

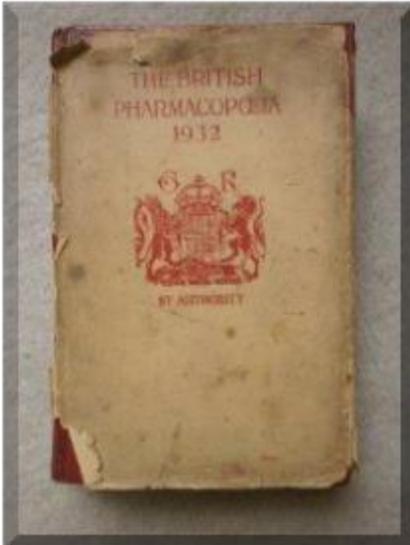
ÍNDICE

1. Documentación regulatoria
2. Tipos de operaciones para preparaciones asépticas
3. Clasificación de las salas blancas
 - 3.1 Clasificación del aire en la Unión Europea, guía para Buenas Prácticas de Fabricación
 - 3.2 Límites de las clases estándar ISO 14644-1
3. Control y demostración del cumplimiento de clasificación de las salas
 - 4.1 Monitorizaciones
 - 4.2 Limpieza y desinfección
 - 4.3 Cualificación de las salas
 - 4.4 Control de presiones diferenciales
 - 4.5 Cualificación de vestimenta y monitorización de la misma en entornos de grado A y B
 - 4.6 Entrada y salida de material
 - 4.7 Análisis de tendencias
5. Entornos clasificados
 - 5.1 Aisladores
6. Anexo 1 GMPs: Fabricación de medicamentos estériles para uso humano y veterinario
 - 6.1 ¿Por qué ha sido necesaria su revisión?
 - 6.2 Globalización de la normativa
 - 6.3 Principales diferencias versión 2008 vs borrador 2017



1. DOCUMENTACIÓN REGULATORIA

- Anexo 1 GMPs: Fabricación de medicamentos estériles para uso humano y veterinario
- Ph.Eur
- USP<1116> Microbiological evaluation of clean rooms another controlled environments.
- ISO 14644 & 14698.
- PIC/S



2. TIPOS DE OPERACIONES PARA PREPARACIONES ASÉPTICAS



GRADO	TIPOS DE PREPARACIONES PARA OPERACIONES ASÉPTICAS
A	Preparación y llenado de asépticos
B	Entorno para zona de grado A en el caso de preparación y llenado de asépticos
C	Preparación de soluciones para filtrar
D	Manipulación de componentes para su lavado

3. CLASIFICACIÓN DE LAS SALAS BLANCAS

3.1 Clasificación del Aire en la Unión Europea, guía para Buenas Prácticas de Fabricación

Número máximo de partículas de tamaño igual o superior al indicado en la tabla permitido por m ³				
GRADO	En reposo		En funcionamiento	
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$
A	350	0	3.500	0
B	3.500	0	350.000	2.000
C	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D	3.500.000	20.000	No definido	No definido

Nota:

Grado A corresponde a clase ISO 4.8

Grado B corresponde a clase ISO 5

Grado C corresponde a clase ISO 7 en reposo y a la ISO 8 en funcionamiento

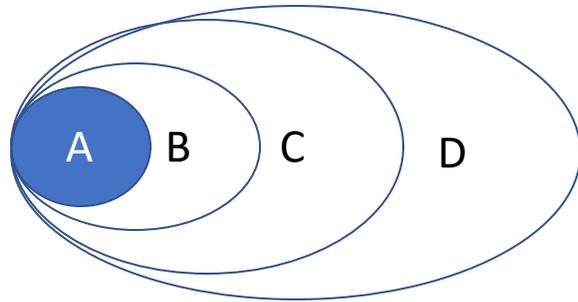
Grado D corresponde a clase ISO 8

3. CLASIFICACIÓN DE LAS SALAS BLANCAS

3.2 LÍMITES DE LAS CLASES DEL ESTANDAR ISO 14644-1

Número de la clasificación ISO	Límites máximos de concentración (Partículas/ m ³ de aire)					
	$\geq 0.1\mu\text{m}$	$\geq 0.2\mu\text{m}$	$\geq 0.3\mu\text{m}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 1\mu\text{m}$	$\geq 5.0\mu\text{m}$
ISO clase 1	10	2				
ISO clase 2	100	24	10	4		
ISO clase 3	1000	237	102	35	8	
ISO clase 4	10.000	2.370	1.020	352	83	
ISO clase 5	100.000	23.700	10.200	3.520	832	29
ISO clase 6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8.320	293
ISO clase 7				352.000	832.00	2.930
ISO clase 8				3.520.000	832.000	29.300
ISO clase 9				35.200.000	8.320.000	293.000

4. CONTROL Y DEMOSTRACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE LAS SALAS



- Monitorización
- Limpieza y desinfección
- Cualificación de las salas
- Control de presiones diferenciales
- Cualificación de vestimenta y monitorización de la misma en entornos de grado A y B
- Entrada y salida de material
- Análisis de tendencias



4.1. Monitorizaciones

- **Muestreo:** aire volumétrico para las viables o por superficie con placa expuesta durante las fabricaciones y placa contacto en superficies
- **Localización:** Mediante análisis de riesgos del proceso de fabricación se evaluarán los puntos críticos.
- **Frecuencia:**
 - Mensual/quincenal
 - Operaciones de rutina
 - Después de intervenciones críticas
 - Durante y después de una fabricación
- **Límites recomendados:** la superación de estos límites implica la generación de medidas correctoras según procedimientos internos

Grado	Muestra de aire ufc/m ³	Placas de sedimentación (diámetro 90mm) ufc/4horas*	Placas contacto (diámetro 55mm) ufc/placa	Impresión de guantes 5 dedos ufc/guante
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

*Las placas de sedimentación individuales pueden exponerse durante menos de 4 horas

4.2. Limpieza y desinfección

- Frecuencia de las limpiezas semanal y desinfección semestral
- Las limpiezas deberán formar parte de un programa preestablecido
- Se deberá utilizar más de un tipo de desinfectante o detergente
- La fumigación es altamente recomendable para reducir la contaminación microbiológica de lugares inaccesibles

4.3. Cualificación de entornos clasificados

- Frecuencia semestral en grados A y B y anual en grados C y D
- Integridad de filtros HEPA
- Tasa de renovaciones/hora
- Contaje de partículas en reposo y en funcionamiento
- Presión diferencial
- Temperatura
- Humedad relativa
- Luminosidad
- Ruido
- Recuperación

4.4. Control diferencial de presiones

- Las salas adyacentes de grados diferentes deben contar con un gradiente de presión de 10-15 Pa
- El control debe ser diario y continuo durante fabricación
- Debe contarse con un sistema de alarma para la detección de fallos en el suministro de aire.

4.5. Cualificación de vestimenta y monitorización de la misma en entornos A y B

**G
R
A
D
O
D**



Gorro, cubre barbas (si aplica), buzo no estéril libre de partículas, gafas de seguridad, guantes no estériles y calzado dedicado

**G
R
A
D
O
C**



Mascarilla, guantes estériles, pijama estéril, polainas

**G
R
A
D
O
A
B**



Mascarilla, gafas de seguridad autoclavadas, doble par de guantes estériles, buzo estéril

4.5. Cualificación de vestimenta y monitorización de la misma en entornos A y B

Punto de muestreo	Tipo de muestreo	Límite de especificación GRADO B	Límite de especificación GRADO A
Antebrazo (derecho e izquierdo)	Placa contacto	5 ufc/25cm ²	<1 ufc/25cm ²
Abdomen	Placa contacto	5 ufc/25cm ²	<1 ufc/25cm ²
Margen izquierdo (zona tórax)	Placa contacto	5 ufc/25cm ²	<1 ufc/25cm ²
Frente	Placa contacto	5 ufc/25cm ²	<1 ufc/25cm ²
Impronta de dedos	Placas Petri	NA	<1 ufc/guante

4.6. Entrada y salida de material

- Material utilizado en proceso dentro de la sala se recomienda introducir previamente esterilizado (autoclave, irradiación, etc) en doble bolsa
- Rociar el material con IPA 70%
- Exposición del material con luz UV durante un tiempo validado



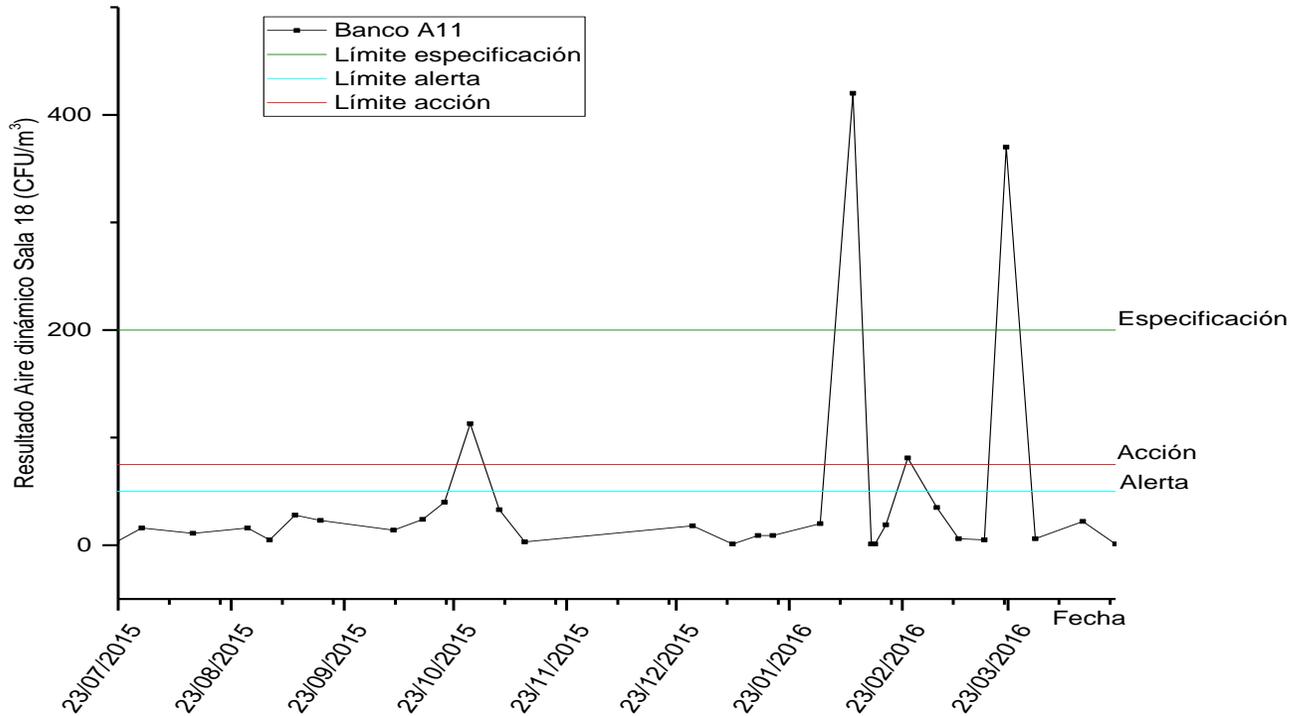
4.7. Estudios de tendencia

ALERTA

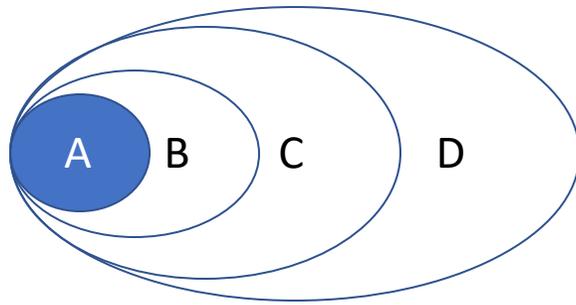


ACCIÓN

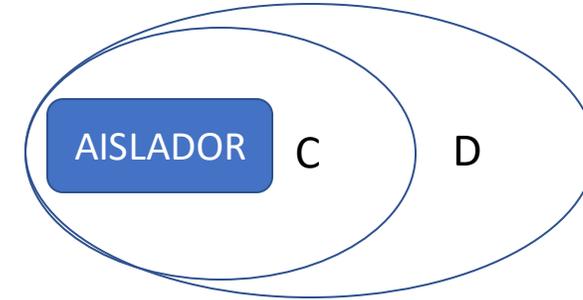
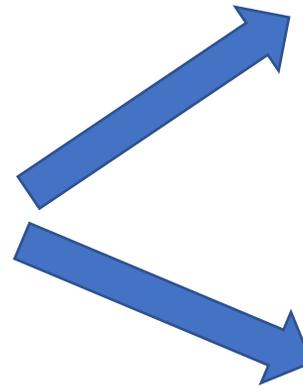
FUERA DE ESPECIFICACIÓN



5. ENTORNOS CALSIFICADOS



ALTERNATIVA
Uso de la
tecnología del
aislador



Guía de la FDA para la industria “Productos farmacéuticos estériles producidos por procesamiento aséptico”
Un aislador de presión positiva bien diseñado, respaldado por procedimientos adecuados para su mantenimiento, monitoreo y control, ofrece ventajas tangibles sobre el procesamiento aséptico clásico, incluyendo menos oportunidades de contaminación microbiana durante el procesamiento .

5. ENTORNOS CALSIFICADOS

5.1. Aisladores

5.1.1. Requisitos

- **Requerimientos dentro del aislador:**
 - Clasificación GMP grado A, clasificación ISO5
 - Flujo de aire unidireccional
 - Presión durante el funcionamiento 60 ± 20 Pa
 - El aire en el interior de la cámara debe ser filtrado por doble filtro HEPA H14
- **Requerimientos para el entorno en el que se encuentra el aislador:**
 - Área restrictiva
 - Entorno no clasificado
 - USP <1208> Sterility Testing -Validation of Isolator Systems
 - PIC/S Recommendation on Sterility Testing (Sept. 2007)
 - PIC/S Recommendation Isolators Used for Aseptic Processing and Sterility Testing (Sept. 2007)
 - Medición de temperatura y humedad

5. ENTORNOS CALSIFICADOS

5.1. Aisladores

5.1.2. Cualificación de aisladores

- DQ: Desing Qualification
- FAT: Facility Acceptance Test
- IQ: Installation Qualification
- OQ: Operation Qualification

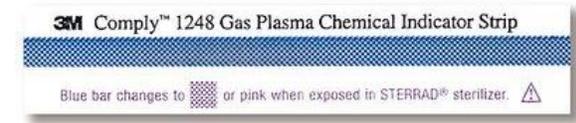


5. ENTORNOS CALSIFICADOS

5.1. Aisladores

5.1.3. Diseño de ciclos de descontaminación y sus parámetros de control

- Descontaminación de gérmenes en todas las superficies dentro de la cámara (paredes aislantes, muestras, medios, etc.) -> **bioindicador, microorganismo utilizado *Geobacillus stearothermophilus* (esporulado)**
- Homogeneidad de la concentración de H₂O₂ en la cámara durante el proceso de descontaminación -> **indicador químico**
- Concentración de H₂O₂ de < 1 ppm dentro de la cámara después de la aireación.



5. ENTORNOS CALSIFICADOS

5.1. Aisladores

5.1.4. Diseño de las cargas y monitorización microbiológica



- Indicadores químicos y biológicos
- Muestreo de aire activo (partículas viables y no viables) y pasivo (placas de sedimentación)



- Placas de contacto superficie seleccionada de la cámara interior
- Hisopos en guantes y mangas

5. ENTORNOS CALSIFICADOS

5.1. Aisladores

5.1.5. Diseño de las cargas y monitorización microbiológica

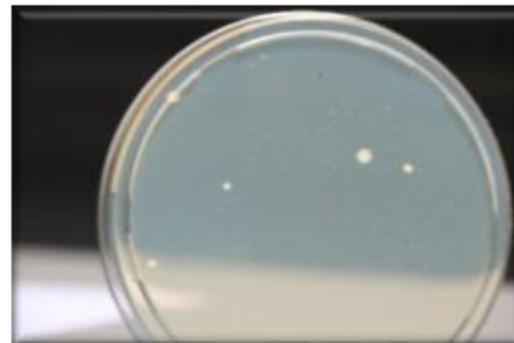
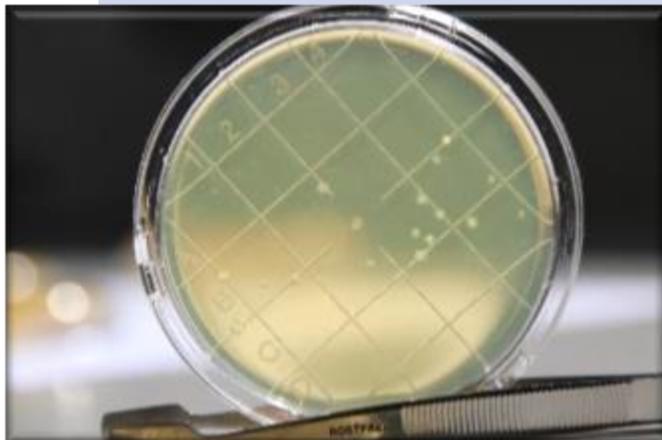


5. ENTORNOS CALSIFICADOS

5.1. Aisladores

5.1.6. Contaminación aislador vs sala clasificada

	TIPO DE MICROORGANISMO	FUENTE DE CONTAMINACIÓN
AISLADOR	<i>Staphylococcus sp.</i>	Piel humana y mucosa
	<i>Corynebacterium sp.</i>	Piel humana
SALAS CLASIFICADAS	<i>Staphylococcus sp.</i>	Piel humana y mucosa
	<i>Corynebacterium sp.</i>	Piel humana
	<i>Micrococcus sp.</i>	Piel humana y aire
	<i>Bacillus sp.</i>	Ambiental



5. ENTORNOS CALSIFICADOS

5.1. Aisladores

5.1.7. Mantenimiento de aisladores

- Ciclo de descontaminación semanal
- Re-cualificación anual
- Monitorización microbiológica durante la fabricación (placas de sedimentación, placas contacto, hisopos y partículas viables y no viables en continuo)
- Antes de operación será necesario realizar un leak-test



6. ANEXO 1

6.1 ¿Por qué ha sido necesaria su revisión?

- Publicado por primera vez en 1971, por segunda vez en 1989 y revisado parcialmente en 1996, 2003 y 2008
- No ha habido una revisión completa del documento desde que se publicó por primera vez y la necesidad de corregir las ambigüedades e inexactitudes históricas también están detrás de la necesidad de una revisión
- En 2014 se hizo evidente que el actual anexo 1 no ha seguido el ritmo de los avances regulatorios y tecnológicos y por lo tanto es necesaria una revisión completa.
- Actualizaciones recientes de la Ph. Eur han hecho más necesaria aún la revisión completa del anexo

REVISIÓN DEL ANEXO 1 PUBLICADA EL 20 DE DICIEMBRE DE 2017

6. ANEXO 1

6.2. Globalización de la normativa

La OMS adoptará el Anexo 1 reemplazar el Anexo 6 de la OMS



Grupo de trabajo de Anexo 1: EU, OMS y PIC/S:

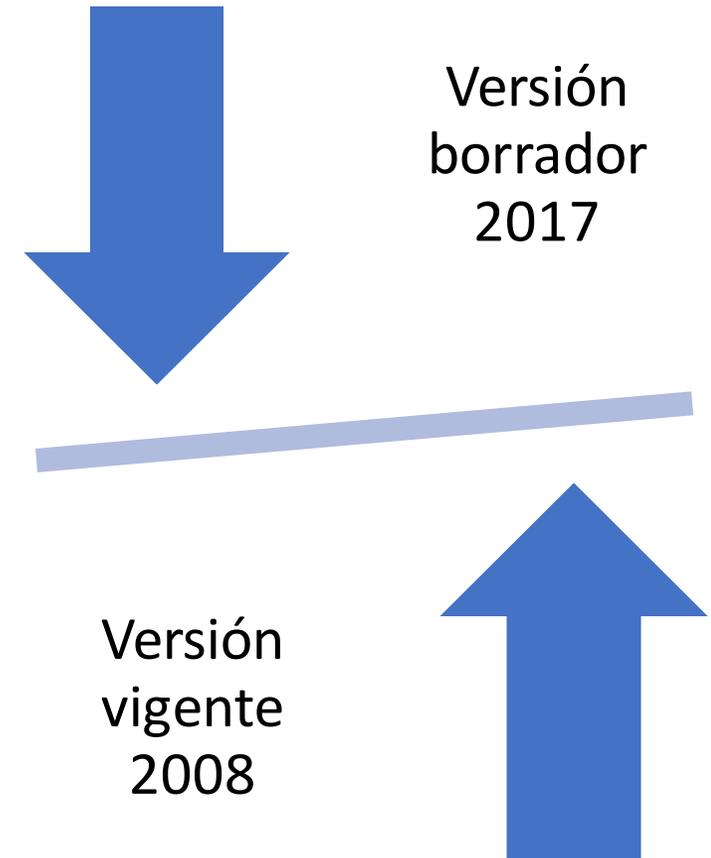
- UK
- Japón
- Alemania
- Irlanda
- Polonia
- Taiwan
- Suiza
- Australia
- USA
- Singapur
- Canadá

**RELEVANTE AL MUNDO
ENTERO
PRIMER DOCUMENTO
PUBLICADO POR:
EMA, OMS y PIC/S**

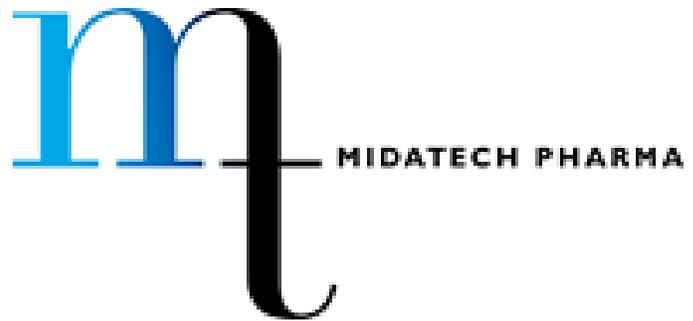
6. ANEXO 1

6.3. Principales diferencias versión 2008 vs borrador 2017

VERSIÓN 2008	BORRADOR 2017
Total de páginas:16	Total de páginas:50
Qualificación:1 vez	Qualificación:41 veces
Validación: 17 veces	Validación: 31 veces
Microbial/micribiological: 23 veces	Microbial/micribiological: 65 veces
Monitorización: 16 veces	Monitorización: 87 veces
Trend: 0 veces	Trend: 16 veces
Risk: 20 veces	Risk: 95 veces
Personal: 11 veces	Personal: 36 veces
Ambiental: 2 veces	Ambiental: 16 veces



GRACIAS
POR VUESTRA
ATENCIÓN



PATRICIA GRANDA DEL POZO