

Air flow smoke pattern testing: nuevo desafío de un test subjetivo en el Anexo 1 EU GMP

Nueva definición en el Anexo 1 EU GMP en vigor desde el 25 de agosto de 2023, un año después de la publicación en Eudralex Volumen 4, excepto el punto 8.123 que será en 2025

FERNANDO ARTOLOZÁBAL
CUSTOMER SERVICE MANAGER QUALIFICATION & VALIDATION EN TELSTAR.

Introducción

El "Air flow smoke pattern testing" demuestra que el flujo de aire dentro de una instalación de procesamiento aséptico debe de ser unidireccional, descendente y que no sea turbulento. Para que sea una prueba o evidencia contrastada se debe de grabar en video para proceder a la visualización del flujo.

Este test aplica a los flujos laminares (LAF), cabinas de seguridad biológica (BSC), aisladores (CAI), flujos modulares (MDFB)... Todos estos equipos tienen un difusor con un filtro HEPA en el que se proyecta el flujo de aire de forma descendente. Este flujo impacta en los diferentes procesos o partes que estemos trabajando: sobre los guantes de un operador, sobre las agujas de llenado de unos viales, sobre los viales con el producto abierto...

Situación

Los laboratorios farmacéuticos que acogen una instalación de proceso aséptico para viales y jeringas, requieren de una comprobación minuciosa del funcionamiento correcto no solo del flujo de aire de sus equipos, sino también de las prácticas asépticas que siguen unos procedimientos propios, los puntos críticos de la sala limpia o de los equipos que se usan para la producción de productos asépticos.

El test, de hecho, es fundamental para cumplir con el nuevo Anexo 1 y para auditorías internas, externas y de terceros. El resultado final es un video que consiste en la visualización de estos procesos y que no puede generar ningún tipo de duda sobre las incidencias. En este punto, que es donde se puede ser objetivo o subjetivo, un auditor que visualice el video puede tener un criterio y otro auditor otra. Aquí es donde radica el problema.

Si el video no es correcto, requiere volver a parar la producción y empezar de nuevo. Las horas de parada aumentan y con ello los



KPI's de parada de producción, horas no productivas del personal de laboratorio, consumo energético, entre otros, dan valores no deseados. Se trata de evitar esta situación.

Solución

En este caso, se definió un plan de ejecución en el que se valoraron los diferentes aspectos que podían influir en el video final. El plan consistió en definir los puntos críticos (análisis de riesgos) de las instalaciones (salas blancas y equipos) y los materiales necesarios a nivel de ejecución. El laboratorio farmacéutico por su parte aportó sus procedimientos de prácticas asépticas y procedimientos e instrucciones de producción.

Se detallaron los pasos previos a la grabación. Definir cómo, cuándo y dónde es relevante para que la grabación sea la ideal y cuando se visualice el test en un video no pueda existir ningún tipo de interpretación errónea. Asimismo, todos los puntos críticos deben de estar definidos en un análisis de riesgos que también es un punto importante del nuevo anexo 1.

Procedimiento

El primer reto se centra en la definición detallada de la estrategia del "cómo" se ejecutará

el test por parte del laboratorio, además de revisar el análisis de riesgos de los equipos para comprobar el procedimiento de ejecución del test en estos puntos críticos (puertas, guantes, zona dosificación...), prácticas asépticas del personal, tiempos de paradas de producción...

El análisis de riesgos puede reducir los tiempos del test ya que solo se pone el acento en los puntos críticos eliminando grabaciones innecesarias. El laboratorio, en este caso, lo tenía bien realizado, lo que generó un notable ahorro de tiempo. (El nuevo anexo 1 indica el análisis de riesgos y lo define).

El test debe reproducir el proceso de producción y/o manipulación del producto estéril abierto y en contacto con la atmósfera que le rodea dentro de un Grado A (Anexo 1). A diferencia de lo establecido hasta la entrada en vigor del Anexo 1, que obligaba tener la sala en Grado A, la necesidad de ejecutar el test se circunscribe estrictamente a la zona de trabajo con el producto mediante un flujo laminar que actúa bajo condiciones de Grado A aunque su ubicación sea en una sala de Grado B. Una nueva condición que supone un gran ahorro energético, mayor facilidad para controlar una zona al ser de tamaño in-



7-12 Noviembre 2023
Alcalá de Henares, Madrid

19^a ASAMBLEA DE OTOÑO

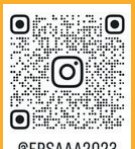
Congreso europeo de estudiantes de farmacia.
El futuro del sector reunido en una oportunidad única en nuestro país.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA SALUD
TRANSFORMANDO LA ATENCIÓN SANITARIA

Para más información y colaboraciones, escríbenos a sponsors-epsa.aa2023@feef.es



www.epsaaa2023.feef.es



@EPSAAA2023

ferior y reducir las dimensiones de las salas de Grados A y B, que son las más críticas.

Uno de los mayores problemas a los que nos enfrentamos fue, además de generar el correcto flujo de humo sin turbulencias, abordar el test con la presencia de los operarios mientras trabajaban. De hecho, el test en reposo no refleja ninguna alteración que pueda ser producida por objetos en movimiento que pueden ser constantes o previsible como, por ejemplo, una cinta transportadora o un movimiento vertical u horizontal de la dosificadora. Por el contrario, la intervención de una persona puede generar movimientos dinámicos. En este caso, no se puede utilizar pantallas de contraste, trípodes grandes o cualquier elemento externo que pueda influir en el flujo de aire y que no esté presente cuando no se realiza el test. El test debe de ser lo más real posible.

Asimismo, es determinante la experiencia de los técnicos de validaciones en el proceso de grabación dado que conocen cómo está diseñado el equipo para que no impacte en el flujo de aire. En este caso, les avala su formación que, como fabricante, les ha proporcionado la empresa proveedora sobre el flujo de aire de los equipos y su impacto en zonas críticas y menos críticas mediante prototipos 3D. Un sistema que permite constatar en qué punto la laminaridad del flujo de aire no existe o deja de ser correcta, lo que permite generar el humo en la posición correcta y lograr mayor efectividad en el proceso de ejecución del test.

El segundo reto es la generación de humo (el “donde”). Cabe destacar que no por mayor densidad se va a percibir mejor el resultado. De hecho, un exceso de generación de humo puede crear condensación. Si bien la utilización de agua WFI favorece un grado de riesgo más controlado, no podemos evitar que, en este caso, se detenga el proceso al tener que limpiar las gotas de agua de las superficies o de las cámaras. Dado que se trata de sesiones que conllevan una media de 2 a 5 días de duración, la suma de minutos de problemas se convierten en desviaciones de las horas de dedicación efectiva. La experiencia de miles de horas de grabaciones llevan al uso de unos utensilios apropiados y acordes a los equipos a analizar y generar la densidad de humo apropiada para la rea-



Ejemplo de direccionalidad sobre un flujo laminar.

lización del test. Los instrumentos que se utilizan para generar el flujo de aire son determinantes. Se trata de un punto complejo ya que requiere que la cortina de humo sea lo más larga posible, con la densidad correcta para que se pueda ver y que no genere turbulencias, lo que favorece que los períodos de tiempo se acorten y la duración en la parada de producción sea menor.

Otro aspecto relevante está relacionado con el ángulo de visión de la cámara de video. Con los datos obtenidos desde un solo ángulo no se puede dar por válido el test dado que obtendríamos una visualización parcial del proceso y generarían dudas sobre partes específicas del equipo a analizar, lo que obligaría a volver a grabar. Es clave la posición de la cámara en lugares de dimensiones reducidas para obtener el ángulo correcto. En este caso se ha implementado un método propio de ángulos de visión que ha permitido reducir las repeticiones en un 40% en comparación con el método estándar, lo que ha generado también un menor tiempo de realización del test.

Finalmente, la edición de video es el último paso que, en definitiva, revela si todo el proceso ha sido correctamente realizado o si bien es necesario reiniciarlo y volver a empezar. La edición de video, que se realiza una vez se abandona la sala integrada con el flujo laminar, es una fase especialmente determinante porque se trata del resultado que verá el auditor de FDA o un cliente y que servirá de base para decidir sobre el subsiguiente contrato de producción. Es por ello que los videos se deben de visualizar segundo a segundo y este tiempo no se puede acortar. Mediante el método de ángulos de visión se ha evitado repetir las grabaciones, eliminar videos por

errores de grabación o grabar más videos para contrastar puntos críticos.

Cabe tener en cuenta que el tiempo destinado a la edición del video duplica las horas dedicadas a la grabación, lo que obliga también a definir y planificar previamente todos los pasos ya que los tiempos se pueden duplicar o triplicar. La gestión del tiempo es un factor decisivo ya que tiene impacto directo en la producción, especialmente para los laboratorios farmacéuticos y en concreto para los CMO como el que se ilustra en este caso.

De acuerdo con el nuevo anexo 1, a los tiempos de parada para mantenimiento de las instalaciones, modificaciones de salas, equipos y validaciones se añade el proceso de Smoke Test por lo que los tiempos sin producir se pueden incrementar si no se realiza correctamente esta prueba.

Conclusión

La realización del Smoke Test puede parecer un proceso muy simple, pero entraña una serie de dificultades que se pueden resolver con experiencia y conocimientos en el desarrollo de equipos de flujo laminar, validación de cientos de instalaciones diferentes a nivel mundial, diseño y construcción de salas blancas y desarrollo de métodos acordes al Test de Humo.

Las incidencias se pueden encontrar en todas las fases, desde la generación del humo a la visualización de los resultados, los medios técnicos, humanos, y es por ello que la preparación es fundamental. Es necesario establecer un plan sobre las fases necesarias para afrontar la situación enumerando todos los problemas teóricos a los que tendremos que buscar soluciones, además de añadir las incidencias que tengan lugar inevitablemente durante la realización del Smoke Test.

Para abordar con éxito la ejecución correcta y en un periodo de tiempo reducido del test de humo de flujo laminar (air flow smoke pattern testing) es imprescindible definir con el laboratorio de forma minuciosa los factores del quién (proveedor), la estrategia (cómo) y planificación (cuándo) ●

Referencias

- Anexo 1 Eudralex Volumen 4
- MECANICA DE FLUIDOS: FUNDAMENTOS Y APLICACIONES : JOHN. M. CIMBALA
- Unique Airflow Visualization Techniques for the Design and Validation of Above-plenum Data Center CFD Models; Michael David Lloyd

**“If you have
knowledge,
let others
light their
candles
in it.”**

Margaret Fuller

Journalist and women’s rights activist
1810-1850



CPHI Barcelona is just around the corner!

Join us at the heart of pharma to learn first-hand from expert speakers about the latest trends and developments in the industry. This is where the brightest minds in the industry come together to work on one common goal - to improve patients’ lives.

So what are you waiting for? Register today!

cphi.com/europe

Register:



SCAN ME