

# Modificación Anexo 1 de las NCF. Medicamentos Estériles

**Rafael Beaus**  
**7/3/2019**





## ANEXO 1: Fabricación de medicamentos estériles

**1989**

Se publica el Anexo 1 asociado al Vol. 4: Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines de la Comisión Europea

**1996**


Primera revisión del Anexo 1

**2003**

Segunda revisión del Anexo 1

**2008**

Tercera revisión del Anexo 1  
**(versión vigente)**



Revisiones parciales del Anexo 1, nunca se ha realizado una revisión completa desde que fue publicada la versión original en 1989

# ANEXO 1 – Manufactura de productos estériles GMP europeas

**GMP de la UE: Anexo 1**  
**"Fabricación de Medicamentos Estériles"**  
**(obligatorio desde Septiembre 2003)**

**Cambios más relevantes:**

**Punto 3. Especialmente tabla con "Límite en partículas no viables"**

**Punto 20. Pequeño matiz en redactado**



EUROPEAN COMMISSION  
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

Single market : management & legislation for consumer goods  
Pharmaceuticals : regulatory framework and market authorisations

Brussels, 30 May 2003

Ad Hoc GMP Inspections Services Group

EC GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE  
REVISION TO ANNEX 1

Title: Manufacture of Sterile Medicinal Products

1 <sup>st</sup> DRAFT ADOPTED BY AD HOC GMP INSPECTORS GROUP	October 2002
RELEASED FOR PUBLIC CONSULTATION	November 2002 – January 2003
FINAL DRAFT ADOPTED BY AD HOC GMP INSPECTORS GROUP	April 2003
ADOPTED BY PHARMACEUTICAL COMMITTEE	May 2003
DATE FOR COMING INTO OPERATION	September 2003

Note:

Annex 1 of the EC Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) provides supplementary guidance on the application of the principles and guidelines of GMP to sterile medicinal products. The guidance includes recommendations on standards of environmental cleanliness for clean rooms. The guidance has been reviewed in the light of the international standard ENISO 14644-1 and amended in the interests of harmonisation but taking into account specific concerns unique to the production of sterile medicinal products.

The changes affect section 3 of the annex together with a minor change to section 20. The remainder of the annex remains unchanged.

# ANEXO 1 – Manufactura de productos estériles GMP europeas



EUROPEAN COMMISSION  
ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL  
Consumer goods  
Pharmaceuticals

Brussels, 14 February 2008

EudraLex  
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume 4  
EU Guidelines to  
Good Manufacturing Practice  
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Annex 1  
Manufacture of Sterile Medicinal Products

Document History	
Previous version dated 30 May 2003, in operation since	September 2003
Revision to align classification table of clean rooms, to include guidance on media simulations, bioburden monitoring and capping of freeze-dried vials	November 2005 to December 2007
Date for coming into operation and superseding	01 March 2009 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Note: Provisions on capping of freeze-dried vials should be implemented by 01 March 2010.

Commission Européenne, B-1049 Bruxelles / European Commission, B-1049 Brussels – Belgium. Telephone: (32-2) 299 11 11

## *GMP de la UE: Anexo 1*

*Aprobado en Diciembre 2007; versión final Febrero 2008 entrando en vigor 1-3-2009 excepto capsulado liofilizados 1-3-2010.*

*Cambios más relevantes:  
Puntos 4 - 13. Con tabla*

*"Límite en partículas no viables" y sistemas*

*monitorización,*

*diferenciando clasificación y monitorización.*

*Puntos 69 - 70. Media fill y límites*

*Punto 80. Bioburden*

*Puntos 116 - 122.*

*Condiciones capsulado de viales*



### “Concept paper on the revisión of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice- manufacture of sterile medicinal products”

The revised guideline will clarify to what extent Q9 and Q10 should be followed in the design and implementation of facilities, equipment and processes for the manufacture of sterile medicinal products. Other changes that may require new GMP guidance include those for the revision to the Ph.Eur. monograph on methods other than distillation for the production of water for injection.

Since the current guideline is used to provide guidance on the conditions of the manufacture of some non-sterile finished products and the early stages in the manufacture of a range of products, the revised guideline will also clarify these areas of applicability utilising quality risk management principles. The scope and title of the guideline should therefore be broadened to encompass these references. It is stressed that this is a clarification of current practices and that no new expectations will be created.

The current guideline does not reflect the advances in the manufacture of sterile medicinal products; the revised guideline will embrace the use of new technologies to prevent detrimental impact on product and also to encourage the introduction of new technologies that are not currently covered.

The current guideline contains historical inaccuracies and areas of ambiguity, the revised guideline will correct the inaccuracies and offer more detail to remove ambiguity and to give clearer interpretation of GMP expectations.

1. Reestructuración del formato
2. Adaptación a las guías ICH Q9 (Quality Risk Management) y Q10 (Pharmaceutical Quality System)
3. Adaptación de la guía a nuevas tecnologías
4. Alineación con la nueva versión ISO 14644 parte 1 y 2
5. Puntos adicionales que serán aclarados/revisados

# 1. Reestructuración Formato Anexo 1

## Reestructuración completa, agrupación de apartados existentes e incorporación de nuevas secciones

### Apartados Anexo vigente (2008)

1. Principio
2. General
3. Clasificación de salas limpias
4. Monitorización de salas limpias
5. Tecnología del aislador
6. Tecnología de soplado/llenado/sellado
7. Productos sometidos a esterilización terminal
8. Preparación aséptica
9. Personal
10. Locales
11. Equipos
12. Desinfección
13. Elaboración
14. Esterilización
15. Esterilización por calor
16. Calor húmedo
17. Calor seco
18. Esterilización por radiación
19. Esterilización con óxido de etileno
20. Filtración de medicamentos que no pueden esterilizarse en envase final
21. Acabado de productos estériles
22. Control de calidad

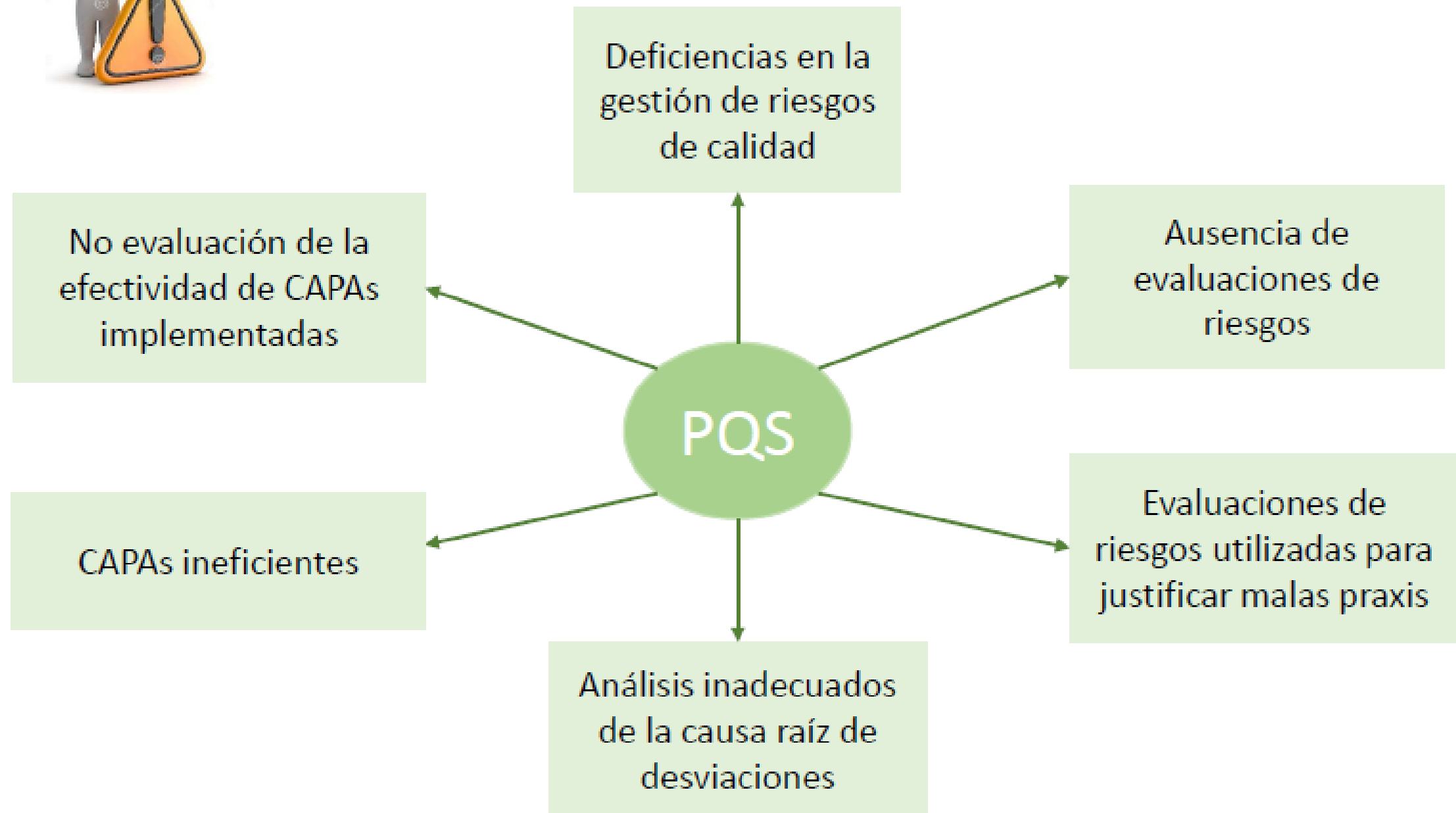
### Apartados nueva versión del Anexo

1. Alcance
2. Principio
3. Sistema de calidad farmacéutica
4. Personal
5. Local (2, 10, 12)
6. Equipos
7. Utilidades
8. Producción y tecnologías específicas (5-8, 13-20)
9. Partículas viables y no viables y proceso de monitorización (3-4)
10. Control de calidad
11. Glosario

## 2. Adaptación del Anexo 1 a ICH Q9 y Q10



LAS AUTORIDADES ESTÁN OBSERVANDO DEFICIENCIAS RECURRENTE EN LA APLICACIÓN DE GMPs BÁSICAS EN EL SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO





## 2. Adaptación del Anexo 1 a ICH Q9 y Q10

### PQS (Pharmaceutical Quality System)

- Enfatiza la necesidad de implementar los requerimientos del capítulo 1 de las GMPs EU y de las guías ICH Q9 e ICH Q10
- Resalta que la detección de la causa raíz de un fallo de proceso o equipo es clave para la implementación de CAPAS efectivas
- Subraya la necesidad de demostrar de forma oportuna, exhaustiva y científica el impacto que puede tener una desviación en la calidad del producto
- Las Evaluaciones de Riesgos no pueden ser utilizadas para la justificación de malas praxis, especialmente en las zonas asépticas.



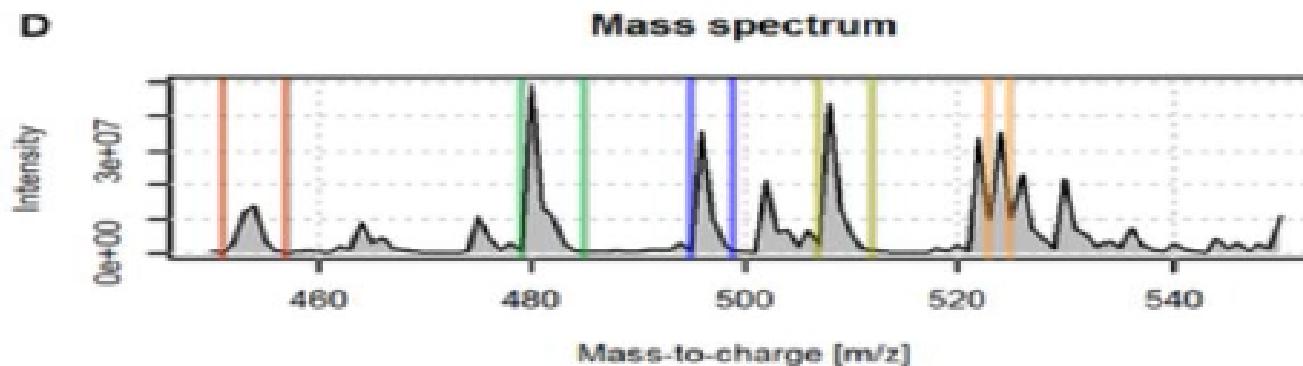
### PROCESO

- Open/closed RABS
  - Minimizan riesgo de contaminación
  - Se recomienda ampliamente su uso
  
- Sistemas desechables (SUS)
  - Minimizan riesgo de contaminación
  - Se debe asegurar compatibilidad con los materiales

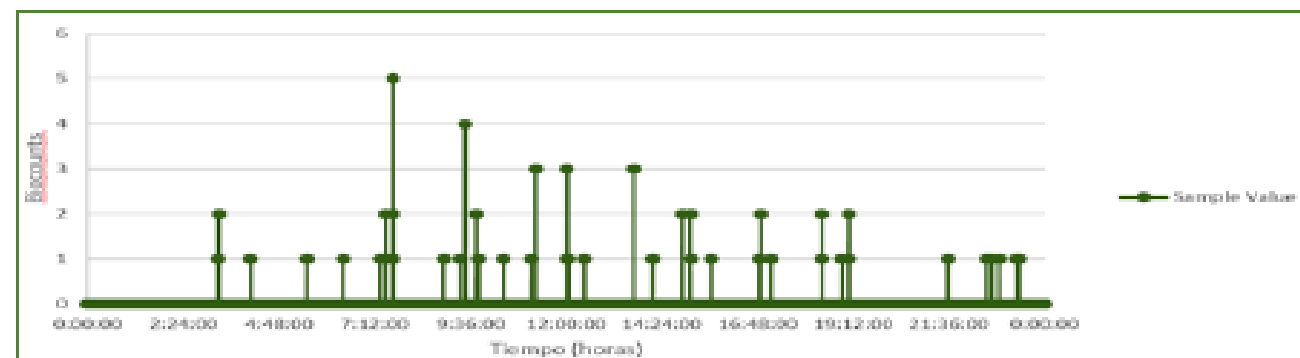


### MICROBIOLOGÍA

- Métodos rápidos de ID microbiana (MALDI-TOF)



- Métodos de detección microbiológica (Emisión de fluorescencia)



**Se considera su uso siempre que estén validados y aprobados**

## 4. Alineación con ISO 14644

Se publica la nueva versión en Dic. 2015  
(Implementación en Dic. 2016)

- **ISO 14644-1 - Classification of air cleanliness**
- **ISO 14644-2 - Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance**

4. Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1. Classification should be clearly differentiated from operational process environmental

- Cambios significativos:

Dejan de existir límites para partículas de  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  para salas grado A

En el Anexo 1, se mantiene en rutina y desaparece en cualificación.



# 4. Alineación con ISO 14644

## Versiones previas

May 2003					February 2008																																																																								
<p>The airborne particulate classification for these grades is given in the following table.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grade</th> <th colspan="2">at rest (b)</th> <th colspan="2">in operation (b)</th> </tr> <tr> <th colspan="4">maximum permitted number of particles/m<sup>3</sup> equal to or above (a)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0.5 µm (d)</th> <th>5 µm</th> <th>0.5 µm (d)</th> <th>5 µm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3 500</td> <td>1 (e)</td> <td>3 500</td> <td>1 (e)</td> </tr> <tr> <td>B (c)</td> <td>3 500</td> <td>1 (e)</td> <td>350 000</td> <td>2 000</td> </tr> <tr> <td>C (c)</td> <td>350 000</td> <td>2 000</td> <td>3 500 000</td> <td>20 000</td> </tr> <tr> <td>D (c)</td> <td>3 500 000</td> <td>20 000</td> <td>not defined (f)</td> <td>not defined (f)</td> </tr> </tbody> </table>					Grade	at rest (b)		in operation (b)		maximum permitted number of particles/m <sup>3</sup> equal to or above (a)					0.5 µm (d)	5 µm	0.5 µm (d)	5 µm	A	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)	B (c)	3 500	1 (e)	350 000	2 000	C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000	D (c)	3 500 000	20 000	not defined (f)	not defined (f)	<p><b>Clean room and clean air device classification</b></p> <p>4. Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1. Classification should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in the following table.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grade</th> <th colspan="4">Maximum permitted number of particles per m<sup>3</sup> equal to or greater than the tabulated size</th> </tr> <tr> <th colspan="2">At rest</th> <th colspan="2">In operation</th> </tr> <tr> <th></th> <th>0.5 µm</th> <th>5.0µm</th> <th>0.5 µm</th> <th>5.0µm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3 520</td> <td>20</td> <td>3 520</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3 520</td> <td>29</td> <td>352 000</td> <td>2 900</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352 000</td> <td>2 900</td> <td>3 520 000</td> <td>29 000</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3 520 000</td> <td>29 000</td> <td>Not defined</td> <td>Not defined</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Note:-</b>  <u>The notes under the table in the 2003 version have been replaced by numbered clauses for clarity of requirements.</u></p>					Grade	Maximum permitted number of particles per m <sup>3</sup> equal to or greater than the tabulated size				At rest		In operation			0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm	A	3 520	20	3 520	20	B	3 520	29	352 000	2 900	C	352 000	2 900	3 520 000	29 000	D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined
Grade	at rest (b)		in operation (b)																																																																										
	maximum permitted number of particles/m <sup>3</sup> equal to or above (a)																																																																												
	0.5 µm (d)	5 µm	0.5 µm (d)	5 µm																																																																									
A	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)																																																																									
B (c)	3 500	1 (e)	350 000	2 000																																																																									
C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000																																																																									
D (c)	3 500 000	20 000	not defined (f)	not defined (f)																																																																									
Grade	Maximum permitted number of particles per m <sup>3</sup> equal to or greater than the tabulated size																																																																												
	At rest		In operation																																																																										
	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm																																																																									
A	3 520	20	3 520	20																																																																									
B	3 520	29	352 000	2 900																																																																									
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000																																																																									
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined																																																																									

## 4. Alineación con ISO 14644

### Monitorización

Las salas limpias y los aparatos de aire limpio deben clasificarse según la norma EN ISO 14644-1.

La clasificación debe diferenciarse claramente del control del entorno de la fase operacional.

En la siguiente tabla se muestra la máxima concentración permitida de partículas en el aire para cada grado.

	Número máximo de partículas permitido/m <sup>3</sup> de tamaño igual o superior al indicado en la tabla			
	En reposo		En funcionamiento	
<b>Grado</b>	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
<b>A</b>	3.520	20	3.520	20
<b>B</b>	3.520	29	352.000	2.900
<b>C</b>	352.000	2.900	3.520.000	29.000
<b>D</b>	3.520.000	29.000	Sin definir	Sin definir



## 4. Alineación con ISO 14644

### Cualificación

Grade	Maximum permitted number of particles equal to or greater than 0.5 µm		
	At rest equal to or greater than 0.5 µm per m <sup>3</sup>	In operation equal to or greater than 0.5 µm per m <sup>3</sup>	ISO classification in operation/at rest
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Not defined <sup>(a)</sup>	8

## 4. Alineación con ISO 14644

- Nuevo método de selección del nº de localizaciones a muestrear en una sala
- Desaparece fórmula:

$$N_L = \sqrt{A} \rightarrow N_L = \sqrt{64} = 8$$

- Aparece tabla A.1 (incremento nº puntos muestreo)

$$N_L = 27 \times \left( \frac{A}{1\,000} \right)$$

- Reduce la longitud máxima permitida del tubo del contador a 1m (antes 3m)
- Contadores de partículas deben estar certificados (ISO 21501)

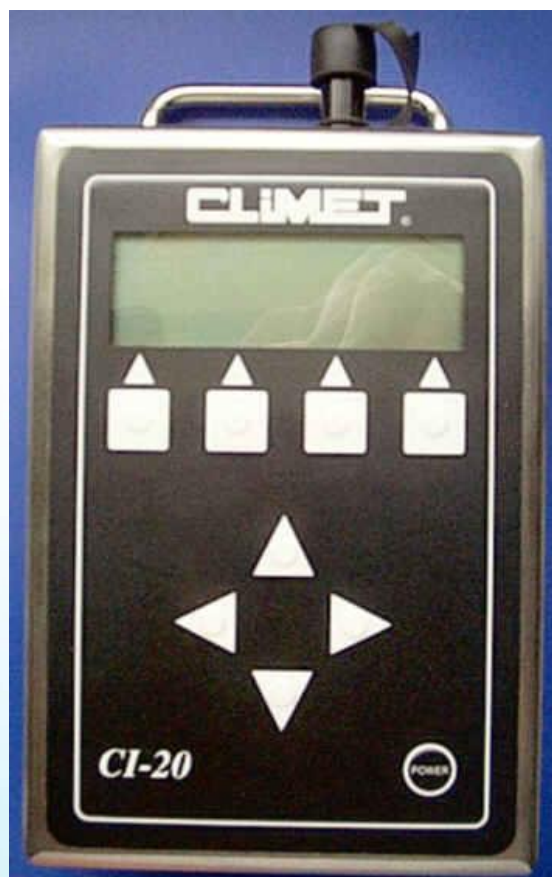
Table A.1 — Sampling locations related to cleanroom area

Area of cleanroom (m <sup>2</sup> ) less than or equal to	Minimum number of sampling locations to be tested (N <sub>L</sub> )
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1 000	27
> 1 000	See Formula (A.1)

NOTE 1 If the considered area falls between two values in the table, the greater of the two should be selected.

NOTE 2 In the case of unidirectional airflow, the area may be considered as the cross section of the moving air perpendicular to the direction of the airflow. In all other cases the area may be considered as the horizontal plan area of the clean room or clean zone.

## 4. Alineación con ISO 14644

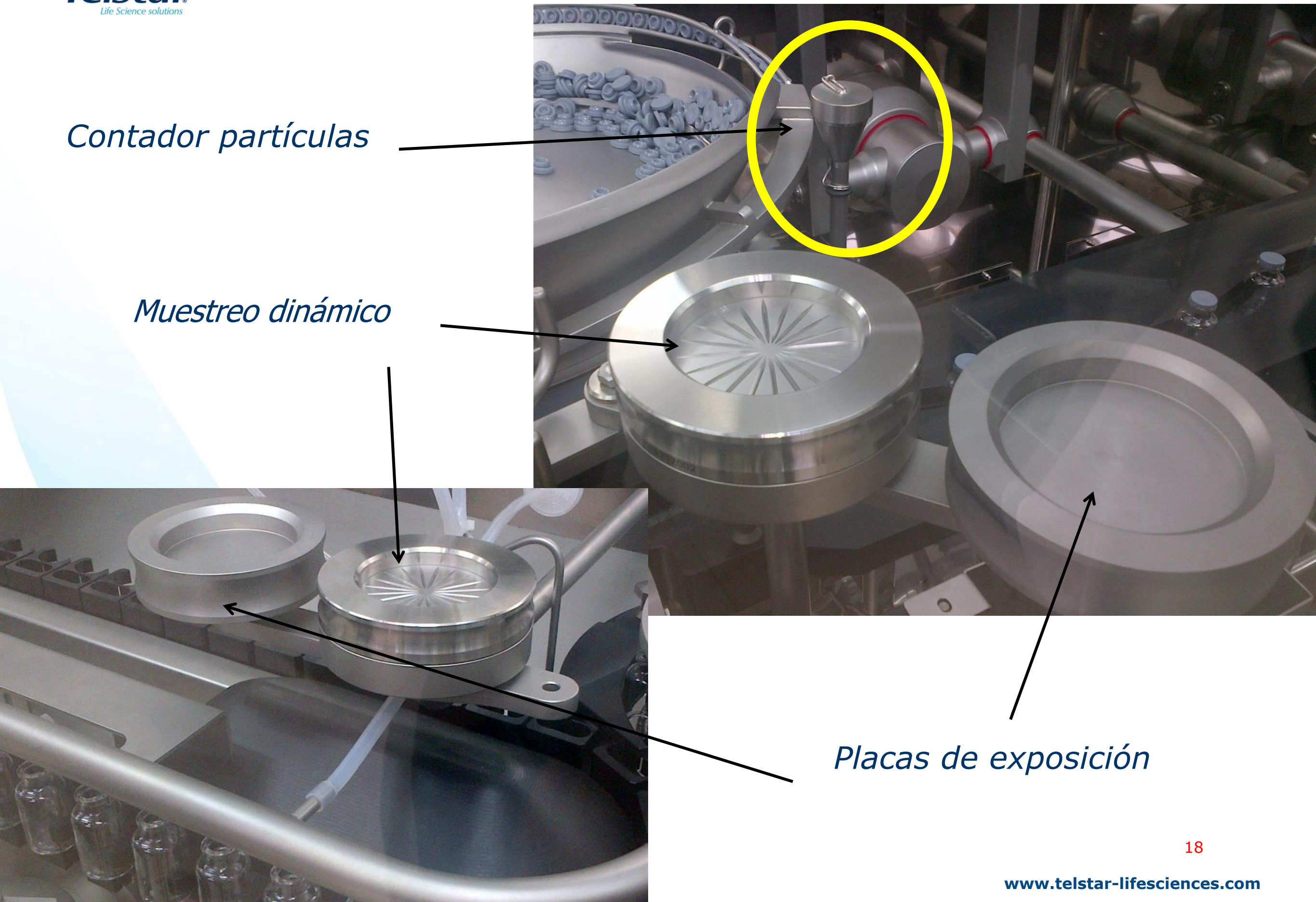




Contador partículas

Muestreo dinámico

Placas de exposición



## 4. Alineación con ISO 14644

- Desaparecen las clases intermedias (ISO 4.8) y Grado A tiene el límite de ISO 5
- Localización de los puntos a muestrear: Se divide la sala en sectores iguales, colocando los contadores en función de una evaluación de riesgos.
- No está permitido hacer media de los resultados obtenidos en los diferentes contadores de una sala. Cada una de las localizaciones monitorizadas debe estar dentro de límites.



## 5. Puntos adicionales a aclarar/revisar

El anexo 1 aplicará exclusivamente a la fabricación de **productos estériles**, aunque algunas de las guías y principios podrán ser utilizados como soporte para la fabricación de productos no estériles

1. **Alcance**
2. Principio
3. Sistema de calidad farmacéutica
4. Personal
5. Local
6. Equipos
7. Utilidades
8. Producción y tecnologías específicas
9. Partículas viables y no viables y proceso de monitorización
10. Control de calidad
11. Glosario





## 5. Puntos adicionales a aclarar/revisar

### MAYOR ÉNFASIS EN EDUCACIÓN/FORMACIÓN AL PERSONAL



### LAS AUTORIDADES OBSERVAN DISMINUCIÓN DE LA INVERSIÓN EN LA FORMACIÓN DE LOS EMPLEADOS TÉCNICOS

- Detectan mala toma de decisiones
- Saben el “Know-how” pero no el “know-why”
- Informes de investigación completados inadecuadamente
- Aceptación a la recurrencia
- Se forma a los empleados pero no se les educa

1. Alcance
2. Principio
3. Sistema de calidad farmacéutica
4. Personal
5. Local
6. Equipos
7. Utilidades
8. Producción y tecnologías específicas
9. Partículas viables y no viables y proceso de monitorización
10. Control de calidad
11. Glosario

## 5. Puntos adicionales a aclarar/revisar

### PERSONAL DE PRODUCCIÓN

- Se **amplía la formación inicial** (higiene, control contaminación, técnica aséptica, implicaciones en el paciente en caso de pérdida de esterilidad, microbiología y prácticas en salas limpias)
- **Recualificación anual** proceso vestimenta mediante supervisión visual y control microbiológico
- Se contempla la **descualificación**
- Se incluyen las **gafas en clase A/B**

1. Alcance
2. Principio
3. Sistema de calidad farmacéutica
4. **Personal**
5. Local
6. Equipos
7. Utilidades
8. Producción y tecnologías específicas
9. Partículas viables y no viables y proceso de monitorización
10. Control de calidad
11. Glosario

43. The description of clothing required for each grade is given below:

- Grade D: Hair and, where relevant, beard should be covered. A general protective suit and appropriate shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area.
- Grade C: Hair and where relevant beard and moustache should be covered. A single or two-piece trouser suit, gathered at the wrists and with high neck and appropriate shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter.
- Grade A/B: Headgear should totally enclose hair and, where relevant, beard and moustache; it should be tucked into the neck of the suit; a face mask should be worn to prevent the shedding of droplets. Appropriate sterilised, non-powdered rubber or plastic gloves and sterilised or disinfected footwear should be worn. Trouser-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.

## 5. Puntos adicionales a aclarar/revisar

### Salas limpias y cualificación

- Visualización del flujo de aire (Smoke Studies) en salas de clase A/B
- Alineación con nueva versión ISO 14644 (2015)

### Sanitización

- Uso periódico de un esporicida

1. Alcance
2. Principio
3. Sistema de calidad farmacéutica
4. Personal
5. **Local**
6. Equipos
7. Utilidades
8. Producción y tecnologías específicas
9. Partículas viables y no viables y proceso de monitorización
10. Control de calidad
11. Glosario

## 5. Puntos adicionales a aclarar/revisar

- Validación de procesos de limpieza: retirada de residuos y prevención de contaminación particulada y química
- Validación, monitorización y mantenimiento planificado de equipos (autoclaves, sistemas de tratamiento de aire, sistemas de filtración, de tratamiento de aguas..)

1. Alcance
2. Principio
3. Sistema de calidad farmacéutica
4. Personal
5. Local
6. Equipos
7. Utilidades
8. Producción y tecnologías específicas
9. Partículas viables y no viables y proceso de monitorización
10. Control de calidad
11. Glosario



## SISTEMAS DE AGUA

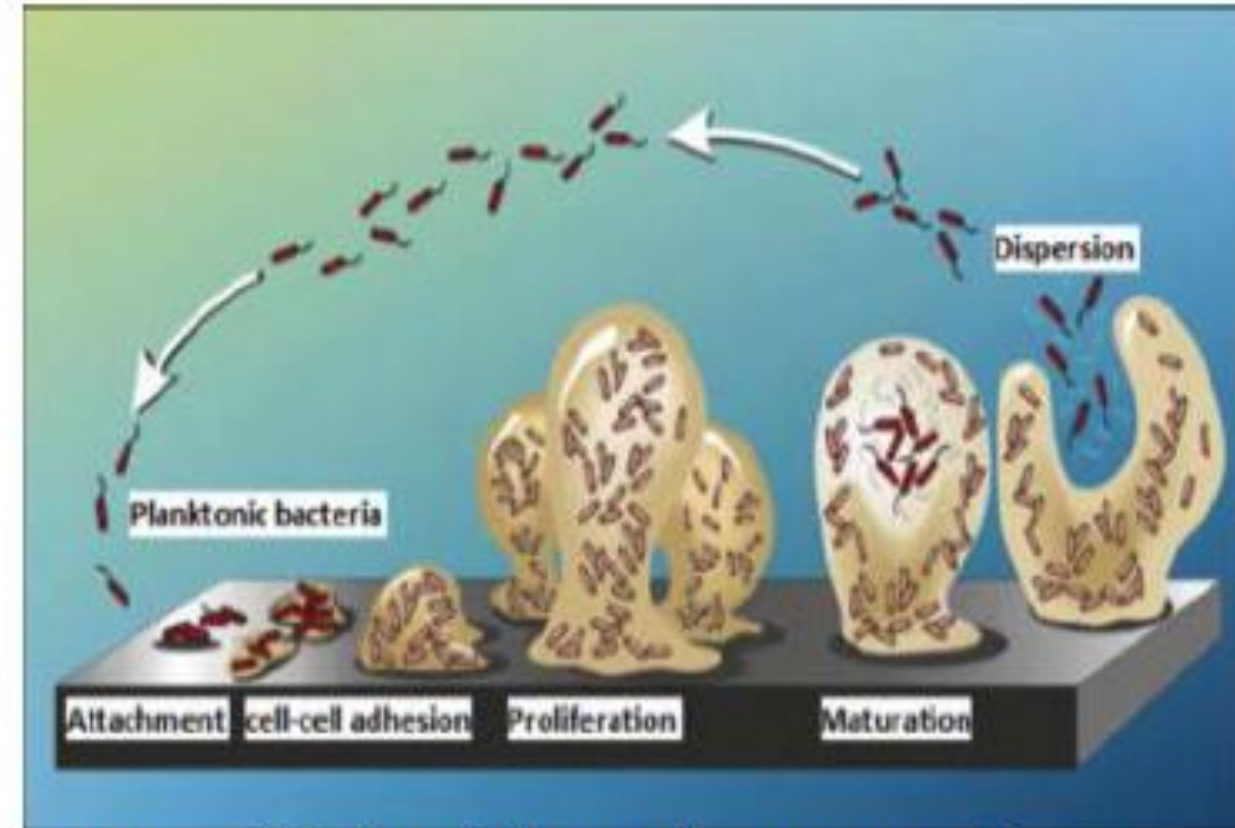


Imagen extraída de Tim Sandle (May, 2016). EU GMP Annex 1 and ISO 14644. Presentation for Pharming Excellence in Microbiology.

1. Alcance
2. Principio
3. Sistema de calidad farmacéutica
4. Personal
5. Local
6. Equipos
7. **Utilidades**
8. Producción y tecnologías específicas
9. Partículas viables y no viables y proceso de monitorización
10. Control de calidad
11. Glosario

- Fabricación de agua WFI mediante **osmosis reversa**, a parte de la destilación
- Aumenta la preocupación por la presencia de **biofilms** en los sistemas de agua (flujo turbulento de agua, esterilización/sanitización preventiva y correctiva)

## 5. Puntos adicionales a aclarar/revisar

### PREPARACIÓN ASÉPTICA

Recomendaciones en el uso de RABS/AISLADORES y procesos automáticos (túnel, sistema SIP, carga automática de liofilizadores...)

### ESTERILIZACIÓN

- Se detallan los procesos de transferencia de material esterilizable y no esterilizable hacia salas de clase A/B.
- Validación de la desinfección y proceso de transferencia de materiales no esterilizables
- Holding time de la barrera protectora de los materiales esterilizables empaquetados

1. Alcance
2. Principio
3. Sistema de calidad farmacéutica
4. Personal
5. Local
6. Equipos
7. Utilidades
8. **Producción y tecnologías específicas**
9. Partículas viables y no viables y proceso de monitorización
10. Control de calidad
11. Glosario





## 5. Puntos adicionales a aclarar/revisar

### PUPSIT (Pre-use Post-Sterilization Integrity Test)

#### Ventajas

- Permite evaluar si el proceso de esterilización ha impactado en el filtro
- Permite asegurar la integridad del filtro antes de su uso

#### Desventajas

- Manipulación del filtro antes de uso, lo que podría comprometer la calidad de la solución filtrada



1. Alcance
2. Principio
3. Sistema de calidad farmacéutica
4. Personal
5. Local
6. Equipos
7. Utilidades
8. **Producción y tecnologías específicas**
9. Partículas viables y no viables y proceso de monitorización
10. Control de calidad
11. Glosario

**PARECE SER QUE FINALMENTE LA REALIZACIÓN DEL PUPSIT  
SEGUIRÁ SIENDO UN REQUISITO**

## 5. Puntos adicionales a aclarar/revisar

### MONITORIZACIÓN AMBIENTAL

- Localización de puntos de muestreo basado en ER (PV y PNV)
- Análisis de tendencias
- Si se exceden límites de alerta/acción evaluar causa raíz y CAPAs
- Se eliminan las medias para resultados de PV y PNV

Grade	Recommended limits for microbial contamination (a)			
	air sample cfu/m <sup>3</sup>	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours (b)	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5 fingers cfu/glove
<b>A</b>	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

#### Notes

(a) These are average values.

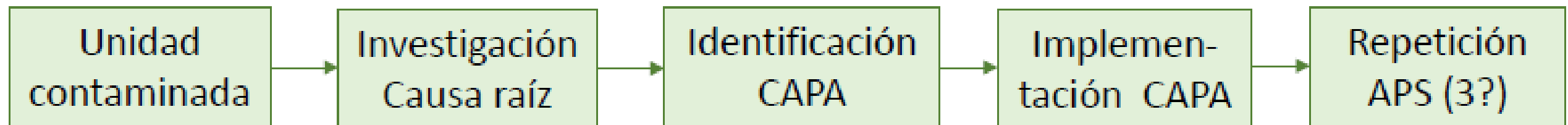
(b) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

1. Alcance
2. Principio
3. Sistema de calidad farmacéutica
4. Personal
5. Local
6. Equipos
7. Utilidades
8. Producción y tecnologías específicas
9. Partículas viables y no viables y proceso de monitorización
10. Control de calidad
11. Glosario

## 5. Puntos adicionales a aclarar/revisar

### SIMULACIÓN DE PROCESO ASÉPTICO (APS)

- No especifica nº de unidades a procesar en llenado aséptico
- Especifica 0 unidades con crecimiento



1. Alcance
2. Principio
3. Sistema de calidad farmacéutica
4. Personal
5. Local
6. Equipos
7. Utilidades
8. Producción y tecnologías específicas
9. **Partículas viables y no viables y proceso de monitorización**
10. Control de calidad
11. Glosario

Tamaño Media Fill	Número de positivos	Acciones a aplicar
<5.000	0	Conforme
>5.000 & <10.000	1	Investigación y considerar una repetición
	2	Revalidación seguida de investigación
>10.000	1	Investigación
	2	Revalidación seguida de investigación

## 5. Puntos adicionales a aclarar/revisar

**Media Fill: Límites futuros más estrictos y en línea con "Aseptic Processing Guidance" de la FDA de Septiembre 2004**

**El Anexo 1 vigente:**

42 "...The target should be zero growth but a contamination rate of less than 0.1% with 95% confidence limit is acceptable..."

Se resumiría en:

Observed number of failures	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Upper 95%confidence limit	3	4,74	6,3	7,75	9,15	10,51	11,84	13,15	14,43	15,71	16,96
Filled units	3.000	3.000									
% contamination	0,10	0,16									
Filled units	5.000	5.000	5.000								
% contamination	0,06	0,09	0,13								
Filled units	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000					
% contamination	0,03	0,05	0,06	0,08	0,09	0,11					

### GLOSARIO

- Se incorpora un glosario de términos técnicos

1. Alcance
2. Principio
3. Sistema de calidad farmacéutica
4. Personal
5. Local
6. Equipos
7. Utilidades
8. Producción y tecnologías específicas
9. Partículas viables y no viables y proceso de monitorización
10. Control de calidad
11. **Glosario**



*Los cambios en el Anexo 1....*

*¿Hacia dónde nos dirigen? ¿Cuáles son las tendencias en la industria?*

- *Implantación del Análisis de Riesgos*
- *Vestuarios*
- *Salas asépticas*  *RABS*  *Aislador*
- *Transferencia de materiales y sistemas de sanitización*
- *Continuidad del Grado A en el proceso aséptico*



## ***Tendencias en fabricación de medicamentos estériles***

- *Las GMP **requieren** que utilicemos la tecnología disponible para mejorar el nivel de QA*
- *La contaminación conseguida en aisladores (BFS en según qué especialidades) es el nivel tecnológico actual*
- *Se nos pide que constantemente se piense en el **riesgo** que conlleva cada paso*
- *El nivel mínimo aceptable se ha movido*
  - o *No es nuevo*
  - o *... y seguirá haciéndolo*

## ***Implantación de Análisis de Riesgos***

- *Aparece en las modificaciones del Anexo 1, cuando habla de la monitorización ambiental y ahora en cualquier decisión tomada*
- *Debe efectuarse siempre, evitando la tendencia a hacer algo de una manera "porque se ha hecho siempre así"*

## ***Vestuarios***

- *Más espacio*
- *Segregación de las diferentes fases del proceso*
- *Separación entrada/salida*
- *Monitorización en tiempo real*
- *Cumplimiento del Anexo 1: "...La parte final debe ser del mismo grado que el espacio al que se accede."*
- *Diseño de flujos de personal y materiales que eviten cruces*







***LABS (Limited Access Barrier System)***



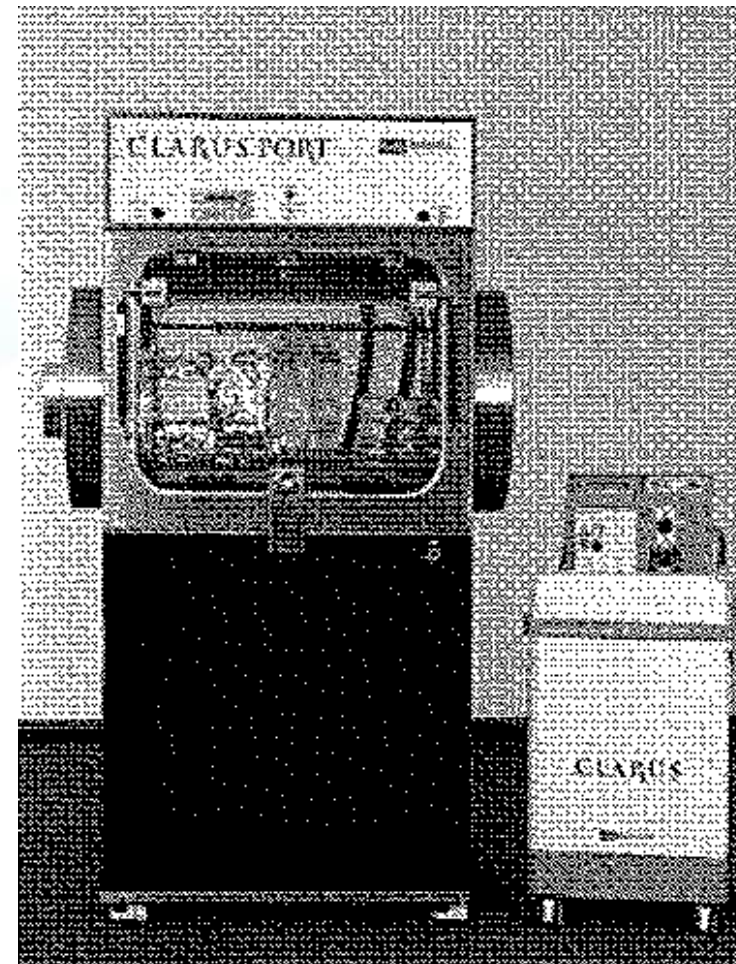


***Aislador***



- *Sistemas de transferencia:*
- *Hasta ahora* → *Pulverizar...y rezar*
- *Cámaras de transferencia rápida*

- *E-beam/UV/HP PB*





**UV Tunnel**



**HP PB**



- *Continuidad del Grado A:*
- *Mejora de la protección de todo lo esterilizado*
- *Cuestionable si almacenaje o movimiento de materiales en doble o triple bolsa en grado B es el estándar aceptable*





***Carga Automática Liofilizador***

**Gracias,**

**PREGUNTAS**



**[rbeaus@telstar.com](mailto:rbeaus@telstar.com)**