

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.

A continuación, A3P España, ha traducido un artículo publicado originalmente en su revista *LA VAGUE*.



Consideraciones para validar los procesos de fabricación aséptica

A diferencia de la validación del proceso de fabricación (PV), la validación del procesamiento aséptico demuestra un bajo nivel de riesgo de contaminación asociado mediante la simulación del proceso de fabricación utilizando medios de crecimiento microbiológico en lugar de la solución farmacológica prevista. El uso de medios para este fin se conoce como Simulación de Proceso Aséptico (APS) o «llenados de medios»¹. Los reguladores exigen que se demuestre la capacidad aséptica de tales procesos, cuando no se pueda utilizar la esterilización terminal.

RICHARD CHAI & DAVID BARBER

STERIS
PRESENTADO POR A3P ESPAÑA

Para que un programa APS tenga éxito debe cumplir cuatro requisitos:

- Importante formación, capacitación y supervisión de los operadores;
- Mantenimiento, limpieza y desinfección eficaces;
- Supervisión operativa por parte del departamento de calidad; y
- Control microbiológico. El aseguramiento de la esterilidad en el procesamiento aséptico requiere que todos los elementos que contribuyen a él estén cualificados o validados —como los sistemas

de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), el entorno de la sala blanca, la transferencia de materiales, los equipos y los pasos del proceso de fabricación, incluidos los procesos de esterilización y la filtración esterilizante— y que el personal operativo esté formado y cualificado.

Un programa APS consiste, como mínimo, en tres simulaciones de medios iniciales realizadas con éxito, seguidas de simulaciones de medios repetidas a intervalos de seis meses. Cualquier fallo en el llenado de medios requiere una investigación exhaustiva y un análisis de la causa raíz; pueden ser necesarias simulaciones adicionales.



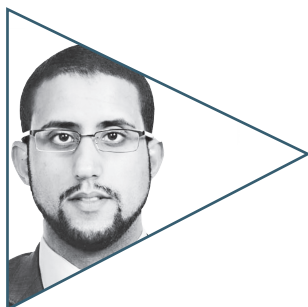
1 AÑO DESPUÉS DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL NUEVO ANEXO 1

Únase a nosotros para compartir los cambios que se están produciendo en la industria de los productos estériles como resultado de las nuevas normativas, los nuevos retos y las soluciones innovadoras.

SAVE THE DATE!

Hotel SB Diagonal Zero - Barcelona

14 de noviembre de 2024



Mejora del control de la contaminación: un análisis retrospectivo y orientado al futuro en las prácticas farmacéuticas asépticas

presentado por **Walid EL AZAB**

A3P Annex 1/CCS/Mediafill GIC active Member

Co-founder & Managing Director of GxP Consultant

4 Conferencias 🇪🇸 🇬🇧

1 mesa redonda

3 Sesiones de talleres “partners”

Exposición

Networking

Programa e inscripción www.a3p.org/es/



Para información adicional del evento contactar con:
Sébastien BOYER - sboyer@a3pservices.com



La fabricación aséptica se lleva a cabo normalmente en salas blancas convencionales con llenado y taponado de envases en flujo de aire laminar (LAF) de Grado A en un entorno ambiental de Grado B. El entorno de llenado puede protegerse aún más mediante un sistema de barrera de acceso restringido (RABS) con puertos de guantes para acceder a la línea de llenado, o el equipo de procesamiento para los pasos críticos puede encerrarse en cajas de guantes o aisladores. Cada uno de estos sistemas mejora la garantía de esterilidad del proceso de llenado y complica la transferencia de materiales, el acceso de los operadores, la supervisión ambiental y la Simulación de Proceso Aséptico (APS).

1. Visión general de la normativa mundial

La fabricación aséptica y la validación siguen las BPF vigentes y los anexos o documentos orientativos relacionados con las BPF. La normativa regula la validación, fabricación y control de productos estériles inyectables (también colirios y medicamentos de terapia avanzada). Las directrices actuales²⁻¹⁰ proceden de la Convenio sobre la Inspección Farmacéutica de la Unión Europea (EU/PICS), la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), y pueden inspirarse en las monografías de la Organización Internacional de Normalización (ISO) y la Asociación de Medicamentos Parenterales (PDA)¹¹⁻¹⁴, como las relativas a la clasificación de la limpieza del aire de las salas blancas¹³ y la monitorización de partículas¹⁴.

Los productos farmacéuticos parenterales se evalúan como productos con un perfil de alto riesgo para la seguridad; por lo tanto, los protocolos, resultados e informes de la APS forman parte integral de las presentaciones reglamentarias, como las solicitudes de nuevos fármacos en investigación (IND), las solicitudes de nuevos fármacos (NDA) y las autorizaciones de comercialización (MA). Durante las inspecciones reglamentarias pueden examinarse documentos relativos a las prácticas correctas de fabricación, como registros de formación, informes de control ambiental, desviaciones e investigaciones y cualificación de instalaciones, equipos y sistemas esenciales.

La APS debe lograr tres lotes consecutivos de llenado de medios que cumplan los criterios de aceptación objetivo. El proceso de

filtración de la solución debe validarse frente a una exposición microbiana con 107 unidades formadoras de colonias por centímetro cuadrado del medio filtrante de *Brevundimonas diminuta*, una bacteria Gram negativa de células pequeñas que se suspenderá en la solución del medicamento. Los tamaños de los lotes de llenado de medios y los criterios de aceptación incorporados en el Anexo³ y la Guía^{7,8} de BPF incluyen:

- Si se llenan menos de 5.000 unidades, no debe detectarse ninguna unidad contaminada. Una unidad contaminada se considera causa de revalidación tras una investigación.
- Si se llenan entre 5.000 y 10.000 unidades, una unidad contaminada debe dar lugar a una investigación, incluida la consideración de repetir el llenado de medios. Tras la investigación, dos o más unidades contaminadas son causa de revalidación.
- Si se llenan más de 10.000 unidades, una unidad contaminada debe dar lugar a una investigación, y dos o más unidades contaminadas son causa de revalidación.

Las inspecciones reglamentarias en las empresas de fabricación aséptica han aumentado, y el número de medicamentos de anticuerpos monoclonales y de terapia avanzada que requieren un llenado aséptico ha crecido.

A continuación, se exponen algunos ejemplos típicos de fallos en las prácticas correctas de fabricación y de cuestiones relacionadas con el sistema de gestión de la calidad que han aparecido en cartas de advertencia y resúmenes de los organismos reguladores:

• Estudios de humo inadecuados

Nuestra inspección encontró que usted carecía de estudios de humo para evaluar si existe flujo de aire unidireccional en su línea de procesamiento aséptico de ungüentos (b)(4).

• Llenado inadecuado de medios

Su programa de llenado de medios era inadecuado. Las simulaciones no se realizaban con la frecuencia suficiente y no eran representativas de las peores condiciones de producción». Carta de advertencia de la FDA 320-17-48 del 31 de agosto de 2017

A continuación, se muestran otras observaciones típicas de auditoría relacionadas con los llenados de medios:

- Diseño de llenado de medios.
- Llenar e incubar viales insuficientes.
- Condiciones o duración de la incubación

incorrectas.

- Falta de realización de pruebas adecuadas de promoción del crecimiento de los lotes de medios.
- Falta de evaluación mediante estudios de humo sobre los efectos de las intervenciones en el flujo de aire unidireccional (laminar).
- Intervenciones en el llenado de los medios no representativas de las intervenciones reales en el proceso por parte de los operadores.
- Operaciones.
- No se verificaron ni se incubaron todos los viales llenados con medios integrales
- El llenado de medios no se realizó después de actividades significativas, como paradas importantes de las instalaciones que puedan comprometer el estado de control de la sala blanca.
- Investigaciones de fallos en el llenado de medios
- No se identificaron los microorganismos en las unidades de medios con contaminación a nivel de especie.
- No se realizó una investigación exhaustiva para determinar la causa principal antes de repetir el llenado de los medios.
- Conducta del operador.
- Técnica aséptica deficiente, como movimientos rápidos en zonas críticas y no desinfección periódica de las manos enguantadas.
- Formación inadecuada de los inspectores de viales de medios para examinar las unidades llenas de medios tras la incubación.

2. Puntos a considerar para el llenado de medios

Los siguientes puntos deben tenerse en cuenta al diseñar el estudio de llenado de medios para un proceso de fabricación aséptico.

Análisis del peor escenario en la APS

El proceso de fabricación aséptica debe incluir un análisis de las peores condiciones posibles para evaluar la solidez de las operaciones asépticas. Deben utilizarse los principios de evaluación de riesgos para determinar los desafíos planteados por el peor escenario relacionadas con la velocidad de la línea, el tamaño del envase, el tamaño del lote, los tiempos de espera, los parámetros y las condiciones de funcionamiento.

Ejemplos de desafíos en el peor escenario:

Condiciones de funcionamiento

- Número máximo de personal en el área aséptica
- Cambios de turno, cambios de personal y descansos de los operadores – Tiempo de espera de limpieza del equipo/sala
- Periodo de validez de esterilización del equipo

Proceso de llenado

- Montaje aséptico del equipo y conexiones asépticas antes del llenado.
- Velocidad de llenado más lenta con viales/recipientes de mayor abertura.
- Volumen máximo de llenado para viales/recipientes pequeños.
- Duración máxima del llenado de lotes (incluida la carga del liofilizador y la duración de la apertura de la puerta).
- Fatiga del operador como riesgo de contaminación.

Intervenciones en el proceso

Lo que se espera desde el punto de vista normativo es que las intervenciones incluidas en la APS cumplan las BPF vigentes, y la APS no se utilicen para justificar prácticas asépticas o diseños de equipos deficientes.

Las intervenciones rutinarias deben realizarse según los procedimientos operativos estándar o los registros de lotes. Pueden incluir la carga de tolvas de sellos y tapones, la retirada de tapones atascados o viales volcados, y la recogida de muestras para la supervisión ambiental o el control durante el proceso. Las intervenciones a seguir en caso de atascos y derrames de la máquina pueden incluir despejes parciales de la línea, incluida la retirada de las unidades expuestas.

Las intervenciones no rutinarias pueden incluir el cambio de agujas de llenado o imprevistos como averías de mantenimiento, paradas de la línea, ajustes de la máquina y transferencias de material. Las intervenciones pueden agruparse por punto de acceso y su riesgo debe evaluarse de forma que se incluyan en el estudio las intervenciones en las peores condiciones posibles (de mayor riesgo).

Simulación de liofilización en la APS

El Anexo 1 de EudraLex (2009)³ establece: «La prueba de simulación del proceso debe seguir lo más fielmente posible el proceso aséptico de producción de rutina...». Es poco

probable que un ciclo de liofilización del producto pueda reproducirse durante las simulaciones de medios debido a la restricción de mantener la capacidad del medio para soportar el crecimiento microbiano; cualquier desviación del ciclo de producción debe justificarse en el protocolo.

Según el análisis de riesgos, el paso de aireación o de ruptura del vacío en el ciclo de liofilización puede tener un mayor riesgo de contaminación debido a la turbulencia¹⁵ y a la posibilidad de que entren partículas arrastradas en los recipientes. Como la aplicación de vacío total no es posible durante la APS, deben considerarse múltiples pasos de vacío parcial para simular la aireación en el peor de los casos. El volumen de medio en los viales antes de la liofilización debe garantizar que la superficie humedecida del recipiente imite las condiciones de producción.

La simulación de la liofilización de los medios debe incluir la carga del número necesario de viales llenos de medios según los procedimientos de producción rutinarios. Una consideración importante es asegurarse de que el tiempo que la puerta del liofilizador está abierta al entorno de la sala blanca sea al menos el tiempo máximo incurrido al cargar un lote de producción.

Al final del ciclo de liofilización en la APS, debe utilizarse aire comprimido filtrado estéril para romper el vacío de la cámara para evitar inhibir la recuperación y el crecimiento microbiano en los viales tapados. El gas nitrógeno se utiliza para romper el vacío únicamente si se lleva a cabo una simulación de medio anaeróbico.

Incubación e inspección

Se realiza una inspección visual de los lotes de la APS después del llenado, taponado y sellado para identificar defectos como materias extrañas visibles, volúmenes de llenado altos o bajos y viales, tapones o sellos dañados. Estas unidades defectuosas normalmente se retirarían (rechazarían) de los lotes de productos, pero todas las unidades defectuosas deben conservarse y todos los envases integrales deben incubarse en lotes de APS. Los envases no íntegros (rotos o dañados de otro modo) deben registrarse y comprobarse con las cantidades del lote. Las condiciones de incubación se seleccionan para que sean óptimas para la recuperación y permitan la detección de organismos contaminantes tanto de crecimiento lento

como normales, es decir, para detectar microorganismos que de otro modo podrían ser difíciles de cultivar. Las condiciones de incubación utilizadas suelen ser de 20 °C a 25 °C durante siete días (primero la temperatura más baja), seguidos de 30 °C a 35 °C durante otros siete días.

Durante la incubación, los recipientes deben girarse para garantizar que el medio de cultivo entre en contacto con todas las superficies interiores. Deben mantenerse registros electrónicos o en papel de las condiciones de incubación, incluyendo la fecha y la hora del inicio de la incubación, el giro de los viales, la transferencia a la segunda incubadora, y el nuevo giro y la finalización de la incubación. Los viales incubados deben ser inspeccionados por operadores cualificados para distinguir los viales estériles («sin crecimiento») de los viales que muestren crecimiento microbiano (película superficial o turbidez en la solución). Debe seleccionarse un pequeño número de viales llenos sin crecimiento microbiano para utilizarlos como controles de crecimiento «después de la prueba».

Medio de crecimiento microbiológico

Los medios para la recuperación y el crecimiento microbianos se definen en las farmacopeas, como la estadounidense (USP), la europea (Ph. Eur.), china (ChP) y japonesa (JP), y deben elaborarse, esterilizarse y utilizarse para rellenar los medios siguiendo las instrucciones del fabricante. Por lo general, se utiliza caldo de triptona de soja (TSB) o equivalente, que favorece la recuperación y el crecimiento de microorganismos aerobios viables. En circunstancias especiales puede ser necesario considerar medios de crecimiento anaeróbico como el medio de tioglicolato fluido (FTM), que favorece la recuperación y el crecimiento de bacterias anaeróbicas obligadas o facultativas. El medio de crecimiento, suministrado en forma de polvo, es un material crítico para la APS.

Se recomienda que el fabricante esté cualificado y supervisado como proveedor autorizado; pueden obtenerse certificados de promoción del crecimiento con cada lote de medio de cultivo en polvo. Antes de su liberación, los lotes de los medios para la APS deben reconstituirse, esterilizarse y someterse a un control de calidad para la promoción del crecimiento mediante la inoculación con ≤ 100 unidades formadoras de colonias (UFC) de cepas compendiales representativas de

microorganismos (puede incluirse una cepa procedente de la vigilancia ambiental).

Vigilancia ambiental durante el llenado de los medios

Todos los procesos rutinarios y normales (como la limpieza, la desinfección y el mantenimiento) deben mantener el entorno de la sala blanca en su estado cualificado. El mantenimiento incluye la supervisión ambiental microbiológica y de partículas para demostrar que se mantienen las condiciones especificadas del entorno de la sala blanca. Los resultados de la vigilancia también pueden proporcionar información clave para investigar un llenado fallido de medios.

El control de partículas consiste en el control continuo de partículas en los rangos $<0,5 \mu\text{m}$ y $<5,0 \mu\text{m}$, utilizando un muestreador de partículas acoplado a una sonda isocinética situada cerca del punto de llenado en la zona de Grado A. Debe adjuntarse un registro permanente de la impresión del contador de partículas (o una copia auténtica certificada si la impresión se realiza en papel térmico) a la APS o al registro del lote de productos. Los límites reglamentarios/de actuación por m^3 de volumen de aire son no más de 3.520 partículas en el rango de tamaño de partícula $<0,5 \mu\text{m}$ y no más de 20 partículas en el rango $<5,0 \mu\text{m}$.

Cada lote de placas de muestreo ambiental debe someterse a pruebas de esterilidad y de capacidad de promoción del crecimiento frente a las cepas compendiales de microorganismos recomendadas antes de autorizar su uso. Los métodos microbiológicos deben incluir un mapa de los lugares donde se tomarán las muestras o se expondrán las placas. Los métodos son los indicados en EudraLex, Anexo 1 actual³; muestreo de aire activo (1 m^3 de volumen de muestra) en placas de agar de 90 mm; placas de sedimentación de 90 mm de diámetro con exposición de hasta cuatro horas (si el llenado de la APS o de producción dura más tiempo, deben exponerse nuevas placas de sedimentación para períodos posteriores de cuatro horas); placas de contacto con la superficie, de 55 mm de diámetro, que se ponen en contacto con las paredes de la sala blanca, el suelo o la vestimenta de los operadores; y muestras de placas de dedo, realizadas por los operadores de la sala blanca durante el período de llenado y al salir de la sala blanca (cuatro dedos y el pulgar sobre la superficie de una placa de sedimentación TSA de 90 mm).

Los medios suelen ser agar triptona soja (TSA) para aerobios viables y agar sabouraud dextrosa (SDA) para hongos (mohos) y levaduras. Las placas en contacto con la superficie pueden ser TSA, que incorporan un agente neutralizante para contrarrestar los residuos de detergente de las superficies. Los residuos de agar se eliminan de los lugares de muestreo limpiándolos con alcohol al 70 %.

Los límites de acción reglamentarios para los resultados del control microbiológico de las zonas de salas blancas de grado A (LAF de grado A en entorno ambiental de grado B, RABS o aislador) en unidades formadoras de colonias, son los tabulados en EudraLex, Anexo 1 actual³. Las salas blancas adyacentes de grado B, C o D en las que el operador se ponga la vestimenta y se transfiera material para la APS también deben controlarse; los límites reglamentarios establecidos para estos grados de salas blancas también se incluyen en EudraLex, Anexo 1 actual³. La frecuencia de la supervisión de las salas blancas de grado C y D se determina en función de la evaluación del riesgo para la calidad; no obstante, dicha supervisión en el momento de un llenado de medios puede ayudar a la investigación de una discrepancia o fallo.

Para los llenados de medios, el número de UFC en las placas de control ambiental en las zonas de Grado A (LAF, RABS o aislador) y Grado B debe enumerarse e identificarse hasta la especie utilizando los métodos bioquímicos o de identificación de ácidos nucleicos disponibles. Los aislados pueden compararse con los organismos de cualquier unidad contaminada. La información relativa al número, especies y localización de los microorganismos contaminantes puede resultar crucial en la investigación de un llenado de medios fallido (también a partir de la supervisión de las zonas de grado C y D).

Formación y cualificación del operador

El personal cualificado para trabajar en la fabricación aséptica, incluido el personal de mantenimiento y calidad, debe participar en el llenado de medios.

Los operadores que realicen APS y fabricación aséptica deben estar formados en los procedimientos pertinentes, incluyendo el uso de vestimenta de sala blanca y el comportamiento aséptico (así como los procedimientos específicos del producto):

- Tras la formación teórica inicial, se debe permitir a los operadores asépticos prac-

ticar sus manipulaciones en una maqueta o en un entorno de práctica no estéril antes de participar en operaciones en sala blanca.

- Los materiales y equipos estériles se manipulan únicamente con instrumentos esterilizados, como pinzas. Entre usos, los instrumentos deben protegerse de la contaminación.
- Tras la colocación inicial de la vestimenta, los guantes estériles se desinfectan periódicamente rociándolos con un agente desinfectante cualificado, como alcohol isopropílico estéril al 70 % (IPA), para minimizar el riesgo de contaminación. El personal no debe entrar en contacto directo con productos estériles, envases, componentes o superficies críticas.
- Los movimientos rápidos crean turbulencias que amenazan la integridad de los entornos estériles y arrastran partículas. Los movimientos de los operadores deben ser lentos y deliberados y no deben interrumpir el LAF diseñado para proteger los procesos críticos.
- Cuando se realicen manipulaciones asépticas (como realizar conexiones asépticas, retirar muestras o recuperar componentes caídos o atascados de una línea de llenado), los operadores deben recibir formación para acercarse al lugar lento y deliberadamente desde un lado para evitar interrumpir la LAF.

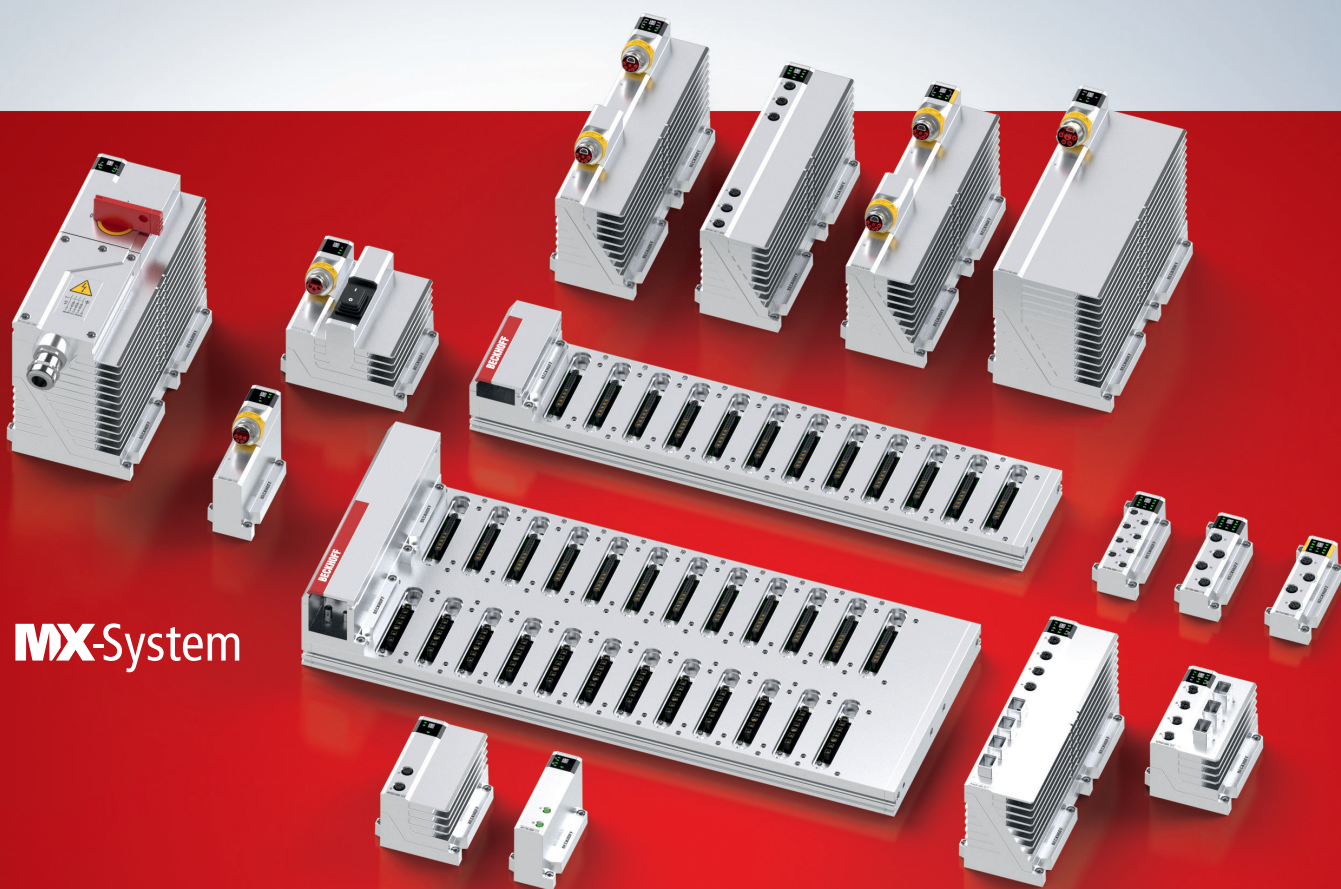
3. Fallos en el llenado de medios – Determinación de las causas y soluciones

Un paso crítico en la investigación es la identificación de las especies del microorganismo o microorganismos en los viales de medios positivos, y de cualquier colonia que aparezca en las placas de monitorización ambiental, particularmente las de los entornos de Grado A/B, incluyendo las de monitorización RABS/Aislador. La identificación de colonias en placas expuestas en las salas blancas adyacentes de grado inferior también es crucial, ya que los materiales o el personal han accedido a las salas de llenado a través de estas salas blancas de grado inferior. La capacidad de hacer coincidir la identificación de un aislado ambiental del lote actual (o reciente) con la identidad del organismo contaminante en las unidades de medios fallidas proporciona pistas importantes para la determinación de la causa raíz.

Una variedad de módulos para su solución de automatización: el MX-System



reddot winner 2023
best of the best



MX-System

- Una solución de automatización sin armario eléctrico de gran flexibilidad
- Diseño robusto y resistente al agua y al polvo (grado de protección IP67)
- Plug-and-play con módulos funcionales enchufables para IPC, acoplador, E/S, accionamiento, relé y sistema
- Conectores normalizados para la transmisión de datos y energía
- Comunicación EtherCAT
- Conector de eficacia probada para el nivel de campo
- Reduce los trabajos de ingeniería
- Gran ahorro de tiempo y costes
- Funciones de diagnóstico integradas



25-26 septiembre 2024
Pabellón 9, stand A54-B47
IFEMA - Madrid



Descubre el mundo de la automatización sin armario de control

New Automation Technology

BECKHOFF

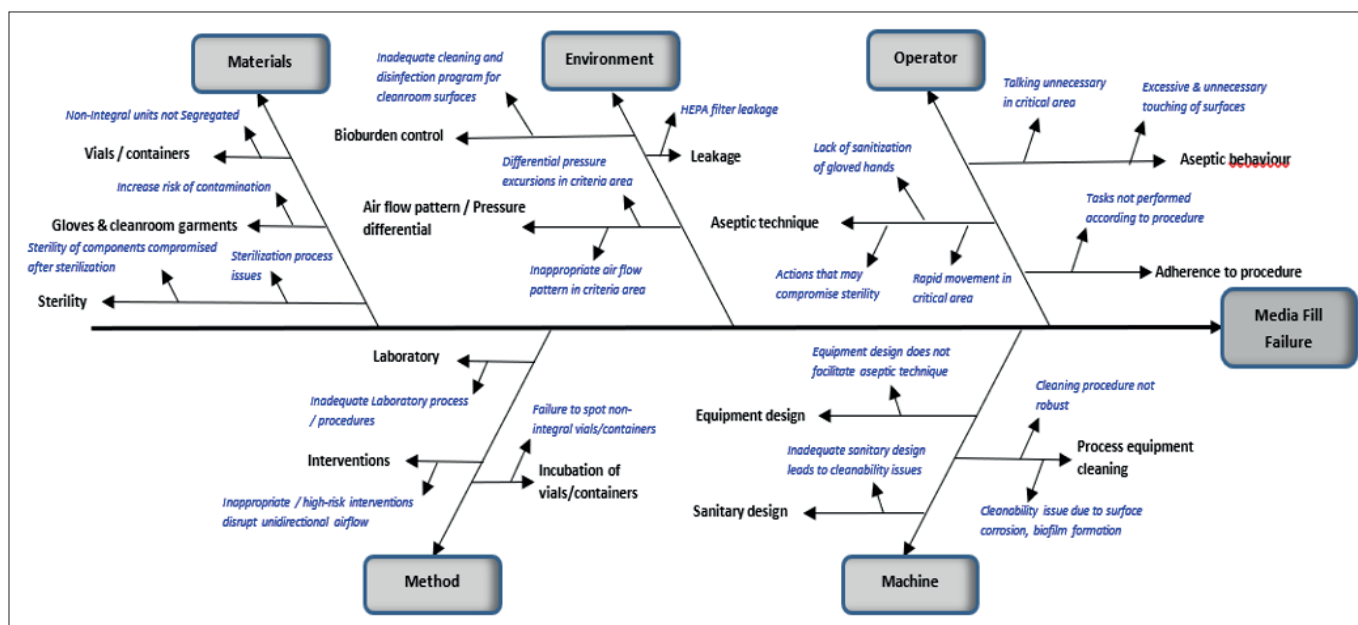


Diagrama de Ishikawa. Media Fill Failure – Root Cause Identification

La revisión de la desviación debe abarcar los procesos de preparación y fabricación, incluida la limpieza y desinfección de las salas blancas, la higienización/esterilización y los procesos de transferencia de componentes y materiales, los parámetros de funcionamiento del HVAC y de las salas blancas durante el período de llenado, el funcionamiento del proceso de filtración y las pruebas de integridad y los equipos de llenado, taponado y capsulado, así como la toma y transferencia de muestras ambientales o durante el proceso. La revisión debe centrarse en la documentación, incluidas las posibles desviaciones o sucesos atípicos, y en entrevistas documentadas con los operadores. La revisión también debe incluir los trabajos de ingeniería recientes previos a los lotes de llenado de medios. La clave está en detectar cualquier discrepancia o error de procesamiento significativo y los fallos de los equipos.

Un diagrama de Ishikawa puede ser una herramienta valiosa para investigar los fallos en el llenado de medios y ayudar a identificar las posibles causas. El Diagrama 1 muestra un ejemplo del diagrama de Ishikawa utilizado.

Sobre la base de los posibles modos de fallo identificados en el Diagrama 1, pueden determinarse las correspondientes medidas de mitigación de riesgos para cada posible modo de fallo.

Los operadores desempeñan un papel esencial para garantizar que la esterilidad de los productos no se vea comprometida. El comportamiento aséptico, la técnica aséptica y el cumplimiento de los procedimientos

operativos estándar son fundamentales en los procesos de fabricación aséptica. La mitigación de riesgos suele implicar una formación periódica sobre el comportamiento aséptico y la técnica aséptica. También pueden realizarse auditorías periódicas para garantizar el estricto cumplimiento de los procedimientos. Un diseño del equipo que no facilite las intervenciones asepticas puede aumentar el riesgo de contaminación durante una intervención. Un diseño sanitario inadecuado en los equipos de proceso puede dar lugar a problemas de facilidad de limpieza. Para mitigar el riesgo pueden ser necesarias la cualificación del diseño (DQ) y modificaciones.

La limpieza de los equipos de proceso debe contar con un procedimiento de limpieza sólido que tenga en cuenta el tipo de suciedad, los parámetros de limpieza y el uso de un detergente de limpieza adecuado si es necesario. El mantenimiento periódico de las superficies de acero inoxidable puede minimizar el riesgo de corrosión, que puede causar problemas de limpieza que también pueden conducir a la formación de biopeículas. El diseño de un programa sólido de limpieza y desinfección que utilice higienizantes, desinfectantes y agentes esporicidas es fundamental para el control de la carga biológica. Para minimizar el riesgo de contaminación de los productos, es necesario corregir los patrones inadecuados de flujo de aire en las zonas críticas. El mantenimiento periódico y las pruebas de estanqueidad de los filtros HEPA en las zonas críticas garanti-

zan la integridad del sistema de filtración de aire.

Revisar y corregir los procedimientos de laboratorio para minimizar los errores. Las intervenciones de alto riesgo interrumpen el flujo de aire unidireccional (laminar) y aumentan el riesgo de contaminación. Deben realizarse estudios de humo y evaluarse el riesgo de contaminación (turbulencia) para cada intervención. Formar a los inspectores para que detecten y separen los viales/recipientes no integrales a fin de evitar la incubación y provocar fallos en el llenado de los medios.

Verificar que los procesos de esterilización cumplen los criterios de aceptación y que cualquier desviación requiere una evaluación del impacto. La contaminación de piezas estériles/componentes de envases puede producirse después del proceso de esterilización y durante el almacenamiento previo a su uso si se aplican medidas de protección insuficientes. Asegúrese de que estos componentes están protegidos de la contaminación tras la esterilización utilizando una barrera protectora adecuada.

Conclusión

El objetivo de la simulación del proceso aséptico es evaluar la probabilidad de contaminación microbiana del producto durante el proceso de fabricación aséptica. Un aspecto crítico del diseño de una APS robusta implica la comprensión de las expectativas normativas y el uso de herramientas de evaluación de riesgos en el diseño del peor

escenario posible, incluidas las intervenciones representativas del proceso. Igualmente, importantes son los programas sólidos y eficaces de limpieza y desinfección de las salas blancas, de limpieza y mantenimiento de los

equipos y de validación de los procesos de esterilización. Para garantizar el cumplimiento de la normativa en materia de buenas prácticas de fabricación, así como el éxito de un programa APS, será necesario contar

con operadores y personal de apoyo competentes, bien formados en técnicas y comportamiento asépticos, con conocimientos adecuados de microbiología y capacidad de investigación de desviaciones y fallos ●

Bibliografía

1. Chai, R. y Barber, D. "Validation of Aseptic Processes", Pharmaceutical Engineering, Volumen 42 No. 2, marzo-abril 2022.
2. European Commission. "EudraLex, Volume 4: EU Guidelines for GMPs for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice (GMP) Specific to Advanced Therapy Medicinal Products." noviembre 2017. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf
3. European Commission. "EudraLex, Volume 4: EU Guidelines for GMPs for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products." Publicado 2008. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/default/files/files/gmp/2017_12_pc_annex1_consultation_document.pdf
4. European Commission. "EudraLex, Volume 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 13: Investigational Medicinal Products." Publicado 2017. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf
5. US 21 Code of Federal Regulations Part 210 Current GMP in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General. Actualizado el 13 de septiembre de 2021. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-210>
6. US 21 Code of Federal Regulations Part 211 Current GMP for Finished Drug Products. Actualizado el 14 de septiembre de 2021. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211>
7. US Food and Drug Administration. "Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing—Current Good Manufacturing Practice." septiembre 2004. <https://www.fda.gov/media/71026/download>
8. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 2 WHO Good manufacturing practices for pharmaceutical industries; Main Principles. Publicado 2014.
9. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 4 General requirements for sterility of biological substances. Publicado 1973.
10. Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. "Recommendation on the Validation of Aseptic Processes." Publicado enero 2011. <https://picscheme.org/docview/3446>
11. PDA Technical Report #22, "Process Simulation for Aseptically Filled Products." Revisado 2011.
12. ISO Standard 13408-1. "Aseptic Processing of Health Care Products – Part 1: General Requirements." Publicado junio 2008. <https://www.iso.org/standard/37842.html>
13. ISO Standard 14664-1:2015. "Clean-
- rooms and Associated Controlled Environments — Part 1: Classification of Air Cleanliness by Particle Concentration." Publicado 2015. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-1:ed-2:v1:en>
14. ISO Standard 14664-2:2015. "Cleanrooms and Associated Controlled Environments — Part 2: Monitoring to Provide Evidence of Cleanroom Performance Related to Air Cleanliness by Particle Concentration." Publicado 2015. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-2:ed-2:v1:en>
15. Hamilton, D., Tharp, T., McGarvey, O., Frei, M., Dekner, M., Mehta, S.B., Chen, X., Zinfollino, N., Schneid, S., Briggs, J., Schreyer, M. y Hill, D. "A Better Approach to Aseptic Process Simulation For Lyophilized Products" Outsourced Pharma Publicado el 9 de mayo de 2021. <https://www.outsourcedpharma.com/doc/a-better-approach-to-aseptic-process-simulation-for-lyophilized-products-0001>

PROSPECTOS FARMACÉUTICOS, COSMÉTICOS, MARKETING y todo tipo de impresos



Calidad Certificada



Confíe EN NOSOTROS

