

Novedades en materia de esterilización

El nuevo borrador del anexo 1, cuya aprobación definitiva debería ser inminente (tal vez suceda en el transcurso de la publicación de este artículo), incluye importantes novedades y modificaciones técnicas, especialmente relevantes en materia de esterilización microbiológica y recomendaciones técnicas en la concerniente a procesos con esterilización terminal.



ROBERTO ESPAÑOL GÓMEZ
DIRECTOR TÉCNICO QTI
TRESKAL PHARMA

Los apartados específicos acerca de los cuales vamos a hablar en el presente artículo son los apartados 6 y 8; referentes a servicios (agua, gas y vacío) y procesos asépticos y esterilización terminal, tal y como se puede ver en la Fig.1.

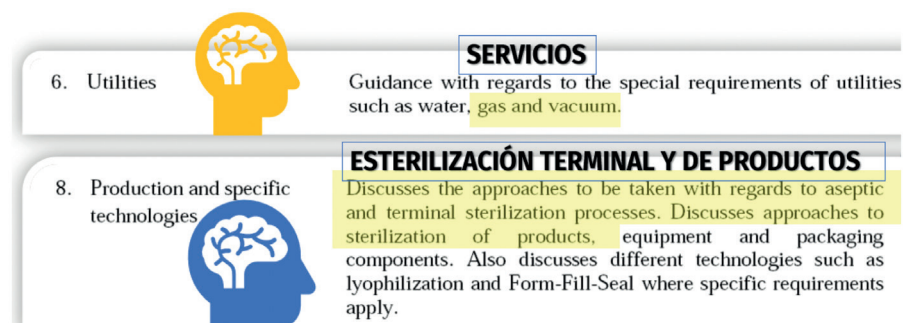


Figura 1. Apartados del anexo 1 referenciados en este artículo.

Novedades importantes en el apartado 6 (Utilities)

Leyendo este apartado específico de la norma, la primera conclusión que sacamos es que el criterio general que se establece a la hora de clasificar los gases farmacéuticos dependerá de la clasificación ambiental del área/sala/máquina/reactor al cual suministra, y que será el definido por los criterios ya establecidos en la propia farmacopea (es decir, A, B, C o D) para ese tipo de fabricación, excepto que venga definido otro requisito específico en una monografía concreta que aplique en ese proceso productivo concreto. Se seguirá, por tanto, la clasificación definida en la tabla 1 y sólo se aplicarán requisitos específicos de la norma ISO 8573 (Aire Comprimido) en el caso de que, como ya he dicho, se requiera como tal en algún proceso específico.

Se incide, a su vez, en la necesidad de llevar a cabo filtración terminal en las líneas de A.C. implicadas en los procesos asépticos/estériles, estableciendo a su vez como requisito el correspondiente test de integridad de esos filtros (de 0,22 micras). Una vez verificada la

integridad del filtro, los resultados de dichos tests de integridad deberán incluirse en la documentación del correspondiente lote de fabricación. Así mismo, se debe llevar a cabo una monitorización microbiológica de manera periódica en el punto de uso.

Por último, en aquellos puntos de la instalación en los que exista un riesgo potencial de reflujo, tanto en instalaciones de gas a presión como de vacío, deberían existir uno o varios mecanismos para la prevención de dicho riesgo en el caso de que se produzca una posible desconexión o caída del sistema. Estos sistemas deben validarse y someterse a pruebas específicas para demostrar su eficacia. Ese es el único modo de prevenir/evitar el posible fallo.

¿Y cómo se procede habitualmente en otro tipo de gases? Generalmente, en las redes de N₂ se realizan las mismas pruebas que en aire comprimido (según requerimientos concretos del proceso/laboratorio). Para gases suministrados en 'balas', durante el proceso

de cualificación se solicitará el certificado del nivel de pureza (y de impurezas) al propio fabricante del lote suministrado; y, en caso de ser posible, se debería contrastar con algún análisis de gases que incluya análisis de impurezas, con el nivel de sensibilidad requerido para ello. Por último, no olvidemos realizar la cualificación de la instalación de la red de distribución, haciendo hincapié en los certificados de materiales de las conducciones y en la verificación de las conexiones de esas líneas de distribución, desde el punto de suministro hasta los diferentes puntos de uso.

El vapor usado como agente esterilizante...

El agua suministrada al generador de vapor para la producción de vapor puro debería tener una pureza apropiada (el criterio habitual es exigir requisitos de agua purificada). Por otro lado, el generador de vapor debe diseñarse, cualificarse y operar de manera que garantice que la calidad del vapor producido alcanza los niveles químicos y de endotoxinas requeridos. No olvidemos que, cuando entra en contacto directo con el producto a esterilizar, el condensado del vapor tiene que cumplir las mismas características de pureza que el agua a partir del cual se genera; en el punto 6.17 del nuevo anexo 1 se establece que debe alcanzar los criterios establecidos en la monografía correspondiente para WFI de la Farmacopea vigente (en cargas porosas dentro de autoclaves).

Tabla 1. Clasificación partículas en salas y entornos, aplicable a caracterización de A.C y gases farmacéuticos.

Grade	Maximum limits for particulates ≥ 0.5 µm/m ³		Maximum limits for particulates ≥5 µm/m ³	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not applicable	Not applicable
B	3 520	352 000	Not applicable	2 900
C	352 000	3 520 000	2 900	29 000
D	3 520 000	Not defined*	29 000	Not defined*

Para el grado D, no se definen los límites de actividad. La empresa debe establecer los límites en funcionamiento basándose en una evaluación de riesgos y en los datos históricos, si procede

Por último, una de las novedades más importantes es que cuando el vapor se usa como agente esterilizante debería ser de una calidad que garantice que no existen aditivos a un nivel que pueda causar contaminación en el producto o en el equipo esterilizador. Para garantizar esto, no solo se debe realizar un muestreo sistemático de los puntos de uso del vapor, según un esquema de muestreo, contra parámetros validados, sino también aspectos tales como el nivel de gases no condensables, el sobrecalentamiento y el título de vapor (nivel de sequedad o fracción de sequedad). Esta novedad, coincidente con los requisitos establecidos en la norma UNE EN 285, resulta más importante de lo que pudiera parecer, pues desde un punto de vista de teoría de la esterilización, resulta fundamental que el medio esterilizante sea solo vapor saturado, ya que la mayor cantidad de calor se transfiere a las superficies y al entorno en el momento en el que se produce el cambio de estado físico (condensación); así, gracias a esta caracterización del

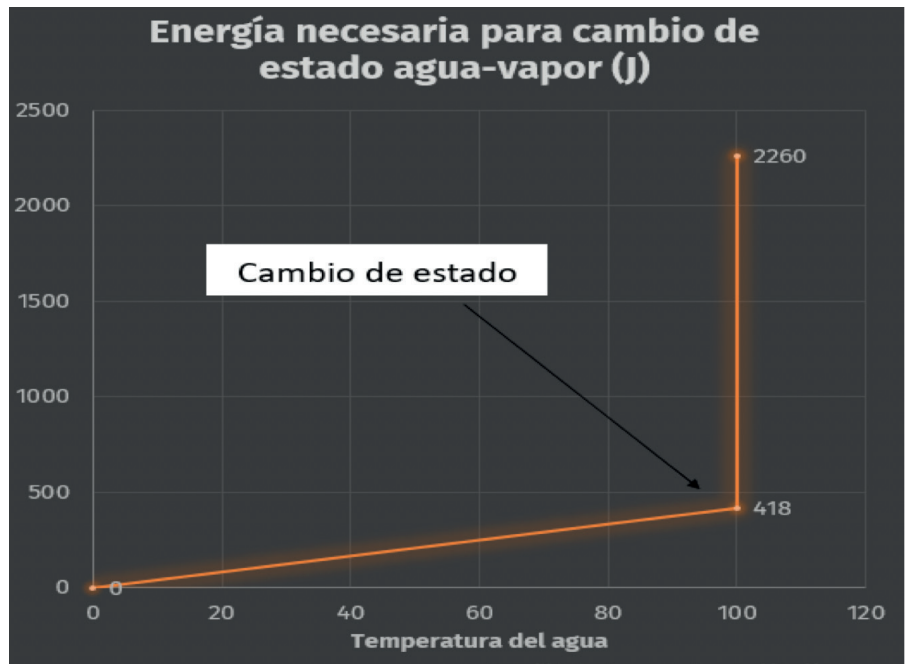


Figura 2. Vapor de agua, calor sensible vs calor latente.

vapor, podemos garantizar que, al menos el entorno del material contenido en el esteri-

lizador, se mantiene dentro de la curva que relaciona la presión y la temperatura.

PROSPECTOS FARMACÉUTICOS, COSMÉTICOS, MARKETING y todo tipo de impresos



Calidad CERTIFICADA



Confíe
EN NOSOTROS



Novedades importantes en la esterilización por vapor del apartado 8 (production and specific technologies).

Esta sección es, sin duda alguna, una de las que más han crecido en contenido en esta nueva versión del anexo 1. He seleccionado ciertos apartados especialmente relevantes en lo referentes a la esterilización por vapor, algunos de los cuales comento a continuación:

En el apartado 8.34 se hace hincapié en la necesidad de establecer adecuadamente los atributos críticos de calidad del proceso de esterilización, así como los parámetros críticos de proceso que deben ser monitorizados, controlados y registrados durante dicho proceso. Y todo ello basado en principios científicos que garanticen la repetibilidad y reproductibilidad del proceso. Así pues, el atributo de calidad que siempre debemos tener presente (más allá de la propia integridad del producto o su envase, o su nivel de sequedad, por citar algunos) es la consecución del nivel de garantía de esterilización (NGE/SAL), criterio que se evalúa matemáticamente a través de los valores de letalidad obtenidos en la carga cualificada (habitualmente, $F_0 \geq 15'$).

Siguiendo con lo anterior, el apartado 8.35 comienza dejando claro que todos los procesos (es decir, todas las cargas que se introducen en el autoclave o los correspondientes SIPs que se emplean para esterilizar una conducción o un reactor) deben ser validados, teniendo en cuenta todas las consideraciones técnicas relativas a la carga y al propio proceso diseñado para ello. Esa validación se ejecuta basándose en mediciones físicas (temperatura y presión) y, siempre que sea posible (y apropiado) debería complementarse con indicadores biológicos, siempre que estos no dificulten o alteren el paso del vapor, ni generen alteraciones tales como la producción excesiva de condensados en partes concretas de la carga o en las propias conducciones. Además, se nos recuerda que, para que el proceso de esterilización sea efectivo, todo el producto al completo, incluyendo todas sus superficies y componentes de los equipos, deberían entrar en contacto con el agente esterilizante, por lo que el proceso debería ser diseñado para garantizar esos requisitos (la única excepción sería el producto contenido).

En consonancia con lo anterior, el apartado 8.37 vuelve a incidir en la necesidad de que todos los procesos de esterilización deben



Figura 3. Patrones de carga validados en los que se puede ver el uso de sonda móvil de control.

realizarse de acuerdo con patrones de carga validados; los cuales, a su vez, están sujetos a revalidación periódica (como mínimo, de manera anual, tal y como define el apartado 8.38). Como parte de una estrategia de validación global, la cualificación de los diferentes tamaños de un tipo de carga se puede afrontar considerando la carga mínima habitual y la máxima carga admisible (dentro del rango de trabajo habitual). Y todo ello, por descontado, bajo el enfoque de gestión de riesgos (aptd.8.38). En la Figura 3 se muestran dos ejemplos de patrones de carga validados, con los termopares ubicados en penetración y la sonda móvil de control en el interior de una carga considerada como worst case.

Los apartados 8.41 y 8.42 hacen referencia al uso de indicadores biológicos para dar soporte a la validez del proceso; aunque, en realidad, los resultados obtenidos por los BIs, por sí solos, no son suficiente garantía de esterilización ni permiten pasar por alto otros parámetros críticos ni pruebas específicas del propio proceso de esterilización. La fiabilidad de los BIs es alta, siempre y cuando se empleen de acuerdo con las recomendaciones de uso del propio proveedor y sus condiciones de transporte/almacenaje no pongan en riesgo su integridad. Por otro lado, se mencionan los parámetros críticos Z y D, y se recomienda asumirlos como v-races, siempre y cuando estén garantizados por el propio certificado del lote proporcionado por el fabricante/proveedor.

Los apartados 8.49 y 8.50 hacen referencia a la obligatoriedad de registrar electrónicamente cada ciclo de esterilización por calor, en un

equipo con suficiente precisión y exactitud. Además, tal y como se exigía en la norma UNE EN 285, se deben utilizar sondas independientes para el control del proceso y su registro. Así mismo, la ubicación de estas sondas de control/registro debería determinarse durante el proceso de validación, el cual debería incluir, tanto un estudio de distribución térmica, como de penetración en el producto.

El tiempo de igualación al que se refiere el apartado 8.51 es el equivalente al tiempo de equilibrio descrito en la norma UNE EN 285. Su consecución debe lograrse antes de que dé comienzo el tiempo de esterilización. El uso de una sonda de control móvil ubicada en el seno de la carga facilitará que la igualación térmica de dicha carga con el exterior (temperatura de cámara) se produzca dentro del rango de tiempo y temperatura definidos y establecidos antes del comienzo del ciclo de esterilización ●

Bibliografía

- Anexo 1 cGMPs (draft).
- Anexo 15 cGMPs.
- UNE EN 285
- UNE EN 17665

Acerca del autor...

Roberto Español Gómez (1975) es experto en calibraciones, cualificaciones y validaciones de toda clase de procesos relacionados con el mundo biosanitario. Lleva ejerciendo en el área de la ingeniería biosanitaria desde el año 1997. En la actualidad es el director técnico de QTI Trescal Pharma. A lo largo de su carrera ha llevado a cabo más de 600 ponencias, cursos y formaciones para más de un centenar de laboratorios farmacéuticos y organismos estatales. Además, es profesor asociado de física aplicada en la Universidad de Alcalá de Henares y es formador habitual de inspectores en la Agencia Española del Medicamento.



BRANIR

EQUIPOS DE PROCESO

Suministramos Equipos de Proceso para las industrias Farmacéutica, Biotecnológica y Química, a través de nuestras representadas.



Sólidos

Equipos y sistemas para la transferencia y manipulación de sólidos: APIS, formulación, intermedios y acabado.



Líquidos y liofilizados

Maquinaria de proceso para producción de fármacos estériles líquidos y liofilizados.



Otros Equipos y Servicios

Ingeniería automatización y componentes.
Proyectos llave en mano.

ChargePoint
TECHNOLOGY

BAUSCH
Advanced Technology Group

SOLARIS
BIOTECH SOLUTIONS

BREVETTI
ANGELA
Advanced manufacturing technologies

ZiRBUS
TECHNOLOGY

HEINKEL
DRYING AND SEPARATION GROUP

p:O
Clean visions.

ANKA MAKINE

Somca

SUNCOMBE
CIP, BIOWASTE & PROCESS SOLUTIONS

psl

FILCOFLEX
Filtration compensation and flexible solutions

FAMAT
sampling systems

BIAR
sampling systems

SAILER

FARMACÉUTICA • QUÍMICA • BIOTECNOLOGÍA

www.branir.com • Tel: 606 704 739 • info@branir.es