricación.

IV.5. Cualificación de la instalación (CI)

La cualificación de la instalación es la verificación documentada de que los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios o los sistemas instalados o modificados cumplen el diseño aprobado y las recomendaciones del fabricante.

La cualificación de la instalación incluirá, entre otras cosas, lo siguiente:

a) la verificación de la instalación correcta de los componentes, los instrumentos, los equipos, las tuberías y los servicios con respecto a los planos y especificaciones de ingeniería;

b) la verificación de la instalación correcta con arreglo a los criterios predefinidos;

c) la recogida y el cotejo de las instrucciones de funcionamiento y de trabajo del proveedor y de los requisitos de mantenimiento;

d) la calibración de los instrumentos;

e) la verificación de los materiales de construcción.

IV.6. Cualificación operativa (CO)

La cualificación operativa es la verificación documentada de que los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios o los sistemas instalados o modificados funcionan según lo previsto en los intervalos operativos contemplados. Aunque la cualificación operativa suele seguir a la cualificación de la instalación, dependiendo de la complejidad del equipo, puede realizarse una cualificación combinada de la instalación y operativa.

La cualificación operativa incluirá, entre otras cosas, lo siguiente:

- los ensayos que se hayan desarrollado a partir del conocimiento de los procesos, los sistemas y los equipos para garantizar que el sistema funcione según lo previsto;

- los ensayos para confirmar los límites superior e inferior de funcionamiento, incluso en las condiciones más desfavorables.

IV.7. Cualificación del funcionamiento

La cualificación del funcionamiento es la verificación documentada de que los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios o los sistemas pueden funcionar de manera eficaz y reproducible sobre la base de las especificaciones aprobadas y el proceso de fabricación. Aunque

este paso suele tener lugar tras la finalización satisfactoria de la instalación y la cualificación operativa, en algunos casos puede ser conveniente llevarlo a cabo junto con la cualificación operativa o la validación de procesos.

La cualificación del funcionamiento incluirá ensayos, utilizando materiales de producción, sustitutos cualificados o un producto simulado que se haya demostrado que tiene un comportamiento equivalente en condiciones normales de funcionamiento con el tamaño de lote más desfavorable. Se justificará la frecuencia de muestreo utilizada para confirmar el control del proceso.

Los ensayos cubrirán el intervalo de funcionamiento del proceso previsto, a menos que se disponga de pruebas documentales de las fases de desarrollo que confirmen los intervalos de funcionamiento.

Otros requisitos

IV.8. La calidad del vapor, del agua, del aire y de otros gases se confirmará después de la instalación de acuerdo con el enfoque antes mencionado. El período y el alcance de la cualificación tendrán debidamente en cuenta las variaciones estacionales (cuando proceda) y el uso previsto de la infraestructura.

IV.9. Se llevará a cabo una evaluación de riesgos en los casos en que pueda haber un contacto directo con el producto [por ejemplo, sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)] o un contacto indirecto (por ejemplo, a través de intercambiadores de calor) para mitigar cualquier riesgo de fallo.

IV.10. La cualificación del equipo utilizado para el envasado primario se llevará a cabo en los intervalos de funcionamiento mínimos y máximos definidos para los parámetros críticos del proceso, como la temperatura, la velocidad de la máquina y la presión de precintado.

V. RECALIFICACIÓN

V.1. Las instalaciones, los equipos, las infraestructuras de servicios y los sistemas se reevaluarán a intervalos adecuados para confirmar que siguen siendo apropiados para las operaciones previstas.

V.2. La necesidad de recalificación (por ejemplo, a raíz de cambios en los equipos o sistemas) se evaluará sobre la base de los principios de gestión de riesgos para la calidad.

VI. VALIDACIÓN DEL PROCESO

VI.1. Requisitos generales

VI.1.1. La validación del proceso es la prueba documentada de que el proceso, operado dentro de los parámetros establecidos, puede funcionar de manera eficaz y reproducible para producir un medicamento veterinario con las especificaciones y los atributos de calidad requeridos y de conformidad con los términos de la autorización de comercialización.

VI.1.2. A través de la validación del proceso se demostrará que todos los atributos de calidad y parámetros del proceso que son importantes para garantizar la calidad del producto requerida pueden cumplirse de manera uniforme mediante el proceso. La clasificación de los parámetros del proceso y los atributos de calidad como críticos o no críticos se llevará a cabo teniendo en cuenta los conocimientos disponibles sobre el producto y el proceso (1) y sobre la base de una evaluación de los riesgos; deberá estar debidamente documentada.

VI.1.3. Se demostrará que los procesos de fabricación son capaces de garantizar una producción uniforme de un producto de la calidad requerida y de conformidad con los requisitos establecidos en la autorización de comercialización antes de la comercialización de los medicamentos veterinarios. La validación retrospectiva no es aceptable.

VI.1.4. La validación del proceso de nuevos productos abarcará todas las concentraciones comercializadas previstas y los centros de fabricación. En el caso de nuevos productos, podrá justificarse el estudio de extremos sobre la base de un amplio conocimiento del proceso desde la fase de desarrollo, junto con un programa de verificación continua adecuado.

VI.1.5. Para la validación del proceso de productos que se transfieren de un centro a otro o dentro del mismo centro, el número de lotes de validación podrá reducirse mediante el uso de un estudio de extremos. Este enfoque se justificará científicamente sobre la base de los conocimientos existentes sobre el producto. Si está justificado, también podrán utilizarse diferentes concentraciones, tamaños de lote y tamaños de envase o tipos de recipiente.

VI.1.6. Los lotes utilizados para la validación del proceso serán normalmente del mismo tamaño que los lotes a escala comercial previstos; el uso de cualquier otro tamaño de lote deberá estar debidamente justificado.

VI.1.7. Los equipos, las instalaciones, las infraestructuras de servicios y los sistemas utilizados para la validación del proceso deberán estar cualificados. Además, los métodos de ensayo utilizados para la validación del proceso se validarán para su uso previsto.

VI.1.8. Los lotes de validación solo podrán liberarse para su comercialización si están predefinidos y cumplen las buenas prácticas de fabricación (incluidos los criterios de aceptación de la validación o los criterios de verificación continua del proceso) y los términos de la autorización de comercialización.

VI.2. Validación tradicional del proceso

VI.2.1. En el denominado enfoque tradicional, varios lotes del producto acabado se fabrican en condiciones rutinarias para confirmar la reproducibilidad.

VI.2.2. Aunque en general se considera aceptable que un mínimo de tres lotes consecutivos fabricados en condiciones rutinarias puedan constituir una validación del proceso, el número de lotes utilizados para la validación del proceso se justificará sobre la base de una evaluación de riesgos que tenga en cuenta la complejidad del proceso y la variabilidad de los resultados del proceso, así como otros factores pertinentes.

Puede justificarse un número alternativo de lotes en función de si se utilizan o no métodos estándar de fabricación y si ya se han fabricado o utilizado productos o procesos similares en el centro o no. Puede ser necesario completar el ejercicio de validación inicial de tres lotes con datos adicionales obtenidos de lotes posteriores como parte de un ejercicio de verificación continua del proceso.

VI.2.3. Se desarrollará un protocolo de validación del proceso que definirá los parámetros críticos del proceso (es decir, los parámetros del proceso cuya variabilidad tenga un impacto en los atributos de calidad críticos y que, por lo tanto, serán objeto de seguimiento o control para garantizar la calidad deseada del producto), los atributos de calidad críticos (es decir, las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que se controlarán para garantizar la calidad deseada del producto) y los criterios de aceptación asociados basados en datos de desarrollo o en conocimientos del proceso.

VI.2.4. Los protocolos de validación del proceso incluirán, entre otras cosas, lo siguiente:

- a) una breve descripción del proceso y una referencia al registro de lotes correspondiente;
- b) las funciones y responsabilidades;
- c) un resumen de los atributos de calidad críticos que deben investigarse;
- d) un resumen de los parámetros críticos del proceso y sus límites asociados;
- e) un resumen de otras características y parámetros (no críticos) que deben investigarse o supervisarse durante la actividad de validación, y los motivos de su inclusión;
- f) una lista de los equipos e instalaciones que vayan a utilizarse (incluidos los equipos de medición, seguimiento y registro) junto con el estado de calibración;

g) una lista de los métodos analíticos y la correspondiente validación de los métodos, según proceda;
h) los controles durante el proceso propuestos con criterios de aceptación y los motivos por los que se selecciona cada control durante el proceso;

- i) los ensayos adicionales que se llevarán a cabo con los criterios de aceptación;
- jk) los métodos de registro y evaluación de los resultados;
- l) el proceso de liberación y certificación de lotes (si procede).

VI.3. Verificación continua del proceso

VI.3.1. La verificación continua del proceso podrá utilizarse como alternativa a la validación tradicional del proceso para productos desarrollados con arreglo a un enfoque de calidad desde el diseño, cuando se haya establecido científicamente durante la fase de desarrollo que la estrategia de control establecida ofrece un alto grado de garantía de la calidad del producto.

VI.3.2. Se definirá el método por el que se verificará el proceso. Habrá una estrategia de control basada en datos científicos para las características que se exigen en los materiales entrantes, los atributos de calidad críticos y los parámetros críticos del proceso. La estrategia de control se evaluará periódicamente. La tecnología analítica del proceso y el control estadístico multivariante del proceso podrán utilizarse como herramientas.

VI.3.3. El número de lotes necesarios para demostrar que el proceso es capaz de producir de manera uniforme un producto de la calidad deseada y de conformidad con los términos de la autorización de comercialización se establecerá caso por caso teniendo en cuenta las especificidades del producto y aplicando los principios de gestión de riesgos para la calidad.

VI.4. Enfoque híbrido

VI.4.1. Podrá utilizarse un híbrido entre el enfoque tradicional y la verificación continua del proceso cuando haya una cantidad considerable de conocimientos sobre productos y procesos obtenidos a partir de la experiencia de fabricación y los datos históricos de los lotes.

VI.4.2. Este enfoque también podrá utilizarse para cualquier actividad de validación después de cambios o durante la verificación continua del proceso, aunque el producto haya sido validado inicialmente utilizando un enfoque tradicional.

VI.5. Verificación continua del proceso durante el ciclo de vida

VI.5.1. La verificación continua del proceso es la prueba documentada de que el proceso de fabricación es capaz de garantizar una producción uniforme de un producto de la calidad requerida y de conformidad con los requisitos establecidos en la autorización de comercialización. La verificación continua del proceso será aplicable independientemente del enfoque de validación del proceso aplicado (tradicional, continuo o híbrido).

VI.5.2. El alcance y la frecuencia de la verificación continua del proceso se revisarán periódicamente teniendo en cuenta el nivel de comprensión y funcionamiento del proceso.

VI.5.3. La verificación continua del proceso se llevará a cabo con arreglo a un protocolo aprobado o documentos equivalentes y se preparará un informe para documentar los resultados obtenidos. Cuando proceda, se utilizarán herramientas estadísticas para respaldar cualquier conclusión.

VI.5.4. La verificación continua del proceso se utilizará a lo largo de todo el ciclo de vida del producto para apoyar su estatus de validado, teniendo en cuenta el resultado de la revisión de la calidad del producto. También se tendrán en cuenta los cambios graduales a lo largo del tiempo y se evaluará la necesidad de cualquier acción adicional, por ejemplo, la mejora del muestreo.

VI.6. Validación concurrente

VI.6.1. En circunstancias excepcionales, cuando exista una elevada relación beneficio/riesgo para el animal tratado, puede ser aceptable no completar un programa de validación antes de que comience la producción rutinaria y utilizar una validación concurrente. No obstante, la decisión de realizar una validación concurrente deberá estar justificada, documentada y aprobada por personal autorizado.

VI.6.2. Cuando se haya adoptado un enfoque de validación concurrente, deberá haber datos suficientes que permitan concluir que un lote determinado de productos es uniforme y cumple los criterios de aceptación definidos. Los resultados y las conclusiones se documentarán formalmente y estarán a disposición de la persona cualificada antes de la certificación del lote.

VII. VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ENSAYO

VII.1. Se validarán los métodos analíticos utilizados para la fabricación o el control de medicamentos veterinarios (incluidos los que respaldan la validación y la cualificación). La validación demostrará la idoneidad de los métodos analíticos para la finalidad prevista.

VII.2. Por lo general, se consideran validados los procedimientos analíticos descritos en la Farmacopea Europea, la farmacopea de un Estado miembro, o vinculados a una monografía específica del producto, y que se llevan a cabo de acuerdo con la monografía en cuestión. En tales casos, se verificará la idoneidad del ensayo validado para el fin previsto.

VII.3. Cuando se realicen ensayos microbianos del producto, se validará el método para confirmar que el producto no influye en la recuperación de microorganismos.

VII.4. Cuando se realicen ensayos microbianos de superficies en salas limpias, se validará el método de ensayo para confirmar que el uso de agentes desinfectantes no influye en la recuperación de microorganismos.

VIII. VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA

VIII.1. La validación de la limpieza es la prueba documentada de que un determinado procedimiento de limpieza elimina de forma reproducible contaminantes, residuos del producto anterior y agentes de limpieza por debajo de un umbral predefinido. La validación de la limpieza es necesaria para confirmar la eficacia de los procedimientos de limpieza para todos los equipos en contacto con el producto.

VIII.2. Podrán utilizarse agentes simuladores (es decir, materiales muy similares a las características específicas del producto de que se trate), siempre que estén científicamente justificados.

VIII.3. La validación de la limpieza para tipos similares de equipos podrá agruparse siempre que esté debidamente justificada.

VIII.4. Si bien un control visual de la limpieza forma parte de los criterios de aceptación para la validación de la limpieza, por lo general este criterio por sí solo no es suficiente. Además, la limpieza repetida y la repetición de ensayos hasta que se obtengan resultados de residuos aceptables no se consideran un enfoque aceptable.

VIII.5. Se reconoce que la validación de la limpieza puede tardar algún tiempo en completarse y que, en tales casos, es necesario realizar una verificación (2) después de cada lote hasta que la validación esté completa. Cuando se aplique este enfoque, se dispondrá de datos suficientes procedentes de la verificación que permitan llegar a la conclusión de que el equipo está limpio y disponible para volver a utilizarse.

VIII.6. La validación tendrá en cuenta el nivel de automatización en el proceso de limpieza. Cuando se utilice un proceso automático, se validará el intervalo de funcionamiento normal especificado de las infraestructuras de servicios y los equipos.

VIII.7. Se llevará a cabo una evaluación para determinar los factores variables que influyen en la eficacia y el funcionamiento del procedimiento de limpieza (los operadores, el nivel de detalle de procedimientos como los tiempos de aclarado, etc.) Si se han detectado factores variables, se utilizarán las situaciones del escenario más desfavorable como base para los estudios de validación de la limpieza

VIII.8. Los límites de transferencia de residuos de productos se basarán en una evaluación toxicológica (3). La justificación de los límites seleccionados se documentará en una evaluación de riesgos que incluya todas las referencias justificativas. También se establecerán límites para la eliminación de los agentes de limpieza utilizados. Los criterios de aceptación tendrán en cuenta el posible efecto acumulativo de los múltiples elementos de equipo utilizados. No obstante, son posibles las siguientes adaptaciones:

a) se sabe que las macromoléculas y péptidos terapéuticos se degradan y desnaturalizan cuando están expuestos a pH extremos o al calor, y pueden convertirse en farmacológicamente inactivos; por lo tanto, una evaluación toxicológica puede no ser aplicable en estas circunstancias;

b) si no es posible someter a ensayo residuos específicos de productos, pueden seleccionarse otros parámetros representativos, como el carbono orgánico total (COT) y la conductividad.

VIII.9. El riesgo que presente la contaminación microbiana y por endotoxinas se tendrá en cuenta durante el desarrollo de los protocolos de validación de la limpieza.

VIII.10. Para definir los tiempos de conservación antes y después de la limpieza se debe tener en consideración la influencia del tiempo que transcurre entre la fabricación y la limpieza y entre la limpieza y el uso.

VIII.11. Cuando tenga lugar la fabricación por campañas, se considerará el impacto en la facilidad de limpieza al final de la campaña y la duración máxima de una campaña (en tiempo o en número de lotes) será la base para los ejercicios de validación de la limpieza.

VIII.12. Cuando se utilice un enfoque basado en el escenario más desfavorable en términos del producto como modelo de validación de la limpieza, se proporcionará una justificación científica para la selección del escenario más desfavorable en términos del producto y el impacto de los nuevos productos evaluados. Los criterios para determinar el escenario más desfavorable pueden incluir la solubilidad, la facilidad de limpieza, la toxicidad y la potencia.

VIII.13. Los protocolos de validación de la limpieza especificarán o harán referencia a los lugares que deben muestrearse y a la justificación de la selección de estos lugares, y definirán los criterios de aceptación.

VIII.14. El muestreo podrá realizarse con hisopos, por enjuague o por otros medios, dependiendo del equipo de producción. Los materiales de muestreo y el método aplicado no influirán en el resultado. Deberá demostrarse que la recuperación es posible a partir de todos los materiales en contacto con el producto muestreados en el equipo con los métodos de muestreo utilizados.

VIII.15. El procedimiento de limpieza se llevará a cabo un número adecuado de veces sobre la base de una evaluación de riesgos y cumplirá los criterios de aceptación para demostrar que el método de limpieza está validado.

VIII.16. Cuando un proceso de limpieza sea ineficaz o no sea adecuado para algunos equipos, se utilizarán equipos específicos o se tomarán otras medidas apropiadas.

VIII.17. Cuando se lleve a cabo la limpieza manual del equipo, se confirmará la eficacia del proceso manual con una frecuencia justificada.

(1) Un conocimiento adecuado del proceso es especialmente pertinente cuando se utiliza el concepto de espacio de diseño, así como para el desarrollo de cualquier modelo matemático.

(2) A efectos del presente anexo, se entenderá por "verificación de la limpieza" la recogida de pruebas mediante análisis químicos después de cada lote o campaña para demostrar que los residuos del producto o los agentes de limpieza anteriores se han reducido por debajo del límite máximo establecido científicamente.

(3) Véanse las directrices de la EMA sobre el establecimiento de límites de exposición basados en la salud para su uso en la determinación de riesgos en la fabricación de diferentes medicamentos en instalaciones compartidas (Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities).

ANEXO VI PLANTILLA PARA EL ARCHIVO MAESTRO DEL CENTRO

Nota 1: El archivo maestro del centro se refiere a las actividades farmacéuticas realizadas en un centro específico. Si solo una parte de un proceso de fabricación se lleva a cabo en un centro, el archivo maestro del centro solo debe referirse a tales operaciones (por ejemplo, análisis o envase).

Nota 2: El archivo maestro del centro contendrá la información adecuada, pero, en la medida de lo posible, no excederá de 25 o 30 páginas, más apéndices. El documento deberá ser legible cuando se imprima en tamaño A4.

Nota 3: El archivo maestro del centro se mantendrá actualizado y será representativo de las actividades en curso. El archivo maestro del centro tendrá un número de edición, la fecha en que surta efecto y la fecha en que deba revisarse. Cada apéndice podrá tener una fecha efectiva individual y estar sujeto a una fecha de revisión específica.

1. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL FABRICANTE

1.1. Información de contacto del fabricante

- Nombre y dirección oficial del fabricante.

- Nombre y dirección postal del centro, los edificios y las unidades de producción situados en el centro.

- Información de contacto del fabricante, incluido el número de teléfono del personal con el que se deba contactar en caso de defectos o recuperaciones del producto (este número deberá estar siempre operativo, incluso fuera de las horas de trabajo).

- Número de identificación del centro, mediante un sistema de geolocalización como Galileo o GPS. Además, para las presentaciones en el EEE es obligatorio el servicio de gestión de la organización (OMS) (1).

1.2. Actividades de fabricación farmacéutica autorizadas en el centro

- En el apéndice 1 se facilitará una copia de una autorización de fabricación válida expedida por la autoridad competente pertinente. Como alternativa, podrá facilitarse una referencia a la base de datos EudraGMDP (cuando proceda). En los casos en que la autoridad competente pertinente no haya expedido una autorización de fabricación, se explicará este extremo.

- Breve descripción de las actividades de fabricación, control, almacenamiento, importación, exportación, transporte u otras actividades autorizadas por las autoridades competentes pertinentes, incluidas las autoridades extranjeras, con referencia a las formas/actividades farmacéuticas autorizadas, respectivamente, cuando no estén cubiertas por la autorización de fabricación.

- Se facilitará como apéndice 2 una lista con el tipo de productos actualmente fabricados en el centro, cuando no estén cubiertos por el apéndice 1 o por la entrada de EudraGMDP.

- Lista de inspecciones en materia de buenas prácticas de fabricación del centro en los últimos cinco años, incluidas las fechas y el nombre o país de la autoridad competente que realizó la inspección.

- En el apéndice 3 se facilitará una copia del certificado de buenas prácticas de fabricación vigente o, alternativamente, una referencia a la base de datos EudraGMDP.

- 1.3. Cualquier otra actividad de fabricación llevada a cabo en el centro
- Descripción de las actividades no farmacéuticas en el centro, en su caso.

2. SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD DEL FABRICANTE

2.1. El sistema de gestión de la calidad del fabricante

- Breve descripción de los sistemas de gestión de la calidad utilizados por la empresa y referencia a las normas utilizadas.
- Responsabilidades relacionadas con el mantenimiento del sistema de calidad, también para la alta dirección.
- Información sobre las actividades para las que el sitio está acreditado y certificado, incluidas las fechas y el contenido de las acreditaciones y los nombres de los organismos de acreditación.

2.2. Procedimiento de liberación de los productos acabados

- Descripción detallada de los requisitos de cualificación (formación y experiencia laboral) de la persona o personas autorizadas o cualificadas responsables de los procedimientos de certificación y liberación de lotes.
- Descripción general del procedimiento de certificación y liberación de lotes.
- Breve descripción del proceso de liberación de lotes, incluidas las tareas específicas de la persona autorizada o cualificada y las disposiciones para garantizar el cumplimiento de la autorización de comercialización (cuando proceda).

- Los acuerdos entre las personas autorizadas o cualificadas cuando estén implicadas varias personas autorizadas o cualificadas.

- Declaración que indique si la estrategia de control utiliza tecnología analítica de procesos (PAT), liberación en tiempo real o liberación paramétrica.

2.3. Gestión de proveedores y contratistas

- Un breve resumen de la cadena de suministro y del programa de auditoría externa.

- Breve descripción del sistema de cualificación de contratistas, fabricantes de ingredientes farmacéuticos activos y otros proveedores de materiales fundamentales.

- Medidas para garantizar que los productos fabricados cumplen las directrices sobre EET (encefalopatía espongiforme transmisible), cuando proceda.

- Medidas para hacer frente a los casos en que se sospeche o detecte la presencia de productos, productos a granel (por ejemplo, comprimidos sin envasar), ingredientes farmacéuticos activos o excipientes fraudulentos o falsificados.

- Utilización de asistencia científica, analítica o técnica externa en relación con las actividades de fabricación o control.

- En el apéndice 4 se facilitará la lista de fabricantes y laboratorios contractuales, incluidas las direcciones y la información de contacto pertinente, y los diagramas de flujo de las cadenas de suministro para las actividades externalizadas de fabricación y control de la calidad (esterilización del material de acondicionamiento primario para procesos asepticos, ensayo de materias primas iniciales, etc.).

- Breve descripción de la asignación de responsabilidades entre el agente contratante y el agente contratado con respecto al cumplimiento de la autorización de comercialización (cuando no se incluya en el punto 2.2).

2.4. Gestión de riesgos para la calidad

- Breve descripción de los métodos de gestión de riesgos para la calidad utilizados por el fabricante.

- Alcance y enfoque de la gestión de riesgos para la calidad, incluida una breve descripción de cualquier actividad que se lleve a cabo a nivel de empresa y de las que se lleven a cabo a nivel local. Se mencionará toda aplicación del sistema de gestión de riesgos para la calidad destinada a evitar interrupciones del suministro relacionadas con problemas de fabricación.

2.5. Revisiones de la calidad de los productos

- Breve descripción de los métodos utilizados.

3. PERSONAL

- En el apéndice 5 se incluirá un organigrama que muestre las disposiciones relativas a los cargos o títulos de gestión de la calidad, producción y control de la calidad, incluidos los altos directivos y las personas cualificadas.

- Número de empleados que participan en la gestión de la calidad, la producción, el control de la calidad y el almacenamiento, respectivamente.

4. INSTALACIONES Y EQUIPOS

4.1. Instalaciones

- Breve descripción de la planta, incluido el tamaño del centro y la lista de edificios. Si la producción para diferentes países tiene lugar en diferentes edificios del centro, los edificios se nombrarán indicando los mercados de destino (si no se han indicado en el punto 1.1).

- Plano simple o descripción de las zonas de fabricación con indicación de la escala (no se requieren planos arquitectónicos o de ingeniería).

- En el apéndice 6 se presentarán esquemas y diagramas de flujo de las zonas de producción, en los que se mostrarán la clasificación de las salas y las diferencias de presión entre las zonas adyacentes y se indicarán las actividades de producción (mezclado, llenado, almacenamiento, envasado, etc.) en las salas.

- La configuración de los almacenes y las zonas de almacenamiento se facilitará como parte del apéndice 6, con indicación de las zonas especiales para el almacenamiento y la manipulación de materiales altamente tóxicos, peligrosos y sensibilizantes, si procede.

- Breve descripción de las condiciones específicas de almacenamiento, si procede, a menos que ya se hayan indicado en la configuración.

4.1.1. Breve descripción de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC):

- Principios para definir el suministro de aire, la temperatura, la humedad, las diferencias de presión y las tasas de variación del aire, así como el sistema de recirculación del aire (%).

4.1.2. Breve descripción de los sistemas hídricos:

- Referencias de calidad del agua producida.

- En el apéndice 7 se presentarán diseños esquemáticos de los sistemas.

4.1.3. Breve descripción de otras infraestructuras pertinentes, como vapor, aire comprimido, nitrógeno, etc.

4.2. Equipo

4.2.1. En el apéndice 8 se incluirá una lista de los equipos principales de producción y control con indicación de los equipos fundamentales.

4.2.2. Limpieza y desinfección:

- Breve descripción de los métodos de limpieza y desinfección de las superficies en contacto con el producto (limpieza manual, limpieza automática in situ, etc.).

4.2.3. Sistemas informatizados fundamentales para las buenas prácticas de fabricación:

- Descripción de los sistemas informatizados fundamentales para las buenas prácticas de fabricación (excepto los controladores lógicos programables específicos del equipo).

5. DOCUMENTACIÓN

- Breve descripción del sistema de documentación (electrónico, manual).
- Cuando proceda, se facilitará una lista del tipo de documentos o registros almacenados o archivados fuera del centro (incluidos los datos de farmacovigilancia, cuando proceda), así como el nombre y la dirección del lugar de almacenamiento y una estimación del tiempo necesario para recuperar los documentos del archivo externo.

6. PRODUCCIÓN

6.1. Tipo de productos (2)

- Tipo de productos fabricados, incluida una lista de las formas farmacéuticas.
- Sustancias tóxicas o peligrosas manipuladas (por ejemplo, con alta actividad farmacológica o propiedades sensibilizantes).
- Tipos de productos fabricados en una instalación específica o por campañas, si procede.
- Tecnología analítica de procesos utilizada, en su caso: descripción general de la tecnología pertinente y de los sistemas informáticos asociados.

6.2. Validación del proceso

- Breve descripción de la política general de validación del proceso.
- Breve descripción de la política de reprocessamiento o reelaboración.

6.3. Gestión y almacenamiento de los materiales

- Breve descripción de las disposiciones adoptadas para la manipulación de los materiales utilizados en la producción, incluidos los materiales de envasado, los productos a granel y los productos acabados. También se abordarán el muestreo, la cuarentena, la liberación y el almacenamiento.

- Breve descripción de las disposiciones adoptadas para la manipulación de los materiales y productos rechazados.

7. CONTROL DE CALIDAD (CC)

- Breve descripción de las actividades de control de calidad realizadas en el centro en términos de ensayos físicos, químicos, microbiológicos y biológicos.

8. TRANSPORTE, RECLAMACIONES, DEFECTOS Y RECUPERACIONES DE PRODUCTOS

8.1. Disposiciones para el transporte (según corresponda a la función del fabricante):

- Tipos (titulares de licencias de venta al por mayor, titulares de licencias de fabricación, etc.) y ubicaciones (UE/EEE, EE. UU., etc.) de las empresas a las que se envían los productos desde el centro.

- Descripción del sistema utilizado para verificar que cada cliente o destinatario tiene derecho legal a recibir los productos del fabricante.

- Breve descripción del sistema para garantizar unas condiciones ambientales adecuadas durante el tránsito, por ejemplo, supervisión o control de la temperatura.

- Disposiciones para la distribución de los productos y métodos para el mantenimiento de la trazabilidad de los productos.

- Medidas adoptadas para impedir que los productos de los fabricantes caigan en la cadena de suministro ilegal.

8.2. Reclamaciones, defectos y recuperaciones de productos

- Breve descripción del sistema de gestión de las reclamaciones, los defectos y las recuperaciones de productos.

9. AUTOINSPECCIONES

- Breve descripción del sistema de autoinspección, haciendo hincapié en los criterios utilizados para la selección de las zonas que deben cubrirse durante las inspecciones planificadas, las disposiciones prácticas y las actividades de seguimiento.

Apéndices

- Apéndice 1: Copia de la autorización de fabricación válida.

- Apéndice 2: Lista de las formas farmacéuticas fabricadas, incluidas las denominaciones DCI o la denominación común (según esté disponible) de los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) utilizados.

- Apéndice 3: Copia de un certificado de buenas prácticas de fabricación válido.

- Apéndice 4: Lista de los fabricantes y laboratorios contratados, incluidas las direcciones y la información de contacto, y diagramas de flujo de las cadenas de suministro para estas actividades externalizadas.

- Apéndice 5: Organigramas.

- Apéndice 6: Esquemas de las zonas de producción, incluidos los flujos de material y de personal y los diagramas generales de flujo de los procesos de fabricación de cada tipo de producto (forma farmacéutica), así como las zonas de depósito y almacenamiento.

- Apéndice 7: Diseños esquemáticos de los sistemas hídricos.

- Apéndice 8: Lista de los principales equipos de producción y de laboratorio.

(1) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards-overview/substance-product-organisation-referential-spor-master-data/organisation-management-service-oms>.

(2) Es aceptable la referencia cruzada a la información facilitada en los apéndices 1 o 2.

ANEXO VII UTILIZACIÓN DE RADIACIONES IONIZANTES EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

I. GENERALIDADES

Los requisitos establecidos en el presente anexo se aplicarán al uso de radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos veterinarios. Los requisitos específicos establecidos en el presente anexo se aplicarán únicamente al proceso de radiación ionizante, mientras que otros aspectos del proceso de fabricación cumplirán los requisitos establecidos en el presente Reglamento, según proceda.

La dosis de radiación que debe aplicarse, incluidos los límites pertinentes, se establecerá en la autorización de comercialización.

II. INSTALACIONES

Las instalaciones se diseñarán y operarán de manera que los recipientes irradiados estén separados de los no irradiados, a fin de evitar la contaminación cruzada. Cuando los materiales se manipulen en recipientes de radiación cerrados, puede no ser necesario separar los materiales destinados a la producción de medicamentos de otros tipos de materiales, siempre que no exista riesgo de contaminación de los primeros por los segundos. Se excluirá cualquier posibilidad de contaminación de los productos por radionucleidos de la fuente.

III. EQUIPOS

III.1. Dosímetros

III.1.1. Los dosímetros utilizados se calibrarán con arreglo a las normas pertinentes. El período de validez de la calibración se documentará por escrito con la debida justificación y se respetará.

III.1.2. Normalmente se utilizará el mismo instrumento para establecer la curva de calibración de los dosímetros y medir el cambio de su absorbancia tras la irradiación. Si se utiliza un instrumento diferente, se establecerá la absorbancia absoluta de cada instrumento.

III.1.3. En función del tipo de dosímetro utilizado, se tendrán debidamente en cuenta las posibles causas de inexactitud, incluidos un cambio en el contenido de humedad, un cambio de temperatura, el tiempo transcurrido entre la irradiación y la medición o la dosis por unidad de tiempo.

III.1.4. La longitud de onda del instrumento utilizado para medir el cambio de absorbancia de los dosímetros y el instrumento utilizado para medir su espesor se someterán a comprobaciones periódicas de calibración a intervalos establecidos en función de la estabilidad, la finalidad y el uso.

III.2. Irradiadores

III.2.1. Cualificación

III.2.1.1. Se demostrará, mediante la documentación adecuada, que los irradiadores son capaces de funcionar de manera uniforme dentro de límites predeterminados cuando se utilizan con arreglo a las especificaciones del proceso. En este contexto, los límites predeterminados son las dosis máximas y mínimas diseñadas para ser absorbidas por el recipiente de irradiación. No se podrán producir variaciones en el funcionamiento del irradiador que suministren una dosis al recipiente fuera de esos límites sin el conocimiento del operador.

III.2.1.2. Cuando se produzca un cambio en el proceso o en el irradiador que pueda afectar a la distribución de la dosis en el recipiente de irradiación (por ejemplo, cambio de lápices fuente), se volverá a evaluar si el irradiador sigue funcionando de forma uniforme dentro de los límites predeterminados. El alcance de la evaluación necesaria dependerá de la magnitud del cambio en el irradiador o en la carga que se haya producido.

III.2.2. Irradiadores gamma

III.2.2.1. Diseño

El irradiador se diseñará teniendo en cuenta que la dosis absorbida por una parte concreta de un recipiente de irradiación en cualquier punto específico del irradiador puede verse afectada por los siguientes factores:

- la actividad y la geometría de la fuente;
- la distancia entre la fuente y el recipiente;
- la duración de la irradiación controlada por los parámetros del temporizador o la velocidad del transportador;
- la composición y densidad del material, incluidos otros productos, entre la fuente y la parte concreta del recipiente;
- la trayectoria de los recipientes a través de un irradiador continuo o el patrón de carga en un irradiador por lotes;
- el número de ciclos de exposición.

III.2.2.2. Mapeo de la dosis

Los resultados del procedimiento de mapeo de la dosis deberán proporcionar dosis mínimas y máximas absorbidas en el producto y en la superficie del recipiente para un conjunto determinado de parámetros del irradiador, densidad del producto y patrón de carga.

Para el procedimiento de mapeo de la dosis, se aplicarán los siguientes elementos:

a) El irradiador se llenará con recipientes de irradiación que contengan productos ficticios o con un producto representativo de densidad uniforme. Se colocarán dosímetros en un mínimo de tres recipientes de irradiación cargados que pasen por el irradiador, rodeados de contenedores similares o productos ficticios. Si el producto no está distribuido de manera uniforme, los dosímetros se colocarán en un mayor número de recipientes.

b) La colocación de los dosímetros dependerá del tamaño del recipiente de irradiación. Por ejemplo, en el caso de los contenedores de hasta $1 \times 1 \times 0,5$ m, podría ser adecuada una rejilla tridimensional de 20 cm en todo el recipiente, incluidas las superficies exteriores. Si las posiciones previstas de la dosis mínima y máxima se conocen a partir de una caracterización previa del rendimiento del irradiador, algunos dosímetros podrían retirarse de las regiones de dosis media y sustituirse para formar una cuadrícula de 10 cm en las regiones de dosis extrema.

c) Lo ideal sería utilizar dosímetros de referencia porque son más precisos. Se permiten los dosímetros rutinarios, pero es aconsejable colocar junto a ellos dosímetros de referencia en las posiciones previstas de dosis mínima y máxima y en la posición de control rutinario en cada uno de los recipientes de irradiación replicados. Los valores de dosis observados tendrán una incertidumbre aleatoria asociada que puede estimarse a partir de las variaciones en las mediciones de las réplicas.

d) La dosis mínima observada, medida por los dosímetros rutinarios, necesaria para garantizar que todos los recipientes de irradiación reciban la dosis mínima requerida se fijará teniendo en cuenta la variabilidad aleatoria de los dosímetros rutinarios utilizados.

e) Los parámetros del irradiador se mantendrán constantes, se supervisarán y se registrarán durante el mapeo de la dosis. Se conservarán los registros, junto con los resultados de la dosimetría y todos los demás registros generados.

III.2.3. Irradiadores de electrones

III.2.3.1. Diseño

El irradiador se diseñará teniendo en cuenta que la dosis absorbida por una parte concreta de un recipiente de irradiación en cualquier punto específico del irradiador puede verse afectada por los siguientes factores:

- las características del haz, que son: la energía de los electrones, la corriente media del haz, la anchura de barrido y la uniformidad del barrido;
- la velocidad del transportador;
- la composición y la densidad del producto;
- la composición, la densidad y el espesor del material entre la ventana de salida y la porción concreta del producto;
- distancia entre la ventana de salida y el recipiente.

III.2.3.2. Mapeo de la dosis

Los resultados del procedimiento de mapeo de la dosis deberán proporcionar dosis mínimas y máximas absorbidas en el producto y en la superficie del recipiente para un conjunto determinado de parámetros del irradiador, densidad del producto y patrón de carga.

Para el procedimiento de mapeo de la dosis, se colocarán dosímetros entre capas de láminas absorbentes homogéneas que constituyan un producto ficticio, o entre capas de productos representativos de densidad uniforme, de manera que puedan realizarse al menos diez mediciones dentro del rango máximo de los electrones. También se aplicarán los requisitos establecidos en las letras b) a d) de la sección III.2.2.2.

IV. DOCUMENTACIÓN

IV.1. Las cantidades de recipientes recibidos, irradiados y expedidos deberán corresponderse entre sí y con la documentación correspondiente. Cualquier discrepancia se notificará y resolverá.

IV.2. El operador del irradiador certificará por escrito el intervalo de dosis recibidas por cada recipiente irradiado dentro de un lote o entrega.

IV.3. Los registros de proceso y control de cada lote de irradiación serán comprobados y firmados por una persona responsable designada y conservados.

IV.4. La documentación asociada a la validación o la cualificación del irradiador se conservará durante un año después de la fecha de expiración o al menos cinco años después de la liberación del último producto procesado por el irradiador, si este último período fuera más largo.

V. PROCESAMIENTO

V.1. Generalidades

V.1.1. Los recipientes de irradiación se llenarán de acuerdo con el modelo o modelos de carga especificados durante la validación.
V.1.2. Durante el proceso, se controlará la dosis de radiación en los recipientes de irradiación mediante procedimientos de dosimetría validados. La relación entre esta dosis y la dosis absorbida por el producto dentro del recipiente debe haberse establecido durante la validación del proceso y como parte de la cualificación del irradiador.

V.1.3. Los indicadores de radiación se utilizarán como ayuda para diferenciar los recipientes irradiados de los no irradiados. No obstante, no se utilizarán como único medio de diferenciación ni se considerarán indicativos de un procesamiento satisfactorio.

V.1.4. El procesamiento de las cargas mixtas de los recipientes dentro de la cámara de irradiación solo se llevará a cabo cuando haya pruebas que demuestren que la dosis de radiación recibida por cada recipiente individual se mantiene dentro de los límites específicos.

V.1.5. Cuando la dosis de radiación requerida se consiga, siguiendo el diseño, durante más de una exposición o paso, esto se especificará como parte del contrato, incluidos los detalles pertinentes relativos al período de tiempo predeterminado. Las interrupciones no planificadas durante la irradiación que amplíen el proceso de irradiación más allá de las especificaciones establecidas en el contrato se notificarán al agente contratante, que pondrá la información en conocimiento de la persona cualificada.

V.1.6. Los productos no irradiados se separarán en todo momento de los productos irradiados. Los métodos para alcanzar este objetivo incluyen el uso de indicadores de radiación y el diseño adecuado de las instalaciones.

V.2. Irradiadores gamma

V.2.1. En el caso de los modos de procesamiento continuo (1), se aplicará lo siguiente:

- a) los dosímetros se colocarán de manera que al menos dos queden expuestos en todo momento a la irradiación;
- b) deberá haber una indicación positiva de la posición correcta de la fuente y una interconexión entre la posición de la fuente y el movimiento del transportador. La velocidad del transportador se controlará continuamente y se registrará.

V.2.2. En el caso de los modos por lotes (2), se aplicará lo siguiente:

- a) al menos dos dosímetros se expondrán en posiciones relacionadas con la posición de dosis mínima;
- b) se controlarán y registrarán los movimientos de la fuente y los tiempos de exposición de cada lote.

V.2.3. Para una dosis determinada deseada, los parámetros del temporizador o la velocidad del transportador se ajustarán para tener en cuenta la desintegración de la fuente y las adiciones a esta. El período de validez de los parámetros o la velocidad se registrará y respetará.

V.3. Irradiadores de haces de electrones

V.3.1. Se colocará un dosímetro en cada recipiente.

V.3.2. Se registrarán continuamente la corriente media del haz, la energía de los electrones, la anchura de barrido y la velocidad del transportador. Estas variables, excepto la velocidad del transportador, se controlarán dentro de los límites predefinidos establecidos con arreglo a la sección III.2.1.

VI. VALIDACIÓN DEL PROCESO

VI.1. Mediante la validación del proceso se demostrará que la administración de la dosis absorbida prevista al producto logra los resultados esperados.

VI.2. La validación incluirá el mapeo de la dosis para establecer la distribución de la dosis absorbida en el recipiente de irradiación cuando se llena con un producto en una configuración definida.

VI.3. La especificación del proceso de irradiación incluirá, como mínimo, lo siguiente:

- a) datos relativos al envasado del producto;
- b) el patrón o patrones de carga del producto dentro del recipiente de irradiación. Cuando se permita una mezcla de productos en el recipiente de irradiación, se prestará especial atención a que no haya infradosificación de productos densos ni que estos oculten otros productos. Se especificará y validará cada régimen de producto mixto;
- c) el patrón de carga de los recipientes de irradiación alrededor de la fuente (modo en lotes) o el recorrido a través de la cámara (modo continuo);
- d) los límites máximos y mínimos de la dosis absorbida por el producto, así como la dosimetría rutinaria asociada;
- e) los límites máximos y mínimos de la dosis absorbida por el recipiente de irradiación y la dosimetría rutinaria asociada para controlar esta dosis absorbida;
- f) otros parámetros del proceso, como la dosis por unidad de tiempo, el tiempo máximo de exposición, el número de exposiciones, etc.

Cuando la irradiación se externalice a un tercero, las letras d) y e) formarán parte del contrato.

VII. CONTROL MICROBIOLÓGICO

El control microbiológico es responsabilidad del fabricante del medicamento veterinario. Podrá exigirse el control medioambiental y de la carga biológica antes de la irradiación, según se especifique en la autorización de comercialización.

VIII. SUBCONTRATACIÓN

VIII.1. Cuando se subcontrate el tratamiento mediante irradiación, el subcontratista dispondrá de una autorización de fabricación adecuada.

VIII.2. El fabricante del medicamento veterinario es el responsable de la calidad del producto, incluida la consecución del objetivo de la irradiación. El subcontratista del proceso de radiación garantizará que la dosis de radiación requerida por el fabricante se suministre al recipiente de irradiación (es decir, el recipiente exterior en el que se irradién los productos).

(1) A efectos del presente anexo, se entenderá por "modo de procesamiento continuo" un tipo de proceso de irradiación en el que un sistema automático transporta los productos a la cámara de radiación, pasando por la fuente de radiación expuesta a lo largo de una trayectoria definida y a una velocidad adecuada, y después las saca fuera de la cámara.

(2) A efectos del presente anexo, se entenderá por "modo por lotes" un tipo de proceso de irradiación en el que el producto está dispuesto en lugares fijos alrededor de la fuente de radiación y no puede cargarse o descargarse mientras la fuente de radiación esté expuesta.

ANEXO VIII I. MODELO DE CONFIRMACIÓN DE FABRICACIÓN PARCIAL

[MEMBRETE DEL FABRICANTE QUE LLEVÓ A CABO LA ACTIVIDAD DE FABRICACIÓN]

1. Nombre del producto y descripción de la fase de fabricación (por ejemplo, comprimidos de paracetamol, acondicionamiento primario en blíster).

2. Número de lote.

3. Nombre y dirección del centro que lleva a cabo la fabricación parcial.

4. Referencia al acuerdo escrito en el que se detallen las responsabilidades entre ambas partes (de conformidad con el artículo 43).

5. Declaración de confirmación:

Por la presente confirmo que las fases de fabricación a las que se hace referencia en el acuerdo escrito mencionado en la sección 4 se han llevado a cabo cumpliendo plenamente los requisitos sobre buenas prácticas de fabricación aplicables en la UE y las condiciones descritas en el acuerdo según lo dispuesto por [agente contratante / fabricante que certifica y libera el lote].

6. Nombre de la persona cualificada que confirma la fabricación parcial.

7. Firma de la persona cualificada que confirma la fabricación parcial.

8. Fecha de la firma.

II. Modelo de certificado de aprobación de lotes

[MEMBRETE DEL FABRICANTE QUE CERTIFICA Y LIBERA EL LOTE]

1. Nombre, concentración/potencia, forma farmacéutica y tamaño del envase (idéntico al texto del envase del producto acabado).

2. Número de lote del producto acabado.

3. Nombre del país o países de destino del lote, al menos cuando se encuentren dentro de la UE.

4. Declaración de certificación:

Por la presente certifico que todas las fases de fabricación de este lote de producto acabado se han llevado a cabo cumpliendo plenamente los requisitos sobre buenas prácticas de fabricación aplicables en la UE y los requisitos de la autorización de comercialización [añadir solo cuando se exporte el lote: del país o los países de destino].

5. Nombre de la persona cualificada que certifica el lote.

6. Firma de la persona cualificada que certifica el lote.

7. Fecha de la firma.

ANEXO IX. ENSAYO DE LIBERACIÓN EN TIEMPO REAL Y LIBERACIÓN PARAMÉTRICA

I. ENSAYO DE LIBERACIÓN EN TIEMPO REAL

I.1. En un enfoque de ensayo de liberación en tiempo real, una combinación de seguimiento y controles durante el proceso puede sustituir a los ensayos del producto final en el contexto de la liberación de lotes. Este enfoque solo podrá aplicarse si está autorizado en la autorización de comercialización.

I.2. Al diseñar la estrategia de ensayo de liberación en tiempo real, se tendrán en cuenta los siguientes criterios mínimos:

- la medición y el control en tiempo real propuestos de las características pertinentes de los materiales y de los parámetros del proceso serán indicadores precisos de las características correspondientes del producto acabado;

- se demostrará científicamente la idoneidad de la combinación de las características de los materiales evaluados y los controles del proceso pertinentes para sustituir los ensayos del producto final;

- las mediciones combinadas del proceso (parámetros del proceso y características de los materiales) y cualquier otro dato de ensayo generado durante el proceso de fabricación proporcionarán una base sólida para la decisión de liberar los lotes.

I.3. Se integrará y controlará una estrategia de ensayos de liberación en tiempo real como parte del sistema de calidad farmacéutica, en particular en lo que se refiere a:

a) personal: la realización de ensayos de liberación en tiempo real requiere la contribución de un equipo interfuncional/multidisciplinar con experiencia pertinente en temas como ingeniería, análisis, modelización quimiométrica o estadística;

b) estrategia en materia de controles: al realizar los ensayos de liberación en tiempo real, es fundamental garantizar la solidez de los controles aplicados durante el proceso de fabricación y su idoneidad para garantizar la calidad del producto y la uniformidad de la producción. La estrategia de control se adaptará a lo largo del ciclo de vida a la luz de los conocimientos adquiridos y de conformidad con los principios de gestión de riesgos para la calidad;

c) gestión de cambios: los requisitos establecidos en el artículo 26, apartado 3, son especialmente pertinentes a la hora de realizar ensayos de liberación en tiempo real;

d) política de validación y cualificación: la cualificación y validación de los métodos analíticos *in situ* (1) y *en línea* (2) es especialmente pertinente cuando se llevan a cabo ensayos de liberación en tiempo real, en particular cuando se utilizan métodos analíticos avanzados. Se prestará especial atención al lugar en el que se coloca la sonda de muestreo en el equipo de fabricación;

e) cualquier desviación o fallo del proceso se investigará a fondo y cualquier tendencia adversa que indique un cambio en el estado de control del proceso, el equipo o las instalaciones será objeto de un seguimiento adecuado;

f) el aprendizaje continuo a través de la recogida y el análisis de datos a lo largo del ciclo de vida de un producto es importante. Los fabricantes evaluarán científicamente los datos (incluidas las tendencias de los datos) a fin de evaluar las oportunidades de mejorar la calidad o la uniformidad. Para la introducción de los cambios, se aplicará el artículo 26, apartado 3.

I.4. Cuando se hayan aprobado ensayos de liberación en tiempo real en la autorización de comercialización, se utilizará este enfoque de manera habitual para la liberación de lotes y no podrá sustituirse por ensayos del producto final (a menos que se modifiquen los términos de la autorización de comercialización). En caso de que los resultados de los ensayos de liberación en tiempo real fallen o tengan tendencia al fallo, se llevará a cabo una investigación exhaustiva. Los resultados de la investigación se tendrán debidamente en cuenta para una decisión sobre la liberación de lotes (la liberación solo podrá tener lugar si se comprueba que el producto cumple los términos de la autorización de comercialización y las prácticas correctas de fabricación). Se realizará un seguimiento adecuado de las tendencias.

I.5. Las características (por ejemplo, uniformidad del contenido) que se controlen indirectamente mediante ensayos de liberación en tiempo real aprobados deberán figurar en el certificado de análisis de los lotes. Se mencionará el método aprobado para el ensayo del producto final y los resultados se indicarán como "Conforme si sometido a ensayo", con una nota a pie de página: "Controlados mediante ensayos de liberación en tiempo real aprobados".

II. LIBERACIÓN PARAMÉTRICA

II.1. La liberación paramétrica de productos esterilizados terminalmente es la liberación de un lote basada en una revisión de los parámetros críticos de control del proceso en lugar de basarse en ensayos de esterilidad del producto final. Se aplicarán los requisitos establecidos en el anexo 1 en relación con la esterilización terminal.

II.2. Una prueba de esterilidad del producto final es limitada en su capacidad para detectar la contaminación, ya que solo utiliza un pequeño número de muestras en relación con el tamaño total del lote, y también porque los medios de cultivo solo pueden estimular el crecimiento de algunos microorganismos, pero no de todos. Por lo tanto, un ensayo de esterilidad del producto final solo ofrece la oportunidad de detectar fallos importantes en el sistema de garantía de la esterilidad (es decir, un fallo que dé lugar a la contaminación de un gran número de unidades de producto o que provoque la contaminación por microorganismos específicos cuyo crecimiento sea posible en los medios prescritos). En cambio, los datos obtenidos de los controles durante el proceso (por ejemplo, carga biológica del producto antes de la esterilización o seguimiento ambiental) y mediante el seguimiento de los parámetros de esterilización pertinentes pueden proporcionar información más precisa y relevante para apoyar la garantía de esterilidad del producto.

II.3. La liberación paramétrica solo podrá aplicarse a los productos esterilizados en su recipiente final utilizando calor húmedo, calor seco o radiación ionizante (liberación dosimétrica), de acuerdo con los requisitos de la Farmacopea Europea. Además, se exige que el fabricante tenga un buen historial de cumplimiento de las prácticas correctas de fabricación y un sólido programa de garantía de la esterilidad para demostrar un control y una comprensión coherentes del proceso.

II.4. El programa de garantía de la esterilidad estará documentado e incluirá, como mínimo, la determinación y el seguimiento de los parámetros críticos del proceso, el desarrollo del ciclo del esterilizador y su validación, la validación de la integridad del recipiente/envase, el control de la carga biológica, el programa de vigilancia ambiental y los aspectos pertinentes relativos al personal, las instalaciones, los equipos y las infraestructuras de servicios.

II.5. La gestión de los riesgos es un aspecto esencial de la liberación paramétrica y se centrará en mitigar los factores que aumentan el riesgo de no alcanzar y mantener la esterilidad en cada unidad de cada lote. Si se está considerando la posibilidad de un nuevo producto o proceso para liberación paramétrica, se llevará a cabo una evaluación de riesgos durante el desarrollo del proceso, incluida una evaluación de los datos de producción de los productos existentes, si procede. Si se está considerando un producto o proceso existente, la evaluación de los riesgos incluirá una evaluación de los datos históricos.

II.6. El personal que participe en el proceso de liberación paramétrica tendrá experiencia en los siguientes ámbitos: microbiología, garantía de esterilidad, ingeniería, producción y esterilización. Se documentarán las cualificaciones, la experiencia y la formación del personal que participe en la liberación paramétrica.

II.7. Todo cambio propuesto que pueda afectar a la garantía de esterilidad será tratado de conformidad con el artículo 26, apartado 3, por personal adecuado cualificado y con experiencia en la garantía de esterilidad.

II.8. Se desarrollará un programa de seguimiento de la carga biológica previa a la esterilización para el producto y el material de acondicionamiento primario para apoyar la liberación paramétrica. El seguimiento se realizará para cada lote y las localizaciones de toma de muestras de las unidades llenadas antes de la esterilización se basarán en el escenario más desfavorable y serán representativas del lote. Se analizarán los organismos encontrados para confirmar que no se forman esporas que puedan ser más resistentes al proceso de esterilización.

II.9. La medición adecuada de los parámetros críticos del proceso durante la esterilización es un requisito esencial de los programas de liberación paramétrica. Se especificarán las normas utilizadas para los dispositivos de medición de procesos y la calibración deberá ser rastreable con arreglo a normas nacionales o internacionales.

II.10. Los parámetros críticos del proceso se establecerán, definirán y serán objeto de reevaluaciones periódicas. Los intervalos de funcionamiento se desarrollarán sobre la base del proceso de esterilización, la capacidad del proceso, los límites de tolerancia de calibración y el carácter crítico de los parámetros.

II.11. El seguimiento rutinario del esterilizador demostrará que en cada ciclo se alcanzan las condiciones validadas necesarias para lograr el proceso especificado. Los procesos críticos se supervisarán específicamente durante la fase de esterilización.

II.12. Se llevará un registro de esterilización que incluirá todos los parámetros críticos del proceso. Al menos dos sistemas independientes comprobarán el cumplimiento de las especificaciones de los registros de esterilización. Estos sistemas podrán estar formados por dos personas o un sistema informatizado validado más una persona.

II.13. Una vez aprobada la liberación paramétrica como parte de la autorización de comercialización, las decisiones de liberación o rechazo de un lote se basarán en las especificaciones aprobadas y en la revisión de los datos críticos de control del proceso. Los controles rutinarios del esterilizador, los cambios, las desviaciones, las actividades de mantenimiento planificadas y no planificadas se registrarán, evaluarán y aprobarán antes de comercializar los productos. La no conformidad de las especificaciones relativas a la liberación paramétrica no podrá ser anulada por un ensayo de esterilidad.

(1) El equipo de ensayo se integra en la línea de proceso, donde el análisis se lleva a cabo en las condiciones del proceso. Tras la medición, la muestra avanza continuamente a lo largo del flujo. Este era el método original para el análisis en tiempo real.

(2) La muestra se extrae de la línea de proceso de manera estadísticamente representativa y se introduce en la zona de medición. Las condiciones de medición son similares a las de la línea de proceso. Tras la medición, la muestra puede eliminarse como residuo o volver a introducirse en la línea de proceso.