

# Garantía de calidad y producción: repercusiones del nuevo Anexo 1 de las BPF

En un marco reglamentario que da preeminencia a los sistemas cerrados, Pharmaplan trabaja en varios proyectos para los que estudia soluciones destinadas a reducir al máximo las manipulaciones humanas y los riesgos de contaminación asociados. A modo de ejemplo, uno de nuestros clientes desea automatizar la alimentación de tapones de sus líneas de llenado convencionales, con el fin de prescindir de la intervención de un operario en una zona de grado B.



Jean-Denis Mallet y Mickaël Vergé

PHARMAPLAN

Presentado por A3P España

La Asociación A3P es una entidad clave de la industria farmacéutica y biotecnológica. Desde 1986 contribuye a mejorar el conocimiento de los procesos que intervienen en la fabricación de medicamentos y en el desarrollo de equipos e instalaciones en entornos asépticos, a través de su red de proveedores y fabricantes industriales, representados a partes iguales en su Consejo de Administración.

Actualmente cuenta con miles de miembros que comparten su experiencia técnica, científica y regulatoria a través de eventos formativos y de networking, de CIG (Grupos de Interés Común), de la página web y de la revista La Vague, publicada trimestralmente.

A3P tiene presencia internacional en filiales que son dirigidas por representantes locales.

La red se impulsa mediante eventos (foros, jornadas técnicas, conferencias, talleres, exposiciones, visitas a centros farmacéuticos, etc.) organizados para responder a los temas que localmente son de más actualidad.

Presente en España desde 2017, A3P España, asienta su cultura en el deseo de compartir conocimiento técnico y científico, con el único objetivo de mejorar el bienestar y la salud de todos.

A3P España ha traducido este artículo publicado originalmente en su revista LA VAGUE.

Con el objetivo de ofrecer una solución técnica que responda a esta necesidad, Pharmaplan ha recabado información sobre las diferentes tecnologías posibles a través de una colaboración activa con los proveedores de equipos. Tras la fase inicial de comparación, nuestra elección se decantó por una solución original desarrollada en colaboración entre Pharmaplan y el cliente. A continuación se realizaron pruebas con el posible proveedor para validar la viabilidad técnica del diseño, así como un estudio de diseño conceptual para la integración del nuevo sistema en la unidad de producción. Los proyectos de este tipo serán cada vez más numerosos en los próximos meses y años, en respuesta a los retos planteados por el nuevo Anexo 1.

## ANEXO 1

Desde el documento conceptual de la EMA y la PIC/S en 2015, el Anexo 1 de las directrices BPF (Buenas Prácticas de Fabricación) ha sido reelaborado en profundidad por el Grupo de Trabajo de Inspectores. La colaboración entre la EMA, la PIC/S y la OMS permite una actualización atendiendo a la evolución del sector, así como la armonización de las diferentes normativas mundiales. El texto fue aprobado por el grupo de trabajo antes del verano, validado el 22 de agosto de 2022 por la Comisión Europea y publicado oficialmente en EudraLex, Volumen 4, el 25 de agosto de 2022. A diferencia de lo acostumbrado, su plazo de aplicación se fija en un año en lugar de seis meses (25 de agosto de 2023), con una excepción para la sección

8.123, relativa a los liofilizadores, que podrá aplicarse a lo largo de dos años (25 de agosto de 2024).

La nueva versión del Anexo sobre productos estériles introduce un cambio significativo de perspectiva al profundizar cada vez más en el detalle de los medios que deben desplegarse para garantizar la esterilidad de los productos. Este énfasis en el "cómo" se percibe muy rápidamente al leer los distintos documentos de trabajo que se facilitaron en consulta: el texto es tres veces más largo que la versión de 2008 actualmente en vigor. En general, numerosos párrafos avalan prácticas que ya se utilizaban en la industria, como la recualificación periódica de las salas blancas, con frecuencias variables en función del grado de limpieza. No obstante, su introducción detallada en los textos supone una nueva limitación para los fabricantes, al eliminar los márgenes de tolerancia habitualmente aceptados, lo que repercute, por ejemplo, en la programación de las paradas técnicas o de producción. Algunos capítulos abordan también conceptos que hasta ahora no se contemplaban en el Anexo: tecnologías de un solo uso: gases, etc. Aunque los procesos que implican una etapa de esterilización terminal se ven poco afectados por los cambios, los procedimientos asépticos deberán adaptarse a los nuevos requisitos, para

obtener un nivel de calidad y seguridad cada vez mayor, en beneficio de los pacientes.

### LA GARANTÍA DE CONTROL EN EL PUNTO DE MIRA

Los departamentos de garantía de control de los fabricantes de productos farmacéuticos tendrán que incorporar una serie de innovaciones y ajustes. Entre los principales cambios del Anexo 1, destaca la noción de APS (Simulación de Proceso Aséptico), que ahora sustituye a la MFT (Prueba de Llenado de Medios). El objetivo sigue siendo verificar la asepsia de las operaciones realizadas para producir un producto estéril, pero el nivel de precisión de los requisitos es ahora mayor y se aplica a todas las operaciones asépticas, sin limitarse al llenado, incorporando así los demás procedimientos asépticos, como por ejemplo los que se encuentran hoy en día en el sector de la terapia génica y celular. Esto también repercutirá en la organización de la producción, que deberá reservar nuevas franjas horarias para la realización de las pruebas.

El concepto de Estrategia de Control de la Contaminación (CCS) también aparece en el Anexo por primera vez, y en la actualidad debe existir en forma de documento es-

## Tu partner de confianza en ingeniería farmacéutica

Especialistas en conceptualización y diseño

Ejecución integral de instalaciones críticas

+45 años de experiencia

[www.steengipharm.com](http://www.steengipharm.com)



pecífico, aunque su forma exacta se deja a la apreciación de los fabricantes. La estrategia debe describir todos los elementos que puedan incidir en los riesgos de contaminación microbiológica y por partículas, así como la forma de controlarlos: diseño de las zonas de producción, mantenimiento, procedimientos de limpieza y desinfección, formación de los operadores, relaciones con los subcontratistas, recuento de partículas, prueba de humos, etc. El anexo describe 16 componentes que constituyen el alcance mínimo de cualquier CCS. Además, hay que incluir la noción de ciclo de vida y personalizar la estrategia, es decir, desarrollarla específicamente por y para el fabricante. En resumen, el enfoque CCS debería permitir a los fabricantes tener una visión de todos sus procesos para supervisarlos de forma óptima y tener un control total sobre la garantía de esterilidad.

El último elemento importante relativo a la garantía de calidad es la prueba de integridad de filtros (PUPSIT). En este caso, la prueba no cambia, pero ahora se controlará su implementación en la prueba previa al uso y no solo en la posterior, a pesar de las reticencias de muchos agentes que temen que la prueba previa al uso pueda dañar o contaminar el filtro antes de usarlo.

Para hacer frente a estos cambios normativos, muchos agentes ya están poniendo en marcha su plan de acción: formación, auditoría, implantación o mejora del sistema de calidad, del CCS, de las actividades de control de la esterilidad de las operaciones, etc.

## ¿CUÁL ES EL IMPACTO EN LA PRODUCCIÓN?

Los capítulos del nuevo Anexo 1 que tratan sobre la producción dan protagonismo a numerosas ideas nuevas y/o muy desarrolladas, sin por ello introducir un cambio importante: utilidades, conexiones asépticas, liofilización o Form-Fill-Seal. Asimismo, la tabla de clasificación de las operaciones asépticas por grado de limpieza es ahora mucho más detallada, pero mantiene la misma filosofía (continuidad del grado A).

En cuanto a las tecnologías de producción, aunque no menciona ninguna obligación al respecto por el momento, el texto se inclina notablemente hacia el uso de sistemas cerrados (RABS, aisladores, sistemas de un solo uso), y sugiere que la industria se adaptará abandonando progresivamente las líneas de llenado convencionales. Del mismo modo, la carga manual de los liofilizadores está claramente en el punto de mira, con el objetivo de acabar eliminando, mediante la automatización total, la intervención humana entre el taponado previo de los viales y su llegada al liofilizador. Este enfoque planteará probablemente un importante problema de productividad en algunos centros en los que los sistemas cerrados son incompatibles con el nivel de flexibilidad de la producción.

Además, las esclusas comunes para la entrada y salida de personal, de materiales o de equipos ya no están per-

mitidas en las zonas de grado B ni en caso de utilización de productos muy activos. Para los casos en que esta segregación no sea posible, por ejemplo, en centros existentes donde no haya espacio suficiente, el texto prevé como mínimo la separación temporal de entradas y salidas.


## HACIA LA PRODUCCIÓN ROBOTIZADA

De esta nueva versión del Anexo 1 de las BPF se desprende una fuerte tendencia: la limitación al máximo de la presencia humana en las operaciones de producción aséptica. Aunque en la actualidad nada prohíbe la presencia de operadores en las zonas de producción, cabe pensar que los futuros cambios de la normativa tenderán a ello.

En este sentido, las autoridades también están pendientes de los avances tecnológicos, en particular en los sectores de la robótica, la digitalización y el uso de la inteligencia artificial unida al *big data*. De hecho, el desarrollo de estos campos permite restringir cada vez más el uso de la intervención humana. Aunque la inversión es elevada, permitiría eliminar una de las principales causas posibles de contaminación.

## CONCLUSIÓN

Se espera un número creciente de proyectos destinados a modificar las unidades de producción existentes: integración de RABS o aisladores en las líneas de llenado convencionales, retirada de las esclusas de dos vías, inclusión del posible impacto de la introducción de las pruebas APS en la organización de la producción, etc. No obstante, las inversiones necesarias para estos ajustes pueden ser considerables y los laboratorios deberán tenerlas en cuenta.

En conclusión, observamos que los agentes de la sanidad veterinaria también van a experimentar pronto una oleada de modernización para ajustarse a la normativa, cuando se actualicen los anexos que les afectan (4 y 5), que no se habían modificado desde 1991. Estos cambios se sumarán a los que ya exige el nuevo Anexo 1. 

## Abreviaturas

- APS:** Aseptic Process Simulation
- BPF:** Bonnes Pratiques de Fabrication
- CCS:** Contamination Control Strategy
- EMA:** European Medicines Agency
- GMP:** Good Manufacturing Practices
- MFT:** Media Fill Test
- OMS:** Organisation Mondiale de la Santé
- PIC/S:** Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
- PUPSIT:** Pre-Use Post Sterilisation Integrity Testing
- RABS:** Restricted Access Barrier System

# ESTABILIDADES



Somos una empresa dedicada al **almacenamiento y custodia de muestras** con instalaciones apropiadas para ello.

## DIVERSIDAD

Amplio rango de condiciones de acuerdo a las distintas zonas climáticas definidas a nivel mundial.

25 ±2°C; 60 ±5% HR  
30 ±2°C; 65 ±5% HR  
30 ±2°C; 75 ±5% HR  
40 ±2°C; 75 ±5% HR  
30 ±2°C; 35 ±5% HR  
25 ±2°C; 40 ±5% HR  
40 ±2°C; nmt25% HR  
5 ±3°C  
-20 ±5°C  
Media-fill(20-25°C-30-35°C)  
Foto estabilidad

## TRATO PERSONALIZADO

## SEGURIDAD

Cámaras con acceso controlado y monitorizadas en continuo a través de sistemas de registro calibrados y validados.

Plan de contingencia de activación inmediata.

INSTALACIONES EN  
MADRID Y  
BARCELONA

## TRANQUILIDAD

Garantizamos el tratamiento individualizado de las muestras y un seguimiento/gestión desde el inicio del estudio hasta el final del almacenamiento.

## CUMPLIMIENTO NORMATIVA

Sistema de calidad certificado y cumplimiento de normativa tanto a nivel instalación como a nivel documental.

## SERVICIOS



Incubación media fill y ensayos de estrés/especiales



Frío y congelación



Estudio de estabilidad ICH y envases semipermeables

