

¿QUIENES SOMOS?

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

Ind. Automotriz

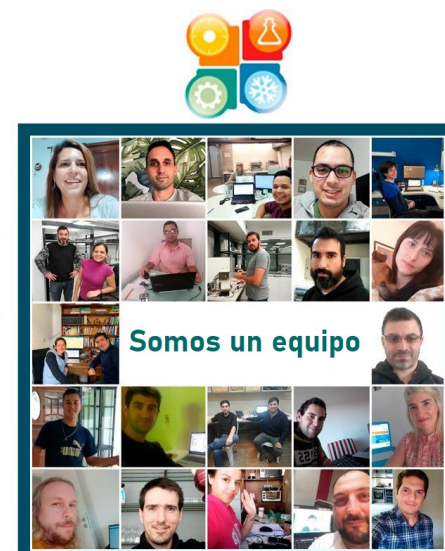
Ind. Alimenticia

Ind. Farmacéutica

Ind. Metalúrgica

Ind. Electrónica

akrimet



singular4

akribis

WEBINARIO VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO:

“Parte II”

Buenos Aires 30 de Julio de 2020

CONTENIDO DE SEMINARIO:

SEGUNDA PARTE

1. **PROCESOS ESPECIALES: POLVOS ESTÉRILES Y LÍQUIDOS LIOFILIZADOS**
 - 1.1. Como Validar el Procesamiento Aséptico de Polvos Estériles?
 - 1.2. Insumos y Controles
 - 1.3. Tamaño de Lote
 - 1.4. Simulación de Liofilización.
2. **DOCUMENTACIÓN GENERADA EN MEDIA FILL TEST**
 - 2.1. Contenido de Protocolo MFT
 - 2.2. Análisis de Riesgo para Selección de Peor Caso
 - 2.3. Contenido de Informe MFT
3. **INVESTIGACIÓN DE FALLAS**
 - 3.1. Herramientas para comenzar una investigación
 - 3.2. Recolección de Evidencia
 - 3.3. Ejemplo: Estudio de Casos
4. **BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA**
5. **PREGUNTAS**

1.1.-COMO VALIDAR EL PROCESO ASÉPTICO DE POLVOS ESTERILES

Se realizará el dosificado de los viales en dos estaciones de llenado, en una de ellas se dosificará lactosa esterilizada por radiación ionizante del tipo gamma y en otra se dosificará el medio de cultivo elaborado según especificación del fabricante descripta en el BRP.

Se deberá verificar, al realizar la carga de la lactosa, que la misma fluya correctamente sin generar obstrucciones que dificulten el proceso de llenado.



1.2.-INSUMOS Y CONTROLES

LACTOSA:

En reemplazo de la materia prima habitual, se puede emplear lactosa irradiada (Gamma). Este insumo debe tener un control de esterilidad previo con resultados en cumplimiento. No es recomendable su uso a riesgo, ya que podríamos estar generando resultados de media fill con investigación y detención de línea por una causa previamente evitable.

ESTERILIDAD:

Todos los insumos que participan en un MFT deben ser analizados, ya que su falla de esterilidad puede ser una posible fuente de contaminación al proceso. Al igual que la lactosa, antes de su uso deben contar con el resultado de esterilidad en cumplimiento.

1.3.- TAMAÑO DE LOTE

El tamaño de lote deberá ser tal que permita representar de forma habitual (es decir con las mismas condiciones de parametrización de maquina) al dosificado más extenso que se realiza en esa línea, con lotes comerciales.

Esto debe quedar documentado en análisis de riesgo y/o protocolo de validación de cada línea.

Para el caso de Polvos, la Disposición ANMAT 3602/2018, Anexo 1, ítem 134 indica para la formulación de polvos estériles el tamaño del lote utilizado en PSP debe ser del mismo tamaño que en las operaciones de rutina.

El proceso de sub-loteo no es una práctica recomendable ya que para estos casos implica estacionar el granel filtrado por un periodo de tiempo considerable, luego de haber sido sometido a intervenciones durante el primer dosificado. Si esto sucede de forma habitual, debiera incluirse en un media fill.

1.4.-SIMULACIÓN DE LIOFILIZACION

Para el caso de los productos estériles con procesos de liofilización, se realizará la carga de las unidades llenadas con medio de cultivo en la cámara del liofilizador, aplicando un ciclo de liofilizado especial que no contendrá etapa de congelamiento ni sublimación (crear una receta especial para Media Fill).

Aplicar vacío parcial, para evitar el desborde del medio en las unidades, luego se realizará la inyección en la cámara de Aire o Nitrógeno (según corresponda condiciones aerobias o anaerobiosis).

La temperatura de cámara corresponderá a la temperatura ambiental ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$) y el tiempo de ciclo podrá ser reducido a 60 minutos.

Una vez finalizado el ciclo, tapar y descargar las unidades de la cámara y continuando con la etapa de precintado.



IMPORTANTE!!!

LOS DESVÍOS NO SON
VALIDABLES



2.1.-CONTENIDO DE PROTOCOLO MFT

- 1) Objetivo
- 2) Alcance
- 3) Responsabilidades
- 4) Listado de equipos y Áreas involucradas
- 5) Cantidades y códigos de insumos (fórmula maestra)
- 6) Tamaño de lote a validar y volumen por unidad.
- 7) Flujograma de proceso
- 8) Parámetros críticos de proceso: Velocidad de máquina, horas totales de dosificado con esquema de detenciones de línea, cantidad de turnos involucrados.
- 9) Controles y Monitoreos de cada etapa
- 10) Criterios de aceptación y tratamiento de desvíos
- 11) Procedimientos internos de aplicación



2.2.-ANÁLISIS DE RIESGO PARA SELECCIÓN DE PEOR CASO

Para qué establecer un Peor Caso?:

El uso de cada línea varia en función de la comercialización de los productos.

El impacto de trabajo con medio de cultivo en áreas estériles es alto

La autoridad sanitaria nos permite seleccionar un caso representativo para evitar elevar la contaminación de las áreas por exceso de empleo de medio en las mismas.

A su vez, la ocupación con ensayos de validación, va en detrimento del potencial comercial.

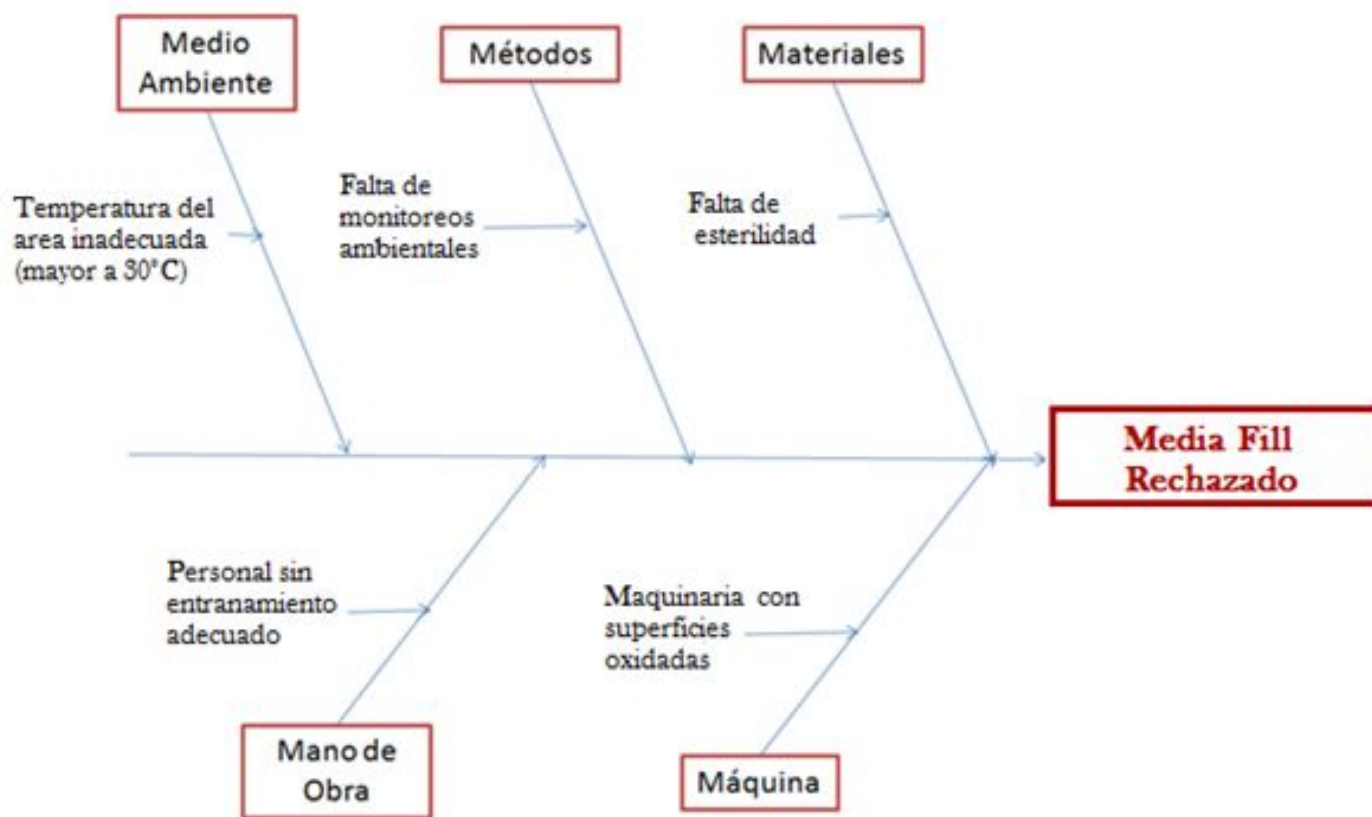
Que parámetros debo considerar?: Al armar una matriz con todos los productos de la línea, ponderar al menos los siguientes parámetros:

- Formato (relacionado a complejidad de llenado y cierre hermético)
- Volumen de llenado (relacionado a tiempo de exposición al ambiente)
- Velocidad de Máquina (relacionado a tiempo de exposición al ambiente)
- Relación diámetro de boca/diámetro de base (relacionado a estabilidad de envase)
- Nivel de complejidad de proceso (relacionado a cantidad de estaciones en la máquina y etapa totales)
- Nivel de intervenciones (relacionado a complejidad de proceso, velocidad de máquina y estabilidad de envase)
- Cantidad de operadores necesarios
- Tamaño de lote

2.3.-CONTENIDO DE INFORME MFT

- 1) Objetivo
- 2) Cuerpo de informe con detalle de inicio y fin de cada etapa. Dictamen de Cumplimiento de la etapa
- 3) Listado de personal participante en cada etapa
- 4) Batch record completo
- 5) Conciliación de Unidades
- 6) Registros de Monitoreo de Temperatura en incubación (data cruda/gráficas)
- 7) Crudos de Resultados de revisado a 7 y 14 días (revisado óptico manual)
- 8) Crudos de Resultados físico químicos (agua; Temp, presión, humedad de áreas; P.N.V)
- 9) Crudos de Resultados microbiológicos
- 10) Crudos de Resultado de tipificación
- 11) Certificado de insumos empleados estériles (TSB, Lactosa, frascos gotero, etc)
- 12) Investigación de fallas (Ishikawa + evidencia fotográfica de filmación)
- 13) Referencia de desvío y CAPA (si aplica)

3.1.-HERRAMIENTAS PARA COMENZAR UNA INVESTIGACION



3.2.-RECOLECCIÓN DE EVIDENCIAS

- ✓ Evidencia de entrenamiento del personal
- ✓ Relacionar desvíos registrados en BPR
- ✓ Evidencia de calificación de personal (área)
- ✓ **Resultado de control de P.N.V.**
- ✓ Resultados micro Sc. sanitizantes
- ✓ **Tipificación de M. ambientales**
- ✓ Revisión de cumplimiento de POS en c/etapa
- ✓ **Revisión de intervenciones mediante análisis de filmación**
- ✓ Control del límite de personal máximo en área por filmación y registros de ingreso a área.



3.1.-ESTUDIOS DE CASOS: 1

Línea: Producción de Líquidos Liofilizados

Estado de Validación: Validación periódica-1 Lote

Resultados: Contaminaciones específicas por bandeja

Acción Inmediata: Se revisan técnicas asépticas por filmación y registro de personal, controles y proceso detectando ingreso de personal no calificado. Se califica personal para ingreso a áreas de contaminación controlada

Otras acciones: Cierre de investigación con evidencia de re-entrenamiento y calificación. Nuevo lote de validación de MFT del personal.

Causa Raíz: ????



3.1.-ESTUDIOS DE CASOS: 2

Línea: Producción de Oftálmicos

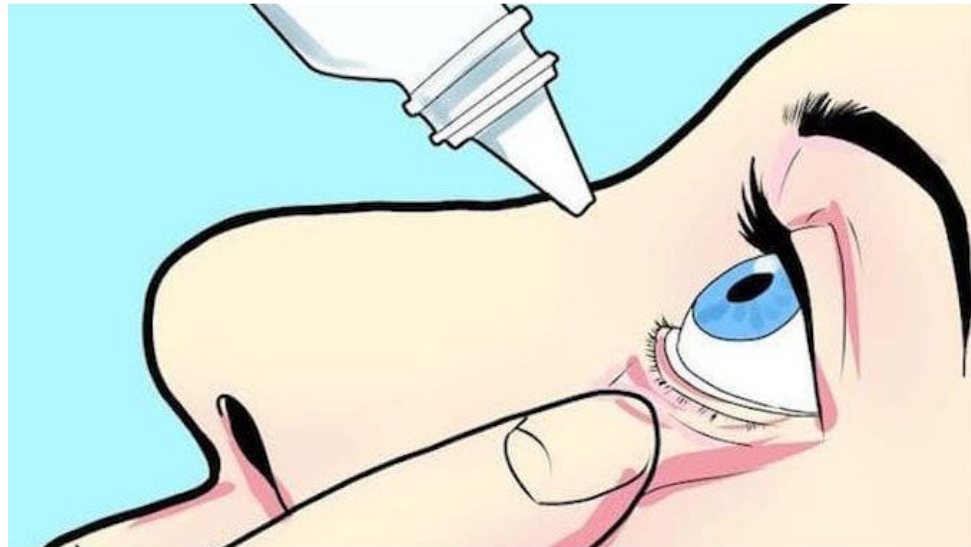
Estado de Validación: Inicial-3 lotes

Resultados: Contaminaciones puntuales intermitentes durante todo el llenado en 2 de los 3 lotes

Acción Inmediata: Se corrige diseño de máquina en zonas de circulación de frascos para disminuir el impacto de las intervenciones.

Otras acciones: Se mejoran las técnicas asépticas del personal ya que se trata de una línea nueva.

Causa Raíz: ????



3.1.-ESTUDIOS DE CASOS: 3

Línea: Producción de Polvos Estériles

Estado de Validación: Validación periódica-1 Lote

Resultados: Contaminaciones específicas por bandeja

Acción Inmediata: Se revisan técnicas asépticas por filmación detectando problemas de operatoria por espacio de circulación. Mejoramiento del acceso a máquina mediante re-diseño (incorporación de guantes)

Otras acciones: Actualización de procedimiento operativo de máquina, entrenamiento de personal y nuevo validación inicial

Causa Raíz: ????



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