



REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) 2025/2154 DE LA COMISIÓN

de 17 de octubre de 2025

por el que se establecen buenas prácticas de fabricación de los principios activos utilizados como materiales de partida en medicamentos veterinarios de conformidad con el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE ⁽¹⁾, y en particular su artículo 93, apartado 2,

Considerando lo siguiente:

- (1) De conformidad con el Reglamento (UE) 2019/6, los medicamentos veterinarios fabricados en la Unión, incluidos los medicamentos veterinarios destinados a la exportación, así como los medicamentos veterinarios importados en la Unión, deben fabricarse de conformidad con las buenas prácticas de fabricación y contener como materiales de partida únicamente principios activos que hayan sido fabricados de conformidad con las buenas prácticas de fabricación de principios activos.
- (2) La Comisión debe adoptar buenas prácticas de fabricación de principios activos utilizados como materiales de partida en medicamentos veterinarios («los principios activos») aplicables en la Unión. Las buenas prácticas de fabricación aplicables en la Unión deben seguir ajustándose a las normas internacionales pertinentes.
- (3) Los fabricantes de principios activos («los fabricantes») deben garantizar el cumplimiento de los requisitos relativos a las buenas prácticas de fabricación de principios activos aplicables en la Unión. Para evitar toda restricción al desarrollo de nuevos conceptos o nuevas tecnologías, los fabricantes de principios activos solo deben poder aplicar enfoques alternativos a los establecidos en el presente Reglamento si pueden demostrar que el enfoque alternativo es capaz de alcanzar los mismos objetivos y que se garantizan la calidad y la pureza de los principios activos.
- (4) La fabricación de principios activos estériles presenta riesgos específicos que deben abordarse con vistas a garantizar la calidad de dichos principios activos. A tal fin, la esterilización y el tratamiento aséptico de los principios activos estériles deben llevarse a cabo de conformidad con los requisitos establecidos en el anexo I del Reglamento de Ejecución (UE) 2025/2091 de la Comisión ⁽²⁾, sobre buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios.
- (5) La fabricación de principios activos de origen biológico presenta características específicas que deben abordarse con vistas a garantizar la calidad de dichos principios activos. A tal fin, deben aplicarse, según proceda, los requisitos establecidos en el anexo II del Reglamento de Ejecución (UE) 2025/2091, sobre buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios.
- (6) La fabricación de principios activos a base de plantas presenta riesgos específicos que deben abordarse con vistas a garantizar la calidad de dichos principios activos. A tal fin, deben aplicarse, según proceda, los requisitos establecidos en el anexo III del Reglamento de Ejecución (UE) 2025/2091, sobre buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios.

⁽¹⁾ DO L 4 de 7.1.2019, p. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

⁽²⁾ 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 (DO L, 2025/2091, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

- (7) Los principios activos utilizados en los medicamentos veterinarios parasiticidas para las especies destinatarias de abejas y los principios activos utilizados en los medicamentos veterinarios ectoparasiticidas para aplicaciones externas se producen a menudo para su uso en otros tipos de productos, y la cantidad necesaria para la producción de medicamentos veterinarios es demasiado pequeña para ser económicamente viable. A fin de garantizar la disponibilidad de medicamentos veterinarios parasiticidas para las abejas y medicamentos veterinarios ectoparasiticidas, el presente Reglamento no debe aplicarse a la producción de dichos principios activos. No obstante, su proceso de fabricación debe ser adecuado para garantizar la calidad y pureza de los principios activos. Además, deben cumplirse las especificaciones establecidas por el fabricante del medicamento veterinario.
- (8) Cuando existe un proceso continuo que va desde el origen o el aislamiento de un principio activo de una fuente biológica hasta la fabricación del producto acabado, como en el caso de los medicamentos veterinarios consistentes en células, vacunas a base de virus o fagos, todo el proceso de fabricación está sujeto al Reglamento de Ejecución (UE) 2025/2091, sobre buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios, y, por tanto, el presente Reglamento no debe aplicarse a tales productos acabados.
- (9) Cuando existe un proceso continuo, desde la fabricación del principio activo gaseoso hasta la fabricación del producto acabado, todo el proceso de fabricación está sujeto al Reglamento de Ejecución (UE) 2025/2091, sobre buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios, por lo que el presente Reglamento no debe aplicarse a tales productos acabados.
- (10) Los fabricantes deben garantizar la identidad, integridad, trazabilidad y calidad uniforme de los principios activos durante su producción. Para alcanzar este objetivo, los fabricantes deben aplicar un sistema global de gestión de la calidad.
- (11) Mediante revisiones de la calidad de los productos, los fabricantes deben verificar la uniformidad de los procesos existentes, la idoneidad de las especificaciones actuales, detectar tendencias y señalar las mejoras de los productos y los procesos. Cuando proceda, el resultado de dichas revisiones debe conducir a la aplicación de medidas correctoras o preventivas.
- (12) A fin de garantizar que los principios activos cumplan las normas de calidad requeridas y los términos de la autorización de comercialización, así como las buenas prácticas de fabricación, los fabricantes deben realizar autoinspecciones periódicas.
- (13) A fin de garantizar la calidad de los principios activos, los fabricantes deben contar con una cantidad adecuada de personal competente con responsabilidades claras. El personal debe recibir formación inicial y continua pertinente para las tareas asignadas.
- (14) Durante el proceso de fabricación deben mantenerse en todo momento normas de higiene adecuadas.
- (15) A fin de garantizar la calidad de los principios activos, los fabricantes deben disponer de instalaciones y equipos adecuados para la fabricación y el control de los principios activos, así como de instalaciones adecuadas para el almacenamiento de materiales y productos. Estos equipos e instalaciones deben mantenerse adecuadamente. La cualificación y la validación de las instalaciones y los equipos, incluidos las infraestructuras de servicios y los sistemas utilizados en la fabricación de principios activos, deben establecerse como requisito básico de las buenas prácticas de fabricación.
- (16) A fin de garantizar que el uso de sistemas informatizados no aumente los riesgos para la calidad de los principios activos, deben establecerse determinados requisitos para el uso de dichos sistemas.
- (17) Debe establecerse un sistema de documentación integral como componente clave del sistema de gestión de la calidad. El sistema de documentación debe garantizar que se disponen las instrucciones y especificaciones adecuadas, incluidos los controles y los procedimientos de seguimiento pertinentes, con el fin de asegurar la calidad de los principios activos. Además, el sistema de documentación debe garantizar que todas las actividades que, directa o indirectamente, puedan afectar a la calidad de los principios activos estén debidamente registradas y que la integridad de los datos se mantenga a lo largo del período de conservación pertinente.
- (18) Deben establecerse requisitos relativos a la manipulación de materiales y productos, la cualificación de los proveedores, la prevención de la contaminación cruzada y las operaciones de envasado.

- (19) Deben realizarse controles de producción y durante el proceso para garantizar la calidad del principio activo y de sus productos intermedios.
- (20) Deben aplicarse procedimientos de control de laboratorio para garantizar que los materiales no se liberen para su uso y que los productos no se liberen para el suministro hasta que se haya verificado su calidad. Como tal, el control de laboratorio debe abarcar el muestreo, las especificaciones y los ensayos, así como las medidas organizativas, la documentación y los procedimientos de liberación.
- (21) Un muestreo correcto es esencial para garantizar la calidad de los productos fabricados. Deben conservarse muestras de referencia como registro del lote de principio activo y para su evaluación en caso de investigaciones en materia de calidad.
- (22) A fin de garantizar que los problemas de calidad se detecten y resuelvan rápidamente, los fabricantes deben establecer un sistema para registrar e investigar las sospechas de defectos de calidad y las reclamaciones relacionadas con la calidad. Además, deben establecerse procedimientos para tratar las recuperaciones.
- (23) A fin de garantizar que la externalización de actividades relacionadas con la fabricación y el control de principios activos no aumente los riesgos para la calidad de estos, deben establecerse determinados requisitos. En particular, la externalización debe hacerse por escrito y debe establecerse una delimitación clara de las responsabilidades de cada parte.
- (24) La fabricación de determinados tipos de principios activos merece una consideración específica. Deben aplicarse requisitos adicionales en la fabricación de principios activos o productos intermedios de estos fabricados mediante cultivo celular o fermentación y en la fabricación de principios activos gaseosos. Por lo tanto, es necesario establecer determinados ajustes de los requisitos relativos a las buenas prácticas de fabricación o, en su caso, requisitos adicionales para tales productos.
- (25) Si bien los requisitos sobre buenas prácticas de fabricación establecidos en el presente Reglamento siguen ajustándose a los requisitos aplicables en virtud de la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽³⁾, debe darse tiempo a las autoridades competentes y a las partes interesadas para que conozcan las disposiciones del presente Reglamento. Por consiguiente, debe aplazarse su aplicación.
- (26) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité Permanente de Medicamentos Veterinarios.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

CAPÍTULO I

DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 1

Objeto y ámbito de aplicación

1. El presente Reglamento establece los requisitos relativos a las buenas prácticas de fabricación de los principios activos utilizados como materiales de partida en medicamentos veterinarios («principios activos»).
2. El presente Reglamento se aplicará a la fabricación de principios activos estériles únicamente hasta el momento inmediatamente anterior a que el principio activo se convierta en estéril. La esterilización y el tratamiento aséptico deberán llevarse a cabo de conformidad con los requisitos establecidos en el anexo I del Reglamento de Ejecución (UE) 2025/2091, sobre buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios.

⁽³⁾ Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios (DO L 311 de 28.11.2001, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

3. La fabricación de principios activos biológicos deberá cumplir los requisitos adicionales establecidos en el anexo II del Reglamento de Ejecución (UE) 2025/2091, sobre buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios, con excepción de los principios activos a que se refiere el apartado 7.
4. La fabricación de principios activos a base de plantas estará sujeta a los requisitos adicionales establecidos en el anexo III del Reglamento de Ejecución (UE) 2025/2091, sobre buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios.
5. El presente Reglamento, excepto su capítulo XVII, se aplica a los fabricantes de principios activos distintos de los contemplados en el apartado 7 del presente artículo.
6. El capítulo XVII se aplicará a las entidades que participen en el reenvasado o el reetiquetado de principios activos distintos de los mencionados en el apartado 7 del presente artículo.
7. El presente Reglamento no se aplicará a los principios activos siguientes:
 - a) principios activos para uso en medicamentos veterinarios parasiticidas para las especies destinatarias de abejas;
 - b) principios activos que deben utilizarse en medicamentos veterinarios ectoparasiticidas para la aplicación externa a los animales;
 - c) principios activos biológicos, cuando exista un proceso continuo, desde el origen o el aislamiento del principio activo desde una fuente biológica hasta la fabricación del producto acabado;
 - d) gases, cuando exista una fabricación continua y no sea posible un almacenamiento intermedio del gas entre la fabricación del principio activo y la fabricación del medicamento veterinario.
8. El capítulo VII no se aplicará a la producción de principios activos gaseosos mediante separación de aire.
9. Los artículos 48 y 49 no se aplicarán a la producción de principios activos gaseosos para los que los estudios iniciales de estabilidad hayan sido sustituidos por datos bibliográficos.
10. El artículo 50 no se aplicará a la producción de principios activos gaseosos a menos que se especifique lo contrario.
11. Si bien el cumplimiento de los requisitos establecidos en el presente Reglamento demuestra el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, el fabricante de principios activos («el fabricante») podrá aplicar enfoques alternativos a los requisitos establecidos en el presente Reglamento cuando esté debidamente justificado que el enfoque alternativo es capaz de alcanzar los mismos objetivos y que se garantizan la calidad y la pureza del principio activo.

Artículo 2

Definiciones

A efectos del presente Reglamento, se entenderá por:

- 1) «firmado»: el registro de la persona que realizó una determinada acción o revisión; este registro puede ser en forma de iniciales, firma completa manuscrita, sello personal o firma electrónica avanzada como se define en el artículo 3, punto 11, del Reglamento (UE) n.º 910/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo ^(*);
- 2) «gestión de riesgos para la calidad»: el proceso sistemático, aplicado tanto de forma proactiva como retrospectiva, para la evaluación, el control, la comunicación y la revisión de los riesgos para la calidad de un principio activo;
- 3) «producto intermedio»: material producido durante las fases de procesamiento de un principio activo que se somete a cambios moleculares o purificación adicionales antes de convertirse en un principio activo;

^(*) Reglamento (UE) n.º 910/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 23 de julio de 2014, relativo a la identificación electrónica y los servicios de confianza para las transacciones electrónicas en el mercado interior y por el que se deroga la Directiva 1999/93/CE (DO L 257 de 28.8.2014, p. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

- 4) «cualificación»: el proceso de demostrar que las entidades, las instalaciones, los equipos, las infraestructuras de servicios, los sistemas o los materiales son adecuados para la tarea prevista y pueden producir los resultados esperados;
- 5) «controles durante el proceso»: las comprobaciones realizadas durante la producción con el fin de supervisar y, en caso necesario, ajustar el proceso para garantizar que el producto intermedio o el principio activo se ajusta a las especificaciones requeridas;
- 6) «validación»: el proceso por el que se demuestra que un método o proceso es adecuado para el uso previsto;
- 7) «lote»: una cantidad definida de materiales o productos que se someten a los mismos procesos, de modo que cabe esperar que sean homogéneos; en caso de fabricación continua, un lote corresponde a una fracción definida de la producción, caracterizada por su homogeneidad prevista;
- 8) «materias primas»: los materiales de partida, los reactivos y los disolventes destinados a la producción de productos intermedios o principios activos;
- 9) «zona»: un espacio; un conjunto específico de salas dentro de un edificio asociadas a la fabricación de uno o más productos que cuentan con una unidad común de tratamiento del aire se considera una única zona;
- 10) «contaminación cruzada»: la contaminación de un material o producto con otro material o producto;
- 11) «cuarentena»: el aislamiento, físico o por otros medios eficaces, de materiales, productos intermedios o principios activos a la espera de una decisión sobre su liberación o su rechazo;
- 12) «reprocesamiento»: la reintroducción de un producto intermedio o un principio activo, incluidos los que no se ajusten a las normas o especificaciones, en el proceso de fabricación y la repetición de una fase de cristalización u otras fases adecuadas de manipulación química o física que formen parte del proceso de fabricación establecido; excepción hecha de la continuación de una fase del proceso después de que un ensayo de control durante el proceso haya demostrado que la fase está incompleta;
- 13) «fabricación por campañas»: la fabricación secuencial de una serie de lotes del mismo producto en un período de tiempo determinado, seguida de una estricta observancia de medidas de control preestablecidas antes de pasar a otro producto; es posible utilizar el mismo equipo para productos distintos en la fabricación por campañas, siempre que se apliquen las medidas de control adecuadas;
- 14) «a granel»: todo producto que haya completado todas las fases de transformación hasta el envasado final, sin incluir dicho envasado final;
- 15) «mezcla»: el proceso de combinación de materiales que se ajustan a la misma especificación para producir un producto intermedio o un principio activo homogéneos;
- 16) «patrón de referencia primario»: una sustancia de la que se ha demostrado, mediante un amplio conjunto de ensayos analíticos, que es un material auténtico de gran pureza y que se obtiene de una fuente oficialmente reconocida, se prepara mediante síntesis independiente, se obtiene a partir de material de producción existente de gran pureza, o se prepara mediante una purificación ulterior del material de producción existente;
- 17) «patrón de referencia secundario»: una sustancia de calidad y pureza establecidas, como se demuestra por comparación con un patrón de referencia primario, y que se utiliza como patrón de referencia para los análisis de laboratorio rutinarios;
- 18) «muestra de referencia»: una muestra de un lote de materiales utilizados en la fabricación de los principios activos que se emplean como material de partida para los medicamentos veterinarios, que se almacena para ser analizada en caso de necesidad durante la vida útil del lote de que se trate;
- 19) «reelaboración»: la acción de someter un producto intermedio o un principio activo que no se ajusta a las normas o especificaciones a una o más fases de procesamiento que son diferentes del proceso de fabricación establecido para obtener un producto intermedio o un principio activo de calidad aceptable;
- 20) «agua madre»: el líquido residual que queda después de los procesos de cristalización o aislamiento;

- 21) «fermentación clásica»: procesos en los que intervienen microorganismos existentes en la naturaleza o modificados por métodos convencionales, como la irradiación o la mutagénesis química, para producir principios activos utilizados como materiales de partida.

Artículo 3

Punto de partida para la fabricación de principios activos

1. El punto de partida en el que comienza la fabricación de un principio activo se determinará de conformidad con el anexo del presente Reglamento. Se documentarán los motivos del enfoque aplicado.
2. A partir del punto determinado de conformidad con el apartado 1, se aplicarán los requisitos establecidos en el presente Reglamento.

CAPÍTULO II

SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD

Artículo 4

Aplicación de un sistema de gestión de la calidad

1. Los fabricantes dispondrán de un sistema global de gestión de la calidad diseñado para garantizar la calidad de los principios activos.
2. El cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y de los términos de la autorización de comercialización, cuando proceda, será una parte esencial del sistema de gestión de la calidad.

Artículo 5

Requisitos del sistema de gestión de la calidad

1. El diseño del sistema de gestión de la calidad se basará en los siguientes principios de gestión de riesgos:
 - a) la evaluación de los riesgos para la calidad se basa en los conocimientos científicos, la experiencia en el proceso y, en última instancia, los vínculos con la protección del usuario y la seguridad de los animales tratados;
 - b) el nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos para la calidad es proporcional al nivel de riesgo.
2. El fabricante documentará el sistema de gestión de la calidad y supervisará su eficacia.
3. El sistema de gestión de la calidad deberá especificar:
 - a) la estructura organizativa del fabricante;
 - b) los procedimientos, procesos, recursos y actividades necesarios para garantizar la calidad y la pureza del principio activo;
 - c) las personas autorizadas a liberar principios activos y sus productos intermedios.
4. El sistema de gestión de la calidad garantizará que:
 - a) existe un número adecuado de personal con las cualificaciones necesarias y la formación adecuada, y existe una clara asignación de responsabilidades, incluidas las responsabilidades de dirección;
 - b) existe una unidad de calidad, independiente de la producción, que cumple tanto las responsabilidades de aseguramiento de la calidad como las de control de calidad;
 - c) las instalaciones y los equipos son adecuados para el uso previsto y disponen de un mantenimiento adecuado;

- d) todas las actividades relacionadas con la calidad se registran en el momento en que se realizan y los registros identifican a la persona que realiza el registro;
- e) existe un sistema de documentación adecuado que garantiza que se establecen las especificaciones adecuadas para los materiales utilizados en la fabricación del principio activo y sus productos intermedios, que los procedimientos de producción y control de calidad están claramente definidos y que se llevan los registros adecuados;
- f) el proceso de fabricación se revisa sistemáticamente para garantizar que es capaz de entregar de manera regular un producto de la calidad requerida de conformidad con las especificaciones pertinentes;
- g) se llevan a cabo controles adecuados, incluidos controles y validaciones durante el proceso;
- h) los resultados del seguimiento de productos y procesos se tienen en cuenta en el contexto de la liberación de lotes y en la investigación de desviaciones;
- i) se detectan lo antes posible defectos de calidad, desviaciones y otros problemas o acontecimientos inusuales que puedan afectar a la calidad del principio activo, se investigan las causas y se adoptan las medidas correctoras o preventivas adecuadas;
- j) se establecen disposiciones para la evaluación prospectiva de los cambios previstos y su aprobación antes de su aplicación, teniendo en cuenta los requisitos reglamentarios aplicables, y disposiciones para la evaluación de los cambios aplicados (control de los cambios);
- k) no se libera ni utiliza ningún material antes de que la unidad de calidad haya completado satisfactoriamente la evaluación, a menos que existan sistemas adecuados que lo permitan;
- l) existen procedimientos para notificar a la dirección de manera oportuna las inspecciones reglamentarias, las deficiencias graves de las buenas prácticas de fabricación, los defectos de los productos y las medidas conexas;
- m) existe un proceso de autoinspección o auditoría de calidad que evalúa periódicamente la eficacia del sistema de gestión de la calidad.

Artículo 6

Responsabilidades de la unidad de calidad

1. La unidad de calidad será responsable tanto de la garantía de calidad como del control de calidad.
2. Las responsabilidades de la unidad de calidad serán, entre otras:
 - a) la liberación o el rechazo de principios activos y sus productos intermedios;
 - b) el establecimiento de un sistema para liberar o rechazar materias primas, productos intermedios y materiales de envasado y etiquetado;
 - c) la revisión de los registros de control de los lotes de producción y de los registros de los controles de laboratorio para los parámetros críticos del proceso antes de la liberación del principio activo;
 - d) la aprobación de:
 - i) las especificaciones y las instrucciones marco para la fabricación,
 - ii) los procedimientos que afecten a la calidad de los principios activos o sus productos intermedios,
 - iii) los fabricantes con contrato de productos intermedios y de principios activos,
 - iv) los cambios que puedan afectar a la calidad de los principios activos o sus productos intermedios;
 - e) la revisión y aprobación de todos los documentos pertinentes relacionados con la calidad;
 - f) la garantía de que:
 - i) se investigan y resuelven las desviaciones críticas,
 - ii) se llevan a cabo autoinspecciones o auditorías internas,
 - iii) se investigan y resuelven las reclamaciones relacionadas con la calidad,
 - iv) se utilizan sistemas eficaces para mantener y calibrar los equipos críticos,

- v) los materiales se ensayan adecuadamente y se notifican los resultados,
 - vi) se dispone, cuando proceda, de datos de estabilidad que respalden la repetición de los ensayos de los principios activos y los productos intermedios;
 - g) la realización de las revisiones de la calidad de los productos a que se refiere el artículo 8.
3. Las responsabilidades de la unidad de calidad se documentarán por escrito y no se delegarán.

Artículo 7

Responsabilidades de la unidad de producción

Las responsabilidades de las actividades de producción se documentarán por escrito e incluirán, como mínimo, los siguientes elementos:

- preparar, revisar, aprobar y distribuir las instrucciones para la producción de principios activos o productos intermedios de estos con arreglo a procedimientos escritos;
- producir los principios activos y, en su caso, los productos intermedios de acuerdo con instrucciones aprobadas previamente;
- revisar todos los registros de lotes de producción y garantizar que estén cumplimentados y firmados;
- notificar y evaluar todas las desviaciones de la producción, investigar las desviaciones críticas y registrar las conclusiones;
- limpiar y, cuando proceda, desinfectar las instalaciones de producción;
- realizar las calibraciones y el mantenimiento de los registros de dichas calibraciones;
- mantener los locales y equipos y registrar las actividades de mantenimiento;
- revisar y aprobar los protocolos e informes de validación;
- evaluar los cambios propuestos en el producto, el proceso o el equipo;
- garantizar la cualificación de las instalaciones y los equipos nuevos y modificados.

Artículo 8

Revisiones de la calidad de los productos

1. Las revisiones de la calidad de los productos se realizarán y se documentarán anualmente para cada principio activo, teniendo en cuenta las revisiones anteriores, e incluirán, como mínimo, una revisión de los siguientes elementos:
- a) los controles críticos durante el proceso y los resultados de los ensayos del principio activo crítico;
 - b) todos los lotes que no cumplan las especificaciones establecidas;
 - c) todas las desviaciones o irregularidades críticas y la investigación de estas;
 - d) todos los cambios realizados en el proceso de fabricación o en los métodos analíticos;
 - e) los resultados del programa de seguimiento de la estabilidad;
 - f) todas las devoluciones, reclamaciones y recuperaciones relacionados con la calidad;
 - g) la adecuación de las medidas correctoras.
2. Se evaluarán los resultados de la revisión de la calidad de los productos y se estudiará si es necesario adoptar medidas correctoras o preventivas. Los motivos de las medidas correctoras se documentarán y las medidas correctoras acordadas se completarán de manera oportuna y eficaz.

*Artículo 9***Autoinspección**

1. Se llevarán a cabo autoinspecciones periódicas para supervisar la aplicación de las disposiciones relativas al personal, las instalaciones, el equipo, la documentación, la producción, el control de calidad, el sistema de gestión de la calidad, la liberación de lotes y las disposiciones para tratar las reclamaciones y recuperaciones relacionadas con la calidad.
2. Las autoinspecciones verificarán la idoneidad de las disposiciones a que se refiere el apartado 1, garantizando que los principios activos cumplan las normas de calidad requeridas y las buenas prácticas de fabricación.
3. Se registrarán todas las autoinspecciones. Los informes incluirán las observaciones formuladas y, en su caso, las propuestas de medidas correctoras. También se registrarán las medidas adoptadas posteriormente.

CAPÍTULO III

PERSONAL*Artículo 10***Requisitos generales para el personal**

1. En cada centro de fabricación habrá una cantidad suficiente de personal con las cualificaciones y la experiencia práctica necesarias en relación con las operaciones previstas. Se establecerán claramente las responsabilidades individuales del personal.
2. Los consultores contarán con una educación, una formación y una experiencia adecuadas para asesorar sobre el tema para el que sean seleccionados. Se llevará un registro de las cualificaciones y del tipo de servicio prestado por los consultores.

*Artículo 11***Formación**

1. Todo el personal recibirá formación inicial y continua relacionada con las tareas asignadas. Se impartirá formación sobre el sistema de gestión de la calidad y las buenas prácticas de fabricación al personal que, por sus tareas, se incorpore a las zonas de producción y almacenamiento o a los laboratorios de control. El personal que trabaje en zonas en las que la contaminación constituya un peligro, como las zonas limpias o en las que se manipulen materiales altamente activos, tóxicos, infecciosos o sensibilizantes, recibirá formación específica. La formación incluirá también los programas de higiene a que se refiere el artículo 12.
2. La eficacia práctica de la formación se evaluará periódicamente. Se conservarán registros de las formaciones.

*Artículo 12***Higiene**

1. Se establecerán programas detallados de higiene adaptados a las diferentes necesidades del centro de fabricación. Estos programas incluirán procedimientos relativos a la salud, las prácticas de higiene y el vestuario del personal. Se prestará especial atención a las medidas de higiene necesarias para la fabricación de preparados estériles y biológicos. Todas las personas que entren en las zonas de producción y control deberán seguir estrictamente los procedimientos de higiene.
2. Las personas afectadas por una enfermedad infecciosa o que tengan lesiones abiertas en la superficie expuesta del cuerpo no intervendrán en actividades que puedan comprometer la seguridad o la calidad de los principios activos.

3. Toda persona que entre en las zonas de fabricación llevará ropa de protección adecuada a las operaciones que se vayan a llevar a cabo, que se cambiará cuando proceda. La ropa y su calidad serán adecuadas para el proceso y el grado de la zona de trabajo. Se llevará de forma que se proteja el producto del riesgo de contaminación.
4. Se evitará el contacto directo entre el operador y el producto expuesto, así como con cualquier parte del equipo que entre en contacto con el producto.
5. Queda prohibido comer, beber, mascar o fumar, o almacenar alimentos, bebidas o materiales para fumar en las zonas de producción y almacenamiento.

CAPÍTULO IV

INSTALACIONES

Artículo 13

Requisitos generales para las instalaciones

1. Las instalaciones utilizadas para la fabricación de principios activos serán adecuadas para las operaciones previstas. En particular, las instalaciones se diseñarán o adaptarán, se equiparán, se utilizarán, se limpiarán y se mantendrán de manera que se minimice la posibilidad de contaminación externa, contaminación cruzada, riesgo de errores y cualquier efecto adverso en la calidad de los principios activos.
2. El flujo de materiales y personal a lo largo de las instalaciones estará diseñado para evitar las confusiones y la contaminación.
3. Se establecerán zonas o sistemas de control definidos para las siguientes acciones:
 - a) recepción, identificación, muestreo y cuarentena de los materiales entrantes, a la espera de su liberación o rechazo;
 - b) operaciones de producción;
 - c) operaciones de laboratorio;
 - d) operaciones de envasado y etiquetado;
 - e) cuarentena antes de la liberación o el rechazo de los principios activos y sus productos intermedios;
 - f) muestreo de los principios activos y sus productos intermedios;
 - g) almacenamiento de los materiales liberados;
 - h) retención de los materiales rechazados antes de su posterior disposición (devolución, reprocesamiento o destrucción).
4. Se dispondrá de instalaciones de lavado y aseo adecuadas para el personal. Las instalaciones de lavado se mantendrán en estado limpio y estarán equipadas con agua caliente y fría, según proceda, jabón o detergente, secadoras de aire o toallas de un solo servicio. Las instalaciones de lavado y aseo estarán separadas de las zonas de fabricación.
5. En su caso, se dispondrá de instalaciones adecuadas para ducharse o cambiarse de ropa.
6. Por lo general, las zonas y operaciones de laboratorio estarán separadas de las zonas de producción.
7. No obstante lo dispuesto en el apartado 6, las zonas de laboratorio podrán estar situadas en zonas de producción, siempre que se cumplan las siguientes condiciones:
 - a) las operaciones del proceso de producción no afectan negativamente a la exactitud de las mediciones de laboratorio;
 - b) el laboratorio y sus operaciones no afectan negativamente al proceso de producción, ni a los principios activos ni sus productos intermedios.
8. Todas las infraestructuras de servicios que afecten a la calidad del producto serán cualificados y supervisados (por ejemplo, vapor, gases, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado). Se tomarán medidas cuando se superen los límites fijados para estas infraestructuras de servicios. Se dispondrá de diseños de estos sistemas de servicios.

9. Se dispondrá, cuando proceda, de sistemas adecuados de ventilación, filtración de aire y extracción. Estos sistemas se diseñarán y fabricarán de manera que se reduzcan al mínimo los riesgos de contaminación y contaminación cruzada e incluirán equipos para controlar la presión del aire, los microorganismos, si procede, el polvo, la humedad y la temperatura, según corresponda a la fase de fabricación. Se prestará especial atención a reducir al mínimo los riesgos de contaminación y contaminación cruzada en las zonas en las que los principios activos estén expuestos al entorno.
10. En caso de recirculación del aire en las zonas de producción, se adoptarán las medidas adecuadas para controlar los riesgos de contaminación y contaminación cruzada.
11. Las tuberías fijas se identificarán adecuadamente identificando las líneas individuales, o bien mediante documentación, sistemas de control informático o por medios alternativos.
12. Los desagües serán de un tamaño adecuado y estarán provistos de un sifón o de un dispositivo adecuado para evitar el retroceso, cuando proceda.
13. Se dispondrá de una iluminación adecuada en todas las zonas para facilitar la limpieza, el mantenimiento y el funcionamiento adecuado.
14. Las aguas residuales, los desechos y otros residuos procedentes de los edificios y la zona circundante inmediata se eliminarán de manera segura, oportuna e higiénica. Los recipientes y tuberías para los residuos deberán estar claramente etiquetados.
15. Se preparará un archivo maestro del centro para cada centro de fabricación, que proporcionará una descripción de alto nivel de las instalaciones, las actividades realizadas en el centro de fabricación y el sistema de calidad aplicado. El archivo maestro del centro deberá seguir la plantilla proporcionada en el anexo VI del Reglamento de Ejecución (UE) 2025/2091, sobre buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios.

Artículo 14

Agua

1. El agua utilizada en el proceso de fabricación de principios activos será adecuada para el uso previsto.
2. El agua utilizada en la fabricación de principios activos será, como mínimo, de la calidad del agua potable, salvo que se justifique lo contrario.
3. Cuando la calidad del agua potable sea insuficiente para garantizar la calidad del principio activo y se necesiten especificaciones de calidad del agua más estrictas, se establecerán especificaciones adecuadas para las características físicas, químicas y microbiológicas, los organismos inadmisibles y las endotoxinas.
4. Cuando el fabricante procese el agua utilizada en la fabricación de principios activos para lograr una calidad definida, se validará y controlará el proceso aplicado y se fijarán límites de actividad para garantizar la calidad del agua.
5. El agua utilizada en las fases finales de aislamiento y purificación en la producción de un principio activo no estéril destinado a la producción de un medicamento veterinario estéril se supervisará y controlará para conocer el recuento microbiano total, los organismos inadmisibles y las endotoxinas.

Artículo 15

Contención

1. A menos que se establezcan y mantengan procedimientos validados de inactivación y limpieza, se utilizarán zonas de producción específicas cuando se trate de materiales de naturaleza infecciosa o de actividad farmacológica o toxicidad elevadas.
2. Se establecerán y aplicarán medidas adecuadas para evitar la contaminación cruzada, entre otras cosas, del personal o de los materiales que se desplacen de una zona a otra.

3. Las actividades de producción (incluido el pesaje, la molienda o el envasado) de materiales no farmacéuticos altamente tóxicos, como biocidas y productos fitosanitarios, no se llevarán a cabo en instalaciones que se utilicen para la producción de principios activos.
4. La manipulación y el almacenamiento de materiales no farmacéuticos altamente tóxicos se realizarán separadas de la zona de los principios activos.
5. Se utilizará un sistema de calidad global y eficaz que incorpore controles de calidad adecuados y una gestión de riesgos para la calidad a fin de determinar la necesidad y la medida en que las zonas de producción pueden utilizarse para la producción de múltiples principios activos y a fin de mitigar el riesgo de contaminación.

Artículo 16

Desinfección y mantenimiento

1. Se establecerán procedimientos escritos para asignar la responsabilidad en materia de desinfección y describir los calendarios, los métodos, el equipo y los materiales que se utilizarán en la limpieza de edificios e instalaciones.
2. Se establecerán procedimientos escritos para el uso de rodenticidas, insecticidas, fungicidas, agentes fumigantes, agentes de limpieza y desinfectantes adecuados para evitar la contaminación de los equipos, las materias primas, los materiales de envasado o etiquetado, los principios activos y los productos intermedios de estos.

CAPÍTULO V

EQUIPOS

Artículo 17

Diseño y fabricación

1. Los equipos para las operaciones de fabricación de los principios activos o sus productos intermedios deberán cumplir las condiciones siguientes:
 - a) tener un diseño y un tamaño adecuados y estar convenientemente situados y cualificados para el uso previsto;
 - b) limpiarse, desinfectarse, cuando proceda, y someterse a mantenimiento;
 - c) estar contruidos de manera que las superficies de contacto no alteren la calidad de los productos más allá de las especificaciones establecidas para el principio activo;
 - d) utilizarse dentro de su intervalo de funcionamiento cualificado.
2. Se identificarán adecuadamente los equipos principales y las líneas de procesamiento instaladas permanentemente que se utilicen durante la producción de principios activos y sus productos intermedios.
3. Las sustancias necesarias para el funcionamiento de los equipos utilizados en las operaciones de fabricación, como lubricantes, líquidos calentadores o refrigerantes, no deberán entrar en contacto con los principios activos ni con los productos intermedios de estos. Las desviaciones de este requisito se evaluarán a fin de comprobar si hay efectos perjudiciales para la idoneidad de los principios activos o los productos intermedios de estos. Siempre que sea posible, se utilizarán lubricantes y aceites de uso alimentario durante el funcionamiento del equipo utilizado en las operaciones de fabricación.
4. Cuando proceda, se utilizarán equipos cerrados o confinados. Cuando se utilicen equipos abiertos o se abran equipos, se tomarán las precauciones adecuadas para reducir al mínimo el riesgo de contaminación.
5. El fabricante velará por que se conserven esquemas actualizados de los equipos utilizados en las operaciones de fabricación y las instalaciones críticas, como los instrumentos y los sistemas de servicios.

*Artículo 18***Mantenimiento y limpieza**

1. Los fabricantes establecerán:
 - a) los calendarios y procedimientos, incluida la asignación de responsabilidades, para el mantenimiento de los equipos utilizados en las operaciones de fabricación;
 - b) procedimientos escritos para la limpieza de los equipos y su posterior liberación para el uso en la fabricación de principios activos y sus productos intermedios.
2. Los procedimientos de limpieza serán lo suficientemente detallados para permitir la limpieza de cada tipo de equipo de manera reproducible y eficaz, e incluirán la descripción de lo siguiente:
 - a) la asignación de responsabilidades para la limpieza de los equipos;
 - b) los calendarios de limpieza, incluidos, en su caso, los programas de desinfección;
 - c) los métodos y materiales, incluida la dilución de los agentes de limpieza utilizados para limpiar el equipo;
 - d) las instrucciones para desmontar y volver a montar cada artículo del equipo a fin de garantizar una limpieza adecuada, cuando proceda;
 - e) las instrucciones para la retirada o el recubrimiento de la identificación previa del lote;
 - f) las instrucciones para la protección del equipo limpio contra la contaminación antes de su uso;
 - g) la inspección del equipo de limpieza inmediatamente antes de su utilización, si es posible;
 - h) el tiempo máximo que puede transcurrir entre la finalización del procesamiento y la limpieza del equipo, cuando proceda.
3. Los equipos y utensilios se limpiarán, almacenarán y, en su caso, se desinfectarán o esterilizarán para evitar la contaminación o la transferencia de un material que altere la calidad de los principios activos o de sus productos intermedios más allá de las especificaciones establecidas para los principios activos o sus productos intermedios.
4. Cuando el equipo se destine a la producción continua o a la fabricación por campañas de lotes sucesivos del mismo principio activo o producto intermedio, el equipo se limpiará a intervalos adecuados para evitar la acumulación y transferencia de contaminantes.
5. Los equipos que no estén asignados a la producción continua o a la fabricación por campañas de lotes sucesivos del mismo principio activo o de su producto intermedio se limpiarán entre producciones de diferentes materiales para evitar la contaminación cruzada.
6. Se definirán los criterios de aceptación de los residuos y la elección de los procedimientos de limpieza y de los agentes de limpieza, y se documentarán los motivos de su elección.
7. Los equipos se identificarán en función de su contenido y de su estado de limpieza.

*Artículo 19***Calibración**

1. Los fabricantes garantizarán que se cumplan los siguientes requisitos:
 - a) los equipos de control, pesaje, medición, supervisión y ensayo esenciales para garantizar la calidad de los principios activos o de sus productos intermedios se calibrarán siguiendo procedimientos escritos y una programación establecida;
 - b) la calibración de los equipos se llevará a cabo utilizando normas que garanticen la trazabilidad con arreglo a normas certificadas, cuando estén disponibles;
 - c) se llevarán registros de las calibraciones a que se refiere la letra b);
 - d) el estado de calibración de los equipos esenciales para la calidad de los principios activos o de sus productos intermedios será conocido y verificable;
 - e) no se utilizarán instrumentos que no cumplan los criterios de calibración.

2. Se investigarán las desviaciones de los patrones de calibración certificados en los equipos esenciales a fin de determinar el posible impacto en la calidad de los principios activos o sus productos intermedios fabricados utilizando tales equipos desde la última calibración satisfactoria.

Artículo 20

Sistemas informatizados

1. Se validarán los sistemas informatizados relacionados con las buenas prácticas de fabricación de los principios activos, teniendo en cuenta la diversidad, la complejidad y el carácter esencial del sistema informatizado.
2. La idoneidad del *hardware* y el *software* para llevar a cabo las tareas asignadas se demostrará mediante una cualificación de la instalación y una cualificación operativa adecuadas.
3. El *software* disponible en el mercado que haya sido cualificado no requerirá el mismo nivel de ensayo que el que no se comercialice. Cuando un sistema informatizado existente no esté validado en el momento de la instalación, se llevará a cabo una validación retrospectiva si se dispone de la documentación adecuada.
4. Los sistemas informatizados dispondrán de controles que impidan el acceso no autorizado, los cambios y las omisiones en los datos. Todos los cambios en los datos se registrarán y revisarán en la pista de auditoría.
5. Se dispondrá de procedimientos escritos para el funcionamiento y el mantenimiento de los sistemas informatizados.
6. Cuando se introduzcan datos críticos manualmente, un segundo operador o el propio sistema efectuarán una comprobación adicional de la exactitud de la entrada.
7. Se registrarán e investigarán los incidentes relacionados con sistemas informatizados que puedan afectar a la calidad de los principios activos o sus productos intermedios, o a la fiabilidad de los registros o los resultados de los ensayos.
8. Los cambios en el sistema informatizado se efectuarán de conformidad con un procedimiento de control de cambios y se aprobarán, documentarán y someterán a ensayo oficialmente, cuando proceda. Se llevarán registros de todos los cambios introducidos en el sistema informatizado, incluidas las modificaciones y mejoras introducidas en el *hardware*, el *software* y cualquier otro componente esencial del sistema. Dichos registros demostrarán que el sistema informatizado se mantiene en estado validado.
9. Se establecerá un sistema de salvaguarda para evitar que las averías o los fallos del sistema informatizado den lugar a la pérdida permanente de registros.
10. Se garantizará la protección de datos de todos los sistemas informatizados.
11. Además del sistema informatizado, los datos podrán registrarse por otros medios.

CAPÍTULO VI

DOCUMENTACIÓN

Artículo 21

Sistema de documentación

1. Se establecerá y mantendrá un sistema de documentación adecuado para alcanzar los objetivos del sistema de gestión de la calidad.
2. El sistema de documentación abarcará de manera exhaustiva las instrucciones y especificaciones relativas a la fabricación de principios activos y sus productos intermedios, así como otra documentación pertinente para el sistema de gestión de la calidad, y velará por que se conserven registros de las actividades que, directa o indirectamente, puedan afectar a la calidad de los principios activos o de sus productos intermedios. El sistema de documentación especificará el período de conservación de cada uno de los documentos o registros.

3. Todos los registros de producción, control y distribución de un lote se conservarán durante al menos un año después de la fecha de caducidad del lote.
4. No obstante lo dispuesto en el apartado 3, los registros de principios activos con fechas de repetición de ensayo se conservarán durante al menos tres años después de la distribución completa del lote.
5. El contenido de los documentos será inequívoco y se mantendrá actualizado.
6. La documentación podrá conservarse de diversas formas y los requisitos establecidos en el presente capítulo serán aplicables con independencia de la forma. Cuando se utilicen sistemas electrónicos, fotográficos, de grabación de vídeo u otros sistemas de tratamiento de datos, primero se validarán los sistemas pertinentes a fin de garantizar que dichos sistemas sean adecuados para almacenar adecuadamente los datos durante el período de almacenamiento requerido.
7. Se dispondrá rápidamente de equipos de recuperación adecuados y de un medio para producir copias impresas en caso de que se utilicen técnicas de reducción, como microfilmación o registros electrónicos, para conservar especificaciones, instrucciones, procedimientos o registros.
8. Durante el período de conservación, los documentos y registros estarán fácilmente disponibles en el establecimiento en el que se hayan realizado las actividades descritas en dichos documentos y registros.
9. Las firmas electrónicas de los documentos y registros serán autenticadas y seguras.

Artículo 22

Especificaciones

1. Se establecerán especificaciones para:
 - a) las materias primas;
 - b) los productos intermedios;
 - c) los principios activos;
 - d) los materiales de etiquetado y envasado.
2. Se establecerán especificaciones para cualquier otro material utilizado durante la producción de los principios activos y sus productos intermedios que pueda afectar de forma crítica a la calidad de los principios activos y sus productos intermedios.
3. Se establecerán y documentarán criterios de aceptación para los controles durante el proceso.

Artículo 23

Registros de limpieza, mantenimiento y utilización de los equipos

1. Se conservarán registros de la utilización, la limpieza, la desinfección y esterilización y el mantenimiento de los equipos principales. Esos registros incluirán:
 - a) la fecha y, en su caso, la hora;
 - b) el producto y número de lote de cada lote procesado en el equipo;
 - c) la persona que realizó la limpieza y el mantenimiento.
2. Los registros de equipos individuales no son necesarios para los equipos dedicados a la fabricación de un solo principio activo o producto intermedio de este, siempre que los lotes sigan una secuencia rastreable.
3. Los registros sobre el uso, la limpieza, la desinfección o la esterilización, y el mantenimiento pueden formar parte del registro de lotes o mantenerse por separado.

*Artículo 24***Registros de materias primas, productos intermedios, etiquetado de principios activos y materiales de envasado**

1. Se llevarán registros adecuados que permitan rastrear todo el historial de un lote.
2. Se llevarán registros de recepción y procesamiento de lotes para cada entrega de materiales utilizados en la fabricación, incluidas las materias primas, los productos intermedios y los materiales de etiquetado y envasado. Esos registros incluirán:
 - a) el nombre del fabricante del material entregado;
 - b) la identidad y cantidad de cada entrega de cada lote de materias primas, productos intermedios o materiales de etiquetado y envasado de principios activos;
 - c) el nombre del proveedor;
 - d) el número de identificación del proveedor;
 - e) el número de identificación asignado en el momento de la recepción y la fecha de recepción;
 - f) los resultados de cualquier ensayo o examen realizado y las conclusiones al respecto;
 - g) los registros que rastreen el uso de materiales;
 - h) la documentación del examen y la revisión del etiquetado del principio activo y de los materiales de envasado para comprobar la conformidad con las especificaciones establecidas;
 - i) la decisión final relativa a las materias primas, los productos intermedios o las etiquetas y el material de envasado de los principios activos que han sido rechazados.
3. Las etiquetas de referencia se mantendrán para su comparación con las etiquetas emitidas.

*Artículo 25***Instrucciones marco para la fabricación**

1. Las instrucciones marco para la fabricación de cada principio activo y sus productos intermedios deberán ser elaboradas, fechadas y firmadas por una persona y controladas, fechadas y firmadas de forma independiente por una persona de la unidad de calidad.
2. Las instrucciones marco para la fabricación a que se refiere el apartado 1 incluirán:
 - a) el nombre del principio activo o el producto intermedio de este que se fabrica y, en su caso, un código de referencia del documento de identificación;
 - b) una lista completa de las materias primas y los productos intermedios designados mediante nombres o códigos suficientemente específicos para identificar cualquier característica de calidad especial;
 - c) una declaración exacta de la cantidad o proporción de cada materia prima o producto intermedio que vaya a utilizarse, y la unidad de medida. Cuando la cantidad no sea fija, se incluirá el cálculo del tamaño o la tasa de producción para cada lote. Se incluirán las variaciones de las cantidades de materias primas o productos intermedios utilizadas cuando estén justificadas;
 - d) el lugar de producción y los principales equipos de producción que vayan a utilizarse;
 - e) las instrucciones detalladas de producción, que comprenderán:
 - las secuencias que deben seguirse,
 - los intervalos de parámetros del proceso que deben utilizarse,
 - las instrucciones de muestreo y los controles durante el proceso con sus criterios de aceptación, cuando proceda,
 - los plazos para completar cada una de las fases del tratamiento y el proceso total, cuando proceda,
 - los intervalos de rendimiento previstos en las fases adecuadas de procesamiento o en el tiempo,

- en su caso, las notaciones y precauciones especiales que deban seguirse, o referencias cruzadas a ellas,
- las instrucciones para el almacenamiento del principio activo o de sus productos intermedios a fin de garantizar su idoneidad para el uso, incluidos los materiales de etiquetado y envasado y las condiciones especiales de almacenamiento, con plazos, cuando proceda.

Artículo 26

Registros de producción y control de lotes

1. Se prepararán registros de producción por lotes para cada principio activo y producto intermedio de este. Dichos registros de producción de lotes deberán:

- a) incluir, para cada lote, la información completa a que se refiere el apartado 2;
- b) verificarse antes de la emisión del registro para garantizar que es la versión correcta y una reproducción legible y exacta de las instrucciones marco para la fabricación adecuadas;
- c) incluir una referencia a las instrucciones marco para la fabricación utilizadas, en caso de que el registro de producción de lotes se produzca a partir de una parte separada de dichas instrucciones;
- d) estar numerados con un número de lote o de identificación único y fechados y firmados en el momento de su expedición. En la producción continua, el código del producto, junto con la fecha y la hora, podrá servir de identificador único hasta que se asigne el número final.

2. Los registros de producción y control de lotes incluirán:

- a) las fechas y, en su caso, las horas de producción y control;
- b) la identificación de los principales equipos utilizados (por ejemplo, reactores, secadores, molinos, etc.);
- c) la identificación específica de cada lote, incluidos los pesos, las medidas y el número de lote de las materias primas, los productos intermedios o cualquier material reprocesado utilizado durante la fabricación;
- d) los resultados registrados para los parámetros críticos del proceso;
- e) los muestreos realizados;
- f) las firmas de las personas que realizan y supervisan o controlan directamente cada fase crítica de la operación;
- g) los resultados de los ensayos durante el proceso y de laboratorio;
- h) el rendimiento en las fases o momentos adecuados;
- i) la descripción del envase y el etiquetado del principio activo o de su producto intermedio;
- j) la etiqueta representativa del principio activo o su producto intermedio, si está disponible comercialmente;
- k) cualquier desviación de los procedimientos e instrucciones o cualquier hecho inusual que pueda afectar a la fabricación o el ensayo del principio activo, su evaluación, la investigación realizada (si procede) o la referencia a dicha investigación si se guarda por separado;
- l) los resultados de los ensayos de liberación.

3. Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para investigar las desviaciones críticas con respecto a los procedimientos y las instrucciones o cualquier hecho inusual que pueda afectar a la fabricación o al ensayo del principio activo o al incumplimiento de las especificaciones de un lote de principio activo o producto intermedio de este. La investigación se extenderá a otros lotes que puedan haber estado asociados a dicha desviación o incumplimiento.

*Artículo 27***Registros de control de laboratorio**

1. Se prepararán registros de control de laboratorio para cada principio activo. Dichos registros de control de laboratorio incluirán datos completos derivados de todos los ensayos realizados para garantizar el cumplimiento de las especificaciones y normas establecidas, incluidos los exámenes y ensayos y, en particular, los siguientes aspectos:
 - a) una descripción de las muestras recibidas para el ensayo, incluidos el nombre o la fuente del material, el número de lote u otro código distintivo, la fecha de muestreo y, en su caso, la cantidad y la fecha en que se recibió la muestra para el ensayo;
 - b) una descripción o referencia a cada método de ensayo utilizado;
 - c) una declaración del peso o la medida de la muestra utilizada para cada ensayo, tal como se describe en el método; datos sobre la preparación y el ensayo de patrones de referencia, reactivos y soluciones patrón, o referencias cruzadas a estos;
 - d) un registro completo de todos los datos brutos generados durante cada ensayo, además de gráficos, diagramas y espectros procedentes de los instrumentos de laboratorio, debidamente identificados para mostrar el material específico y el lote sometido a ensayo;
 - e) un registro de todos los cálculos realizados en relación con el ensayo, incluidos, por ejemplo, las unidades de medida, los factores de conversión y los factores de equivalencia;
 - f) una declaración de los resultados de los ensayos y su comparación con los criterios de aceptación establecidos;
 - g) la firma de la persona que realizó cada ensayo y las fechas en que se realizaron los ensayos;
 - h) la fecha y la firma de una segunda persona que demuestre que los registros originales han sido revisados para comprobar su exactitud, su integridad y el cumplimiento de las normas establecidas.
2. Los registros de control de laboratorio incluirán también registros completos sobre:
 - a) todas las modificaciones de un método analítico establecido;
 - b) la calibración periódica de los instrumentos, aparatos, calibradores y dispositivos de registro del laboratorio;
 - c) todos los ensayos de estabilidad realizados con principios activos;
 - d) las investigaciones de casos que no cumplen las especificaciones.

*Artículo 28***Revisión de los registros relativos a la producción de lotes y el control de laboratorio**

1. Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para revisar y aprobar los registros relativos a la producción de lotes a que se refiere el artículo 26 y los registros relativos al control de laboratorio a que se refiere el artículo 27, a fin de garantizar que el principio activo o su producto intermedio cumplan las especificaciones establecidas antes de que se libere un lote.
2. Los registros relativos a la producción y el control de laboratorio de las fases del proceso no crítico podrán ser revisados por personal de producción cualificado u otras unidades siguiendo procedimientos aprobados por la unidad de calidad.
3. Todos los informes de desviación, investigación e incumplimiento de las especificaciones se revisarán, como parte de la revisión de los registros del lote, antes de que este sea liberado.
4. La unidad de calidad puede delegar la responsabilidad y la autoridad para la liberación de productos intermedios en la unidad de producción, excepto en el caso de los productos intermedios expedidos fuera del control del fabricante.

CAPÍTULO VII

GESTIÓN DE MATERIALES

Artículo 29

Manipulación de materiales

1. La manipulación de los materiales, incluidos los aspectos relacionados con la recepción, la identificación, la cuarentena, el almacenamiento, la manipulación, el muestreo, el ensayo y la aprobación o el rechazo, se realizará de conformidad con procedimientos o instrucciones escritos y se registrará según proceda.
2. Los proveedores de materiales utilizados en la fabricación del principio activo serán aprobados por la unidad de calidad tras verificar su idoneidad. En el caso de los materiales fundamentales, se exigirá la cualificación de los proveedores. El nivel de supervisión será proporcional a los riesgos que planteen los distintos materiales.
3. Todos los materiales se adquirirán de conformidad con las especificaciones pertinentes.
4. Cuando el proveedor de un material fundamental no sea el fabricante de dicho material, el fabricante del producto intermedio o del principio activo deberá conocer el nombre y la dirección de dicho fabricante.
5. Los cambios en la fuente de suministro de materias primas fundamentales se tratarán con arreglo al capítulo XIII.

Artículo 30

Recepción y cuarentena de los materiales entrantes

1. En el momento de la recepción, cada recipiente o grupo de recipientes de materiales se examinará visualmente para comprobar que el etiquetado es correcto, incluida la correlación entre el nombre utilizado por el proveedor y el nombre utilizado por el fabricante, si estos son diferentes.
2. Los daños causados a los recipientes y cualquier otro problema (por ejemplo, pruebas de manipulación no autorizada del precinto o de violaciones de la integridad del envase) que puedan afectar negativamente a la calidad del material se investigarán.
3. Los materiales entrantes se pondrán en cuarentena física o administrativa inmediatamente después de su recepción, hasta que una persona responsable autorice su liberación, previa verificación del cumplimiento de las especificaciones pertinentes.
4. Antes de que los materiales entrantes se mezclen con las existencias (por ejemplo, disolventes o existencias en silos), se identificarán como correctos, se someterán a ensayo, si procede, y se liberarán. Se dispondrá de procedimientos para evitar que los materiales se viertan erróneamente en las existencias existentes.
5. Cuando se efectúen entregas a granel en cisternas no específicas, se garantizará la ausencia de contaminación cruzada en la cisterna. Dicha garantía puede proporcionarse mediante uno o varios de los siguientes elementos:
 - un certificado de limpieza;
 - un ensayo de trazas de impurezas;
 - una auditoría del proveedor.
6. Se identificarán adecuadamente los grandes recipientes de almacenamiento y sus correspondientes colectores, así como las líneas de llenado y descarga.
7. A cada recipiente o grupo de recipientes con materiales entrantes se le asignará un código distintivo, un lote o un número de recepción. Este número se utilizará para registrar la disposición de cada lote.
8. Se establecerá un sistema para identificar la situación de cada lote durante la recepción y la cuarentena.

*Artículo 31***Ensayo de los materiales entrantes**

1. Se realizará al menos un ensayo para verificar la identidad de cada lote de material entrante. Podrá utilizarse un certificado de análisis del proveedor en lugar de realizar ensayos, siempre que el fabricante disponga de un sistema para evaluar a los proveedores.
2. La aprobación del proveedor incluirá una evaluación que aporte pruebas adecuadas (por ejemplo, el historial de cumplimiento) de que el fabricante proporciona sistemáticamente material que cumple las especificaciones pertinentes.
3. Se llevará a cabo un análisis completo de al menos tres lotes de material entrante antes de reducir los ensayos internos de dicho material. Este análisis completo se realizará a intervalos adecuados y se comparará con los certificados de análisis del proveedor.
4. La fiabilidad de los certificados de análisis se comprobará periódicamente.
5. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, no será necesario someter a ensayo los coadyuvantes tecnológicos, las materias primas peligrosas o muy tóxicas, otros materiales especiales o los materiales transferidos a otra unidad bajo el control del fabricante si se obtiene el certificado de análisis del proveedor que demuestre que dichos materiales se ajustan a las especificaciones establecidas. El examen visual de los recipientes, las etiquetas y el registro de los números de lote contribuirán a determinar la identidad de dichos materiales. La falta de ensayos *in situ* de dichos materiales estará justificada y documentada.

*Artículo 32***Muestreo de los materiales entrantes**

1. El personal encargado de la toma de muestras recibirá formación sobre las técnicas y los equipos de muestreo, los riesgos de contaminación cruzada, las precauciones que deben tomarse con respecto a las sustancias inestables o estériles, la necesidad de registrar cualquier circunstancia inesperada o inusual, así como otros aspectos pertinentes para la aplicación de los procedimientos de muestreo.
2. Las muestras serán representativas del lote de material del que se tomen. La toma de muestras se realizará de conformidad con procedimientos escritos que describan al menos lo siguiente:
 - a) el número de recipientes que deben muestrearse;
 - b) qué parte del recipiente se debe muestrear;
 - c) la cantidad de muestra que debe tomarse de cada recipiente.
3. El número de recipientes que debe muestrearse y el tamaño de la muestra se basarán en un plan de muestreo que tenga en cuenta lo siguiente:
 - a) el carácter esencial del material entrante;
 - b) la variabilidad del material;
 - c) el historial de cumplimiento del proveedor;
 - d) la cantidad de muestra necesaria para el análisis.
4. El muestreo se llevará a cabo en lugares definidos y mediante procedimientos diseñados para evitar la contaminación del material muestreado y la contaminación de otros materiales.
5. Los recipientes de los que se recojan las muestras se abrirán cuidadosamente y, a continuación, se cerrarán de nuevo. Se marcarán para indicar que se ha tomado una muestra.
6. Los recipientes de muestreo llevarán una etiqueta que indique el contenido, el número de lote, la fecha de la toma de muestras y los recipientes de los que se hayan tomado las muestras.

*Artículo 33***Reevaluación de materiales**

Todos los materiales se reevaluarán según proceda para determinar su idoneidad para el uso (por ejemplo, tras un almacenamiento prolongado o una exposición al calor o la humedad).

CAPÍTULO VIII

PRODUCCIÓN Y CONTROLES DURANTE EL PROCESO*Artículo 34***Operaciones de producción**

1. Las materias primas para la fabricación de principios activos o sus productos intermedios se pesarán o medirán en condiciones adecuadas que no afecten a su idoneidad para el uso.
2. Las balanzas y los equipos de medición deberán tener un intervalo y una precisión adecuados para garantizar la exactitud de las operaciones de pesaje.
3. Siempre que un material se subdivida para su utilización posterior en operaciones de producción, el recipiente que reciba el material será adecuado y se identificará de manera que se disponga de la siguiente información:
 - a) nombre del material o código del artículo;
 - b) número de recepción o de control;
 - c) peso o medida del material en el nuevo recipiente;
 - d) fecha de reevaluación o de reensayo, si procede.
4. Las actividades críticas, incluidas las operaciones de pesaje, medición o subdivisión críticas, se verificarán o se someterán a un control equivalente. Antes de su uso, el fabricante se asegurará de que su personal de producción verifique que los materiales son los especificados en el registro del lote para el principio activo previsto o su producto intermedio.
5. Los rendimientos reales se compararán con los rendimientos esperados en determinadas fases del proceso de producción. Los rendimientos previstos con intervalos adecuados se establecerán sobre la base de datos de laboratorio, de una escala piloto o de fabricación anteriores. Se investigarán las desviaciones en el rendimiento asociadas a las etapas críticas del proceso para determinar su impacto o posible impacto en la calidad resultante de los lotes afectados.
6. Toda desviación en el rendimiento deberá documentarse y explicarse. Se investigará cualquier desviación crítica.
7. El estado de procesamiento de las principales unidades de equipo se indicará en las unidades individuales del equipo o mediante la documentación adecuada, los sistemas de control informático o medios alternativos.
8. Los materiales que vayan a ser reprocesados o reelaborados deberán estar adecuadamente controlados para impedir su utilización no autorizada.

*Artículo 35***Plazos**

Siempre que se especifiquen plazos en las instrucciones marco para la fabricación, se respetarán dichos plazos para garantizar la calidad de los principios activos y sus productos intermedios. Las desviaciones del plazo deberán documentarse y evaluarse.

*Artículo 36***Controles durante el proceso y muestreo durante el proceso**

1. Se establecerán procedimientos escritos para supervisar los avances y controlar el funcionamiento de las fases de transformación que causan variabilidad en la calidad de los principios activos y sus productos intermedios. Los controles durante el proceso y sus criterios de aceptación se definirán sobre la base de la información obtenida durante la fase de desarrollo o los datos históricos.
2. Los criterios de aceptación y el tipo y alcance de los ensayos pueden depender de:
 - a) la naturaleza del producto intermedio o del principio activo que se fabrica;
 - b) la fase de reacción o de proceso que se está llevando a cabo;
 - c) el grado en que el proceso introduce variabilidad en la calidad del principio activo o de su producto intermedio.
3. En las fases tempranas de procesamiento pueden ser adecuados controles durante el proceso menos estrictos, mientras que los controles más estrictos pueden ser adecuados para fases posteriores de procesamiento (por ejemplo, las fases de aislamiento y purificación).
4. Los controles críticos durante el proceso y la supervisión crítica del proceso, incluidos los puntos y métodos de control, se declararán por escrito y serán aprobados por la unidad de calidad.
5. Los controles durante el proceso podrán ser realizados por personal cualificado del departamento de producción. El proceso podrá ajustarse sin la aprobación previa de la unidad de calidad en caso de que dichos ajustes se realicen dentro de los límites establecidos aprobados por la unidad de calidad. Todos los ensayos y resultados deberán documentarse plenamente como parte del registro del lote.
6. Los procedimientos escritos describirán los métodos de muestreo para los materiales en proceso, los productos intermedios y los principios activos. Estos procedimientos estarán diseñados para evitar la contaminación del material muestreado y de otros productos intermedios o principios activos. Se establecerán procedimientos para garantizar la integridad de las muestras después de su recogida.
7. Se llevarán a cabo investigaciones de los casos que no cumplan las especificaciones.
8. No obstante lo dispuesto en el apartado 7, no se requerirán investigaciones de los casos que no cumplan las especificaciones para los ensayos durante el proceso que se realicen con el fin de supervisar o ajustar el proceso.

*Artículo 37***Mezcla de lotes de productos intermedios o principios activos**

1. Los lotes que no cumplan las especificaciones no se mezclarán con otros lotes para cumplirlas.
2. Cada lote que se incorpore a la mezcla deberá:
 - a) haberse fabricado mediante un proceso establecido; y
 - b) haber sido sometido a ensayo individualmente y haberse comprobado que cumple las especificaciones adecuadas antes de la mezcla.
3. Las operaciones de mezcla aceptables incluyen:
 - a) la mezcla de pequeños lotes para aumentar el tamaño del lote;
 - b) la mezcla de restos (por ejemplo, cantidades relativamente pequeñas de material aislado) de lotes del mismo producto intermedio o principio activo para formar un único lote.
4. Los procesos de mezcla se controlarán y documentarán adecuadamente y el lote mezclado se someterá a ensayo para comprobar su conformidad con las especificaciones establecidas, cuando proceda.
5. El registro del lote derivado del proceso de mezcla permitirá la trazabilidad hasta cada uno de los lotes que componen la mezcla.

6. Cuando las características físicas del principio activo sean críticas (por ejemplo, principios activos destinados a utilizarse en formas farmacéuticas sólidas o en suspensiones), las operaciones de mezcla se validarán para mostrar la homogeneidad del lote combinado. La validación incluirá el ensayo de características críticas (por ejemplo, la distribución granulométrica, la densidad aparente y la densidad batida) que puedan verse afectadas por el proceso de mezcla.
7. Cuando la mezcla pueda afectar negativamente a la estabilidad, se realizará un ensayo de estabilidad de los lotes finales mezclados.
8. La fecha de caducidad o de nuevo ensayo del lote mezclado se basará en la fecha de fabricación de los restos o el lote más antiguos en la mezcla.

Artículo 38

Control de la contaminación

1. La transferencia de materiales residuales a lotes sucesivos no dará lugar a la transferencia de productos de degradación o contaminación microbiana que puedan alterar negativamente el perfil de impurezas del principio activo establecido.
2. Las operaciones de producción se llevarán a cabo de manera que se evite la contaminación de los principios activos o sus productos intermedios por otros materiales.
3. Se tomarán precauciones para evitar la contaminación al manipular los principios activos después de la purificación.

CAPÍTULO IX

ENVASADO Y ETIQUETADO

Artículo 39

Requisitos generales relativos al envasado y al etiquetado

1. Se establecerán procedimientos escritos para describir la recepción, identificación, cuarentena, muestreo, examen o ensayo, liberación y manipulación de los materiales de envasado y etiquetado.
2. Los materiales de envasado y etiquetado se ajustarán a las especificaciones establecidas. Los materiales de envasado y etiquetado que no cumplan las especificaciones se rechazarán para evitar su uso en operaciones para las que no sean adecuados.

Artículo 40

Recipientes

1. Los recipientes ofrecerán una protección adecuada contra el deterioro o la contaminación de los principios activos o sus productos intermedios que puedan producirse durante el transporte y el almacenamiento.
2. Los recipientes estarán limpios y, cuando así lo indique la naturaleza de los principios activos o sus productos intermedios, se desinfectarán para garantizar que sean adecuados para el uso previsto. Dichos recipientes no deberán tener propiedades reactivas, aditivas o absorbentes tales que alteren la calidad de los principios activos o sus productos intermedios por encima de los límites especificados.
3. Cuando los recipientes se reutilicen, se limpiarán con arreglo a procedimientos documentados y todas las etiquetas anteriores se retirarán o se inutilizarán.

*Artículo 41***Emisión y control de las etiquetas**

1. El acceso a las zonas en las que se almacenen etiquetas estará limitado al personal autorizado.
2. Se utilizarán procedimientos para conciliar las cantidades de etiquetas emitidas, utilizadas y devueltas, y para detectar discrepancias entre el número de recipientes etiquetados y el número de etiquetas emitidas. Estas discrepancias se investigarán y la investigación será aprobada por la unidad de calidad.
3. Se destruirán todas las etiquetas excedentarias que lleven números de lote u otra impresión relacionada con los lotes. Las etiquetas devueltas se conservarán y se almacenarán de manera que se facilite su correcta identificación y se evite la confusión de etiquetas.
4. Las etiquetas obsoletas y anticuadas se destruirán y se registrará dicha eliminación.
5. Los dispositivos de impresión utilizados para imprimir las etiquetas para las operaciones de envasado se controlarán para garantizar que todas las impresiones se ajusten a la especificada en el registro de producción del lote.
6. Las etiquetas impresas emitidas para un lote se examinarán cuidadosamente para comprobar su correcta identidad y conformidad con las especificaciones del registro marco de producción. Los resultados de este examen deberán documentarse.
7. En el registro de producción del lote se incluirá una etiqueta impresa tal como se utilice para el lote en cuestión.

*Artículo 42***Operaciones de envasado y etiquetado**

1. Se establecerán procedimientos documentados para garantizar que se utilicen materiales de envasado y etiquetas correctos.
2. Se aplicarán medidas adecuadas para evitar la confusión de materiales de envasado o etiquetas. Habrá una separación física o espacial con respecto de las operaciones en las que intervengan otros productos intermedios o principios activos.
3. En las etiquetas utilizadas en los recipientes de productos intermedios o principios activos figurará el nombre o el código de identificación, el número de lote del producto y las condiciones de almacenamiento, cuando dicha información sea esencial para garantizar la calidad del principio activo o de sus productos intermedios.
4. Cuando el producto intermedio o el principio activo esté destinado a ser transferido fuera del control del fabricante, la etiqueta incluirá también el nombre y la dirección del fabricante, la cantidad de contenido, las condiciones especiales de transporte y cualquier requisito legal especial. En el caso de los productos intermedios o los principios activos con fecha de caducidad, la fecha de caducidad se indicará en la etiqueta y en el certificado de análisis. En el caso de productos intermedios o principios activos con una fecha de repetición de ensayo, la fecha de repetición se indicará en la etiqueta y en el certificado de análisis.
5. Las instalaciones de envasado y etiquetado se inspeccionarán inmediatamente antes de su utilización para garantizar que se han retirado todos los materiales no necesarios para la siguiente operación de envasado. Esta inspección se documentará en los registros de producción de lotes, en el registro de la instalación o en otro sistema de documentación.
6. Se examinarán los productos intermedios o los principios activos envasados y etiquetados para garantizar que los recipientes y los envases del lote tengan la etiqueta correcta. Dicho examen formará parte de la operación de envasado. Los resultados de dichos exámenes se registrarán en los registros de producción o de control de los lotes.
7. Los recipientes de productos intermedios o principios activos que se transporten fuera del control del fabricante se precintarán de manera que, en caso de rotura o ausencia de precinto, se alerte al destinatario de la posibilidad de que se haya alterado el contenido.

CAPÍTULO X

ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

Artículo 43

Condiciones de almacenamiento y procedimientos de depósito

1. Todos los materiales utilizados para la fabricación de principios activos se almacenarán y manipularán en condiciones adecuadas (por ejemplo, temperatura y humedad controladas, cuando sea necesario) para garantizar su calidad y evitar la degradación, la contaminación y la contaminación cruzada.
2. Siempre que las condiciones de almacenamiento sean fundamentales para el mantenimiento de las características del material, se mantendrán registros de dichas condiciones.
3. Los materiales almacenados en bidones de fibra, bolsas o cajas se almacenarán alejados del suelo y, en su caso, estarán convenientemente espaciados para permitir su limpieza e inspección.
4. Los materiales se almacenarán durante un período de tiempo que no afecte negativamente a su calidad. Los materiales se controlarán de manera que se utilice primero el material más antiguo.
5. Determinados materiales en recipientes adecuados pueden almacenarse al aire libre, siempre que las etiquetas identificativas sigan siendo legibles y los recipientes se limpien adecuadamente antes de su apertura y utilización.
6. Los materiales rechazados se identificarán y controlarán mediante un sistema de cuarentena diseñado para impedir su uso no autorizado en la fabricación.
7. Se dispondrán zonas separadas para el almacenamiento de materiales en cuarentena, rechazados, devueltos o recuperados.

Artículo 44

Procedimientos de distribución

1. Los principios activos y sus productos intermedios solo se liberarán para su distribución a terceros una vez que hayan sido liberados por la unidad de calidad.
2. Los principios activos y sus productos intermedios pueden transferirse estando en cuarentena a otra unidad bajo el control del fabricante si así lo autoriza la unidad de calidad y si existen controles y documentación adecuados.
3. Los principios activos y sus productos intermedios se transportarán de manera que el transporte no afecte negativamente a su calidad.
4. En la etiqueta se indicarán las condiciones especiales de transporte o almacenamiento del principio activo o producto intermedio.
5. En el caso de las actividades externalizadas a que se refiere el capítulo XVI, el fabricante («agente contratante») velará por que se transmita al contratista («agente contratado») la información adecuada para la ejecución de las actividades externalizadas y por que este siga las condiciones adecuadas de transporte y almacenamiento.
6. Se establecerá un sistema que permita rastrear la distribución de cada lote de producto intermedio o principio activo para permitir su recuperación.

CAPÍTULO XI

CONTROLES DE LABORATORIO

Artículo 45

Controles generales

1. Todas las especificaciones, planes de muestreo y procedimientos de ensayo estarán científicamente justificados y serán adecuados para garantizar que las materias primas, los productos intermedios, los principios activos y las etiquetas y los materiales de envasado se ajusten a las normas establecidas de calidad y pureza.
2. Las especificaciones y los procedimientos de ensayo se ajustarán a los términos de la autorización de comercialización. Puede haber especificaciones adicionales a las que figuran en los términos de la autorización de comercialización.
3. Las especificaciones, los planes de muestreo y los procedimientos de ensayo, incluidas las modificaciones, serán elaborados por la unidad organizativa adecuada y revisados y aprobados por la unidad de calidad.
4. Se establecerán especificaciones adecuadas para los principios activos de conformidad con normas aceptadas y coherentes con el proceso de fabricación.
5. Las especificaciones del principio activo incluirán un control de las impurezas (impurezas orgánicas, impurezas inorgánicas y disolventes residuales). Si el principio activo tiene una especificación de pureza microbiológica, se establecerán y cumplirán los límites de actividad adecuados para el recuento microbiano total y los organismos inadmisibles. Si el principio activo tiene una especificación sobre endotoxinas, se establecerán y cumplirán los límites de actividad adecuados.
6. Los controles de laboratorio se supervisarán y documentarán en el momento de la ejecución.
7. Se establecerán procedimientos para la investigación y la documentación de los resultados que no cumplan las especificaciones. Dichos procedimientos requerirán el análisis de los datos, la evaluación del carácter crítico del resultado que no cumpla las especificaciones, la asignación de las tareas para las medidas correctoras y las conclusiones. Todo nuevo muestreo o nuevo ensayo después de resultados que no cumplan las especificaciones se llevará a cabo con arreglo a un procedimiento documentado.
8. Se establecerán procedimientos para la preparación de reactivos y soluciones patrón y su etiquetado. Las fechas de caducidad se aplicarán, según proceda, a los reactivos analíticos o a las soluciones patrón.
9. Los patrones de referencia primarios serán adecuados para el uso previsto. Deberá documentarse la fuente de cada patrón de referencia primario. Se llevarán registros del almacenamiento y la utilización de cada patrón de referencia primario de acuerdo con las recomendaciones del proveedor.
10. Los patrones de referencia primarios obtenidos de una fuente oficialmente reconocida podrán utilizarse sin ensayos previos si se almacenan en condiciones coherentes con las recomendaciones del proveedor.
11. Cuando no se disponga de un patrón de referencia primario procedente de una fuente oficialmente reconocida, se establecerá un «patrón de referencia primario interno». Se realizarán ensayos adecuados para determinar plenamente la identidad y pureza del patrón de referencia primario interno. Se conservará una documentación adecuada sobre dichos ensayos.
12. Los patrones de referencia secundarios se prepararán, identificarán, someterán a ensayo, aprobarán y almacenarán adecuadamente. La idoneidad de cada lote de un patrón de referencia secundario se determinará antes de su primer uso comparándolo con un patrón de referencia primario. Cada lote de un patrón de referencia secundario se recualificará periódicamente de conformidad con un protocolo escrito.

Artículo 46

Ensayos

1. Se realizarán ensayos de laboratorio adecuados para determinar la conformidad con las especificaciones para cada lote de principio activo y sus productos intermedios.

2. Para cada principio activo se establecerá un perfil de impurezas que describa las impurezas determinadas y no determinadas presentes en un lote típico producido por un proceso de producción controlado específico. El perfil de impurezas incluirá:

- a) la identidad de la impureza o alguna designación analítica cualitativa (por ejemplo, el tiempo de retención);
- b) el intervalo de cada impureza determinada;
- c) una clasificación de cada impureza determinada (por ejemplo, inorgánica, orgánica, disolvente).

3. No obstante lo dispuesto en el apartado 2, los perfiles de impurezas no serán necesarios para los principios activos procedentes de plantas o tejidos animales.

4. El perfil de impurezas se comparará a intervalos adecuados con el perfil de impurezas presente en los términos de la autorización de comercialización o con datos históricos a fin de detectar cambios en el principio activo resultantes de modificaciones en las materias primas, los parámetros de funcionamiento de los equipos o el proceso de producción.

5. Se realizarán ensayos microbiológicos adecuados en cada lote de producto intermedio y principio activo en el que se especificará la calidad microbiana.

Artículo 47

Certificados de análisis

1. Previa solicitud, se expedirán certificados de análisis para cada lote de producto intermedio o principio activo.
2. El certificado de análisis contendrá, como mínimo:
 - a) el nombre del producto intermedio o el principio activo, incluido, en su caso, su grado;
 - b) el número del lote;
 - c) la fecha de liberación;
 - d) la fecha de caducidad para los productos intermedios o los principios activos con fecha de caducidad;
 - e) la fecha de repetición del ensayo para los productos intermedios o los principios activos con fecha de repetición del ensayo;
 - f) cada ensayo realizado de acuerdo con los requisitos farmacopeicos o del cliente, incluidos los límites de aceptación, y los resultados numéricos obtenidos, si procede.
3. Los certificados irán fechados y firmados por el personal autorizado de la unidad de calidad e incluirán el nombre, la dirección y el número de teléfono del fabricante original.
4. Cuando el análisis haya sido realizado por entidades que participen en el reenvasado o el reprocesamiento, el certificado de análisis incluirá el nombre, la dirección y el número de teléfono de la entidad que participe en el reenvasado o el reprocesamiento y una referencia al nombre del fabricante original.
5. Cuando los nuevos certificados sean expedidos por entidades que participen en el reenvasado o el reprocesamiento o en nombre de estas, dichos certificados incluirán el nombre, la dirección y el número de teléfono del laboratorio que haya efectuado el análisis. También incluirán una referencia al nombre y la dirección del fabricante original y al certificado original de lote, de los cuales se adjuntará una copia.

Artículo 48

Programa de seguimiento de la estabilidad permanente

1. Los fabricantes pondrán en marcha un programa de estabilidad permanente documentado para supervisar los datos de estabilidad de los principios activos. Los resultados se utilizarán para confirmar las condiciones de almacenamiento adecuadas y las fechas de repetición de ensayo o de caducidad.
2. Los procedimientos de ensayo utilizados en los estudios de estabilidad serán adecuados para el principio activo y estarán validados.

3. Las muestras de estabilidad se almacenarán en recipientes que simulen el recipiente comercial.
4. Los tres primeros lotes a escala industrial se incluirán en el programa de estabilidad permanente para confirmar la fecha de repetición del ensayo o la fecha de caducidad.
5. No obstante lo dispuesto en el apartado 4, cuando los datos de estudios anteriores muestren que se espera que el principio activo permanezca estable durante al menos dos años, podrán utilizarse menos de tres lotes.
6. Tras la inclusión de los tres primeros lotes a escala industrial en el programa de estabilidad permanente, al menos un lote al año del principio activo fabricado se incluirá en el programa de estabilidad permanente, a menos que no se produzca ninguno en un año determinado o que se justifique una frecuencia diferente.
7. En el caso de los principios activos con una vida útil corta, los ensayos de estabilidad se realizarán con mayor frecuencia. Cuando existan datos que confirmen que la estabilidad del principio activo no se ve comprometida, podrá considerarse la eliminación de intervalos de ensayo específicos.
8. Cuando proceda, los ensayos de estabilidad de los principios activos se realizarán de conformidad con las condiciones establecidas en el documento *Guideline on stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products* ⁽⁵⁾.

Artículo 49

Fecha de caducidad y de repetición de ensayo

1. Cuando se pretenda transferir un producto intermedio fuera del control del fabricante y se asigne una fecha de caducidad o de repetición de ensayo, se dispondrá de información de apoyo a la estabilidad (por ejemplo, datos publicados o resultados de ensayos).
2. La fecha de caducidad o de repetición de ensayo de un principio activo se basará en una evaluación de los datos derivados de estudios de estabilidad.
3. Las fechas preliminares de caducidad o de repetición de ensayo del principio activo podrán basarse en lotes a escala piloto cuando se cumplan las siguientes condiciones:
 - a) los lotes a escala piloto utilizan un método de fabricación y procedimiento que simula el proceso final que va a utilizarse a escala industrial;
 - b) la calidad del principio activo representa el material que debe fabricarse a escala industrial.

Artículo 50

Conservación de muestras

1. Se conservarán muestras de referencia a efectos de una posible evaluación futura de la calidad de los lotes de principio activo y no con fines de futuros ensayos de estabilidad.
2. Las muestras de referencia de cada lote de principio activo se conservarán durante un año después de la fecha de caducidad del lote, o durante tres años después de la distribución del lote, si esta última fecha es posterior.
3. En el caso de los principios activos con fechas de repetición de ensayo, las muestras de referencia se conservarán durante tres años a partir de la distribución completa del lote por el fabricante.
4. Las muestras de referencia se almacenarán en el mismo sistema de envasado en el que se almacene el principio activo o en un sistema que sea equivalente o más protector que el sistema de envasado comercializado.
5. Se conservarán cantidades suficientes para realizar al menos dos análisis completos conformes a la farmacopea o, cuando no exista una monografía de una farmacopea, dos análisis completos de las especificaciones.

⁽⁵⁾ *European Medicines Agency Guideline on stability: stability testing of new veterinary drug substances and medicinal products* (EMA/CVMP/VICH/899/99).

CAPÍTULO XII

VALIDACIÓN

*Artículo 51***Política y metodología de validación**

1. Se establecerán y documentarán la política general y la metodología de los fabricantes para la validación, que incluirá la validación de los procesos de producción, los procedimientos de limpieza, los métodos analíticos, los procedimientos de ensayo de control durante el proceso, los sistemas informatizados y la designación de las personas responsables del diseño, la revisión, la aprobación y la documentación de cada fase de validación.
2. Los parámetros o características críticos del proceso de los principios activos se determinarán durante su fase de desarrollo o a partir de datos históricos, y se definirán los intervalos necesarios para el funcionamiento reproducible, incluidos:
 - a) las características críticas de producto del principio activo;
 - b) los parámetros del proceso que puedan afectar a las características críticas de calidad del principio activo;
 - c) el intervalo para cada parámetro crítico del proceso que se espera utilizar durante la fabricación rutinaria y el control del proceso.
3. La validación se extenderá a las operaciones que se haya determinado que son críticas para la calidad y la pureza del principio activo.

*Artículo 52***Documentación de validación**

1. Se establecerá un protocolo de validación escrito en el que se especifique cómo se llevará a cabo la validación de un proceso concreto. El protocolo será revisado y aprobado por la unidad de calidad y otras unidades designadas.
2. El protocolo de validación especificará:
 - a) las etapas críticas del proceso y los criterios de aceptación;
 - b) el tipo de validación que debe realizarse (por ejemplo, prospectiva, concurrente);
 - c) el número de ciclos del proceso.
3. Se elaborará un informe de validación que haga referencia al protocolo de validación. Ese informe de validación contendrá:
 - a) un resumen de los resultados obtenidos;
 - b) cualquier desviación observada con respecto al protocolo de validación;
 - c) las observaciones y conclusiones sobre las desviaciones contempladas en la letra b);
 - d) las recomendaciones de modificación para corregir las deficiencias.
4. Cualquier desviación del protocolo de validación deberá documentarse con una justificación adecuada.

*Artículo 53***Cualificación**

1. Antes de iniciar la validación del proceso, se completará la cualificación adecuada de los equipos críticos y los sistemas auxiliares.

2. La cualificación podrá llevarse a cabo mediante la realización de las siguientes actividades, de forma individual o combinada:

- a) cualificación del diseño: la verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, los equipos o los sistemas es adecuado para el fin previsto;
- b) cualificación de la instalación: la verificación documentada de que los equipos o sistemas instalados o modificados cumplen el diseño aprobado, las recomendaciones del fabricante o los requisitos del usuario;
- c) cualificación operativa: la verificación documentada de que los equipos o los sistemas instalados o modificados funcionan según lo esperado a lo largo de los intervalos de funcionamiento previstos;
- d) cualificación del funcionamiento: la verificación documentada de que el equipo y los sistemas auxiliares, tal como están conectados entre sí, pueden funcionar de manera eficaz y reproducible sobre la base del método de proceso y las especificaciones aprobados.

Artículo 54

Validación del proceso

1. Se utilizará una validación prospectiva para los procesos relativos a todos los principios activos.
2. La validación prospectiva realizada en un proceso relativo a un principio activo deberá completarse antes de la distribución comercial del medicamento veterinario fabricado a partir de dicho principio activo.
3. No obstante lo dispuesto en el apartado 1, podrá llevarse a cabo una validación concurrente en los siguientes casos:
 - a) los datos obtenidos de la réplica de los ciclos de producción no están disponibles porque solo se ha producido un número limitado de lotes de principio activo;
 - b) los lotes de principio activo se producen con poca frecuencia; o
 - c) los lotes de principio activo se producen mediante un proceso validado que ha sido modificado.
4. Antes de finalizar la validación concurrente, podrán liberarse lotes y utilizarse en la fabricación de un medicamento veterinario sobre la base de un seguimiento y un ensayo exhaustivos de los lotes del principio activo.
5. Además, no obstante lo dispuesto en el apartado 1, la validación retrospectiva podrá llevarse a cabo para procesos bien establecidos que se hayan utilizado sin cambios significativos en la calidad del principio activo debido a cambios en las materias primas, los equipos, los sistemas, las instalaciones o el proceso de producción. Este enfoque de validación podrá utilizarse si se cumplen todas las condiciones siguientes:
 - a) se han determinado las características de calidad críticas y los parámetros críticos del proceso;
 - b) se han establecido criterios y controles adecuados de aceptación durante el proceso;
 - c) no se han producido fallos significativos en el proceso o en el producto atribuibles a una causa distinta de errores del operador o fallos en los equipos no relacionados con la idoneidad del equipo;
 - d) se han establecido perfiles de impurezas para el principio activo existente.
6. Los lotes seleccionados para la validación retrospectiva serán:
 - a) representativos de todos los lotes realizados durante el período de revisión, incluidos los lotes que no cumplan las especificaciones;
 - b) un número suficiente para demostrar la uniformidad del proceso.
7. Las muestras conservadas podrán utilizarse para ensayos de validación retrospectiva.

*Artículo 55***Programa de validación del proceso**

1. El número de ciclos del proceso para la validación dependerá de la complejidad del proceso o del carácter crítico del cambio del proceso que se esté considerando.
2. Se utilizará un mínimo de tres lotes consecutivos de producción con éxito para la validación prospectiva y concurrente. En las situaciones en las que esté justificado llevar a cabo ciclos de proceso adicionales para demostrar la uniformidad del proceso (por ejemplo, procesos de fabricación de principios activos complejos o fabricación de principios activos con plazos de ejecución prolongados), se aumentará este número.
3. Para la validación retrospectiva, se examinarán los datos de entre diez y treinta lotes consecutivos para evaluar la uniformidad del proceso.
4. No obstante lo dispuesto en el apartado 3, podrán examinarse menos lotes para su validación retrospectiva, si está justificado.
5. Los parámetros críticos del proceso se controlarán y supervisarán durante los estudios de validación del proceso. Los parámetros del proceso no relacionados con la calidad, como las variables controladas para minimizar el consumo de energía o de equipos, pueden excluirse de la validación del proceso.
6. La validación del proceso confirmará que el perfil de impurezas de cada principio activo se encuentra dentro de los límites especificados. El perfil de impurezas deberá ser comparable a los datos históricos o mejor que estos y, en su caso, comparable al perfil determinado durante el desarrollo del proceso o para los lotes utilizados para estudios clínicos y toxicológicos fundamentales o mejor que este.

*Artículo 56***Revisión periódica de los sistemas validados**

1. Los sistemas y procesos validados se revisarán periódicamente.
2. Cuando no se hayan introducido cambios significativos en el sistema o el proceso y una revisión de la calidad confirme que el sistema o el proceso produce sistemáticamente material que cumple sus especificaciones, no será necesaria ninguna revalidación.

*Artículo 57***Validación de la limpieza**

1. Se validarán los procedimientos de limpieza. La validación de la limpieza se refiere a situaciones o fases del proceso en las que la contaminación o el traslado de materiales supongan el mayor riesgo para la calidad del principio activo.
2. La validación de los procedimientos de limpieza reflejará las pautas reales de uso del equipo. Cuando se fabriquen varios principios activos o productos intermedios en el mismo equipo y el equipo se limpie mediante el mismo proceso, podrá seleccionarse un producto intermedio o un principio activo representativo para su validación. Esta selección se basará en:
 - a) la solubilidad del producto intermedio o un principio activo;
 - b) la dificultad de limpieza;
 - c) el cálculo de los límites de residuos basados en la concentración, la toxicidad y la estabilidad.
3. El protocolo de validación de la limpieza describirá:
 - a) el equipo que se va a limpiar;
 - b) los procedimientos;
 - c) los materiales;
 - d) los niveles de limpieza aceptables;

- e) los parámetros que deben supervisarse y controlarse;
 - f) los métodos analíticos que deben aplicarse;
 - g) el tipo de muestras que deben obtenerse y cómo se recogen y etiquetan.
4. El muestreo incluirá el uso de hisopos, el aclarado o métodos alternativos (por ejemplo, la extracción directa), según proceda, para detectar tanto residuos insolubles como solubles. Los métodos de muestreo utilizados permitirán la medición cuantitativa de los niveles de residuos que queden en las superficies del equipo tras la limpieza.
5. Se aplicarán métodos analíticos validados sensibles para la detección de residuos o contaminantes. El límite de detección de cada método analítico deberá ser lo suficientemente sensible como para detectar un nivel establecido como aceptable de residuo o contaminante. Se establecerá el nivel de recuperación alcanzable por el método. Los límites de residuos deberán ser prácticos, realizables, verificables y basados en el residuo más nocivo. Los límites podrán establecerse sobre la base de la actividad farmacológica, toxicológica o fisiológica mínima conocida del principio activo o de su componente más nocivo.
6. Los ensayos de limpieza o desinfección de equipos abordarán la contaminación microbiológica y por endotoxinas para aquellos procesos en los que sea necesario reducir el recuento microbiológico total o las endotoxinas en el principio activo, o para otros procesos en los que dicha contaminación pueda ser preocupante (por ejemplo, principios activos no estériles utilizados para fabricar productos estériles).
7. Los procedimientos de limpieza se supervisarán a intervalos adecuados tras la validación, a fin de garantizar que dichos procedimientos sean eficaces cuando se apliquen durante la producción rutinaria. La limpieza del equipo podrá controlarse mediante ensayos analíticos y exámenes visuales, cuando sea posible. La inspección visual puede permitir detectar la contaminación bruta concentrada en zonas pequeñas que, de otro modo, podrían no detectarse mediante muestreo o análisis.

Artículo 58

Validación de los métodos analíticos

1. Los métodos analíticos se validarán a menos que el método empleado esté incluido en la farmacopea pertinente o en otra referencia estándar reconocida. La idoneidad de todos los métodos de ensayo utilizados se verificará en condiciones reales de uso y dicha verificación se documentará.
2. La validación de los métodos analíticos se llevará a cabo de conformidad con los requisitos establecidos en el documento *Guideline on validation of analytical procedures: methodology* ⁽⁶⁾. El grado de validación analítica reflejará la finalidad del análisis y la fase del proceso de producción del principio activo.
3. Se llevarán registros completos de cualquier modificación de un método analítico validado. Dichos registros incluirán el motivo de la modificación y los datos adecuados para verificar que la modificación produce resultados tan exactos y fiables como el método establecido.

CAPÍTULO XIII

CONTROL DE LOS CAMBIOS

Artículo 59

Requisitos generales para el control de los cambios

1. Se establecerá un sistema formal de control de los cambios para evaluar todos los cambios que puedan afectar a la producción y al control del producto intermedio o el principio activo.

⁽⁶⁾ *European Medicines Agency Guideline on validation of analytical procedures: methodology* (EMA/CVMP/VICH/591/98).

2. Los procedimientos escritos detallarán la descripción, la documentación, y la revisión y aprobación adecuadas de los cambios en las materias primas, las especificaciones, los métodos analíticos, las instalaciones, los sistemas de apoyo, los equipos (incluidos el *hardware* y el *software*), las fases de procesamiento, el etiquetado y los materiales de envasado.
3. Toda propuesta de modificación relevante de las buenas prácticas de fabricación será elaborada, revisada y aprobada por la unidad organizativa correspondiente, y revisada y aprobada por la unidad de calidad.
4. Se evaluará el posible impacto de los cambios propuestos en la calidad de los principios activos o los productos intermedios de estos. Un procedimiento de clasificación puede contribuir a determinar el grado de los ensayos, la validación y la documentación necesarios para justificar los cambios en un proceso validado. Los cambios se clasificarán (por ejemplo, como menores o importantes) en función de la naturaleza y el alcance de los cambios y de los efectos que puedan tener en el proceso.
5. Se llevará a cabo una evaluación científica para determinar qué ensayos y estudios de validación adicionales son adecuados para justificar un cambio en un proceso validado.
6. Todos los documentos afectados por los cambios se revisarán y actualizarán cuando se apliquen los cambios aprobados.
7. Tras la aplicación del cambio, se llevará a cabo una evaluación de los primeros lotes producidos o sometidos a ensayo con arreglo al cambio.
8. Se evaluará la posibilidad de que los cambios críticos afecten a las fechas de repetición de ensayo o de caducidad establecidas. En caso necesario, las muestras de los principios activos o de sus productos intermedios producidos con el proceso modificado se colocarán en un programa de estabilidad acelerado y se añadirán al programa de estabilidad permanente.
9. Se informará a los fabricantes del medicamento veterinario de los cambios en los procedimientos establecidos de producción y control de procesos que puedan afectar a la calidad del principio activo utilizado en el medicamento veterinario.

CAPÍTULO XIV

RECHAZO Y REUTILIZACIÓN DE MATERIALES

Artículo 60

Rechazo

Los principios activos y sus productos intermedios que no cumplan las especificaciones establecidas se identificarán como tales y se pondrán en cuarentena. Se registrará la eliminación final de los materiales rechazados.

Artículo 61

Reprocesamiento

1. Un producto intermedio o un principio activo, incluidos los que no se ajusten a las normas o especificaciones, podrá reintroducirse en el proceso de fabricación y reprocesarse repitiendo una fase de cristalización u otras fases adecuadas de manipulación química o física (como la destilación, la filtración, la cromatografía o la molienda) que formen parte del proceso de fabricación establecido. Cuando dicho reprocesamiento se utilice para la mayoría de los lotes, se incluirá como parte del proceso de fabricación estándar.
2. Reintroducir material no reaccionado en un proceso y repetir una reacción química se considera reprocesamiento, a menos que forme parte del proceso establecido. Dicho reprocesamiento irá precedido de una evaluación cuidadosa para garantizar que la calidad del principio activo o de sus productos intermedios no se vea afectada negativamente debido a la posible formación de productos secundarios y materiales sobre-reaccionados.

*Artículo 62***Reelaboración**

1. Los lotes que no se ajusten a las normas o especificaciones establecidas no se volverán a elaborar a menos que se haya llevado a cabo una investigación sobre el motivo de la falta de conformidad.
2. Los lotes que hayan sido reelaborados serán objeto de una evaluación adecuada, ensayos, pruebas de estabilidad, si están justificadas, y documentación que demuestre que el producto reelaborado es de calidad equivalente a la producida en el proceso original.
3. La validación concurrente puede utilizarse como enfoque de validación para los procedimientos de reelaboración. En caso de que solo se reelabore un lote, podrá redactarse un informe y el lote podrá liberarse una vez que se demuestre que es aceptable.
4. Los procedimientos permitirán comparar el perfil de impurezas de cada lote reelaborado con los lotes fabricados mediante el proceso establecido. Cuando los métodos analíticos habituales no sean adecuados para caracterizar el lote reelaborado, se utilizarán métodos adicionales.

*Artículo 63***Recuperación de materiales y disolventes**

1. Pueden recuperarse reactivos, productos intermedios o el principio activo (por ejemplo, a partir de aguas madre o filtrados), siempre que existan procedimientos aprobados para la recuperación y que los materiales recuperados cumplan las especificaciones requeridas.
2. Los disolventes podrán recuperarse y reutilizarse en los mismos procesos o en procesos diferentes, siempre que los procedimientos de recuperación se controlen y supervisen para garantizar que los disolventes cumplan las normas establecidas antes de reutilizarlos o mezclarlos con otros materiales aprobados.
3. Podrán combinarse disolventes y reactivos frescos y recuperados siempre que los ensayos adecuados hayan demostrado su idoneidad para el uso previsto.
4. Deberá documentarse adecuadamente el uso de disolventes recuperados, aguas madre y otros materiales recuperados.

*Artículo 64***Devoluciones**

1. Los productos intermedios o los principios activos devueltos deberán etiquetarse claramente como tales y ponerse en cuarentena.
2. Si las condiciones en las que los productos intermedios o los principios activos devueltos han sido almacenados o enviados antes o durante la devolución, o el estado de sus recipientes pone en duda su calidad, los productos intermedios o los principios activos devueltos se reprocesarán, reelaborarán o destruirán, según proceda.
3. Se mantendrán registros de los productos intermedios o los principios activos devueltos de conformidad con lo dispuesto en el artículo 21, apartado 4, del Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1280 de la Comisión ⁽⁷⁾.

⁽⁷⁾ Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1280 de la Comisión, de 2 de agosto de 2021, por lo que respecta a las medidas sobre buenas prácticas de distribución de los principios activos utilizados como materiales de partida en medicamentos veterinarios de conformidad con el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 279 de 3.8.2021, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

CAPÍTULO XV

RECLAMACIONES Y RECUPERACIONES

Artículo 65

Procedimientos de reclamación y recuperación para los fabricantes

1. Se establecerá un sistema para garantizar que todas las reclamaciones relacionadas con la calidad, recibidas oralmente o por escrito, se registren e investiguen exhaustivamente y que se apliquen las medidas adecuadas, incluida la recuperación de principios activos cuando proceda. Se desarrollarán procedimientos operativos que describan las medidas que deben adoptarse tras la recepción de una reclamación relacionada con la calidad.
2. Los registros de la reclamación incluirán lo siguiente:
 - a) nombre o razón social y dirección permanente o domicilio social de la persona que presenta la reclamación;
 - b) nombre, cargo, en su caso, y datos de contacto de la persona que presenta la reclamación;
 - c) la naturaleza de la reclamación, incluidos el nombre y el número de lote del principio activo;
 - d) la fecha de recepción de la reclamación;
 - e) las medidas adoptadas inicialmente, incluidas las fechas y la identidad de la persona que las adoptó;
 - f) el seguimiento efectuado;
 - g) la respuesta dada a la persona que presentó la reclamación, incluida la fecha de dicha respuesta;
 - h) la decisión final sobre el lote de producto intermedio o el principio activo en cuestión.
3. Cuando se descubra o sospeche la existencia de un defecto de calidad en un lote, se estudiará si es necesario comprobar otros lotes o, en su caso, otros productos para determinar si también se ven afectados. Se investigarán los lotes que puedan contener partes del lote defectuoso o componentes defectuosos.
4. La prioridad durante una investigación será garantizar que se adoptan las medidas adecuadas de minimización del riesgo. Todas las decisiones y medidas adoptadas reflejarán el nivel de riesgo y estarán documentadas. Se supervisará la eficacia de las medidas correctoras y preventivas aplicadas.
5. Se establecerán procedimientos para la recuperación de los principios activos, que incluirán cómo debe iniciarse la recuperación, quién debe ser informado en caso de recuperación (incluidas las autoridades competentes) y cómo debe tratarse el material recuperado.

CAPÍTULO XVI

ACTIVIDADES EXTERNALIZADAS

Artículo 66

Requisitos aplicables a las actividades externalizadas

1. La externalización de las operaciones relacionadas con la fabricación o el control de principios activos se realizará mediante un contrato escrito que establezca una delimitación clara de las responsabilidades de cada parte.
2. El contrato incluirá los siguientes aspectos adicionales:
 - a) el agente contratado deberá cumplir las buenas prácticas de fabricación de principios activos;
 - b) el agente contratado permitirá auditorías por parte del agente contratante en relación con las actividades externalizadas;

- c) todos los registros relacionados con las actividades externalizadas se conservarán en el lugar donde se realice la actividad y serán fácilmente accesibles;
 - d) el agente contratado no subcontratará ninguna parte de los trabajos que le hayan sido confiados mediante el contrato sin la autorización escrita del agente contratante;
 - e) el agente contratado no introducirá cambios en el proceso, el equipo, los métodos de ensayo, las especificaciones u otros requisitos contractuales sin la autorización escrita del agente contratante.
3. Todas las operaciones de fabricación o control externalizadas deberán cumplir las buenas prácticas de fabricación de los principios activos utilizados como materiales de partida en medicamentos veterinarios. Se prestará especial atención a evitar la contaminación cruzada y a garantizar la trazabilidad.
4. Los agentes contratados serán auditados por el agente contratante para garantizar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación de principios activos utilizados como materiales de partida en medicamentos veterinarios en lo que respecta a las operaciones específicas que tengan lugar en los centros contractuales.

CAPÍTULO XVII

ENTIDADES QUE PARTICIPAN EN EL REENVASADO Y EL REETIQUETADO

Artículo 67

Trazabilidad de los principios activos y los productos intermedios

Las entidades que participan en el reenvasado o el reetiquetado de principios activos y sus productos intermedios garantizarán la trazabilidad completa de los principios activos y los productos intermedios manteniendo registros de conformidad con el artículo 13, apartado 3, del Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1280 de la Comisión, sobre buenas prácticas de distribución de los principios activos utilizados como materiales de partida en medicamentos veterinarios.

Artículo 68

Gestión de la calidad

1. El reenvasado, el reetiquetado y el mantenimiento de los principios activos y sus productos intermedios se llevarán a cabo con los oportunos controles de buena fabricación, a fin de evitar las confusiones y la pérdida de identidad o pureza del principio activo o el producto intermedio.
2. El reenvasado se llevará a cabo en condiciones ambientales adecuadas para evitar la contaminación y la contaminación cruzada.

Artículo 69

Estudios de estabilidad

Cuando el principio activo o el producto intermedio se reenvasen en un tipo de recipiente diferente del utilizado originalmente por el fabricante del principio activo o del producto intermedio, se realizarán estudios de estabilidad para justificar las fechas de caducidad o de repetición de ensayo asignadas.

Artículo 70

Transmisión de información

Las entidades que participan en el reenvasado o el reetiquetado deberán:

- a) transmitir la información pertinente a sus clientes y a las autoridades competentes de conformidad con lo dispuesto en el artículo 19 del Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1280 de la Comisión, sobre buenas prácticas de distribución de los principios activos utilizados como materiales de partida en medicamentos veterinarios;
- b) garantizar el cumplimiento del artículo 47 en lo que respecta a los certificados de análisis.

CAPÍTULO XVIII

REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA LOS PRINCIPIOS ACTIVOS FABRICADOS MEDIANTE CULTIVO CELULAR O FERMENTACIÓN*Artículo 71***Generalidades**

1. El presente capítulo se aplica a los principios activos o sus productos intermedios fabricados mediante cultivo celular o fermentación con organismos naturales o recombinantes.
2. El presente capítulo se aplica a partir del momento en el que se recupera un vial del banco de células para su uso en la fabricación de un principio activo o sus productos intermedios.
3. En el caso de los principios activos o los productos intermedios fabricados mediante cultivo celular o fermentación, puede ser necesario controlar la carga biológica, la contaminación vírica y las endotoxinas durante la fabricación, así como supervisar el proceso en las fases adecuadas, en función de la fuente, el método de preparación y el uso previsto del principio activo o de sus productos intermedios.
4. Se utilizarán equipos adecuados y controles medioambientales para minimizar el riesgo de contaminación. Los criterios de aceptación de la calidad medioambiental y la frecuencia de los controles dependerán de la fase de producción y de las condiciones de producción (sistemas abiertos, cerrados o contenidos).
5. Los controles del proceso tendrán en cuenta:
 - a) el mantenimiento del banco de células de trabajo, cuando proceda;
 - b) la inoculación y expansión adecuadas del cultivo;
 - c) el control de los parámetros de funcionamiento críticos durante la fermentación o el cultivo celular;
 - d) el seguimiento del proceso de crecimiento celular, la viabilidad (para la mayoría de los procesos de cultivo celular) y la productividad, cuando proceda;
 - e) los procedimientos de recolección y purificación que eliminen las células, los restos celulares y los componentes del medio, protegiendo al mismo tiempo los principios activos o sus productos intermedios de la contaminación (especialmente de carácter microbiológico) y de la pérdida de calidad;
 - f) el seguimiento de los niveles de carga biológica y, en su caso, de endotoxinas en las fases adecuadas de producción;
 - g) los problemas de seguridad víricos descritos en la directriz Q5A⁽⁸⁾ de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de los medicamentos de uso humano (ICH), cuando proceda.
6. Cuando proceda, se demostrará la eliminación de componentes del medio, proteínas celulares del huésped, otras impurezas relacionadas con el proceso, impurezas relacionadas con el producto o contaminantes.

*Artículo 72***Mantenimiento de los bancos de células y conservación de los registros**

1. El acceso a los bancos de células estará limitado al personal autorizado.
2. Los bancos de células se mantendrán en condiciones de almacenamiento diseñadas para mantener la viabilidad celular y evitar la contaminación. Se tendrá en cuenta la directriz internacional Q5A de la ICH.
3. Se llevarán registros del uso de los viales de los bancos de células y de las condiciones de almacenamiento.
4. Cuando proceda, los bancos de células serán objeto de un seguimiento periódico para determinar la idoneidad para el uso.

⁽⁸⁾ ICH Q5A Guideline on viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin.

*Artículo 73***Cultivo celular o fermentación**

1. Cuando sea necesaria la adición aséptica de sustratos celulares, medios, tampones y gases, se utilizarán sistemas cerrados o contenidos, siempre que sea posible. Si la inoculación del recipiente inicial o las transferencias o adiciones posteriores (medios, tampones) se realizan en recipientes abiertos, se establecerán controles y procedimientos para minimizar el riesgo de contaminación.
2. Cuando la calidad del principio activo pueda verse afectada por la contaminación microbiana, las manipulaciones mediante recipientes abiertos se realizarán en una campana de bioseguridad o en un entorno controlado de forma similar.
3. El personal llevará la ropa adecuada y se tomarán precauciones especiales para manipular los cultivos.
4. Se controlarán los parámetros críticos de funcionamiento (por ejemplo, temperatura, pH, velocidad de agitación, adición de gases, presión) para garantizar el cumplimiento del proceso establecido. También se supervisará el crecimiento celular, la viabilidad (para la mayoría de los procesos de cultivo celular) y, cuando proceda, la productividad. Los parámetros críticos variarán de un proceso a otro y, en el caso de la fermentación clásica, algunos parámetros (por ejemplo, la viabilidad celular) pueden no ser objeto de seguimiento.
5. El equipo de cultivo celular se limpiará y esterilizará tras su uso. Según proceda, el equipo de fermentación se limpiará y se desinfectará o esterilizará.
6. Los medios de cultivo se esterilizarán antes de su uso, cuando proceda, para proteger la calidad del principio activo.
7. Se establecerán procedimientos adecuados para detectar la contaminación y determinar las medidas que deben adoptarse. Dichos procedimientos incluirán instrucciones sobre cómo determinar el impacto de la contaminación en el producto y cómo descontaminar el equipo y devolverlo a una condición que permita su uso en lotes posteriores. Los organismos extraños observados durante los procesos de fermentación se analizarán para saber si son adecuados y, en caso necesario, se evaluará el efecto de su presencia en la calidad del producto. Los resultados de dichas evaluaciones se tendrán en cuenta en la disposición del material producido.
8. Se mantendrán registros de los casos de contaminación.
9. El uso de equipos compartidos (multiproducto) se basará en una evaluación de riesgos y podrá justificar ensayos adicionales tras la limpieza entre campañas de productos, según proceda, para evitar el riesgo de contaminación cruzada.

*Artículo 74***Recolección, aislamiento y purificación**

1. Las fases de recolección, bien para eliminar las células o los componentes celulares, bien para recoger los componentes celulares tras la ruptura de las células, se llevarán a cabo en equipos y zonas diseñados para minimizar el riesgo de contaminación.
2. Los procedimientos de recolección y purificación para eliminar o inactivar el organismo productor, los restos celulares y los componentes del medio (minimizando al mismo tiempo la degradación, la contaminación y la pérdida de calidad) serán adecuados para garantizar que el producto intermedio o el principio activo se recupere con una calidad uniforme.
3. Todos los equipos se limpiarán adecuadamente y, en su caso, se desinfectarán después de su utilización. Podrán utilizarse múltiples lotes sucesivos sin limpieza si no se pone en peligro la calidad del producto intermedio o del principio activo.
4. Si se utilizan sistemas abiertos, la purificación se llevará a cabo en condiciones medioambientales adecuadas para garantizar la calidad del producto.
5. Pueden ser adecuados controles adicionales, como el uso de resinas cromatográficas específicas o ensayos adicionales, si se van a utilizar equipos para múltiples productos. La introducción de estos métodos está sujeta a una evaluación de riesgos.

*Artículo 75***Fases de eliminación e inactivación víricas**

1. Las fases de eliminación e inactivación víricas se llevarán a cabo dentro de sus parámetros validados.
2. Se tomarán las precauciones adecuadas para evitar la posible contaminación vírica de las fases prevírica a postvírica o en las fases de inactivación. El tratamiento abierto se llevará a cabo en zonas que estén separadas de otras actividades de procesamiento y tengan una unidad de tratamiento de aire independiente.
3. Normalmente no se utilizará el mismo equipo para diferentes fases de purificación. En los casos en que se utilice el mismo equipo, el equipo se limpiará y desinfectará adecuadamente antes de su reutilización.
4. Se tomarán las precauciones adecuadas para evitar la posible transferencia de virus (por ejemplo, a través del equipo o del entorno) de fases anteriores.

CAPÍTULO XIX

REQUISITOS ESPECÍFICOS PARA LOS PRINCIPIOS ACTIVOS GASEOSOS*Artículo 76***Principios activos gaseosos**

1. Se supervisará continuamente la calidad de la producción de principios activos gaseosos mediante un proceso continuo (por ejemplo, separación del aire). Los resultados de esta supervisión se conservarán de manera que permitan la evaluación de las tendencias.
2. Las transferencias y entregas de gas criogénico y licuado y el llenado y etiquetado de bombonas y recipientes criogénicos móviles cumplirán los requisitos establecidos en las secciones V.6.1 y V.6.2 del anexo III del Reglamento de Ejecución (UE) 2025/2091 sobre buenas prácticas de fabricación de medicamentos veterinarios.

CAPÍTULO XX

DISPOSICIONES FINALES*Artículo 77***Entrada en vigor y aplicación**

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

Será aplicable a partir del 16 de julio de 2026.

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

Hecho en Bruselas, el 17 de octubre de 2025.

Por la Comisión

La Presidenta

Ursula VON DER LEYEN

ANEXO

Punto de partida para la fabricación de principios activos

El punto en el que se introduce normalmente el material de partida del principio activo en el proceso de fabricación se indica en el cuadro que figura a continuación.

Tipo de fabricación	Fases de la fabricación de principios activos				
Fabricación química	Producción del material de partida del principio activo	Introducción del material de partida del principio activo en el proceso	Producción de productos intermedios	Aislamiento y purificación	Procesamiento físico y envasado
Principios activos procedentes de fuentes animales	Recogida de órganos, fluidos o tejidos	Corte, mezcla o procesamiento inicial	Introducción del material de partida del principio activo en el proceso	Aislamiento y purificación	Procesamiento físico y envasado
Principios activos extraídos de vegetales	Recogida de vegetales	Cortes y extracciones iniciales	Introducción del material de partida del principio activo en el proceso	Aislamiento y purificación	Procesamiento físico y envasado
Extractos vegetales utilizados como principio activo	Recogida de vegetales	Cortes y extracciones iniciales		Extracción adicional	Procesamiento físico y envasado
Principios activos formados por vegetales triturados o en polvo	Recogida de vegetales o cultivo y cosecha	Corte o trituración			Procesamiento físico y envasado
Bioteología: fermentación / cultivo celular	Establecimiento de un banco de células primario y un banco de células de trabajo	Mantenimiento del banco de células de trabajo	Cultivo celular o fermentación	Aislamiento y purificación	Procesamiento físico y envasado
Fermentación «clásica» para producir un principio activo	Establecimiento de un banco de células	Mantenimiento del banco de células	Introducción de las células en la fermentación	Aislamiento y purificación	Procesamiento físico y envasado

Las fases de fabricación de los principios activos para las que se aplica el presente Reglamento aparecen en gris.