

Instalaciones para inmunoterapia celular: diseño, función y gestión

Esteve Trias^{1,2}, Cristina Bernadó Morales¹ y Alan Muñoz¹

¹LEITAT Medical, Centro Tecnológico LEITAT, Barcelona

²Unidad de Terapias Avanzadas, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona

Resumen

Los medicamentos de terapia avanzada (ATMP, *advanced therapy medicinal product*) se basan en genes, tejidos o células, y su fabricación debe ajustarse a los principios de las Normas de Correcta Fabricación (GMP, *Good Manufacturing Practices*) establecidas en la regulación europea. Esta normativa recoge las directrices para garantizar la calidad y la seguridad de los productos, y establece, entre otras cuestiones, que se debe contar con todos los recursos necesarios, incluyendo las infraestructuras adecuadas. Las instalaciones para la fabricación de medicamentos, incluidos los ATMP, se denominan «salas blancas» y deben cumplir con estrictos requerimientos de concentración de partículas y contaminación cercanos a cero en las zonas más críticas. En el diseño de las salas blancas se debe tener en cuenta principalmente la función que tendrán, y por lo tanto el producto y los procesos que se llevarán a cabo. El contexto de producción, si es en un ensayo clínico o un producto consolidado, también podrá definir si se puede producir en un entorno académico o si es necesario un escalado industrial en un entorno farmacéutico. Partiendo de que la base determinante para el diseño será la función, se debe considerar también la gestión para definir el modelo de funcionamiento que permita que la instalación sea eficiente y sostenible desde el punto de vista económico y operativo. En definitiva, una visión integral que tenga en cuenta una gestión eficiente y una planificación óptima basada en los recursos disponibles y en el análisis de riesgos será clave para la sostenibilidad y el buen funcionamiento de una instalación para la fabricación de ATMP.

Palabras clave: medicamentos de terapia avanzada, normas de correcta fabricación, salas blancas.

Productos de terapia avanzada y normativa aplicable

Los medicamentos de terapia avanzada (ATMP, *advanced therapy medicinal product*) incluyen productos de terapia génica, terapia celular somática e ingeniería de tejidos. Además, se consideran ATMP combinados aquellos ATMP que contengan dispositivos médicos^{1,2}.

El marco legal para la regulación de los ATMP se establece en el Reglamento (EC) No. 1394/2007 de productos medicinales de terapia avanzada¹. El punto de partida de estos productos es la donación de sustancias de origen humano y, por lo tanto, aplica además la legislación relacionada. Esta incluye la Directiva Europea de Tejidos y Células, Directiva 2004/23/EC, que entre otros aspectos regula los estándares para la donación, la obtención, el procesado, la preservación, el almacenaje y la distribución de tejidos y células de origen humano³, y la Directiva 2002/98/EC que establece los estándares de calidad y seguridad para la recogida, el ensayo, el procesado, el almacenaje y la distribución de sangre y componentes

sanguíneos de origen humano⁴. Los ATMP que contengan organismos modificados genéticamente deben cumplir, además, con la legislación que regula la liberación de estos al medio ambiente⁵⁻⁹.

Al ser considerados medicamentos, la fabricación de ATMP debe ajustarse a los principios de las Normas de Correcta Fabricación (GMP, *Good Manufacturing Practices*) establecidas en la Directiva 2003/94/CE de la Comisión, por la que se establecen los principios y directrices de las GMP de los medicamentos de uso humano y de los medicamentos en investigación de uso humano¹⁰, además de las directrices publicadas en la parte IV del volumen 4 de EudraLex (https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en) sobre los requerimientos específicos de GMP para medicamentos de terapia avanzada¹¹, que reflejan la naturaleza particular de su proceso de fabricación.

El cumplimiento de las GMP es obligatorio para todos los medicamentos que han obtenido una

autorización de comercialización, así como para los que están en investigación clínica. Del mismo modo, aplica a los ATMP administrados en virtud del artículo 3(7) de la Directiva 2001/83/CE referente a la denominada exención hospitalaria, que queda limitada al Estado miembro donde se ha desarrollado el producto².

Las normas de autorización por exención hospitalaria no están armonizadas entre los Estados miembros y dependen de la legislación nacional específica, que en el caso de España se incluye en el Real Decreto 477/2014 por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial¹². Este Real Decreto es de aplicación a los ATMP de uso humano que son preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en España, en una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente, ya sean medicamentos en fase de

investigación clínica o medicamentos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere que satisfacen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

Principios básicos de las normas de correcta fabricación

Las GMP describen los estándares mínimos que un fabricante de medicamentos debe cumplir en el proceso de producción para garantizar la calidad y la seguridad de los productos elaborados, y se fundamentan en el control de cuatro pilares principales: la instalación, los equipos, el personal y los procesos. Por lo tanto, para la correcta elaboración de los medicamentos se exige contar con los recursos necesarios y adecuados, como son las instalaciones, en este caso denominadas «salas blancas», con espacios adecuados y con un correcto mantenimiento, los equipos apropiados, el personal cualificado y los procedimientos normalizados aprobados. Todo ello, bajo un paraguas de garantía de calidad

sustentado por procesos de control, mantenimiento, formación y mejora continua¹⁰.

En el caso de los ATMP, la aplicación de la normativa debe basarse en el análisis de riesgos. Los ATMP son productos complejos y, por lo tanto, los riesgos asociados tanto a ellos como a los procesos varían según el tipo de producto, los materiales de partida o el nivel de complejidad del proceso de producción. En este sentido, será necesario realizar un análisis de riesgos que permita diseñar las medidas de organización, técnicas y estructurales para cumplir con las GMP, y con ello asegurar la calidad, de acuerdo con los riesgos específicos asociados al producto y al proceso de producción. La aproximación basada en el riesgo proporciona flexibilidad, pero también implica que el fabricante es responsable de aplicar las medidas de control y mitigación necesarias para abordar los riesgos específicos del producto y del proceso productivo¹¹.

La aplicación de estas normas permitirá que los medicamentos sean consistentes y de alta calidad, apropiados para su determinado uso y que cumplan con los

requerimientos de la autorización de mercado o de ensayo clínico. En Europa, son las autoridades competentes de cada Estado miembro las que deben emitir la autorización de fabricación GMP al laboratorio farmacéutico fabricante, o a la instalación académica vinculada al Sistema Nacional de Salud que elabora un producto en el contexto de un ensayo clínico o de la exención hospitalaria.

La planificación de las instalaciones de las salas blancas empieza por el diseño, que debe basarse principalmente en la función y, por lo tanto, en los procesos que en ellas se llevarán a cabo. Debemos tener en cuenta que la autorización GMP de una instalación va asociada a los procesos de fabricación y, por lo tanto, el diseño para el cumplimiento de los requerimientos técnicos establecidos en la normativa estará relacionado con el tipo de proceso que se va a realizar. En la implementación se deberán considerar, pues, los requerimientos técnicos de la instalación y los equipos, y su mantenimiento, el personal necesario, los procesos y los flujos de trabajo. Por otro lado, la gestión será determinante

para que la instalación sea sostenible desde un punto de vista económico y operativo.

Planificación y diseño de las instalaciones de salas blancas

El diseño y la construcción de las salas blancas son decisivos y deben cumplir con los criterios establecidos por la regulación aplicable a este tipo de instalaciones y al uso que van a tener.

Conceptualmente, una sala blanca es un área controlada que debe cumplir con unos niveles de concentración de partículas y contaminación muy bajos, cercanos a cero. En consecuencia, debe ser diseñada de modo que el número de partículas que puedan entrar o ser generadas sea lo más bajo posible.

Por este motivo, una sala blanca mantiene unos parámetros de presión constantes y estables, además de tener una aportación de aire filtrado con un sistema de renovación adecuado, y de mantenerse con un estándar de limpieza apropiado.

El uso de las salas, en referencia a los procesos que se vayan a realizar en ellas, será determinante porque

distintos procesos conllevan distintas necesidades que impactan en el diseño de las instalaciones. En este sentido, antes de construir una sala blanca es importante conocer bien las necesidades para los productos que van a ser procesados y producidos, así como las cantidades y los métodos que se van a utilizar. Se deben considerar también la cantidad de personal que estará implicado en el proceso, los equipos necesarios, los servicios, la gestión de residuos, la limpieza, el mantenimiento de las instalaciones y los equipos, así como el sistema de gestión documental. Teniendo todo esto en cuenta, el diseño de las instalaciones de una sala blanca debe ser bien planificado desde el inicio.

Uno de los parámetros que deben considerarse en detalle es el tamaño, pues no solo la construcción, sino también el correcto mantenimiento de una sala blanca, conllevan un elevado coste. Por lo tanto, el principio básico debe ser planificar bien todo lo necesario, pero preferiblemente en el mínimo espacio posible para evitar costes innecesarios.

Podemos considerar que una buena planificación para la construcción de una sala blanca empieza por la recogida de las especificaciones del usuario, seguida del diseño conceptual en el que se plasma una primera versión del conjunto sobre la planta del espacio físico. En segundo lugar, las fases de desarrollo, implementación, planificación y adquisición de equipos, siguiendo los requerimientos marcados por la regulación y el proceso de calificación. Primero se debe hacer una calificación del diseño con el proyecto de ingeniería, en el que se debe demostrar y documentar que el diseño cumple con las GMP. Seguidamente, tanto la instalación como los equipos deben pasar por los procesos de calificación de instalación, operación y rendimiento¹¹.

En el diseño deberemos tener en cuenta que, para mantener las instalaciones en un entorno controlado y limpio, es necesario disponer de una entrada para personal a través de unos vestuarios que actúen como esclusas de aire, y otra entrada para material y equipos. Los controles y el seguimiento deben estar objetivamente justificados

y documentados, y también se debe evaluar eficazmente el estado de las condiciones ambientales de las salas blancas, las esclusas de aire y las escotillas de paso.

El diseño debe tener en cuenta que las diversas operaciones de preparación de componentes y de preparación y llenado de productos deben llevarse a cabo con medidas de separación técnicas y operativas apropiadas dentro de la sala blanca o de la instalación para evitar confusiones y contaminación.

Las distintas áreas o zonas se clasifican, según el Anexo I de las GMP, en cuatro clases (A, B, C, D)¹³, o según la UNE-EN ISO 14.644-1 en nueve clases (ISO 1-9), donde se definen los valores límite máximos de concentración de partículas y contaminación permitidos, y que son requeridas según el tipo de proceso que se vaya a llevar a cabo (Tablas 1 y 2)^{11,13}. Cabe remarcar que se consideran salas blancas no solo las salas de operación, sino también todas las áreas clasificadas.

También debemos tener presente que una instalación de terapias avanzadas

Tabla 1. Concentración máxima de partículas totales permitidas para clasificación y ejemplos de uso^{11,13}.

	En reposo		En proceso		Monitorización de partículas	Ejemplos de procesos
	Máximo partículas >0,5 µm/m ³	ISO	Máximo partículas >0,5 µm/m ³	ISO		
Clase A	3520	5	3520	5	Durante toda la duración del proceso crítico	Preparaciones y llenados asépticos (cabina de flujo laminar)
Clase B	3520	5	352.000	7	Como en A, pero la frecuencia de muestreo puede ser menor	Fondo para zona de grado A
Clase C	352.000	7	3.520.000	8	De acuerdo con los principios del análisis de riesgos	Procesos en sistemas cerrados o preparación de soluciones que posteriormente se filtrarán
Clase D	3.520.000	8	ND	ND	De acuerdo con los principios del análisis de riesgos	Zona más sucia de la instalación GMP. Manejo de material tras su lavado y desinfección

GMP: Good Manufacturing Practices; ND: no definido.

Tabla 2. Niveles máximos permitidos de contaminación microbiana durante la calificación^{11,13}.

	UFC de muestra de aire/m ³	Placas de sedimentación (diámetro 90 mm) UFC/4 h*	Placas de contacto (diámetro 55 mm) UFC/placa
Clase A	Sin crecimiento		
Clase B	10	5	5
Clase C	100	50	25
Clase D	200	100	50

UFC: unidades formadoras de colonias.

*Las placas de sedimentación deben exponerse durante la duración de las operaciones y cambiarse según sea necesario después de un máximo de 4 horas. El tiempo de exposición debe basarse en estudios de recuperación y no debe permitir la desecación de los medios utilizados.

es un espacio funcional global que incluye zonas clasificadas y no clasificadas, que igualmente deberán considerarse en el diseño. Un error común es proyectar solo las salas blancas e infravalorar la necesidad de los espacios auxiliares que son muy importantes para el correcto funcionamiento de la instalación. Los espacios auxiliares deben ser diseñados para garantizar los correctos flujos de trabajo y, en definitiva, la calidad y la seguridad del proceso. Estos incluyen, por ejemplo, espacios para la recepción de material, el almacenaje (cuarentena, liberado y rechazado), el acondicionamiento o la preparación, y la realización de ensayos de control de calidad, así como zonas técnicas, áreas de descanso, vestuarios, servicios y áreas de oficina para registros, documentación y almacenaje de esta.

Función e implementación de salas blancas

La función, en referencia a los productos y los procesos que se vayan a realizar, determinará en primera instancia el requerimiento de

clasificación de las zonas de trabajo. Así, las zonas de grado A son zonas críticas para operaciones de alto riesgo (procesos en abierto) que normalmente se llevan a cabo en áreas localizadas con protección por flujo de aire, como las cabinas de flujo laminar y los aisladores, porque una sala de clase A tiene un coste de explotación muy elevado y debe limitarse lo máximo posible. Las zonas de grado B son el fondo requerido para el grado A abierto, como serían las cabinas de flujo laminar. Las zonas de los grados C y D se utilizan para los procesos menos críticos, como por ejemplo de fondo para procesos en sistemas cerrados (p. ej., biorreactores cerrados) o aisladores, para los cuales un fondo de grado D puede ser aceptable¹¹. Otro ejemplo es la preparación de soluciones que posteriormente se vayan a filtrar o esterilizar, que puede realizarse en una zona de grado C^{11,13}. Los diferentes grados se definen según los límites permitidos de número y tamaño de partículas, así como según los límites de contaminación microbiológica en reposo y en operación (Tablas 1 y 2)^{11,13}.

De manera general, los elementos de diseño y construcción que hay que tener en cuenta para alcanzar estos requerimientos son, por un lado, la incorporación de sistemas de esclusas de seguridad que proporcionen separación física y minimicen la contaminación de partículas y microbiana de las diferentes áreas, que deben estar presentes para el material y el personal que se mueve de un grado a otro. Para circular entre diferentes clases se exige una vestimenta específica, que se debe retirar o cambiar al realizar un cambio de clase para evitar o reducir la contaminación entre clases.

Por otro lado, las salas blancas deben estar provistas de un sistema de suministro de aire filtrado que mantenga una presión positiva o un flujo de aire positivo en relación con las salas colindantes de grado inferior, además de renovar el aire del área de manera efectiva. Es decir, el escalado de presiones debe ir de menor a mayor según la clase (D, C, B, A). Es posible que deban modificarse las recomendaciones relativas tanto a la aportación como a las presiones del aire cuando sea necesario realizar también una función de

contención de determinados materiales (p. ej., productos patógenos, altamente tóxicos o radiactivos, o materia viva viral o bacteriana). La modificación puede incluir esclusas de aire con presión positiva o negativa, que evitan que el material peligroso contamine las áreas circundantes.

Los materiales utilizados en las salas blancas, tanto en la construcción de la sala como para los artículos utilizados dentro de ella, deben seleccionarse para minimizar la generación de partículas y permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza, desinfectantes y esporicidas.

Otro de los puntos críticos en la implementación es el personal que operará en las instalaciones. Se debe asegurar que haya suficiente personal, debidamente cualificado, formado y experimentado en la fabricación y ensayo de productos estériles, y en todas las tecnologías de fabricación específicas requeridas en el proceso. Todos los operadores deben pasar por una cualificación inicial y la simulación de un proceso aséptico, con el fin de no comprometer la garantía de esterilidad. Además, todo el personal, incluido el de

limpieza, mantenimiento, supervisión y cualquier otro que acceda a las salas blancas, debe recibir capacitación periódica y cualificación de vestimenta.

La aplicación de las GMP no se reduce solo al diseño de la instalación basado en la clasificación y el cumplimiento de los requisitos técnicos, sino que también deben cumplirse en los procesos y los flujos de trabajo que incluyen la segregación de los distintos estados del producto teniendo en cuenta los periodos de cuarentena y producción, tanto de producto intermedio como de producto final. En este sentido, el buen diseño de los procesos y flujos es uno de los retos en las instalaciones dedicadas a la elaboración de diferentes productos. En estas instalaciones multiproducto es de especial relevancia, además del diseño de acuerdo con las funciones, una buena gestión basada en el análisis de riesgos y focalizada en optimizar la sostenibilidad.

Gestión de una sala blanca

El diseño de la instalación es un punto crítico; lo podemos ver como la base sobre la cual construir, pero también

debemos considerar la gestión como determinante para que una instalación sea funcional y sostenible desde el punto de vista económico y operativo. Unas instalaciones bien diseñadas facilitan la gestión y la operación; por el contrario, una mala gestión puede invalidar la instalación por muy bien diseñada que esté.

En los costes asociados a la instalación, el de construcción es el más sencillo de asignar y repercutir por amortizaciones, y a menudo se tiende a minimizar la importancia de otros costes recurrentes, como el de mantenimiento de los sistemas de calidad, validación y calificación de los procesos, el coste del mínimo personal necesario para garantizar el sistema más allá del personal del proceso, o el coste de los mantenimientos o de las actividades de soporte, como la limpieza.

Teniendo esto en cuenta, la primera pregunta es para qué se va a utilizar la instalación, a la que idealmente deberíamos responder teniendo en cuenta una planificación con visión de función inmediata, pero también a largo plazo. Así, deberemos considerar el tipo y el número de productos distintos que

se van a fabricar, así como la fase en la que se encuentran y a la que queremos llegar (ensayo clínico, uso compasivo, autorización de mercado), además del alcance de distribución (local, nacional o internacional). Por ejemplo, en caso de tener un producto consolidado con alta previsión de demanda, será de especial relevancia diseñar y dimensionar adecuadamente la capacidad productiva. Por otro lado, para productos en ensayo clínico deberemos asegurarnos de que la instalación sea lo suficientemente flexible y que los procedimientos de trabajo garanticen la seguridad y minimicen los riesgos para elaborar productos distintos. En este caso, la multifuncionalidad de las instalaciones y un modelo de uso continuado permitirían un mejor balance coste-beneficio.

En cualquier caso, un buen modelo de gestión de los recursos disponibles y un buen análisis de los riesgos son imprescindibles para una correcta planificación global del plan de sostenibilidad de la instalación.

Además, específicamente en la producción de ATMP, se deberán tener en cuenta parámetros adicionales, como

por ejemplo el tipo según el origen y el uso, ya que impactarán en la gestión de la instalación. Por ejemplo, los productos autólogos son dependientes del material biológico de los pacientes a tratar, y por lo tanto la planificación es más probable que sea alterada de manera imprevisible, mientras que para los productos alogénicos, que pueden fabricarse con planificación sin alteraciones, el modelo de gestión será más estandarizado y eficiente.

Conclusiones

No hay duda de que la función es el punto de partida para el diseño de la instalación, pero la gestión será determinante para asegurar un funcionamiento que permita que la instalación sea funcional, eficiente y sostenible. Por lo tanto, en la evaluación inicial de la instalación será de especial relevancia realizar un plan de explotación y sostenibilidad que tenga en cuenta el balance entre el coste y los resultados.

Los modelos de gestión de salas blancas multifuncionales con aprovechamiento máximo de los tiempos de utilización deberán ser

contrastados con el diseño y la función basándose en un análisis de riesgos. Para la fabricación de productos distintos, una posibilidad para optimizar el uso de salas evitando contaminaciones cruzadas es la implementación de producciones por campañas separadas por procesos de desinfección y limpieza profundas.

Del mismo modo, la optimización del personal con conocimiento de varios procesos podría contraponerse a la idoneidad de disponer de personal dedicado, altamente especializado y

cualificado. En este punto, el equilibrio puede estar en disponer de personal altamente especializado que actúe como responsable líder de un proceso determinado, y personal de soporte multifuncional que actúe siempre bajo supervisión.

En definitiva, una gestión eficiente de la ocupación de las salas y la dedicación del personal mediante una planificación óptima basada en los recursos disponibles y el análisis de riesgos serán las claves para la sostenibilidad de la instalación.

Bibliografía

1. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance). p. OJ L 324, 10/12/2007. p. 121-37.
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. p. OJ L 311, 28/11/2001. p. 67-128.
3. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. p. OJ L 102, 7/4/2004. p. 48-58.

4. Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC. p. OJ L 33, 8/2/2003. p. 30-40.
5. Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC - Commission Declaration. p. OJ L 106, 17/4/2001. p. 1-39.
6. Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente. BOE-A-2003-8588. Sec. I. Disposiciones generales p. BOE núm. 100, de 26 de abril de 2003. p. 16214-23.
7. Real Decreto 178/2004, de 30 de enero, por el que se aprueba el Reglamento general para el desarrollo y ejecución de la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente. BOE-A-2004-1850. Sec. I. Disposiciones generales p. BOE núm. 27, de 31 de enero de 2004. p. 4171-216.
8. Real Decreto 364/2017, de 17 de abril, por el que se modifica el Reglamento general para el desarrollo y ejecución de la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente, aprobado mediante Real Decreto 178/2004, de 30 de enero. BOE-A-2017-4242. Sec. I. Disposiciones generales p. BOE núm. 92, de 18 de abril de 2017. p. 30357-9.

9. Real Decreto 452/2019, de 19 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 178/2004, de 30 de enero, por el que se aprueba el Reglamento general para el desarrollo y ejecución de la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente, y el Real Decreto 511/2017, de 22 de mayo, por el que se desarrolla la aplicación en España de la normativa de la Unión Europea en relación con el programa escolar de consumo de frutas, hortalizas y leche. BOE-A-2019-10757. Sec. I. Disposiciones generales p. BOE núm. 175, de 23 de julio de 2019. p. 79365-89.
10. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use (Text with EEA relevance). p. OJ L 262, 14/10/2003. p. 22-6.
11. European Commission. Guidelines on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products. nov 22, 2017 p. C(2017) 7694 final.
12. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. BOE-A-2014-6277. Sec. I. Disposiciones generales p. BOE núm. 144, de 14 de junio de 2014. p. 45068-78.
13. European Commission. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of sterile products. Sec. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. ago 22, 2022 p. C(2022) 5938 final.