



Cómo afecta el nuevo Anexo 1 al diseño de equipos e instalaciones farmacéuticas

El pasado agosto de 2022 la EMA publicó la nueva versión del Anexo 1 de las EU GMP sobre fabricación de medicamentos estériles.



CARLES CABALLÉ LLUFRIU
GMP DESIGN LEAD
EN KLINEA

Esta versión será de obligado cumplimiento a partir de agosto de 2023 (excepto para la cláusula 8.123, que se implantará un año más tarde). Lo cual obliga a los laboratorios a actualizarse rápidamente para seguir en cumplimiento después del verano.

La nueva versión del Anexo 1, en comparación con su versión anterior de 2008, es mucho más extensa, ya que tiene casi el cuádruple de páginas. Esta mayor extensión es, en buena parte, ocupada para desarrollar dos de los principales focos de esta versión:

- Estrategia de Control de la Contaminación (CCS – *Contamination Control Strategy*)
- Gestión del Riesgo para la Calidad (QRM – *Quality Risk Management*)

El CCS y el QRM han sido los cambios que más atención han recibido del documento, ya que suponen un salto importante para la gestión de riesgos que impactan la calidad del producto. Pero en este artículo nos queremos centrar en algunos aspectos menos explorados de la nueva normativa: las implicaciones que tendrá sobre el diseño de los equipos e instalaciones farmacéuticas. Tanto nuevas, como existentes.

La clave: identificar los riesgos

La nueva norma, a diferencia de su versión anterior, ahonda en detalle en las diferentes tecnologías de fabricación y monitorización de productos estériles. Como ya hemos dicho anteriormente, también pone el foco en la gestión del riesgo y el control de la contaminación.

“No debe cundir el pánico entre los fabricantes porque sus plantas existentes puedan no cumplir la nueva normativa, ni desechar

los proyectos planeados bajo el paraguas de la normativa anterior.”

La clave consiste en:

1. realizar una correcta identificación de las partes del proceso que son críticas, es decir que implican un mayor riesgo para la calidad del producto en base al conocimiento científico y al conocimiento del propio proceso, e
2. incidir en esas partes con medidas que reduzcan ese riesgo. Esas medidas pueden ser modificaciones en el diseño, medidas de control adicionales, y/o cambios en los procedimientos de fabricación.

La correcta identificación de los riesgos es fundamental tanto para un rediseño de instalaciones y equipos existentes, como para un diseño de nuevas instalaciones que ya de entrada esté pensado para que el riesgo para el producto sea mínimo. La norma pretende que estas decisiones sean tomadas

¡Humedad bajo control!



Deshumidificadores por adsorción estacionarios



Deshumidificadores por adsorción móviles

Clima óptimo para la industria farmacéutica

Confíe en la serie TTR de equipos de alto rendimiento para la deshumidificación



Propiedades:

- Alto rendimiento en deshumidificación, incluso con puntos de rocío bajos
- Inversión de la dirección del aire configurable en los equipos
- Diseño higiénico en acero inoxidable con rotor por absorción bacteriostático
- Equipos optimizados individualmente para cada uso y rango de temperatura/humedad

Aplicaciones:

- Prevención de problemas de higiene y de condensación durante la producción y el almacenamiento
- Control total de procesos durante la dosificación, el llenado y el empaquetado
- Mejora de las propiedades de vertido de materiales a granel
- Limpieza acelerada de equipos y silos

>>> trotec.es/series-ttr



de manera racional basadas en el riesgo y la ciencia.

La tecnología como herramienta para prevenir la contaminación

En el nuevo Anexo 1 se detallan diversas tecnologías que pueden ayudar a reducir el riesgo de contaminación del producto, y que deben considerarse durante el diseño/rediseño de instalaciones y equipos. A continuación, se detallan las consideraciones más relevantes de estas tecnologías:

- Barreras de acceso restringido y aisladores: la nueva normativa incide en la importancia de minimizar las intervenciones directas de los operarios (sin guantes ni barreras) sobre el proceso crítico. Por ello, se recomienda el uso de barreras de acceso restringido (RABS) o aisladores con flujo de aire unidireccional. Estas tecnologías son ya casi indispensables en las plantas de fabricación aséptica.
- La normativa también advierte que las intervenciones que afecten la segregación del proceso crítico o al flujo de aire deben validarse y registrarse cuando sucedan, por lo que es un aspecto que los fabricantes de estos equipos deben considerar en sus sistemas de registro de alarmas y acciones manuales.
- Sistema de ventilación: la ventilación de las salas es una herramienta funda-

mental para prevenir la contaminación del producto. Tres puntos del nuevo anexo introducen cambios importantes respecto a la versión anterior:

- Se recalca la importancia de que los flujos de aire no pasen por zonas “sucias” o por equipos o personal que luego pueda transferir la contaminación a zonas críticas. Puede resultar beneficioso considerar este punto desde la fase de diseño, mediante estudios de simulaciones de los flujos de aire, y así evitar contratiempos en las pruebas de visualización en cualificación.
- La diferencia de presión entre salas sigue siendo una herramienta básica para el control de la contaminación. Adicionalmente, se indica que deben definirse las presiones que son críticas para el proceso y debe justificarse el tiempo de retraso de las alarmas (entre el momento en que la diferencia de presión es inferior a la requerida y el momento en que salta la alarma).
- Se incide en la bio-descontaminación de equipos y salas. Esta bio-descontaminación se realiza normalmente con peróxido de hidrógeno, y permite tener un proceso de descontaminación automa-

tizado, validable y repetible. Los patrones de movimiento de aire influyen enormemente en la distribución de los agentes descontaminantes, así como el uso de puertas y *mouse holes* que eviten la difusión de estos agentes hacia zonas indeseadas. La selección de los materiales de salas y equipos debe considerar el uso de bio-descontaminantes, para escoger materiales adecuados y resistentes.

- Sistemas de un solo uso (*single use*): se regulan los requerimientos de los sistemas de un solo uso como herramienta para evitar la contaminación. Estos sistemas, previamente limpios y esterilizados, evitan los riesgos asociados con la contaminación cruzada, las limpiezas o las esterilizaciones erróneas de los equipos reutilizables. Sin embargo, estos sistemas implican un grado adicional de control sobre estos elementos, así como un mayor número de acciones manuales por parte de los operarios. Adicionalmente, debe considerarse la compatibilidad de los polímeros que conforman estos materiales con los productos fabricados y debe asegurarse su integridad durante todo el proceso.
- Sistemas cerrados: los sistemas cerrados son una buena aproximación para

disminuir el riesgo de contaminación ambiental. Estos sistemas evitan el contacto con el entorno, reduciendo el uso de salas de clasificación muy restrictiva (con alto coste operacional). Estos sistemas deben poder limpiar y esterilizar todos los componentes en contacto con el producto crítico, de manera controlable y repetible, y deben poder demostrar que se mantienen íntegros mediante una prueba de presión.

- Filtración: la filtración es, para muchos productos, la única manera de conseguir un producto aséptico sin perjudicar la calidad de este. En el nuevo anexo, se define que debe verificarse la integridad de los filtros esterilizantes antes y después de su uso, mediante pruebas de integridad *in place*. Del mismo modo, la integridad de los filtros de gases en contacto con el producto y de los filtros de venteo también debe verificarse.
- Monitorización: el nuevo Anexo 1 define gran cantidad de datos que deben in-

La nueva versión del Anexo 1 pretende racionalizar la toma de decisiones para proteger la calidad del producto. Y aunque hay cambios notables, no debe cundir el pánico en las plantas donde se producen medicamentos estériles

cluirse como parte del registro del lote: monitorización ambiental, pruebas de integridad de filtros, datos de esterilización, pruebas de integridad de sistemas

cerrados, datos de procesos (filtración, llenado, sellado, etc.), intervenciones y paradas en la zona aséptica, alarmas durante los diferentes procesos, etc.

Adicionalmente, la monitorización debe detectar tendencias negativas (aunque no se superen los límites de alerta definidos). Reunir y analizar todos estos datos puede requerir un gran esfuerzo de tiempo de los operarios, por lo que la centralización de datos puede ahorrar gran cantidad de tiempo a los operarios, aunque requiera un mayor esfuerzo inicial de validación.

Como se puede extraer de los ejemplos anteriores, la nueva versión del Anexo 1 pretende racionalizar la toma de decisiones para proteger la calidad del producto. Y aunque hay cambios notables, no debe cundir el pánico en las plantas donde se producen medicamentos estériles.

Desde Klinea, nos hemos asegurado de estar informados de todos los cambios para poder seguir ofreciendo los mejores servicios a nuestros clientes ●

PROSPECTOS FARMACÉUTICOS, COSMÉTICOS, MARKETING y todo tipo de impresos



Calidad CERTIFICADA



CONFIE EN NOSOTROS

