Case study: evaluación de un laboratorio farmacéutico para cumplir con los requerimientos del nuevo Anexo 1

Cómo los cambios inducidos por la nueva normativa, que incorpora estrategias avanzadas en gestión de calidad y análisis de riesgos, mejoran las prácticas actuales en la fabricación de productos estériles

RAFAEL BEAUS

GLOBAL CONSULTANCY MANAGER, AZBIL TELSTAR

A raíz de los cambios que introduce el Anexo 1 de las EU GMP de Fabricación de Medicamentos Estériles, y pese a que aún no está finalmente aprobado a fecha de hoy, algunos laboratorios farmacéuticos con producción estéril han decidido adelantarse a su entrada en vigor.

Pese a que pueda parecer prematuro, dado que la normativa aún no está definitivamente promulgada, está claro que adelantarse a su implementación es altamente provechoso porque se trata de una mejora de las prácticas actuales que, hoy día, ya aplican grandes laboratorios de referencia. Teniendo en cuenta que los borradores de la nueva normativa no suelen variar significativamente de las versiones oficiales posteriores, proceder con antelación a la adaptación a los nuevos requisitos es una medida prudente que permite planificar con tiempo suficiente las acciones que deban realizarse para actualizar procedimientos y prácticas y prever las inversiones que deban abordarse para adecuarse a las últimas tecnologías.

Este artículo ilustra cómo se ha procedido a la implementación de los nuevos requerimientos especificados en el actual borrador del Anexo 1 en un laboratorio farmacéutico que ha querido anticiparse a su entrada en vigor. Para ello se ha aplicado una metodología basada en la evaluación en profundidad de sus instalaciones y de su sistema de calidad frente a los nuevos requerimientos, culminando con la elaboración de un plan de acción que ha permitido corregir y solucionar las desviaciones y deficiencias observadas.

Anexo 1 de la normativa europea y sus cambios fundamentales

En marzo de 2009 entró en vigor la versión aún vigente del Anexo 1 de las EU GMP de Fabricación de Medicamentos Estériles. Se trata de un documento que, sin añadir cambios sustanciales respecto a las versiones anteriores del mismo, incorporaba en su momento más detalles que los que habitualmente se explicitan en las GMP.

Si bien este documento ya recogía muchas de las recomendaciones que tanto PDA como ISPE y otras asociaciones destacadas establecían para la fabricación de productos estériles, no incluía como obligatorias algunas prácticas que las multinacionales especializadas en la fabricación estéril ya estaban adoptando en ese momento.

Asimismo, la revisión a fondo de las GMP europeas que se ha venido abordando en estos últimos años, que incorporan el uso cada vez mayor de la metodología del análisis de riesgos como forma de garantizar la calidad de la producción, se ha ido traduciendo en la actualización de diferentes capítulos y anexos de las buenas prácticas de fabricación. Por ello, es el momento de aplicarla al Anexo 1.

Al mismo tiempo, la tecnología ha experimentado, desde la publicación del Anexo 1 en 2009, un avance progresivo e imparable, y soluciones que eran complejas o difícilmente asumibles por su elevado coste, van siendo cada vez más accesibles para la mayoría de laboratorios.

Así pues, en diciembre de 2017 se publicó un primer borrador que incorporaba cambios sustanciales, pasando de 16 páginas de la versión en vigor a 50. Dicho borrador se sometió a debate y recogió cuantiosos comentarios tanto en la línea de solicitar suavizar alguna de las medidas que pasaban a ser de obligado cumplimiento como, en el sentido contrario, de requerir que alguna de las recomendaciones fueran exigencias y consideradas como preceptivas.

Se suponía que, en diciembre de 2018, tras haber analizado los comentarios recopilados, debía haber sido completada la versión definitiva del Anexo 1. No obstante, algunas circunstancias como las derivadas del complejo proceso del Brexit, que ha comportado la salida del Reino Unido de la Unión Europea y un período de incertidumbre en el contexto económico y la actividad empresarial comunitaria, la redistribución del trabajo de la MHRA británica al resto de agencias europeas y el cambio de sede de la Agencia Europea del Medicamento de Londres a Ámsterdam, obligaron a demorar su ejecución y, consecuentemente, posponer y alargar los plazos previstos. Además, los numerosos comentarios que requerían una evaluación meticulosa no ayudaban a que fuese un proceso rápido.

Con todo, en febrero de 2020 se ha publicado un nuevo borrador que recoge numerosas modificaciones, pasando de 50 a 52 páginas, que contribuyen a aclarar algunos puntos al mismo tiempo que incorporan nuevos comentarios y observaciones. Asimismo, las autoridades competentes han decidido considerar nuevas aportaciones que algunas de las asociaciones más relevantes van a poder proporcionar hasta finales de julio de 2020. Finalmente, tras su análisis y evaluación se procederá a publicar la versión final del Anexo 1.

El Anexo 1 es el resultado de un proceso laborioso, pues se ha intentado hacer una puesta al día completa, que se fundamenta en las siguientes ideas principales:

- Énfasis en la protección del producto y en evitar la presencia de personal cuando el producto esté expuesto.
- Empleo del Análisis de Riesgos (ICH Q9) para justificar cada acción, etapa y procedimiento materializado.
- Puesta al día a la nueva tecnología existente.

El propósito es, en definitiva, incorporar como exigencia normativa el estado del arte actual ofreciendo las máximas garantías de seguridad microbiológica en la producción estéril.

En vista de los comentarios incorporados en este segundo borrador, es probable que no se vayan a producir demasiados cambios en la versión que finalmente entrará en vigor, por lo que parece pertinente empezar a evaluar cuáles son los pasos que se deben dar para cumplir con las nuevas exigencias.

Metodología

Un laboratorio europeo con una instalación, equipos y sistema de calidad que cumple con las exigencias del Anexo 1 actualmente vigente, solicitó la realización de una evaluación que permitiera diseñar un plan para cumplir con las exigencias de la nueva versión del Anexo 1.

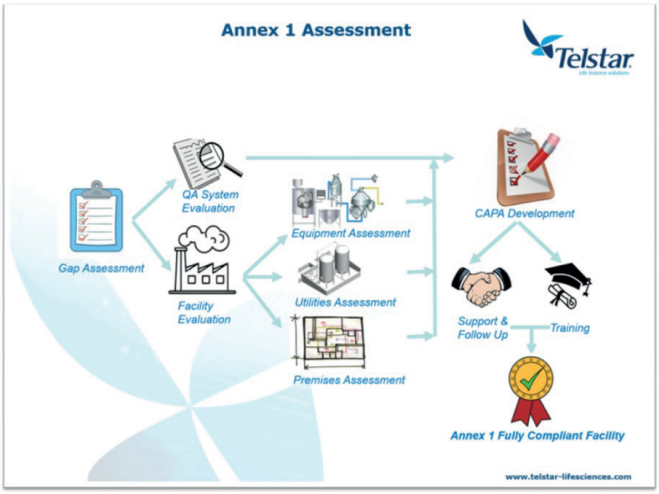

Figura 1.

La forma en que se procedió a la evaluación de la situación en dicho laboratorio fue mediante una auditoría y la posterior redacción de un plan de acción (CAPA).

La evaluación contempló dos partes, como puede verse en la figura 1: evaluación de las prácticas implantadas por el sistema de calidad y evaluación de las instalaciones. Esta, a su vez, incluía la evaluación de los equipos utilizados en la producción, de los servicios implicados y de las instalaciones donde tenía lugar el proceso de producción.

Se decidió que la forma más lógica de abordar la evaluación era conocer con detalle cómo se desarrollaban todas las acciones que concurrían en el proceso de

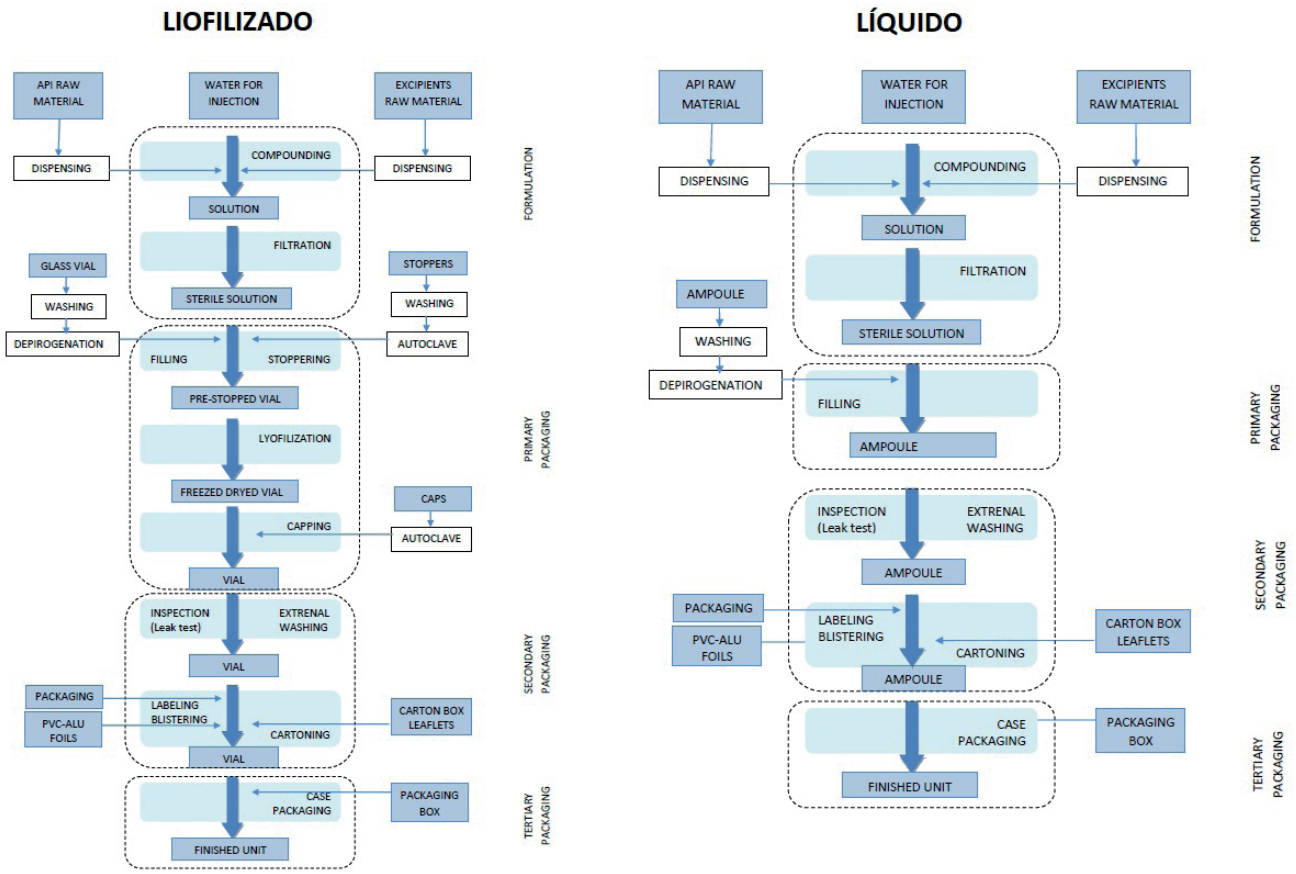

Figura 2. Flujo liofilizado estéril y flujo solución estéril Anexo 1.

producción y todos los elementos que intervenían; posteriormente se procedió a revisar a fondo las instalaciones, empezando por el lay out, las clasificaciones y los flujos de personal y materiales, evaluando después equipos y servicios, pues cualquier modificación en dichas instalaciones implicaría tener que realizar cambios que afectarían a los procedimientos. Por tanto, se decidió dejar la evaluación del sistema de calidad como el último paso para así evaluar ya aquellos procedimientos realmente aplicables.

Con los resultados de dicha evaluación se realizó un CAPA en el que se priorizaron las acciones de manera que se pudieran abordar de forma lógica y secuencial. Dichas acciones están en proceso de implantación, a falta de completar la parte final en la que se acabarán de adaptar los procedimientos existentes, se solicitarán las correspondientes modificaciones regulatorias y la nueva instalación deberá pasar la inspección de la Agencia Regulatoria, cumpliendo con los requerimientos del nuevo Anexo 1.

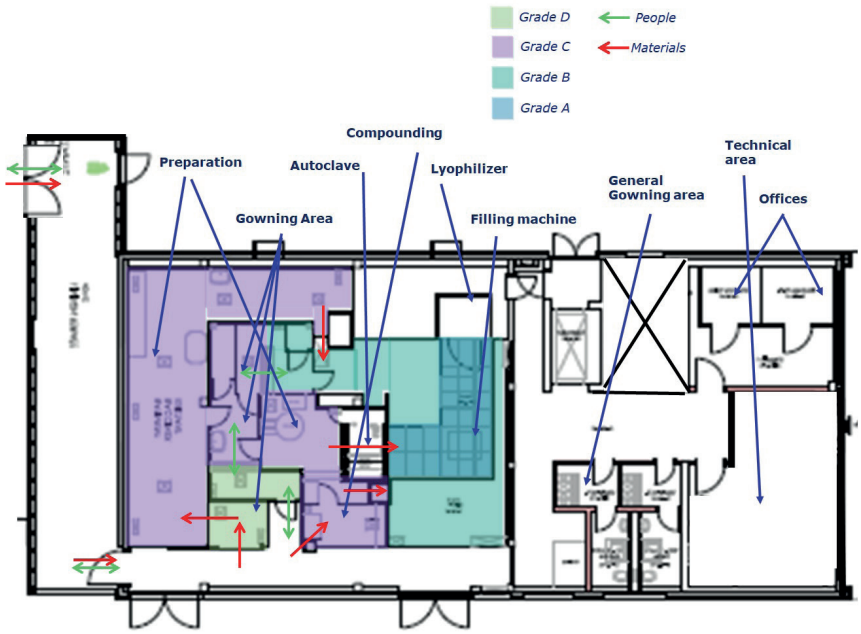

Figura 3. Estrategia Gap Ass Anexo 1 - initial lay out.

Situación de partida

El laboratorio farmacéutico fabrica viales y ampollas estériles, líquidos y liofilizados, propios y para terceros, mediante proceso aséptico en diferentes volúmenes, entre 5 mL – 50 mL. Los flujos de dichos procesos son los que se reflejan en la figura 2.

Los productos que se fabrican no tienen ningún tipo de restricción en cuanto a contaminaciones cruzadas, por lo que pueden

fabricarse en una misma zona tras la correspondiente validación de limpiezas.

Las materias primas llegan pesadas a la zona de fabricación, por lo que no hay zona de pesadas en la misma.

Por lo que se refiere a la instalación, sus características se reflejan en la figura 3 con las descripciones, clasificaciones y flujos más relevantes.

Es de notar la poca disponibilidad de espacio para poder actuar, lo cual hacía el reto más complejo, siempre con el objetivo de tratar de modificar el área para lograr que cumpliera con el nuevo Anexo 1.

Para hacerlo aún más complicado, se pusieron unas premisas de partida por parte del laboratorio para el estudio de adaptación al nuevo Anexo 1:

- Las materias primas y materiales debían seguir llegando a esta área desde la fábrica principal (mantener el origen del flujo existente).
- Incorporar 2 nuevos liofilizadores y una nueva línea de llenado.

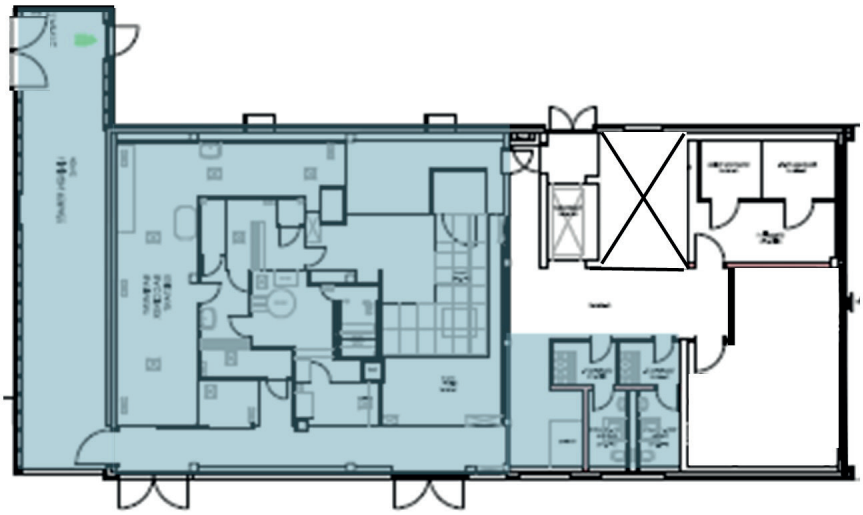

Figura 4. Estrategia Gap Ass Anexo 1 - Surface to use.

- Mantener, en la medida de lo posible, el liofilizador existente (de más de 25 años de antigüedad) y todas las máquinas requeridas (envasadora y demás), para un producto para el que la modificación del registro resultaría muy compleja.
- La superficie a adaptar podía ser algo

Observación	Acción Correctiva
Vestuarios: Vía de entrada y salida común	Nuevo diseño de lay out empleando aisladores y corrigiendo los temas encontrados
Protección del área crítica con un Flujo laminar abierto	
Accesso al área técnica del autoclave desde Grado C	
Acabados de la zona mejorables	Nueva zona con materiales adecuados
PW & WFI	Nuevos servicios proporcionando la calidad y capacidad correctas e incorporando las últimas tendencias de monitorización
PS no tiene la capacidad necesaria	
Lavado y esterilización de viales con carga manual	Cambiar a esquipos automatizados que eviten la intervención humana
Máquina de llenado semimanual	
Lioflizador con carga manual	
Capsulados sin la segregación correcta	Nuevo equipo adecuadamente segregado
Revisión del Sistema de QA con nuevo criterio	Actualizar PNT y prácticas, desarrollando los nuevos que se requieran. Implantar Sistema automatizado de monitorización

Figura 5. Estrategia Gap Ass Anexo 1 – CAPA.

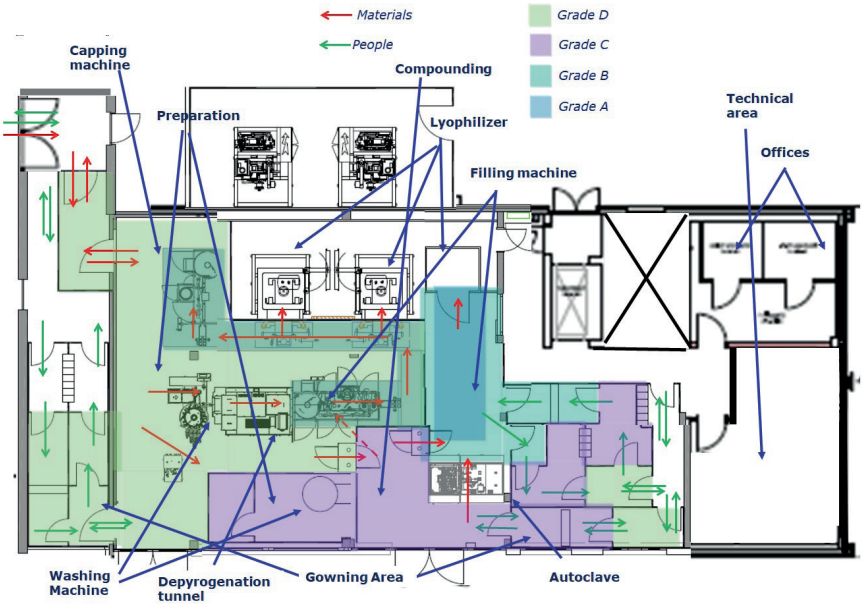

Figura 6. Estrategia Gap Ass Anexo 1 - final lay out (1)

mayor que la actual, pero limitada a la superficie sombreada en la imagen de la figura 4.

Gap Assessment: evaluación de la situación y desarrollo del plan de acción

Evaluación de instalaciones

Como primer paso, se procedió a evaluar tanto las instalaciones como los equipos que intervenían en el proceso para valorar los cambios necesarios y, después, teniendo en cuenta las consideraciones derivadas del plan de acción, tratar de incluir los equipos que se deseaba incorporar.

Ante todo, es importante tener presente que se trataba de una instalación inspeccionada con regularidad por la inspección farmacéutica y por los clientes para los que trabaja y que, por tanto, cumple plenamente con la versión en vigor del Anexo 1. Así pues, no hubo sorpresas al evaluar el lay out, sus clasificaciones y los flujos de materiales y personal; eran correctos de acuerdo a los requerimientos vigentes.

El ejercicio consistía en ver qué puntos se deberían modificar para cumplir con los requerimientos adicionales de la nueva versión del Anexo 1.

Por lo que se refiere a la instalación, y empezando por el lay out, los puntos que se identificaron que debían mejorar fueron los siguientes:

- En los vestuarios de grado B, la entrada y salida se hacía por la misma sala cuando el Anexo 1 en su nueva versión indica que "The use of separate changing rooms for entering and leaving grade B cleanrooms is desirable". Por tanto, se debía adecuar el espacio para que, en la medida de lo posible, la entrada y salida se hicieran a través de vestuarios diferentes.
- Los dos puntos siguientes se tratarían de resolver solo parcialmente para poder mantener el emplazamiento del liofilizador y el autoclave, en caso que se pudiera reutilizar, en la nueva zona:
  - La protección del producto en zonas críticas se hacía mediante un flujo laminar abierto, mientras que la norma dice que: "4.3 Restricted Access Barrier Systems (RABS) and isolators are beneficial in assuring the required conditions and minimizing the microbial contamination associated with direct human interventions in the critical zone. Their use should be considered in the CCS. Any alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified".

    Como en el punto anterior, no es obligatorio, pero cualquier otra opción que no sea el uso de RABS o aisladores debe justificarse.
  - El acceso al área técnica del autoclave (no clasificada) se hacía desde grado C y sin las medidas requeridas (no existía una esclusa que permitiera el paso de un área a otra).

Para concluir con la parte de instalación, los materiales y acabados eran mejorables: la pared era de ladrillo con pintura epoxi.

En cuanto a los servicios, aunque ya tenían bastantes años y se habían ido realizando unas cuantas modificaciones, se intentó emprender los mínimos cambios necesarios para dar servicio a los nuevos equipos. El caso del agua purificada fue una excepción, pues los cambios en el layout implicaban unos cambios significativos en el recorrido del anillo, lo que junto a la falta de capacidad de suministro para los requerimientos de los nuevos equipos, aconsejaban la instalación de un anillo nuevo.

En relación a los equipos, se observó un exceso de intervención del personal en el proceso cuando la norma recomienda evitarlas:

- Los viales se lavaban manualmente antes de llevarlos a despirogenar a un horno de doble puerta, implicando una carga y posterior descarga manual.
- La máquina de llenado era semiautomática, con muchas intervenciones manuales.
- El liofilizador se cargaba manualmente.
- La máquina de capsulado, además de la carga manual, no estaba adecuadamente segregada de acuerdo con lo requerido por la norma.

Se sugirió corregirlo con una línea de lavado-despirogenación-llenado-capsulado automatizada y con las segregaciones oportunas.

Otro aspecto a mejorar era el relativo al sistema de muestreo de partículas viables y no viables, que se hacía de manera manual y con menor frecuencia de la requerida. Se decidió implantar un sistema automatizado continuo de muestreo, que cumpliera con el nuevo Anexo 1.

Evaluación del sistema de gestión de la calidad

Una vez evaluadas las instalaciones, se procedió a evaluar el sistema de gestión de la calidad. Esta evaluación consistió en actualizar los procedimientos derivados de los cambios realizados en instalaciones y equipos y en redactar aquellos nuevos documentos exigidos por el nuevo borrador del Anexo 1: el documento de CCS (Contamination Control Strategy) y un análisis de riesgos (RA) general, entre otros.

Resumen Gap Assessment

El resumen de los aspectos encontrados y la acción correctora correspondiente se encuentran en la Figura 5.

Diseño final: cambios de equipos y planos

Tras la evaluación realizada, el diseño final de la planta quedó como puede verse en la Figura 6, que incorpora clasificaciones y flujos para mejor comprensión.

Se logró mantener en su posición el liofilizador existente, lo que no permitió solucionar esa parte de las deficiencias, si bien era para una producción prácticamente residual de un único producto. El acceso al área técnica del nuevo autoclave de esta zona se haría desde el altillo no clasificado. Sí que se modificó la zona de vestuarios de acceso y de fabricación, adaptándola a las exigencias de la nueva versión del Anexo 1.

También se adaptó la nueva zona con dos liofilizadores de carga automatizada, capsuladora segregada y la zona aséptica, con todos los equipos en aislador en entorno D. Los flujos de personal y materiales de esta nueva zona ya fueron desarrollados siguiendo las indicaciones de la nueva versión del Anexo 1.

Por tanto, pese al poco espacio, se consiguió cumplir con los requerimientos de partida. Además se implantaría un sistema de monitorización continuo de partículas viables y no viables que, de forma automatizada, haría los controles ambientales, guardando los resultados en un sistema informatizado.

Actualización del sistema de calidad

Los documentos adicionales que el nuevo Anexo 1 requiere fueron claramente identificados. No obstante, al haberse llegado a la conclusión de que la zona debía ser modificada de manera significativa, y dado que podían producirse cambios durante las fases de preparación de la ingeniería de detalle y el proyecto de construcción, se decidió esperar a tener la reforma más avanzada para evitar tener que rehacer los documentos.

Para cumplir con el objetivo de concluir la obra con los documentos totalmente redactados, se hizo un plan que lo fijaba, estableciendo que se adaptarían aquellos procedimientos existentes a la nueva zona y se desarrollarían aquellos que no existían, como el RA y CCS.

Los documentos identificados se ultimarán una vez estén claramente definidos los servicios de la nueva zona (con los puntos de uso) y los modelos definitivos de los equipos y una vez estén implementados los sistemas automáticos de muestreo previstos.

Conclusión

El trabajo de adaptación de una planta existente a los requerimientos del nuevo Anexo 1 debe plantearse con tiempo suficiente. Incluso en una instalación que cumple totalmente con los requerimientos en vigor, pueden sobrevenir modificaciones en las instalaciones y equipos que requerirán previsión para contar con recursos económicos suficientes y tiempo para la implantación de los cambios.

Dada la minuciosidad y exigencia del nuevo Anexo 1, el proceso de adaptación puede requerir de cambios sustanciales en la planta existente y adaptar el sistema de calidad y su documentación. Para abordar la complejidad del proceso, un soporte multidisciplinar externo con experiencia en diseño de plantas y operaciones asépticas es altamente recomendable ◀◀

ESTRATEGIA PARA ADAPTARSE AL NUEVO ANEXO 1

1. Evaluar el proceso de fabricación de los diferentes productos elaborados en la instalación y cada una las etapas de dichos procesos.
Se deberán contemplar todos los elementos (materias primas, material de acondicionado primario, equipos y servicios) que intervengan en el proceso, analizando el punto en el que intervienen y su idoneidad según las indicaciones del Anexo 1.

2. Entre los aspectos más relevantes a considerar estará el lay out de la instalación y las clasificaciones de las salas, así como del flujo de personal y materiales a lo largo del proceso.

3. Recopilar la información del sistema de calidad que afecta a dichos procesos y a los elementos que intervienen.
4. Evaluar dicho sistema con los nuevos requerimientos del Anexo 1 para establecer la estrategia más adecuada para minimizar los riesgos identificados en la evaluación del sistema.

5. Recopilar la información de los equipos que intervienen en los procesos analizados, incluyendo datos históricos.
6. Evaluar dichos equipos con los nuevos requerimientos del Anexo 1 para establecer la estrategia más adecuada para adaptarlos a los mismos, considerando las diferentes soluciones que podrían adoptarse.

7. Recopilar también la información de los servicios y de las instalaciones que afectan a los procesos analizados, evaluándolos con los nuevos requerimientos del Anexo 1 para valorar las diferentes opciones.
8. Elaborar el informe a partir de la información y los datos compilados y el CAPA para el Sistema de Calidad, Equipos, Servicios e instalaciones.

9. Desarrollo de aquellas acciones que requieran apoyo, tales como:
- Diseño de las instalaciones para su puesta al día y evaluación de la inversión requerida
- Actualización de equipos afectados o selección de nuevos equipos adecuados
- Modificaciones de los servicios que lo requieran
- Cualificación de los nuevos equipos, servicios y procesos
- RA development
- Actualización de los procedimientos con las nuevas consideraciones
- Desarrollo del documento de Contamination Control Strategy

10. Formar a todo el personal implicado, en los requerimientos del Anexo 1 y su criticidad, para poder obtener un producto estéril con las máximas garantías.

11. Presentar ante las autoridades las acciones acordadas, los cambios regulatorios necesarios y hacer seguimiento de las modificaciones decididas.

Figura 7. Estrategia Gap Ass Anexo 1 - Summary.