

# ¿QUIENES SOMOS?

Profesionales y técnicos con elevada experiencia en metrología, vinculados al área de salud, procesos industriales varios como ser:

Ind. Automotriz

Ind. Alimenticia

Ind. Farmacéutica

Ind. Metalúrgica

Ind. Electrónica

akrimet



singular4

akribis

# HISTORIA DE AKRIBIS

## AKRIBIS

Nace como empresa proveedora de instrumentos vinculados a monitorear determinadas variables como temperatura, humedad y presión, principalmente en procesos críticos de la ind. farmacéutica, área de salud e industria alimenticia

2006

### Laboratorio de Calibraciones

Se inician las actividades como laboratorio de calibraciones para temperatura y humedad

## ISO 17025

Se adecuan las operaciones del laboratorio de calibraciones a la Norma ISO 17025 y a los requerimientos GMP.

2009

2016

## AKRIMET

El laboratorio de calibraciones cobra entidad propia como AKRIMET, división de metrología de AKRIBIS



## NUEVO EDIFICIO

AKRIBIS y AKRIMET se mudan a nuevo edificio ubicado en el barrio de Monserrat, CABA.

2017

## INTI-SAC

AKRIMET se incorpora como laboratorio N°61.

2019

2020

## VALIDACIONES

AKRIMET incorpora los servicios de Calificación y Validaciones, ampliando su Staff de personal experto.

# NUESTROS SERVICIOS

## Soluciones en instrumentos de medición:

Línea industrial  
Línea meteorología  
Línea metrología

## Calificaciones y Validaciones

Perfiles térmicos INTI SAC  
Calificaciones de packaging INTI  
SAC  
IQ OQ PQ de Equipos  
Validación de Sistemas  
Informáticos  
Análisis de Riesgos y otros

## Servicios de calibración

Temperatura INTI SAC  
Humedad INTI SAC  
Balanzas INTI SAC  
Presión  
Eléctrica  
Volumen  
Otros



# WEBINARIO VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO:

## “Parte I”

Buenos Aires 23 de Julio de 2020

# INTRODUCCIÓN

- La validación del proceso de llenado aséptico o “Media Fill Test” es la simulación de un proceso de elaboración y/o llenado aséptico, en el cual, el producto es sustituido por medios de cultivo que promueve el crecimiento microbiano.
- Con foco en el documento de recomendaciones emitido por Pharmaceutical Inspection Convention (PICs) en el año 2011, en este seminario se explicará los conceptos necesarios para llevar adelante de forma exitosa un ensayo de validación aséptica.

# CONTENIDO DE SEMINARIO:

## PRIMERA PARTE

### 1. VALIDACIÓN DE MEDIA FILL TEST

- 1.1. Marco Regulatorio: PI 007-6 y ANMAT 3602/2018.
- 1.2. ¿Cuál es el objetivo de ensayar un Media Fill Test?
- 1.3. Posibles Fuentes de Contaminación Microbiana.
- 1.4. Condiciones de Validación: Aerobiosis y Anaerobiosis.

### 2. DISEÑO DE MEDIA FILL TEST

- 2.1. Diseño de Validación: Etapas de Proceso.
- 2.2. Áreas, Equipos e Insumos Involucrados.
- 2.3. Controles y Monitoreos Requeridos.
- 2.4. Incubación y Revisado.
- 2.5. Conciliación de Unidades.

### 3. VALIDACIÓN VS. REVALIDACIÓN

- 3.1. Validación Inicial
- 3.2. Validación por Incumplimiento
- 3.3. Revalidación Periódica

### 4. BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

### 5. PREGUNTAS

## 1.1.-MARCO REGULATORIO

- PI 007-6, Describe como Media Fill, al método de evaluación de un proceso de llenado aséptico utilizando un medio que promueve el crecimiento microbiano (media Fill es sinónimo de simulación de dosificado de producto).
- ANMAT 3602/2018-Anexo 1, ítem 121 “La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación del proceso utilizando un medio de cultivo nutritivo (llenado con medio de cultivo).
- ANMAT 3602/2018-Anexo 1, ítem 122 “La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo mas exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica habitual e incluir todas las fases criticas posteriores a la fabricación”.

## 1.2.-OBJETIVO DEL ENSAYO DE MFT

Se trata de emular la situación de dosificado aséptico de producto, en términos de:

**Área**

**Equipos**

**Servicios Soporte**

**Tiempo de Llenado**

**Tiempos de Espera**

**Intervención de Personal**

**Procedimientos Operativos**

Adicionalmente es la única herramienta que permite calificar al personal en técnicas asépticas, para operaciones en área estéril.



## 1.2.-OBJETIVO DEL ENSAYO DE MFT

**Recordar!!!**

**El Media Fill es una foto del momento en el que fue realizado**



# ¿TODOS LOS PRODUCTOS REQUIEREN MEDIA FILL TEST?

Dada su definición, quedan exentos de Media Fill:

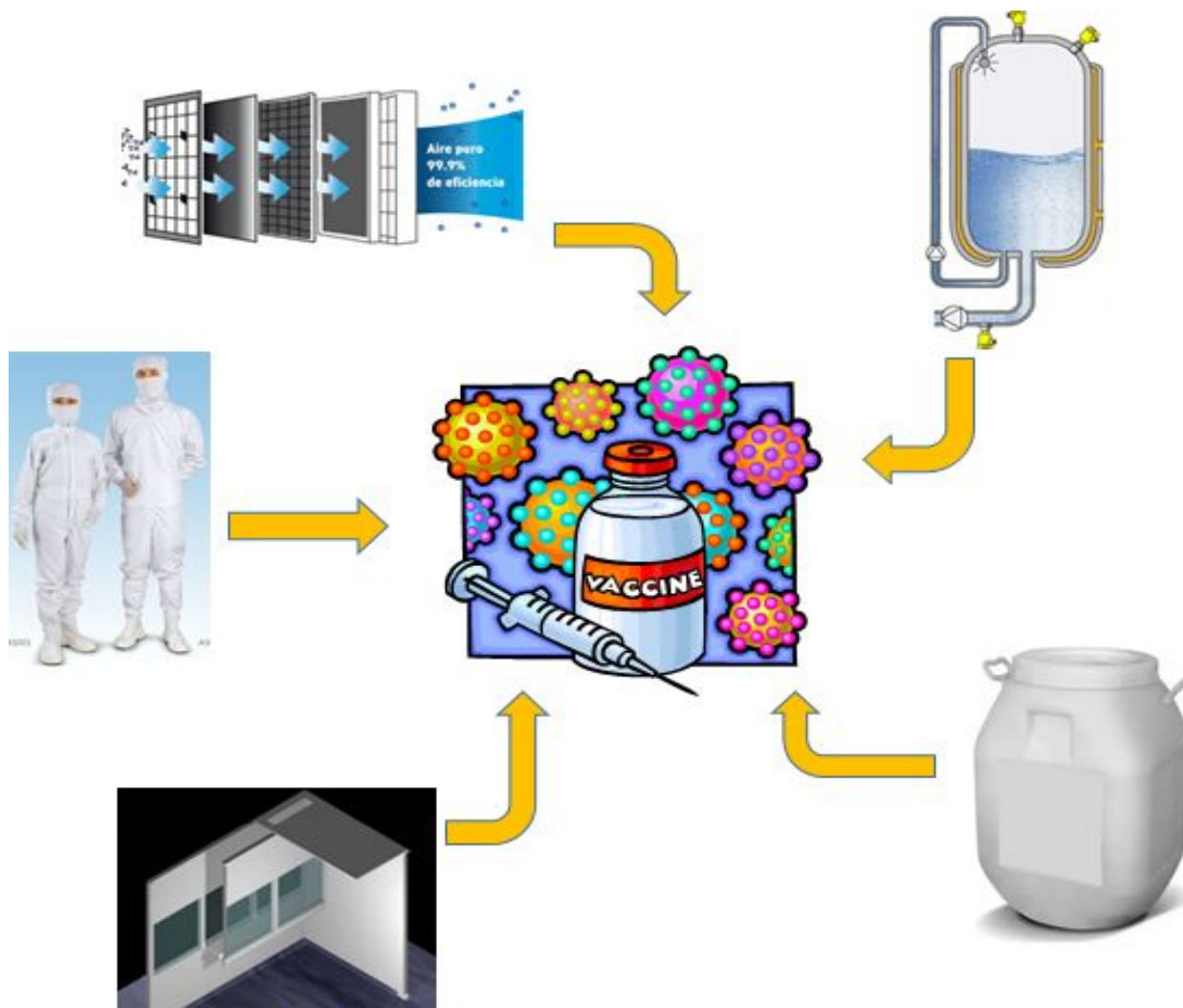


**Productos NO  
Estériles**



**Productos con  
Esterilización  
Terminal**

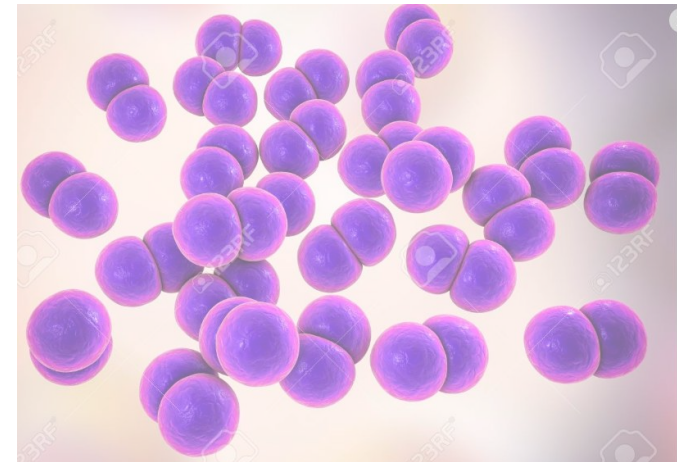
# 1.3.-POSIBLES FUENTES DE CONTAMINACION



# 1.4.CONDICIONES DE VALIDACIÓN: Aerobiosis y Anaerobiosis

Las bacterias se clasifican de acuerdo con sus necesidades y su tolerancia al oxígeno:

- **Aerobias:** Crecen en presencia de oxígeno atm.
- **Anaerobias Facultativas:** crecen en presencia o en ausencia de oxígeno
- **Microaerófilos:** requieren la mínima concentración de oxígeno (en forma típica 2 a 10%) y, en muchos casos, una concentración elevada de dióxido de carbono (p. ej., 10%); crecen muy poco en condiciones anaerobias



- **Bacterias anaerobias estrictas:** no pueden desarrollar el metabolismo aerobio, pero tienen una tolerancia variable al oxígeno



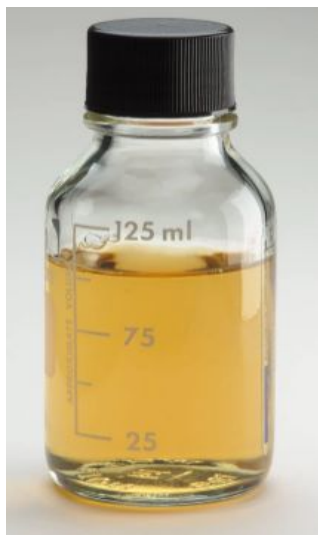


## 1.4.CONDICIONES DE VALIDACIÓN: Aerobiosis y Anaerobiosis

En los procesos de fabricación, los servicios soporte como gases medicinales se emplean para presurizar tanques, impulsar filtraciones, activar válvulas, y desplazar oxígeno en viales (en el caso especial de nitrogenado pre/pos dosificado).

La elección del gas a usar en un media Fill está ligado al tipo de microorganismo target de análisis y el medio de cultivo de utilización:

**AIRE COMPRIMIDO=Organismos Aerobios**



TSB

**NITRÓGENO= Organismos Anaerobios**



TIO

# ¿CUANDO CORRESPONDE ENSAYO EN ANAEROBIOSIS?

“Cuando en el monitoreo ambiental o pruebas de esterilidad se detecten microorganismos anaerobios, el uso de un gas inerte debe ser considerado para la PSP, ya que el gas inerte favorece su crecimiento”

Fuente: DISPOSICIÓN ANMAT 3602/2018- Anexo 1-Ítem 127

## 2.1.-DISEÑO DE VALIDACIÓN: Etapas del Proceso

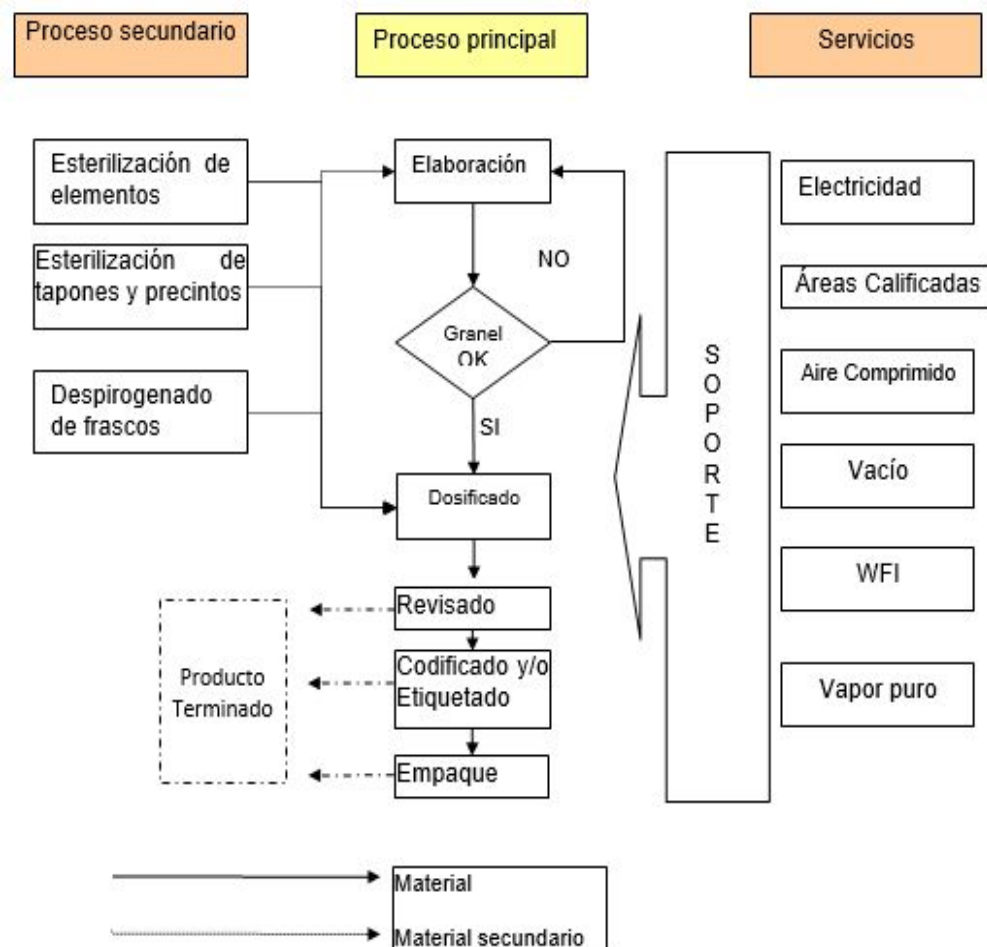
Fundamentalmente, es primordial conocer la variabilidad de procesos asépticos que existen en nuestra planta.

De esta forma, podremos graficar con un esquema simple, que etapas obligatoriamente estarán involucradas.

Siempre es aconsejable contener dentro del seguimiento de la validación el inicio desde el fraccionamiento de TSB (siendo utilizada la misma área en la cual se fracciona materia prima estéril, en caso que aplique).

A rasgos generales las etapas críticas son:

**ELABORACIÓN**  
**FILTRACIÓN**  
**LLENADO**



## 2.2.-ÁREAS EQUIPOS E INSUMOS INVOLUCRADOS

- **ÁREAS:** Áreas donde se desarrolla el proceso habitual (A/B)
  - Área de filtración
  - Áreas de descarga de Esterilización y Despirogenado
  - Área de Dosificado (flujo y entorno)
  - Área de Precintado (flujo y entorno)
- **EQUIPOS:** Equipos involucrados en cada etapa
  - Contenedor-Receptor
  - Autoclave/Estufa/Túnel
  - Llenadora
  - Liofilizador
  - Precintadora
- **INSUMOS:** Insumos involucrados en cada etapa
  - Agua WFI
  - Caldo TSB (**preferentemente estéril**)
  - Filtro Esterilizante exclusivo (muy importante!!!)
  - Envases (ampollas/Frascos/ goteros/Insertos/Tapas/Tapones/Precintos)

### LIQUIDOS ASEPTICOS

Area N°001

Autoclave N°002

Equipo de Flujo Lmainar  
N°003

Maquina llenadora  
MAQUINA N°004

Peor Caso Ampolla x  
1ml.

MEDIOS DE CULTIVO:  
TSB / TIO

Tamaño de lote: 25.000  
unidades



## 2.3.-CONTROLES Y MONITOREOS

### ❑ CONTROLES ESPECIFICOS DE PROCESO:

- TOC, Conductividad, A.Totales y LAL, en agua de Reactor
- Esterilidad de Lactosa o Polvo Placebo
- Bioburden de Granel (muestra antes de Filtrar)
- Control de Esterilidad de Granel (muestra después de filtrar)
- Esterilidad de Inicio-Medio y Final de Dosificado (muestras de unidades herméticas)
- Promoción de Aptitud del Medio (GPT)- Desafío con Cepa Autóctona
- **FILMACIÓN DEL PROCESO DE LLENADO!!!**

### ❑ MONITOREOS AMBIENTALES:

- Monitoreo de personal (Placas Rodac)-Al final de cada turno y posterior a Intervenciones que impliquen cambio de ropa
- Sedimentación y Volumetría en Área (Placas Petri)
- Monitoreo de partículas viables y no viables en AC
- Monitoreo de partículas no viables en dosificado (desde Set Up de máquina hasta última unidad)



## 2.4.-INCUBACIÓN Y REVISADO

### ❑ PERIODO DE INCUBACIÓN:

Una vez terminado el fraccionado, las unidades deben ser dispuestas de forma inmediata en una cámara o cuarto de incubación por dos periodos:

- 7 Días a 20-25°C (crec. Fúngico)
- 7 Días a 30-35°C (crec. Bacteriano)

El recinto de incubación **DEBE CUMPLIR CON MAPEO TÉRMICO**.



### ❑ REVISADO:

Considerando que en cada periodo de incubación se releva crecimiento diferente, se realizan dos instancias.

- Revisado Inicial, en la tarde del día 7 o mañana del día 8.
- Revisado Final, al término de los últimos 7 días de incubación.

**PARA REGISTRAR LOS TIEMPOS Y TEMPERATURAS, UTILIZAR DATALOGGERS DISTRIBUIDOS ENTRE LAS UNIDADES DE MEDIA FILL, EN CADA PERIODO. LUEGO DESCARGAR DATOS Y ADJUNTAR AL REPORTE FINAL.**



## 2.5.-CONCILIACIÓN DE UNIDADES



La conciliación de un Media Fill, es fundamental y debe ser claramente documentada.

Es recomendable generar una planilla, tabla o reporte especial para completar la trazabilidad de las unidades al finalizar cada etapa, con detalle de unidades rechazadas, descartadas y aptas para la etapa siguiente.

Toda unidad que haya sido llenada y cerrada de forma hermética, NO DEBERA ser descartada a menos que durante su manipulación haya sufrido daño en su integridad.

La conciliación global del proceso debe ser consistente al 100% con los valores declarados, de cada etapa, en Registro de Lote (Batch Record).

Cualquier unidad dosificada faltante, y no declarada, debe ser considerada potencialmente como una unidad contaminada.



## 3.1.-VALIDACIÓN INICIAL



ANMAT 3602/2018 ANEXO 1-Ítem 123,” La prueba de simulación de Proceso debe realizarse como validación inicial con 3 pruebas de simulación CONSECUTIVAS Y SATISFACTORIAS”



## 3.2.-VALIDACIÓN POR INCUMPLIMIENTO

Para tamaños de lote menores a 5.000 unidades  
NO DEBE DETECTARSE NINGUNA UNIDAD.



Para tamaños de lote entre 5.000 y 10.000 unidades

1 Unidad= Investigación, Asignación de Causa, Repetición (1)  
2 Unidades= Revalidación (3) tras la pertinente investigación

Para tamaños de lote mayores a 10.000 unidades

1 Unidad= Investigación.  
2 Unidades= Revalidación (3) tras la pertinente investigación

## 3.3.-REVALIDACIÓN PERIÓDICA



ANMAT 3602/2018 ANEXO 1-Ítem 123,  
“Normalmente las pruebas de simulación del proceso  
deben repetirse dos veces al año y ante la necesidad  
de incluir nuevo personal”

# BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

- Disposición ANMAT 3602/2018 Anexo I “Validación de Proceso Aséptico”
- PIC/S 006-7,2011. Recommendation on the validation of aseptic processes.
- PDA Technical Report N°22, 2011. Process Simulation for Aseptically Filled Products.
- Health Canada, June 2013. Process Validation: Aseptic Processes for Pharmaceuticals.
- Q9 Quality Risk Management - ICH International Conference on Harmonization.

# PREGUNTAS...





Gracias



*Para más información técnica y cursos  
visite nuestra página web*

[www.akrimet.com](http://www.akrimet.com)