akribis
sinergizando conocimiento y tecnología

División Metrología akrimet



WEBINARIO ESTERILIZACIÓN: "Conceptos-Aplicaciones-Validación"

Buenos Aires 26 de Febrero de 2020

info@akrimet.com | www.akrimet.com

¿QUIENES SOMOS?

- Mi nombre es Sonia Rodríguez, soy Jefa de Calificación y Validaciones en AKRIMET y posee más de 15 años de experiencia en la industria farmacéutica. Hace algunos años encontré mi pasión en el área de validaciones aprendiendo mucho gracias a el ejercicio de diversos puestos (analista-supervisor-jefe). Me caracterizo por mantenerme en continuo aprendizaje y compartir el conocimiento adquirido.



- El sector de calificaciones y validaciones de dentro de AKRIBIS forma parte de la división metrológica AKRIMET, que incluye al laboratorio de calibraciones, aprobado como laboratorio N° 61 por INTI-SAC.

SEMINARIO: Parte II

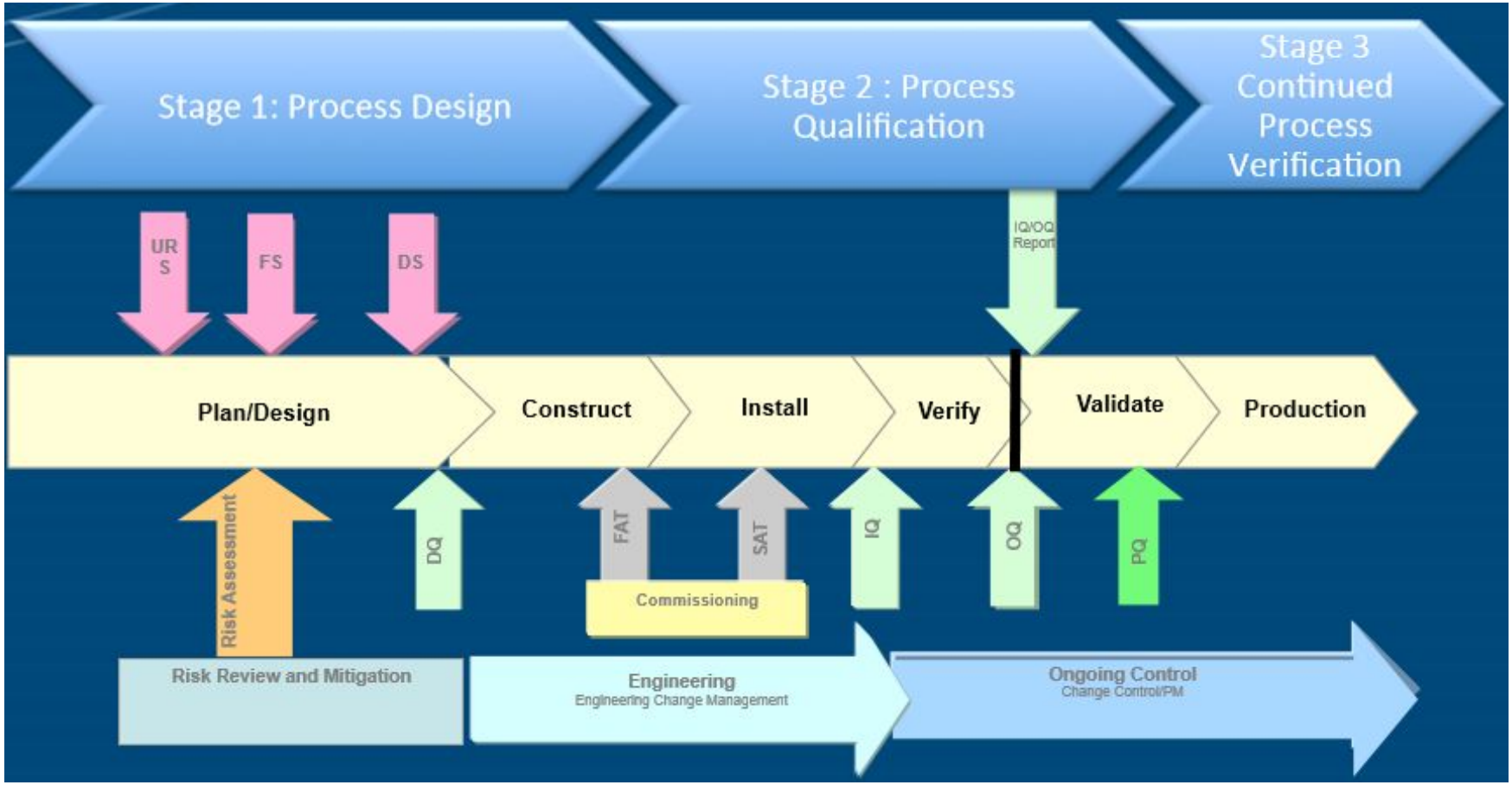
1. **CALIFICACION DE AUTOCLAVES**
   - 1.1. Es necesario Calificar? Por que?
   - 1.2. Calificación de Instalación
   - 1.3. Calificación de Operación
   - 1.4. Calificación de Performance
   - 1.5. Errores Comunes (CV y CC)

2. **VALIDACION DE PROCESOS DE ESTERILIZACION**
   - 2.1. Esterilización Terminal de Productos en Industria Farmacéutica
   - 2.2. Se puede aplicar Análisis de Riesgo para validar un pero caso
   - 2.3. Validación Inicial, Revalidación o Ambas?

3. **COMPARACION DE TECNOLOGIAS PARA CALIFICACION**
   - 3.1. Tecnología de Calificación Clásica: validador de procesos
   - 3.2. Tecnología de Calificación Moderna: Dataloggers inalámbricos de alta temperatura
   - 3.3. Ventajas y desventajas de cada sistema

4. **ESPACIO PARA PREGUNTAS**

1.1-ES NECESARIO CALIFICAR?



Fuente: PDA Technical Report No. 48, May 2010

1.2-CALIFICACION DE INSTALACION

Se requiere al menos la siguiente información:



URS/DQ escritos y aprobados



Manual de equipo con instrucciones de operación, mantenimiento y limpieza/ Listado de componentes y repuestos críticos/Calibración de instrumentos críticos/ Listado de alarmas.



Planos (P&ID) y diagramas de diseño, eléctricos, neumáticos, donde se indique listado de componentes y materiales de construcción/ Lay Out.



Certificación de materiales con contacto con producto/ En Loop para ingreso de vapor solicitar certificación de soldaduras, inspección de tuberías sanitarias e instrucción de pasivado/



Prueba de presurización de cámara (Formulario ASME U1)

1.3-CALIFICACION DE OPERACION

Se requiere al menos la siguiente información:



Test de IQ cerrados sin desvíos críticos



Procedimiento de operación, mantenimiento y limpieza escrito, vigente, con registro de personal capacitado/ Descripción al detalle de cargas (tipo de material, ciclo, de la carga y cantidad máxima)



Verificación de las alarmas críticas del equipo (interrupción de alimentación eléctrica, apertura de puertas durante el ciclo, límites de temperatura y de presión, falta de alimentación de servicios, enclavamientos, y cualquier alarma que sea considerada crítica).



Instrucciones de programación y comando para validación de software.

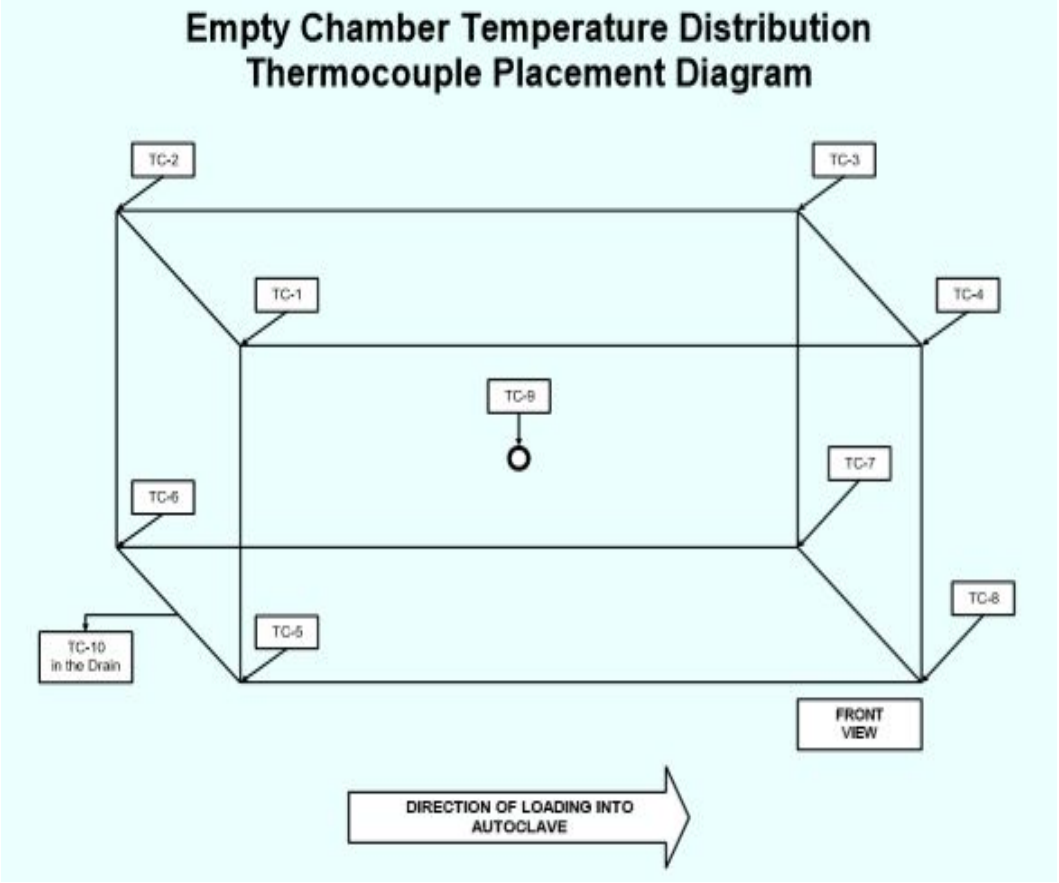


Testeo de calidad de vapor empleado (clean steam)/ Test de fugas o Leak Test/ Desafío de penetración de calor o Test de Bowie Dick/ Comprobación homogeneidad térmica en cámara vacía

OQ: CAMARA VACIA

Consideraciones Importantes:

- Debe de realizarse con los parámetros que luego representaran un peor caso (mayor temperatura y menor tiempo de meseta térmica).
- Los sensores deben distribuirse uniformemente por todo el interior de la cámara en planos horizontales y verticales representativos, incluidos el centro y todas las esquinas (ver esquema)
- El sensor debe colocarse adyacente a la sonda de control (en el drenaje).
- Los sensores deben suspenderse dentro de la cámara para evitar el contacto directo con las superficies interiores.
- Se debe usar un mínimo de diez (10) sensores, incluido el sensor que acompaña a la sonda de control (típicamente se emplean 12)
- Todos los sensores deberán contar con pre calibración y posterior verificación al menos en el punto de uso (121~C)



Fuente: PDA Technical Report No. 1, Revised 2007

RECOMENDACIÓN: "Mapeo de Componentes"

Por única vez para cada tipo de configuración de carga/ciclo, previo a la calificación de performance.

Sirve para determinar cual es el material que presenta mayor resistencia al intercambio de calor.

Se realiza efectuando un mateo térmico con sensores en cada componente de cada carga a procesar para ciclos de cargas porosas.

Con sus resultados es posible determinar un peor caso de carga para luego proceder a la calificación de performance.

Ayuda a mejorar el contenido del POE de uso del autoclave antes de su validación tal cual esta escrito.

IMPORTANTE: NO ES MANDATORIO!!!

1.4-CALIFICACION DE PERFORMANCE

Consideraciones Regulatorias:

- ANMAT 3827/2018, Anexo I-Item 80. Se deben establecer patrones validados de carga para todos los procesos de esterilización. Deben existir mecanismos para detectar un ciclo que no cumpla con los parámetros validados. Cualquier falla o cualquier ciclo atípico de esterilización deben estar formalmente investigados.

- ANMAT 3827/2018, Anexo 1-Item 81. Antes de que se adopte un proceso de esterilización, se debe demostrar su idoneidad para el producto y su eficacia para lograr las condiciones deseadas de esterilización, abarcando todo el volumen de la cámara y para cada tipo de carga a ser procesada, mediante mediciones físicas e indicadores biológicos cuando sea pertinente. La validez del proceso (recalificación) debe verificarse a intervalos programados, al menos una vez al año, y siempre que se hayan realizado modificaciones significativas en los productos, en el envasado de los productos, en la configuración de la carga, en los equipos de esterilización o en los parámetros del proceso. Deben conservarse registros de los resultados

- ANMAT 3827/2018, Anexo 1-ítem 86. Durante la validación también deben utilizarse, asociados a las sondas, indicadores químicos o biológicos

1.4-CALIFICACION DE PERFORMANCE

Test para ensayo de performance:



Si se trata de una calificación inicial se realizan ciclo por triplicado, para cada configuración de parámetros y carga que exista



La carga de cada ciclo debe estar correctamente determinada (detalle y cantidad) y ser la máxima posible.



Se deben respetar las posiciones de sensores establecidas en Cámara Vacía, o bien determinadas por ensayo previo de mapeo de componentes. La adquisición de datos debe ser al menos de a un minuto (fracción de 15 segundos optima).



Cada sensor debe posicionarse dentro de la carga, respetando el mismo proceso de preparación (el envoltorio) para representar todas las barreras de penetración de calor.



Cada sensor estará acompa;ado de un bioindicador que deberá estar ubicado al apar. Ambos dentro de la carga. El bioindicador debe cumplir con la cepa de referencia (ATCC) y la concentración minima (1x10 6).

UNA VEZ CALIFICADO…

SE REALIZAN CONTROLES DE RUTINA

Frecuencia	Ensayos
DIARIO	Test de Bowie-Dick (Estándar de la UE)
SEMANAL	BD + Comprobaciones de seguridad (sello de puerta, controles de seguridad de la puerta, válvulas / dispositivos de seguridad). Leak test (en sayo de fugas)
TRIMESTRAL	Anteriores + Respuesta termométrica (carga pequeña)
ANUAL	Todas las pruebas trimestrales+ Recalificación.

SE RE-CALIFICACION

- Frente a un control de cambios que afecte diseño, funcionamiento o calidad de operación del equipo
- Modificación/ Incorporación de Configuración de carga
- Modificación/ Incorporación de Parámetros de ciclo
- Se realizan cambios en la fuente de suministro de vapor que pueden tener un impacto en el rendimiento del autoclave.
- En ausencia de los ítems anteriores, Anualmente.

1.5-ERRORES COMUNES

- Error de Programación en Set Point para Temp. Máxima
- Diseño de Ciclo con Insuficiencia en Pulsos de Vacío
- Control de Penetración de Calor (BD) a Temp. Incorrecta
- Ciclo de Cámara Vacía No Representativo
- Falta de Ensayo por fugas (LT) previo y posterior a la colocación de TMC
- Ineficiencia en la Distribución de la Carga en Cámara
- Procesamiento dispar de volúmenes en líquidos (mix de volumen)
- Incorrecto Posicionamiento de Sensores y BI con respecto a la carga

2.1-ESTERILIZACION TERMINAL

Productos Farmacéuticos:

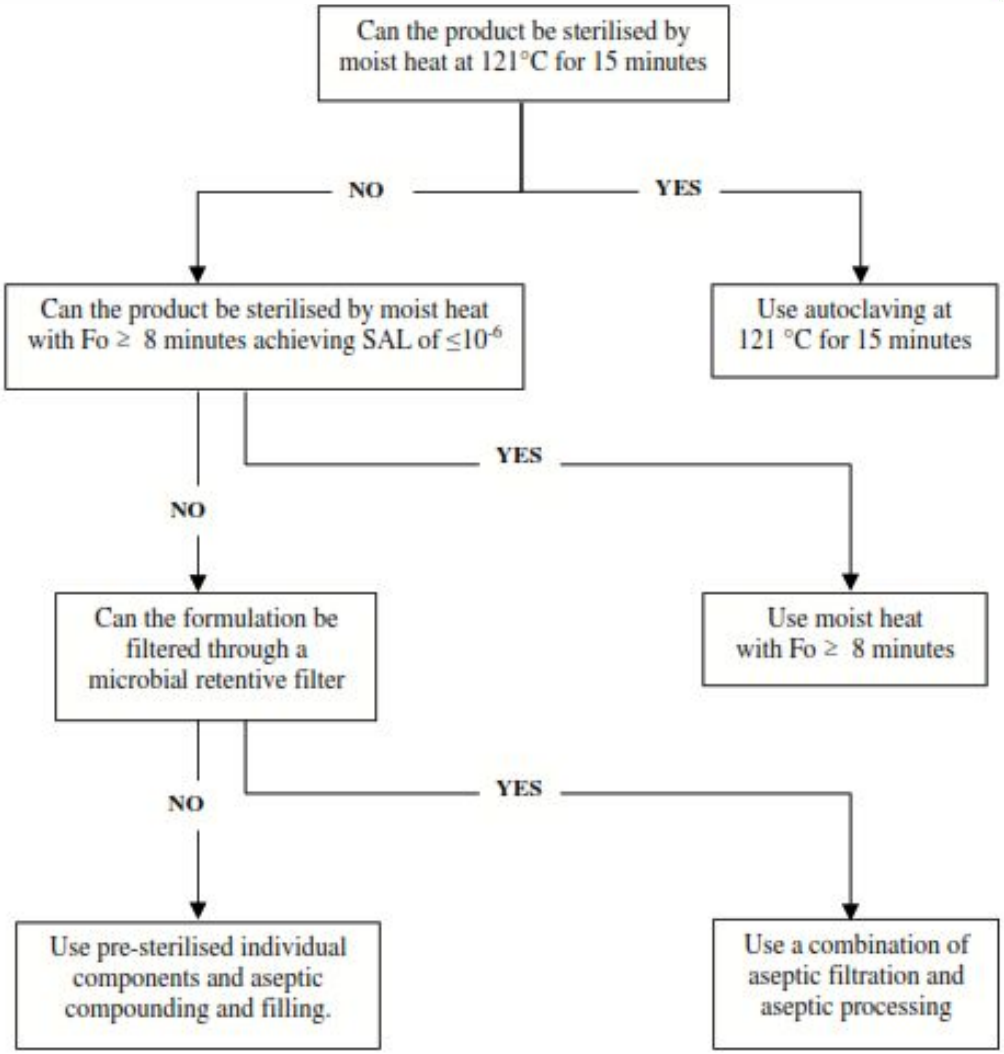
- ANMAT 3827/2018 Anexo I-Item 75. La carga biológica debe controlarse antes de la esterilización. Deben definirse límites de trabajo de la contaminación, inmediatamente antes de la esterilización, en función de la eficacia del método utilizado. El ensayo de carga biológica (Bioburden) debe realizarse en cada lote, tanto para productos elaborados por llenado aséptico como para productos con esterilización terminal. En el caso de productos con esterilización terminal, si se establecen parámetros de esterilización para conseguir una sobre-esterilización (overkill), la carga biológica podría controlarse únicamente a intervalos programados apropiados.

- ANMAT 3827/2018 Anexo I-Item 78. Deben validarse todos los procesos de esterilización. Se prestará especial atención cuando el método de esterilización adoptado no esté descrito en ediciones vigentes de Farmacopea Nacional o Farmacopeas Internacionales, o cuando se utilice un producto que no sea una solución acuosa u oleosa simple. Siempre que sea posible, el método de elección es el de esterilización terminal por calor húmedo.

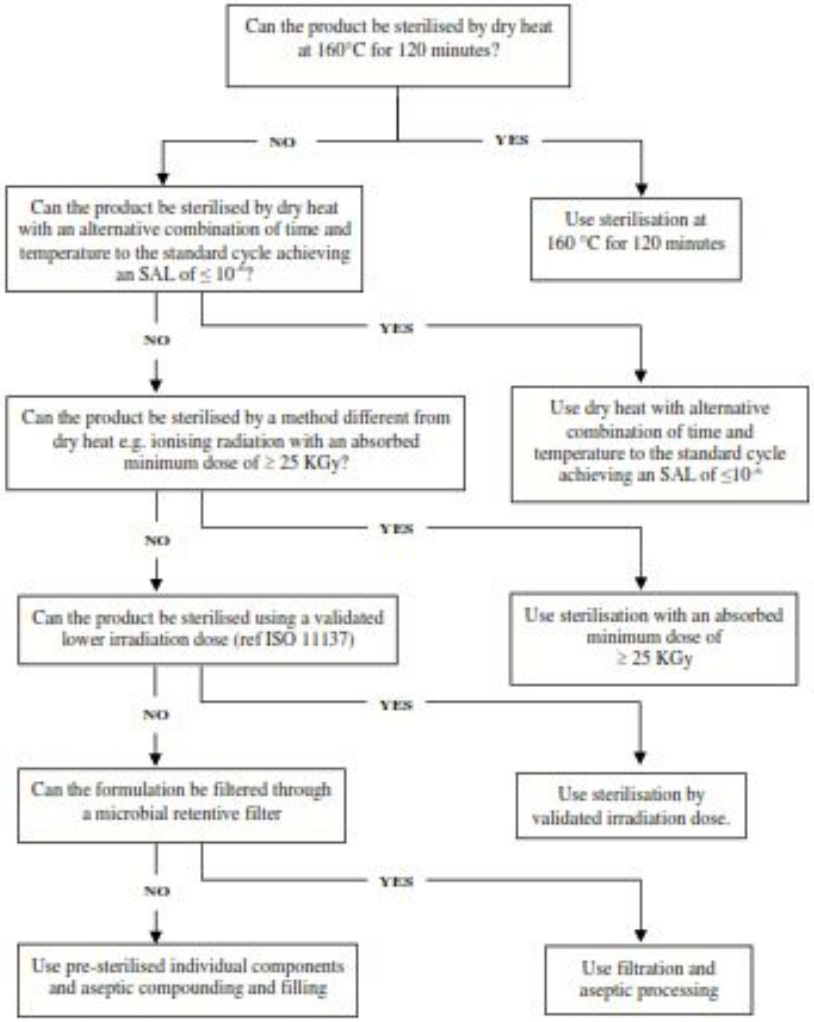
2.1-ESTERILIZACION TERMINAL

Lo primero es determinar el método de esterilización por vapor basado en el tipo de producto / material dentro del patrón de carga definido:

- Enfoque 1-Carga biológica: se utiliza para la esterilización de materiales y productos lábiles al calor.
- Enfoque 2-Bioburden / Bioindicador: utilizado para materiales y productos con características de resistencia térmica intermedia
- Enfoque 3-Overkill: utilizado para materiales y productos que son estables al calor



Fuente: EMA Guideline of sterilization of the medical products, final edition March 6 2019



Fuente: EMA Guideline of sterilization of the medical products, final edition March 6 2019

2.2-SE PUEDE APLICAR AR PARA VALIDAR UN PEOR CASO?

No se puede seleccionar un únicos pero caso para validar, pero si es adecuado efectuar un análisis de peor caso para ponderar priorización en el orden de las validaciones.

Escala			
Propiedades del producto	Viscosidad	<1,50	3
		>1,50	6
Parámetros del proceso	Proceso con filtración esterilizante		3
	Proceso de elaboración con materias primas estériles		6
	Proceso sin filtración esterilizante / Proceso de elaboración con materias primas no estériles		9
Parámetros del ciclo	Temperatura	< 121°C	9
		121°C	3
	Tiempo	< 20 min	9
		20 min	6
		> 20 min	3
Parámetros de carga	Peso de la carga	≤ 400 kg	3
		> 400 kg	6
	Disposición de la carga	≤ 80 %	6
		> 80%	9

Es posible efectuar validaciones por transferencia, si:

- ✔ *Se trata de la misma formulacion*
- ✔ *Conservan mismo envase (formato)*
- ✔ *Solo cambia el nombre comercial*

2.3-VALIDACION INICIAL, REVALIDACION O AMBAS?

- Dado que se trata de una validación de proceso, debe asegurarse su estado validado durante todo el ciclo de vida del producto, asimismo, justificar con historial y mediante AR la periodicidad a la cual será sometido a Re-validación.

- Es aconsejable sincronizar en tiempo ambas Re-validaciones:

ESTERILIZACION TERMINAL y PROCESO DE MANUFACTURA

3-TECNOLOGIAS DE CALIFICACION

TECNOLOGIA CLASICA

VS

TECNOLOGIA MODERNA

Validador de Procesos

PC+ Equipo + software + TMP cableadas

Dataloggers

Sensores inalámbricos + software+ Base descarga

3.1-TECNOLOGIA CLASICA



El modulo validador, en conjunto con el equipamiento y software, componen un sistema completo para la ejecución de perfiles de calificación, monitoreo y documentación de equipos térmicos.

Para la aplicación del módulo validador para la calificación y ejecución de perfiles de equipos térmicos es necesario un conjunto de componentes, los cuales se encuentra las termocuplas constituidas por cobre-constantan



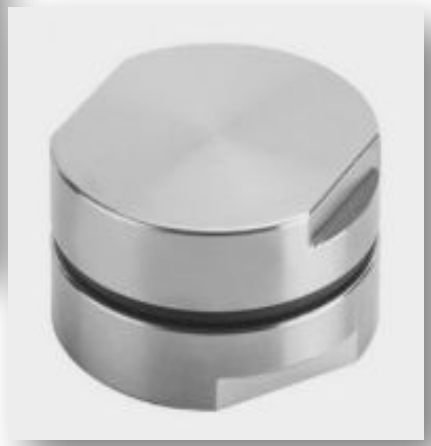
Las termocuplas empleadas poseen material de recubrimiento tal que la longitud de cable que permanece en el interior de la cámara, no se ve perjudicado por la temperatura del ciclo. Su calibración se realiza con exactitud e 0,5 °C

Para utilizar el módulo con el software asociado para la ejecución, monitoreo y generación de reportes de calificación, es necesario contar con una PC

3.2-TECNOLOGIA MODERNA

Data Loggers de alta temperatura, fabricados en AISI 316L , de pequeño tamaño (36,5 mm de diámetro) se pueden utilizar directamente dentro de paquetes. Inalambrico, de batería reemplazable por el usuario.



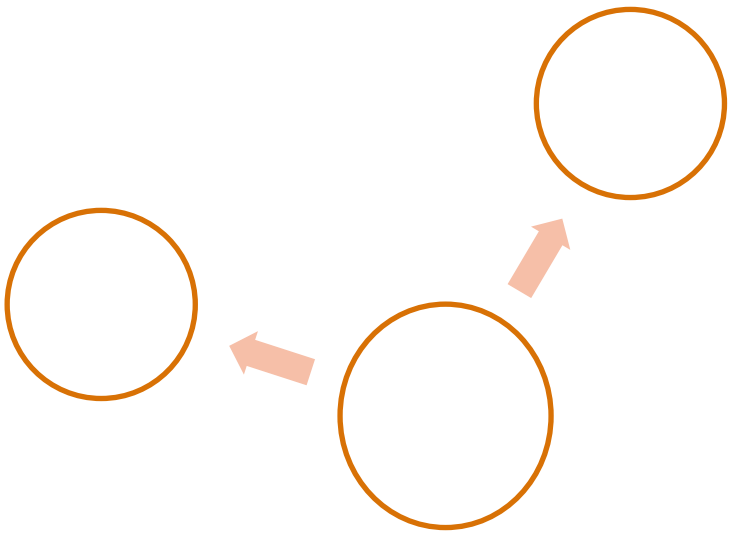


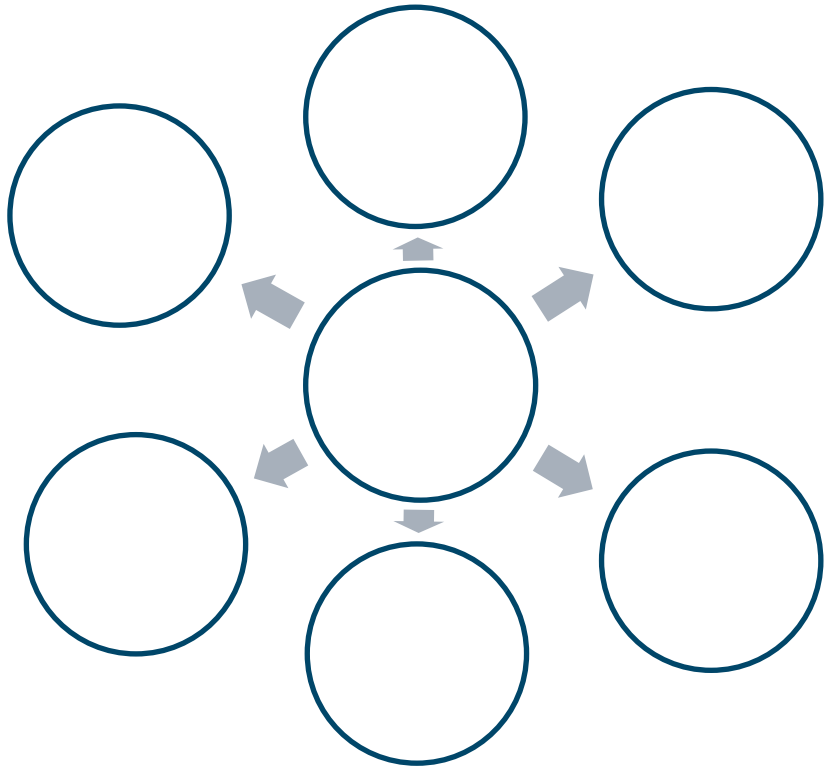
Rango de Medición	0°C a 140ºC **(hasta 10bar)**
Resolución	0.01°C
Exactitud (Unidad Estándar)	±0.1°C (Dentro del rango de 25 a 125°C).
Capacidad	20.224 lecturas
Frecuencia de Lectura	Desde 1 segundo, con saltos de 1 segundo.
Vida de la Batería	+1.400.000 de datos con lecturas cada 1 minuto a 25°C. Menor rendimiento a altas y bajas temperaturas.
Cambio de Batería	Recambiable por usuario.
Dimensiones	Cuerpo: 17,4 h X 36,5 Ø (mm) Sonda: 30 l X 4 Ø (mm)
Grado de Protección	IP68. (completamente sumergible)
Otras Características	*Apto para contacto con alimentos. *Fabricado en Acero Inoxidable AISI316L *Aporta reportes compatibles con 21 CFR Part 11: Los datos no son editables. *Otorga por software cálculo de F0

MODELOS

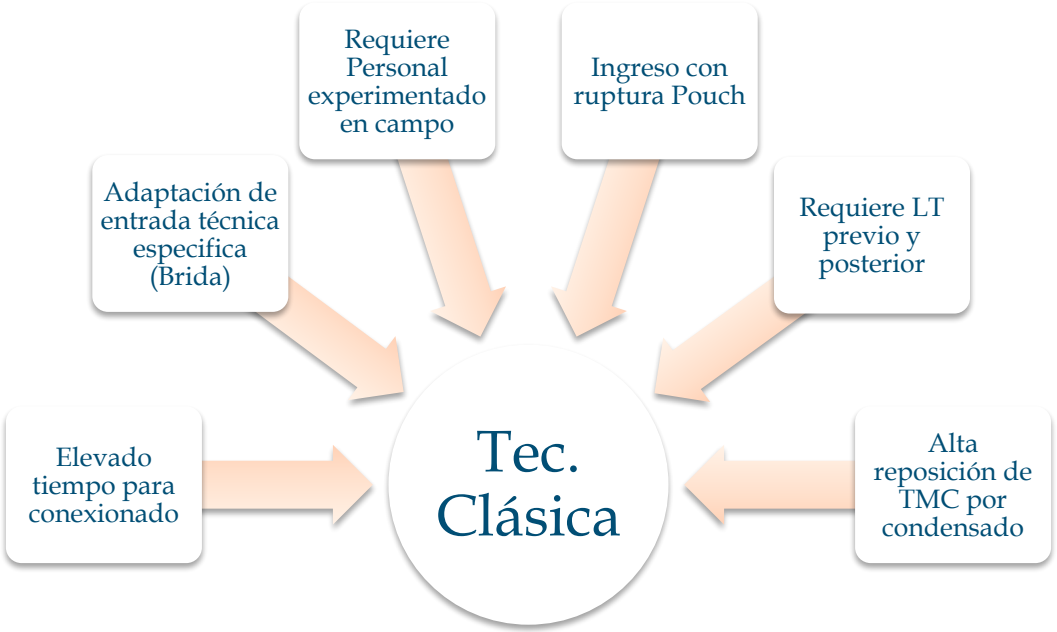
- ***TPD5400:*** *Sensor interno.*
- ***TPD5410:*** *Sonda de 10mm de altura x 4mm de diámetro*
- ***TPD5430:*** *Sonda de 30mm de altura x 4mm de diámetro*
- ***TPD5450:*** *Sonda de 50mm de altura x 4mm de diámetro*

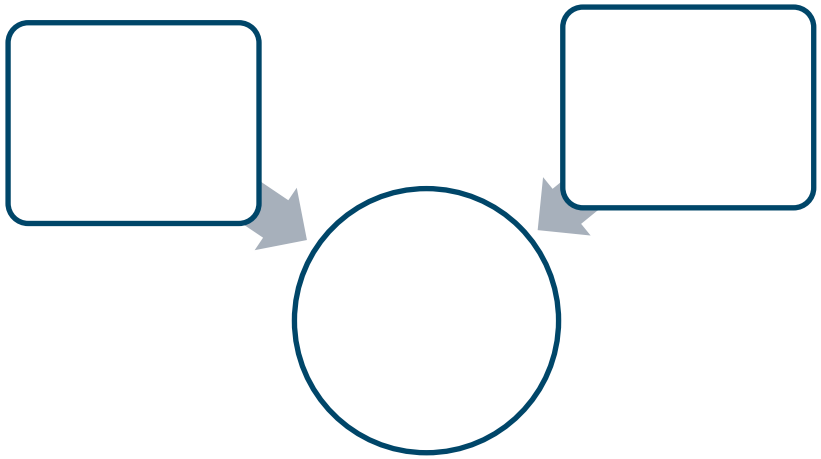
3.3-VENTAJAS





3.3-DESVENTAJAS





PREGUNTAS…





Para más información técnica y cursos visite nuestra página web

www.akrimet.com