



Aire y agua estéril: ¿qué necesitamos para cumplir con el Anexo 1?

La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. Por ese motivo, el aire y agua estéril cobran protagonismo durante todo este proceso.



JORDI FERREIRO
ADVISORY ENGINEER
- CLEAN UTILITIES &
CLEANROOM DEVICES
AIRPLAN, S.A.

En agosto de 2022 se publicó la versión definitiva del nuevo Anexo 1 de GMP's (Good Manufacturing Practices) para producción de medicamentos estériles. Este documento es una actualización del entorno regulador de calidad farmacéutica que debe ser aplicada en la fabricación farmacéutica de productos estériles.

El Anexo 1 detalla distintas medidas para reducir el riesgo de contaminación de un producto estéril farmacéutico y que **debe consi-**

derarse durante el diseño o rediseño de las instalaciones y los equipos. Además, también hace referencia a la esterilización y procesos asépticos para la correcta producción o fabricación de productos como dispositivos médicos estériles, fabricación de materiales estériles de envasado primario, entre otros elementos que tienen que ver con el proceso de producción.

¿Dónde interviene el aire estéril en el nuevo Anexo 1?

El uso del aire estéril durante el proceso de producción es un elemento muy relevante a tener en cuenta, ya que muchas compañías han tenido que rediseñar sus plantas y/o

implementar más equipos de proceso para cumplir con la normativa.

“Tener en cuenta todas estas nuevas regulaciones en la fase del diseño es el primer paso para ofrecer soluciones que cumplan con el Anexo 1 en las instalaciones de los clientes.”

Lo esencial es conseguir que un proceso se mantenga aséptico o estéril. Para ello, debemos conseguir un ambiente adecuado, que conseguiremos con un flujo laminar unidireccional de aire filtrado y clasificado como *First Air*. Este concepto se define como un aire ultrafiltrado que no ha sido interrumpido por otros elementos (como el operario o cualquier superficie) con el potencial de añadir contaminación antes de que alcance la **zona crítica**.



Regulatory Compliance

En todo el ciclo de vida del producto

Desde el dossier de registro y la fabricación,
hasta la liberación y comercialización



¿Hablamos?

www.qualipharmagroup.com 

Madrid | Barcelona | León | Bilbao | Buenos Aires | Irlanda 

info@qualipharmagroup.com 

A grandes rasgos, hay tres puntos clave:

Se debe **evitar el contacto directo o intervenciones directas de los operarios con el producto**, especialmente en las áreas de grado A o zonas críticas. Serán necesarias barreras (como RABS o aisladores) para que la zona estéril quede físicamente separada del resto de la sala y del operario, de forma que este solo pueda interactuar con los elementos de esta zona de **forma indirecta** a través de los guantes en caso de ser necesario.

La filtración y renovación constante del aire durante todo el proceso es fundamental para prevenir la contaminación del producto. Esto se traduce en la necesidad de implementar flujos laminares bajo todo el proceso aséptico o estéril.

El Anexo 1 se centra en la **importancia de la monitorización**: ambiental, pruebas de integridad de filtros, datos de esterilización, pruebas de integridad de sistemas cerrados, datos de procesos, intervenciones y paradas en la zona aséptica, alarmas durante los diferentes procesos, etc.

Se remarca también de forma importante la entrada y salida de material hacia zonas clasificadas. Debe llevarse a cabo un proceso lo más lineal posible y con el menor nivel de contaminación para cada uno de los cambios de salas.

Durante el proceso, hay que tener en cuenta la descontaminación de equipos y salas. El Anexo 1 recalca la importancia de que los flujos de aire no pasen por zonas “sucias” o por equipos o personal que luego puedan transferir la contaminación a zonas críticas. Los patrones de movimiento de aire influyen enormemente en la distribución de los agentes descontaminantes, así como el uso de puertas que eviten la difusión de estos agentes hacia zonas no deseadas. Considero este punto desde la fase del diseño tanto a nivel de layout (clasificación y cascada de presiones entre salas) como en el diseño de los diferentes equipos de barrera: RABS, soluciones de desplazamiento con flujo laminar para estériles o aisladores.

Casos donde intervenir:

1. Transferencia de viales esterilizados en un horno hasta la dosificadora

Anteriormente, era el operario el que cogía la bandeja del horno y la llevaba hasta la dosificadora en una sala con flujo laminar. Se consideraba aceptado. Con el nuevo Anexo

Lo esencial es conseguir que un proceso se mantenga aséptico o estéril. Para ello, debemos conseguir un ambiente adecuado, que conseguiremos con un flujo laminar unidireccional de aire filtrado y clasificado como *First Air*

1, este proceso se debe hacer de forma indirecta sin que el operario interactúe directamente con la bandeja y además debe estar bajo flujo laminar y con una barrera física entre el operario y los envases estériles.

2. Conexiones estériles

Todos los casos en los que se tiene que llevar a cabo una conexión entre dos puntos estériles, las conexiones entre ambos deben realizarse bajo flujo laminar en una sala de grado B. Si se dispone de puertos de conexión estériles no se requeriría flujo laminar. Los puertos de conexión estéril deben llevarse a cabo bajo un flujo laminar en una sala de grado B, en este caso no hace falta barrera física.

3. Apertura de materiales estériles que se introducen dentro de los RABS.

Stoppers y cápsulas, tubos de silicona, viales “ready to use”, etc. Con el nuevo Anexo 1, todo aquel material estéril necesario para llevar a cabo el proceso de producción debe llegar protegido por, mínimo, una bolsa en una zona de grado A, y esta debe ser retirada

Es necesario calificar y validar los sistemas de agua pura para mantener los niveles apropiados de control físico, químico y microbiológico, considerando la variación estacional

bajo flujo laminar para evitar la contaminación de los elementos estériles.

WFI & maquinaria en el nuevo Anexo 1

Los sistemas de tratamiento y distribución de agua pura, al igual que los sistemas de aire, también deben ser diseñados, instalados y monitorizados para prevenir la contaminación microbiológica y asegurar una fuente de agua pura de calidad adecuada.

Es necesario **calificar y validar los sistemas de agua pura** para mantener los niveles apropiados de control físico, químico y microbiológico, considerando la variación estacional. Con una correcta monitorización química y microbiológica regular de los sistemas de agua pura, para garantizar que cumplan con las expectativas con planes de muestreo basados en datos de calificación, se puede conseguir la validación de los procesos. Las alertas deben ser documentadas, revisadas e investigadas para determinar causas raíz y posibles impactos en la calidad de los productos y procesos de fabricación.

También se recomienda, y se considera una exigencia, el uso de sistemas de monitoreo continuo, como TOC y conductividad, para obtener una mejor indicación del rendimiento del sistema, con la ubicación de sensores basada en el riesgo.

Otros puntos a tener en cuenta para evitar la contaminación pueden ser:

- **Turbulencia del flujo de agua:** El flujo de agua debe ser turbulento para minimizar el riesgo de adherencia microbiológica y formación de biofilm, con tasas de flujo establecidas durante la calificación y monitoreadas rutinariamente, aplicando también nuevas recomendaciones de control de velocidad y número de Reynolds para evitar la formación de biofilm.
- **Mantenimiento de la integridad de los filtros y prevención de biofilm:** Se deben tomar medidas para garantizar que los filtros de ventilación no sean una fuente de contaminación y para minimizar la formación de biofilm mediante esterilización, desinfección o regeneración programada.
- **Producción de agua para inyectables (WFI):** El WFI debe cumplir con especificaciones definidas durante la calificación, producido mediante destilación u otro proceso equivalente, y almacenado de manera que minimice el riesgo de crecimiento microbiano ●

**GRIFOLS
ENGINEERING**
WE
KNOW
HOW

**BIOPHARMACEUTICAL
DESIGN AND ENGINEERING,
EQUIPMENT AND MACHINERY
DEVELOPMENT AND
CONSTRUCTION, TECHNICAL
AND PHARMACEUTICAL
CONSULTANCY**



GRIFOLS

Grifols Engineering, S.A.
C/Palou 6, 08150 Parets del Vallès - Barcelona - SPAIN - Tel. [34] 93 571 00 42

Grifols Engineering USA
2410 Lillyvale Avenue, Los Angeles - California 90032 - USA
8368-US Hwy 70 West, Clayton- North Carolina 27520 - USA - Tel.+1(919)359-7842
info.ge@grifols.com - www.grifolsengineering.com