



Auditoría ISPE infraestructura de planta

Sistema de Apoyo Crítico (Aire comprimido - HVAC)

➤ Programa: Certifcate como Auditor Interno GMP

© 2024 Cercal Group. Todos los derechos reservados.

Derechos de Autor y Propiedad Intelectual

Este eBook es una publicación de Cercal Group. Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, distribuida o transmitida de ninguna forma ni por ningún medio, incluyendo fotocopiado, grabación u otros métodos electrónicos o mecánicos, sin el permiso previo por escrito del editor, excepto en el caso de breves citas incorporadas en reseñas críticas o análisis.

La infracción de los derechos mencionados puede constituir un delito contra la propiedad intelectual. Cercal Group se reserva el derecho de ejercer las acciones legales que correspondan para reclamar daños y perjuicios causados por cualquier acto que infrinja los derechos de propiedad intelectual relacionados con los contenidos de este eBook.

Para permisos, consultas o más información, por favor contacte con nuestro departamento legal a través de legal@cercalgroup.com.

© 2024 Cercal Group. Todos los derechos reservados.



Introducción

La auditoría ISPE sobre infraestructura de planta es crucial en la industria farmacéutica, especialmente en la gestión de sistemas de apoyo crítico como el aire comprimido y los sistemas HVAC. Estos sistemas aseguran condiciones óptimas de producción y calidad de los productos farmacéuticos, siendo fundamentales para cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP).

En este ebook, exploraremos los principios y procesos de auditoría según las directrices de la ISPE, incluyendo normativas clave y mejores prácticas para mantener áreas limpias y prevenir la contaminación. Analizaremos los componentes esenciales para una infraestructura adecuada y los aspectos críticos a auditar, garantizando que las plantas operen de manera eficiente y conforme a los estándares regulatorios.

Este enfoque integral es vital para asegurar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos y el cumplimiento de las expectativas regulatorias y de calidad del sector.



La auditoría ISPE sobre infraestructura de planta es esencial en el ámbito farmacéutico, centrando especial atención en los Sistemas de Apoyo Crítico como el aire comprimido y los sistemas HVAC. Estos sistemas son vitales para mantener condiciones óptimas de producción y asegurar la calidad de los productos farmacéuticos. Su adecuado funcionamiento y mantenimiento son fundamentales para cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), evitando contaminaciones y asegurando la eficacia de los medicamentos.

Este enfoque garantiza que la infraestructura de la planta opere de manera eficiente y conforme a los estándares regulatorios, subrayando la importancia de una gestión efectiva de la calidad en la industria farmacéutica.

Referencias Normativas en la Auditoría ISPE de Infraestructura de Planta



La auditoría ISPE para infraestructuras de planta farmacéutica se fundamenta en una serie de referencias normativas esenciales que establecen los estándares y prácticas recomendadas en la industria.

Estas guías y regulaciones son cruciales para garantizar que las operaciones de fabricación cumplan con los más altos niveles de calidad y seguridad. A continuación, se detallan algunas de las referencias normativas más relevantes:

- **Baseline Guide Vol 5: Commissioning & Qualification:** Esta guía ofrece un marco para la puesta en marcha y cualificación de equipos y sistemas, asegurando que cumplan con los requisitos operativos y de calidad.



- **WHO Technical Report Series:** Incluye las guías suplementarias sobre prácticas adecuadas de manufactura para la validación (2006, Reporte No. 937, Anexo 4) y para sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado en formas de dosificación farmacéutica no estéril (2011, Reporte No. 961, Anexo 5), proporcionando directrices detalladas para asegurar la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos.
- **ICH Q9 Quality Risk Management:** Este documento describe los principios y aplicaciones del manejo de riesgos de calidad en la industria farmacéutica, enfocándose en la identificación, análisis, evaluación, control y comunicación de los riesgos de calidad a lo largo del ciclo de vida del producto.
- **PE 009-14 (Parte I) Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Medicinales Parte I:** Establece los principios generales de las buenas prácticas de manufactura (GMP) que deben seguirse para garantizar la calidad de los medicamentos.
- **EudraLex - Volumen 4 -** Directrices de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP): Proporciona un compendio de las normas de la Unión Europea relativas a la fabricación de medicamentos para uso humano y veterinario, asegurando que los productos sean de alta calidad, seguros y eficaces.
- **International Society for Pharmaceutical Engineering - ISPE y Parenteral Drug Association - PDA:** Ambas organizaciones ofrecen una amplia gama de recursos, incluidas guías y estándares, para apoyar a los profesionales de la ingeniería farmacéutica y a las empresas en la implementación de prácticas de fabricación de calidad.

Estas referencias normativas son pilares en el desarrollo, implementación y mantenimiento de sistemas críticos de soporte en la industria farmacéutica, asegurando que las infraestructuras de planta operen dentro de los márgenes de seguridad y eficacia requeridos por reguladores globales.

Su aplicación efectiva es fundamental para el éxito de las auditorías ISPE y para la sustentabilidad de operaciones de manufactura que cumplen con las expectativas regulatorias y de calidad del sector.



Introducción a los Principios de Sistemas de Apoyo Crítico

Los Sistemas de Apoyo Crítico son fundamentales en la industria farmacéutica para asegurar la integridad, seguridad y eficacia de los productos. Estos sistemas incluyen, entre otros, el control de la contaminación, vital para prevenir la adulteración de los medicamentos. La contaminación se refiere a la presencia no deseada de cualquier elemento que pueda ser perjudicial, afectando el producto en distintos niveles de severidad.

Contaminación y Contaminación Cruzada

La contaminación cruzada ocurre cuando un elemento no deseado se introduce en un producto por error, a menudo por confusión o mezcla con otros materiales. Este tipo de contaminación representa un riesgo significativo para la seguridad del paciente, ya que puede alterar la composición y efectividad del medicamento.

Mix Up: Mezcla de Materiales

El mix up, o mezcla de materiales, es otro aspecto crítico que debe ser diligentemente controlado dentro de los sistemas de apoyo crítico. Esta situación se produce cuando diferentes materiales o productos se confunden entre sí, lo que puede llevar a errores de medicación con consecuencias potencialmente graves para la salud de los pacientes.

Estos principios subrayan la importancia de implementar y mantener sistemas robustos de gestión de calidad y control de procesos dentro de la planta farmacéutica. La prevención de la contaminación, la contaminación cruzada y los errores de mezcla son esenciales para garantizar la producción de medicamentos seguros y eficaces.

Principios Básicos en Áreas Limpias

En la gestión de áreas limpias dentro de la infraestructura de planta farmacéutica, se deben seguir cuatro principios básicos para controlar la contaminación eficazmente:

1. **Prevención de Ingreso de Contaminantes Externos:** Es crucial asegurar que ningún contaminante del exterior ingrese a la planta,



implementando barreras físicas y procedimientos de control rigurosos.

2. Control de Fuentes Internas de Contaminación: Los equipos y materiales dentro de la planta no deben generar contaminación. Esto requiere un mantenimiento adecuado de equipos y el uso de materiales apropiados que minimicen la generación de partículas o agentes contaminantes.
3. Prevención de Acumulación de Contaminantes: La contaminación no debe acumularse dentro de la planta. Esto se logra a través de la limpieza constante y el diseño de flujos de aire que remuevan eficientemente los contaminantes.
4. Eliminación Rápida de Contaminantes: Cuando se detecta contaminación, debe eliminarse lo más rápidamente posible, idealmente eliminando la mayor cantidad de contaminantes para minimizar el impacto en la producción.



Factores que Afectan los Niveles de Contaminación

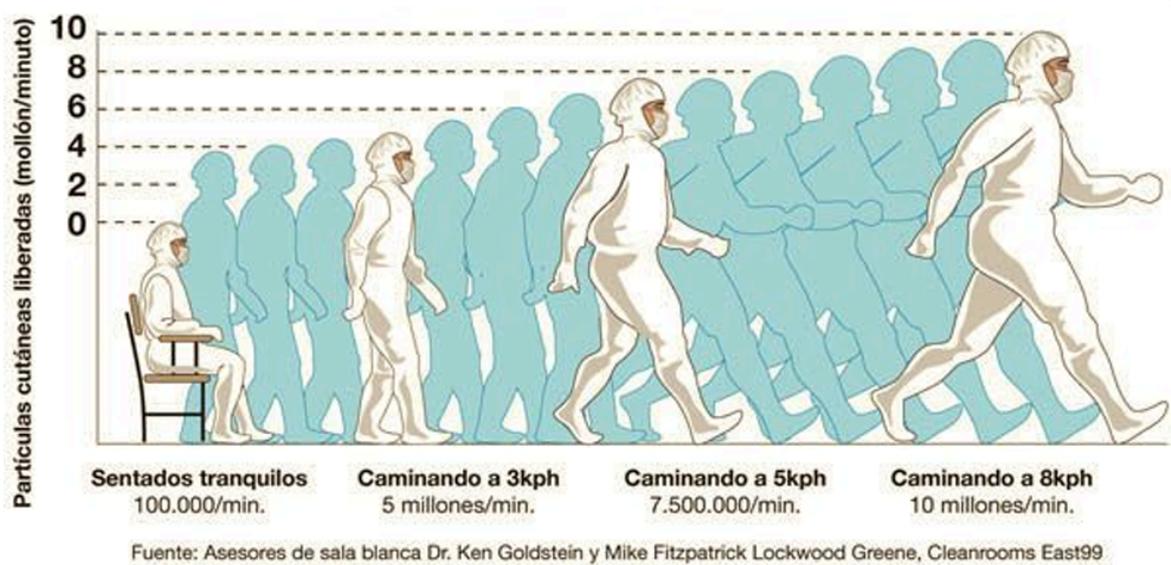
Los **niveles de contaminación en una área limpia** dependen de varios factores asociados con los procesos productivos y el personal involucrado:

- Instalaciones: El diseño y mantenimiento de las instalaciones juegan un papel crucial en la minimización de la contaminación.
- Personal: Las prácticas de higiene y el comportamiento del personal dentro de las áreas limpias son determinantes en la generación de contaminantes.



- Equipos: Los equipos deben ser diseñados y mantenidos para evitar ser una fuente de contaminación.
- Proceso: Los procedimientos de producción deben ser optimizados para minimizar la generación de contaminantes.
- Producto: La naturaleza del producto también puede influir en los niveles de contaminación, dependiendo de su susceptibilidad a contaminarse.

Estos principios y factores subrayan la importancia de un enfoque integral para la gestión de la calidad y el control de la contaminación en las áreas limpias de la planta farmacéutica.



Principales Fuentes de Contaminación en la Industria Farmacéutica

La contaminación en la industria farmacéutica puede originarse de múltiples fuentes, cada una representando un desafío único para mantener las condiciones óptimas de producción y asegurar la calidad del producto. A continuación, se clasifican las principales fuentes de contaminación:

Infraestructura

- Paredes, suelos y techos: Materiales de construcción pueden desgastarse, liberando partículas.
- Pintura y esmaltes: Pueden descascararse, contribuyendo a la contaminación.



- Instalaciones y Materiales: Deben ser seleccionados cuidadosamente para evitar la liberación de partículas.
- Ductos y Sistemas de HVAC: Cruciales en la gestión de la calidad del aire pero potenciales fuentes de contaminantes si no se mantienen adecuadamente.



Personas

- Piel, Cosméticos, y Fluidos Corporales: La piel muerta, los cosméticos, y otros fluidos pueden ser significativas fuentes de contaminación.
- Fibras y Cabello: La ropa y el cabello pueden liberar fibras y partículas en áreas sensibles.



Operación y Mantenimiento

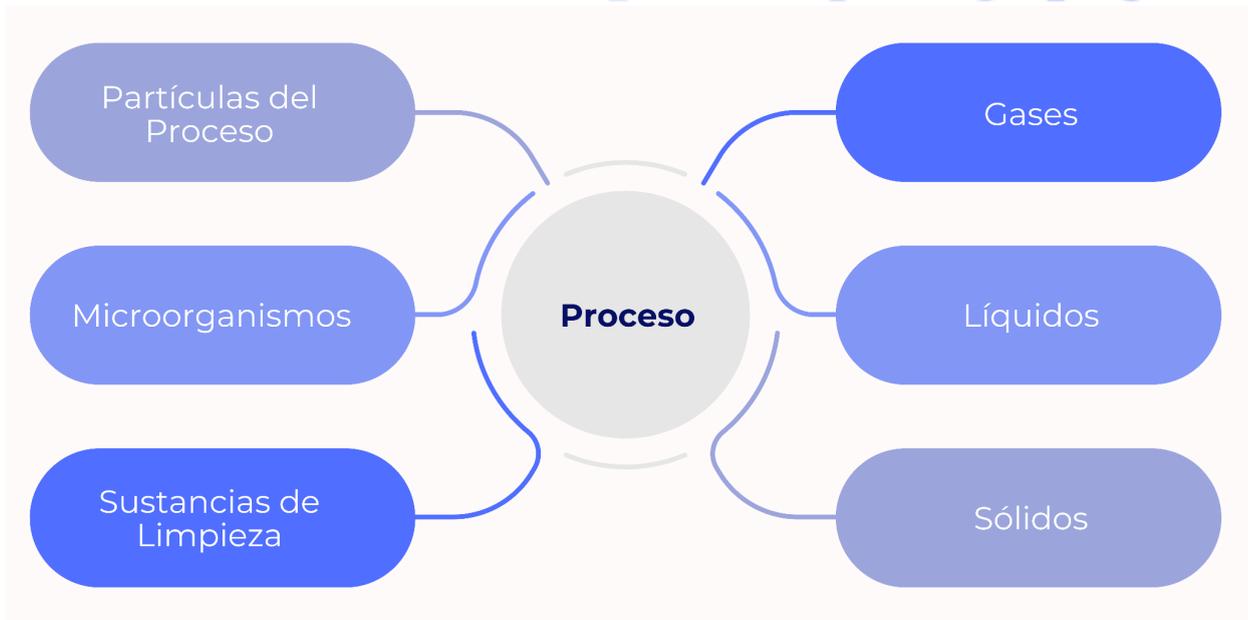
- Fricción o Desgaste de Equipos: La operación de equipos puede generar partículas debido al desgaste.
- Lubricantes y Vibraciones: Los lubricantes pueden volatilizarse o filtrarse, y las vibraciones pueden desplazar partículas adheridas a superficies.



Procesos Productivos

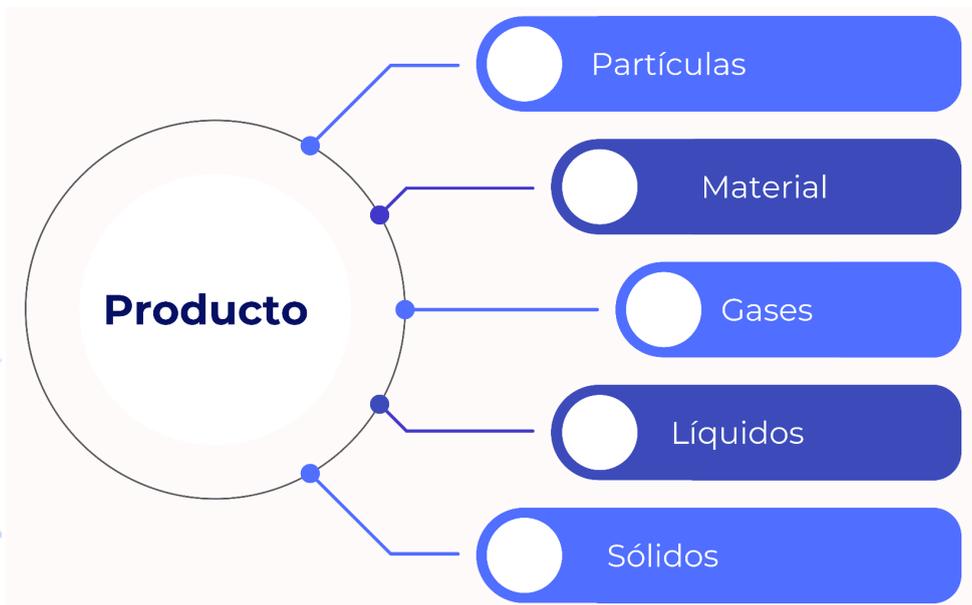
- Partículas del Proceso y Microorganismos: Los propios procesos pueden generar partículas o favorecer la proliferación de microorganismos.
- Sustancias de Limpieza, Gases, Líquidos y Sólidos: Los agentes de limpieza y los subproductos del proceso pueden contaminar productos y superficies.





Materiales y Productos

- Partículas, Gases, Líquidos y Sólidos Relacionados con el Producto: Los materiales utilizados en la fabricación pueden ser fuentes de contaminación si no se manejan correctamente.



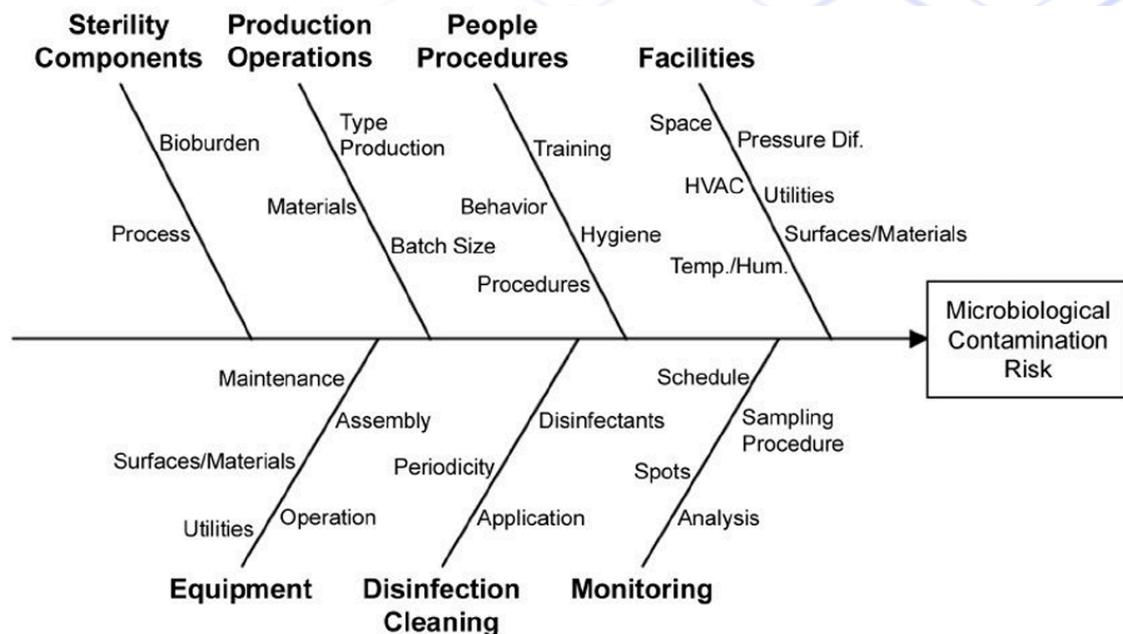
La identificación y control de estas fuentes de contaminación son esenciales para asegurar la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos.

Implementar estrategias de mitigación, como el mantenimiento de equipos, la selección adecuada de materiales de construcción, y prácticas



rigurosas de higiene personal, son fundamentales para minimizar los riesgos de contaminación en la industria farmacéutica.

Componentes Esenciales para un Área Limpia



Arquitectura

La elección de materiales de construcción y acabados es crucial para establecer y mantener los niveles de limpieza en un área limpia. Los materiales deben ser seleccionados con el objetivo de minimizar la generación de contaminantes internos, asegurando superficies que no contribuyan a la acumulación de partículas.

Sistema de HVAC

El **sistema de HVAC** juega un papel fundamental en mantener la integridad del ambiente de un cuarto limpio a través de:

- Control de la Presión: Crear una diferencia de presión para evitar la entrada de contaminantes.
- Flujo de Aire: Suministrar un flujo de aire limpio y adecuado para mantener el nivel de limpieza requerido.
- Prevención de Estancamiento: Diseñar la introducción de aire para evitar áreas donde las partículas puedan acumularse.
- Filtración de Aire: Utilizar filtros HEPA para limpiar tanto el aire exterior como el recirculado.



- Acondicionamiento del Aire: Ajustar temperatura y humedad a los requerimientos específicos, manteniendo una presión positiva.

Documentación y Capacitación

Es vital contar con procedimientos detallados y documentados para:

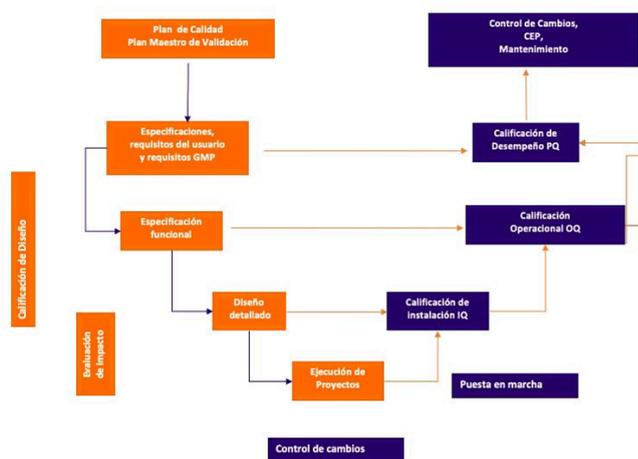
- Ingreso a Áreas Limpias: Instrucciones claras sobre cómo acceder a estas áreas.
- Mantenimiento y Limpieza: Procedimientos para mantener y limpiar el entorno, asegurando su integridad.

Monitoreo

El monitoreo constante de parámetros como la diferencia de presión, temperatura, y humedad es esencial. Estos controles deben ser registrados de manera rutinaria para asegurar el cumplimiento de los estándares de calidad y detectar desviaciones en tiempo real.

Cada uno de estos componentes es un pilar en la construcción y mantenimiento de áreas limpias, asegurando que los productos farmacéuticos se fabriquen en un entorno que cumpla con los más altos estándares de calidad y seguridad.

ISPE: Fundamentos y Procesos de Calificación



¿Qué es ISPE?

ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) es una asociación educativa sin fines de lucro fundada en 2005. Compuesta por profesionales de la industria farmacéutica, cosmética, veterinaria, bioquímica, tecnología médica, y otros campos relacionados, se enfoca en la promoción de la ciencia y tecnología en estos sectores.

es una asociación educativa sin fines de lucro fundada en 2005. Compuesta por profesionales de la industria farmacéutica, cosmética, veterinaria,

bioquímica, tecnología médica, y otros campos relacionados, se enfoca en la promoción de la ciencia y tecnología en estos sectores.



Enfoque en Calidad y Calificación

ISPE pone un gran énfasis en la calidad del producto, asegurada a través de actividades de calificación. Establece que:

- El User Requirement Specification (URS) debe basarse en el proceso, confirmado por la Calificación de Desempeño (PQ).
- La importancia de las Evaluaciones de Riesgo en el desarrollo del proceso y diseño experimental para identificar funciones y parámetros críticos.
- La documentación del proveedor puede utilizarse si es aprobada por QA.
- Las pruebas deben realizarse una sola vez, promoviendo la eficiencia y evitando redundancias.

Etapas de la Calificación

1. Calificación del Diseño (DQ): Verificación de que el diseño propuesto es adecuado para su propósito según las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).
2. Calificación de la Instalación (IQ): Confirma que las instalaciones y equipos se instalan según el diseño aprobado.
3. Calificación de Operación (OQ): Verifica el funcionamiento adecuado en todos los rangos previstos.
4. Calificación de Ejecución del Proceso (PQ): Demuestra que el sistema funciona de manera consistente y reproducible.

Documentación en ISPE

- Protocolos de Calificación: Deben incluir aprobaciones, requisitos previos, detalles de pruebas y criterios de aceptación.
- Reportes de Calificación: Contienen resultados de pruebas, datos crudos, conclusiones y cualquier resultado fuera de especificación (OOS).
- Las etapas de calificación deben ser secuenciales, asegurando un proceso ordenado y sistemático.

Capacitación y Documentación Relevante

La capacitación adecuada y la documentación relevante son esenciales, incluyendo especificaciones de operación estándar (POS), materiales de



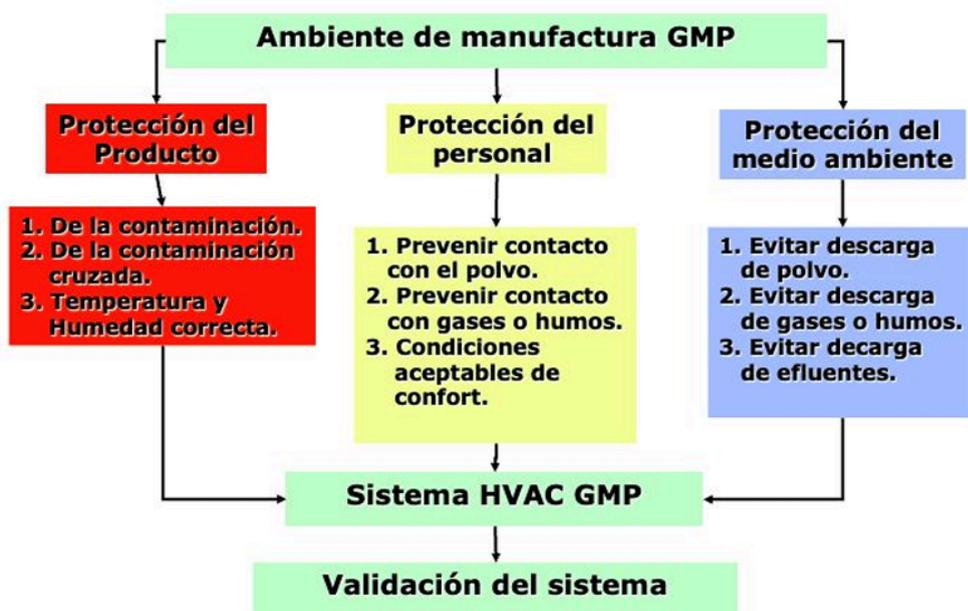
uso, certificados de materiales, criterios de aceptación y certificados de calibración.

ISPE promueve la innovación y flexibilidad en los programas de calificación para adaptarse a nuevas tendencias, enfatizando la importancia de un enfoque basado en el riesgo y la calidad en la industria farmacéutica.



Auditoría ISPE: Requisitos Específicos

Ambiente Manufactura GMP



Requisitos HVAC según ISPE

La auditoría ISPE evalúa los sistemas HVAC (Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado) según varios criterios normativos para asegurar que cumplen con los estándares requeridos para la calidad del aire y la gestión ambiental en instalaciones farmacéuticas. Estos criterios incluyen:

- OMS (Organización Mundial de la Salud)
- FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.)
- EU GMP (Buenas Prácticas de Manufactura de la Unión Europea)
- ISO 14644-1:2015: Especifica los requisitos de clasificación de limpieza del aire y los procedimientos de prueba.

Table 1

Maximum permitted airborne particle concentrat

Grade	Maximum permitted number of particles per m ³ greater than or equal to the tabulated size			
	At rest ^a		In operation ^b	
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
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

^a The "at rest" state is the condition where the installation is complete with equipment installed and operating in a manner agreed upon by the customer and supplier, but with no personnel present.

^b The "in operation" state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode and the specified number of personnel is present. The areas and their associated environmental control systems should be designed to achieve both the "at rest" and "in operation" states.

Requisitos para Aire Comprimido

El **aire comprimido** debe cumplir con requisitos específicos para su uso en la producción farmacéutica, garantizando que no sea una fuente de contaminación para los productos. Estos requisitos se basan en normativas y estándares establecidos por:

- ISPE
- Normativas específicas que pueden variar según el uso del aire comprimido en el proceso de producción, incluyendo criterios de pureza, control de contaminación y sistemas de filtración adecuados.



La **auditoría ISPE** se centra en asegurar que tanto los sistemas HVAC como el aire comprimido cumplan con todos los requisitos regulatorios aplicables, garantizando la seguridad y eficacia de los procesos de producción farmacéutica.

Aspectos Clave en la Auditoría ISPE



Revisión GMP en Etapa de Diseño/Detalle

La auditoría incluye una revisión detallada de los siguientes aspectos bajo las **Buenas Prácticas de Manufactura (GMP)**:

- Detalles de la instalación y requisitos operativos específicos.
- Accesibilidad para mantenimiento y calibración.
- Evaluación de riesgos como corrosión y degradación.
- Calidad de componentes críticos como filtros HEPA y medidas contra fugas o caídas de voltaje.
- Preparación para contingencias, especialmente fallas energéticas.
- Verificación de sistemas de monitoreo para temperatura, humedad, y flujo de aire.

Documentación y Verificación de Instalación

La documentación técnica y la verificación física de la instalación son esenciales:

- Documentación Técnica: Incluye planos "As Built", PI&D, memorias de cálculo para el sistema HVAC y certificados de calidad de componentes.



- Verificación Física: Pruebas de hermeticidad de ductos, pruebas de presión diferencial y balanceo de caudal, asegurando la correcta instalación y funcionamiento del sistema HVAC.

Aspectos Críticos a Auditar

Se enfoca en la definición de parámetros críticos, análisis de riesgos, diseño orientado al proceso, y estrategias para evitar la contaminación cruzada. Además, se considera la clasificación del producto, condiciones de temperatura y humedad, sistemas de monitoreo y alarmas, y la continuidad del servicio incluyendo energía auxiliar y sistemas de respaldo.

Importancia de la Infraestructura y el Personal

La infraestructura adecuada y el personal capacitado son fundamentales para el mantenimiento de los estándares GMP, incluyendo sistemas de filtros eficientes y programas de capacitación y entrenamiento para el personal.

La auditoría ISPE abarca una revisión exhaustiva que garantiza el cumplimiento de las normativas vigentes y la promoción de la calidad y seguridad en la producción farmacéutica.





Resumen

La auditoría ISPE en infraestructura de planta es un proceso integral que asegura la calidad y seguridad en la producción farmacéutica, enfocándose en sistemas críticos como HVAC y aire comprimido.

A través de la revisión de normativas internacionales, se establecen estándares para la construcción, mantenimiento, y operación, minimizando riesgos de contaminación.

La evaluación meticulosa incluye la verificación de instalaciones, documentación técnica, y el cumplimiento de requisitos específicos, enfatizando la importancia de una infraestructura adecuada y personal capacitado. Este enfoque garantiza la integridad del proceso de manufactura y la eficacia del producto.

