



GABINETE DIRECCIÓN
ASESORÍA JURÍDICA
DP TO. AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
ESM / JRS / CLP / MMS / ESJ



APRUEBA "GUÍA PARA REALIZAR LA PRUEBA DE SIMULACIÓN DE PROCESO ASÉPTICO (MEDIA FILL) O LLENADO DE MEDIOS" DEL SUBDEPARTAMENTO DE INSPECCIONES DEL DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS.

00771 28.03.2023

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

VISTOS estos antecedentes; la Providencia Interna N° 564, de fecha 16 de marzo de 2023, de la Jefa (S) de Asesoría Jurídica; la Providencia N° 451, de fecha 15 de marzo de 2023, del Director (S) del Instituto; el Memorándum N° 237, de fecha 13 de marzo de 2023, del Jefe (S) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, el artículo 59 letra b) del Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2.763, de 1979 y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469, establece que corresponde a este Instituto ejercer las actividades relativas al control de calidad de medicamentos, la que comprende, entre otras funciones, la de controlar las condiciones de fabricación de medicamentos.

SEGUNDO: Que, en el mismo sentido, el artículo 96 del Código Sanitario dispone que el Instituto de Salud Pública de Chile es la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en dicho Código y sus reglamentos.

TERCERO: Que, la Norma Técnica N° 127 aprobada por Decreto Exento N° 28, de 2012 del Ministerio de Salud, sobre Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos, establece en el punto 2.3 del Anexo 2 que la esterilidad de productos elaborados de forma aséptica se garantiza a través de procesos de "simulación de llenado con medios de cultivo" o "media fill".

CUARTO: Que, en ese contexto y con el objeto de proporcionar lineamientos técnicos a los laboratorios farmacéuticos para facilitar el cumplimiento de la garantía de esterilidad de los productos farmacéuticos al realizar la prueba de simulación de proceso aséptico, se ha estimado necesario emitir un documento detallado para su efectiva implementación.

TENIENDO PRESENTE lo dispuesto en la Ley N° 18.575; lo prescrito en la Ley N° 19.880; lo señalado en los artículos 59 letra b), 60 y 61 del D.F.L. N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud; lo prescrito en los artículos 8 y 10 letra a) del Decreto Supremo N° 1222, de 1996, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile; en el Decreto N° 3, de 2011, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento del Sistema de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano; lo previsto

en la Resolución Exenta N° 7, de 2019, de la Contraloría General de la República; y las facultades que me confiere el Decreto Supremo N° 3, de 2023, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- **APRUÉBASE** la “Guía para realizar la prueba de simulación de proceso aséptico (*media fill*) o llenado de medios”, cuyo texto íntegro es el siguiente:

“Guía para realizar la prueba de simulación de proceso aséptico (*media fill*) o llenado de medios.

1. OBJETIVO

El objetivo de esta guía es proporcionar orientación complementaria a los laboratorios farmacéuticos sobre cómo llevar a cabo las pruebas de simulación de procesos asépticos (*media fill*), para dar cumplimiento a los puntos 2.3 y 4.43 del Anexo 2 de la Norma Técnica N° 127 de Buenas Prácticas de Manufactura del Ministerio de Salud.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Los estudios de simulación de procesos asépticos (*media fill*) simulan todo el proceso productivo para evaluar la confianza de la esterilidad del proceso. Los estudios de simulación de procesos asépticos incluyen formulación (composición), filtración y llenado con medios de cultivo adecuados. La finalidad del estudio es asegurar que el proceso de producción rutinario produzca de manera consistente y confiable el producto terminado de la calidad requerida. Sin embargo, cada prueba de simulación de proceso es única y, por lo tanto, no es posible extrapolar estos resultados directamente a las tasas de contaminación de producción reales.

2.2. Los métodos para simular un proceso aséptico varían según el proceso productivo utilizado para los diversos tipos de productos farmacéuticos, es decir, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas.

2.3. La simulación del proceso no pretende validar la filtración esterilizante del producto (es decir, la capacidad del filtro esterilizante para retener microorganismos).

3. PROCEDIMIENTO DE PRUEBA DE SIMULACIÓN DE PROCESO ASÉPTICO

Comentarios generales

3.1. La prueba de *media fill* debe emular la operación rutinaria de preparación y llenado de productos farmacéuticos estériles en términos de equipos, procesos, personal involucrados y tiempo necesario para el llenado y el mantenimiento.

3.2. Es necesario tener un alto grado de conocimiento de los procesos que se llevan a cabo para diseñar adecuadamente las pruebas de simulación. Es imprescindible realizar una evaluación de riesgos para este diseño, en base a fundamentos lógicos, de tal forma de cubrir todas las posibles fuentes de contaminación.

3.3. Los procesos que comprenden una variedad de técnicas diferentes, como el procesamiento abierto, las conexiones asépticas, las conexiones estériles y los sistemas cerrados, deben estar cubiertos por un plan de prueba de simulación de procesos para demostrar la

interacción exitosa de los diferentes sistemas. Las actividades dentro de los sistemas cerrados pueden omitirse de la simulación de procesos si se califican por separado.

3.4. Se debe distinguir entre los procesos que son preparaciones asépticas, en las cuales no hay un proceso de esterilización y toda la producción debe hacerse en condiciones asépticas, y el llenado aséptico, en el cual la esterilización se realiza mediante un filtro de retención de microorganismos. El diseño de las pruebas de simulación para ambos debería tener enfoques distintos, toda vez que los pasos críticos y los riesgos asociados pueden ser distintos. Se deben hacer consideraciones para cada caso sobre el lugar de preparación del medio de cultivo, si éste se esteriliza o no, dependiendo del proceso. La eficacia de la filtración esterilizante debe ser demostrada en un estudio de validación específico para estos fines. Es aceptable que el filtro utilizado para filtrar el medio de cultivo sea distinto al utilizado en la producción de rutina.

3.5. Cuando el proceso de llenado normal se lleva a cabo durante períodos prolongados, es decir, más de 24 horas, la prueba de simulación del proceso debe extenderse durante todo el período de llenado estándar. En estos casos, para evitar que se llenen cantidades excesivamente altas de unidades, puede ser aceptable operar los equipos solos durante un tiempo razonable, si la validez de la simulación no disminuye con este procedimiento.

3.6. Se debe considerar que los gases inertes adicionados (como nitrógeno, por ejemplo) evitarán el crecimiento de microorganismos aerobios. Por lo tanto, para las simulaciones de proceso se debe utilizar aire filtrado estéril en lugar de los gases inertes utilizados, lo mismo para interrumpir el vacío. Si durante el monitoreo ambiental o en las pruebas de esterilidad rutinarias se han detectado microorganismos anaerobios, se debe considerar el uso de un gas inerte estéril para la simulación de proceso en vez de aire filtrado, ya que el gas inerte promueve el crecimiento de anaerobios, y evaluar la utilización de un medio de cultivo que promueva el crecimiento de microorganismos anaerobios.

3.7. Cuando se utiliza un medio de cultivo líquido, debe prepararse de manera similar al producto. El medio de cultivo debe disolverse en agua para inyectables en un reactor de fabricación estándar. Si se requiere de calor para disolver, solo se debe usar el mínimo. El pH del medio debe medirse y, si es necesario, ajustarse para llevarlo al rango requerido. El medio de cultivo debe filtrarse asépticamente a un recipiente de almacenamiento aséptico utilizando el filtro de producción habitual y el procedimiento de filtración de rutina. En casos justificados, también puede ser aceptable esterilizar los medios de cultivo. Todos los recipientes de almacenamiento utilizados deben ser probados mediante pruebas de simulación de proceso de manera regular, a menos que se realice rutinariamente una prueba validada de mantención de presión o de vacío en ellos.

Productos líquidos

Viales

3.8. Para la prueba de simulación, el medio de cultivo líquido se preparará como se indica en 3.7 y se mantendrá en un recipiente de almacenamiento estéril durante el máximo tiempo de espera permitido antes de comenzar la prueba de simulación. Si la solución a granel se almacena bajo condiciones de refrigeración durante el tiempo de espera, entonces esto también debe realizarse para el medio. Los viales y los cierres deben prepararse como en la producción regular.

Productos estériles en envases de plástico

3.9. Las soluciones oftálmicas u óticas generalmente se presentan en envases de plástico. Los envases, insertos, cierres y, en su caso, los sellos superiores se lavan y esterilizan como en la producción regular. En lugar de esterilizarse con calor, se usa irradiación u óxido de etileno.

3.10. Si bien los envases de plástico transparente se utilizan con frecuencia para las pruebas de simulación de procesos, el plástico suele ser ligeramente opaco y, por lo tanto, dificulta la identificación de unidades contaminadas que presentan solo una ligera turbidez. En tal caso, no sería suficiente el examen bajo iluminación natural o ambiental. Cuando se usan envases opacos para las pruebas de simulación de procesos, se debe extraer todo el contenido para su posterior examinación. Otro enfoque aceptable es realizar la simulación del proceso utilizando un contenedor alternativo para facilitar la inspección visual del crecimiento microbiano, siempre que el contenedor alternativo sea representativo del proceso de llenado del producto y no afecte los parámetros críticos del proceso.

Productos en ampollas

3.11. Se pueden usar ampollas abiertas o cerradas. Deben esterilizarse con calor seco y luego utilizarse en la prueba de simulación según el ciclo de producción regular.

Productos en polvo

3.12. Hay dos posibilidades para la simulación de este proceso. Una es llenando un envase estéril con un medio de cultivo líquido esterilizado; la otra es agregando a un envase estéril un polvo (medio inerte o de cultivo) antes o después de un diluyente estéril (agua para inyectables o medio de cultivo). Los materiales inertes comúnmente utilizados incluyen: polietilenglicol 8000 y carboximetilcelulosa. Estos materiales generalmente se esterilizan por irradiación.

Productos en suspensión

3.13. Este procedimiento es similar al llenado de productos líquidos, excepto porque se debe mantener la suspensión de los ingredientes. La agitación o recirculación debe ser parte de la simulación. Si se realizan adiciones asépticas a la solución a granel, éstas deben simularse mediante el uso de líquidos o polvos estériles inertes.

Productos liofilizados

3.14. Debe evitarse la cristalización del medio de cultivo porque puede reducir la probabilidad de recuperación de organismos.

3.15. Se utilizan comúnmente dos métodos de simulación. En el primero, se somete un medio de cultivo diluido a un ciclo que elimine el agua hasta obtener una potencia media determinada, pero sin someter a congelación. El segundo método utiliza un medio de cultivo de potencia completa y sólo requiere un vacío parcial, mientras la cámara se mantiene a temperatura ambiente. Existe el riesgo de que el medio pueda derramarse y contamine la cámara, a menos que las condiciones estén estrictamente controladas. Se debe confirmar la ausencia de ebullición en las condiciones de ciclo definidas.

Productos semisólidos (por ejemplo, ungüentos estériles)

3.16. Para esta prueba de simulación, el medio de cultivo líquido se espesa a una viscosidad apropiada, tal como en el proceso de producción de rutina. Se pueden utilizar agentes espesantes adecuados, como el agar y carboximetilcelulosa. El uso de otros agentes tendría que ser validado para demostrar ausencia de propiedades bacteriostáticas y fungistáticas. Los pomos de metal y plástico utilizados para envasar estos ungüentos impiden examinar el medio *in situ*. Es necesario examinar el contenido completo del pomo, y esto generalmente se logra sacando el contenido a una placa (placa de Petri), y, después de agitar, examinar la turbidez y las colonias de hongos en condiciones de luz definidas, o realizando una prueba de esterilidad. Un método alternativo para la detección de contaminación de productos semisólidos podría ser el uso de medios de cultivo que cambien de color en presencia de contaminación, siempre que se valide correctamente.

Productos de ensayos clínicos y pequeños lotes

3.17. Como los procesos para cantidades pequeñas (menos de 3000 unidades) no permiten una interpretación de acuerdo con el punto 5 de esta guía, cualquier presencia de contaminación microbiana debe considerarse como un límite de alerta. Las condiciones de monitoreo y prueba, como la incubación o la selección de medios, siguen siendo las mismas que para las corridas de producción comercial.

3.18. El tamaño de los medios simulados para productos de lotes pequeños debe ser al menos igual al número de envases llenados para la producción habitual.

Productos biológicos y biotecnológicos

3.19. La fabricación de estos productos presenta variabilidades, de modo que no hay un solo proceso. Puede ser más práctico validar las diversas etapas del proceso individualmente. La frecuencia de la revalidación debe estar relacionada con la de la producción comercial regular.

Productos farmacéuticos estériles a granel

3.20. Siempre que sea posible, debe usarse un medio de cultivo y el proceso debe simularse lo más fielmente posible a la manera habitual de fabricación de la sustancia farmacéutica estéril a granel.

3.21. La fabricación aséptica de sustancias farmacológicas estériles a granel es un proceso complicado, que puede tener numerosos pasos individuales que necesitan validarse. La posibilidad de ingreso de microorganismos debe considerarse después de cada paso de la producción de rutina.

3.22. La validación puede incluir aquellos pasos, donde el uso de medios de crecimiento no es factible.

4. CONDICIONES DE PRUEBA DE SIMULACIÓN DE PROCESO

Ejecución de la prueba

4.1. La prueba de simulación del proceso debe seguir lo más fielmente posible el proceso aséptico de producción de rutina e incluir todos los pasos críticos de fabricación posteriores. Siempre que sea posible, los equipos utilizados deben ser los mismos que los del proceso de rutina.

4.2. En general, las pruebas de simulación implican, al menos, el llenado de los envases más grandes y más pequeños de una determinada línea de envasado en base a una matriz establecida. Sin embargo, si una misma máquina envasadora de una misma línea de llenado es utilizada para diferentes presentaciones de producto, será necesario evaluar otros tamaños de envase, dado que los ajustes de llenado pueden ser diferentes. Del mismo modo, si una configuración específica de envase-cierre posee una mayor cantidad de intervenciones, se recomienda realizar pruebas de simulación separadas con dicha configuración.

4.3. La prueba de simulación del proceso debe representar una situación de "peor caso" e incluir todas las manipulaciones e intervenciones que puedan presentarse en un turno de trabajo. El foco debe ser evaluar los eventos más riesgosos que están permitidos durante las operaciones de rutina, sin embargo, no significa crear condiciones artificiales o ambientes que excedan las operaciones normales y que puedan forzar una falla del sistema.

4.4. A menudo se piensa que las peores condiciones son el envase más grande con la boca más ancha, ya que supone una exposición al medio ambiente por más tiempo. Sin embargo, hay

excepciones a esto, y una de ellas son las ampollas pequeñas que se llenan a altas velocidades, ya que éstas suelen ser inestables y causar atascos frecuentes, por lo que es necesaria la intervención frecuente del operador.

4.5. La duración de las pruebas de simulación debe ser suficiente como para permitir la simulación de todas las intervenciones predeterminadas, tomando en cuenta la estación de llenado, así como otras características intrínsecas de los envases y del sistema de cierre. La duración debe permitir el llenado de un número suficiente de unidades para asegurar que todas las actividades e intervenciones han sido cubiertas, incluso si esto resulta en un proceso de mayor duración a la operación de rutina.

4.6. El volumen de llenado de los envases debe ser suficiente para permitir el contacto de todas las superficies internas del sistema envase-cierre cuando éste se invierte, y también suficiente para permitir la detección del crecimiento microbiano.

4.7. Si se producen lotes de menos de 3000 unidades, el número mínimo de envases utilizados para la simulación del proceso debe ser igual al tamaño del lote comercial.

4.8. Las pruebas de simulación deben realizarse en diferentes días y horas durante la semana y no solo al comienzo de un día de trabajo.

4.9. Si el mismo proceso se lleva a cabo en una sala limpia separada, esto también debe validarse.

4.10. Con el fin de encontrar la posible fuente de contaminación, es aconsejable grabar en video el llenado aséptico y también numerar los viales individuales o separar los viales en orden cronológico durante la incubación.

4.11. Es preciso realizar una conciliación de las unidades llenadas y el objetivo debe ser alcanzar el 100%. De no lograrse el 100%, debe considerarse como un desvío y tratado como tal. Debe justificarse y estar debidamente documentado el número de unidades rechazadas. Como mínimo, se debe documentar lo siguiente:

4.11.1. Número de unidades llenadas

4.11.2. Número de unidades rechazadas y causas del rechazo

4.11.3. Número de unidades incubadas

4.11.4. Número de unidades revisadas luego de la incubación

4.11.5. Número de unidades contaminadas

Selección del medio de cultivo

4.12. Los criterios para la selección del medio de crecimiento incluyen: baja selectividad, claridad, concentración media y capacidad de filtración.

4.13. *Baja selectividad*: el medio seleccionado debe ser capaz de cultivar una amplia gama de microorganismos que razonablemente podrían encontrarse, y basarse, además, en la flora interna (flora in house, por ejemplo, aislamientos de monitoreo, etc.). Sólo en aquellos casos en que esté documentado que durante la producción se alcanzan condiciones anaeróbicas, puede considerarse el uso de un medio de cultivo anaeróbico (por ejemplo, medio fluido tioglicolato).

4.14. Los medios de cultivo utilizados deben pasar la prueba de promoción del crecimiento. Los microorganismos de control utilizados deben incluir aquellas cepas relevantes de microorganismos establecidas en las farmacopeas oficiales.

4.15. Las pruebas de promoción del crecimiento deben demostrar que el medio permite la recuperación y el crecimiento de un número bajo de microorganismos, es decir, entre 10 -100 unidades formadoras de colonia (UFC) / unidad o menos. Si se utilizaran gases inertes en las pruebas de simulación, éstos se deben también probar en las pruebas de promoción de crecimiento para verificar que no inhiben el crecimiento de microorganismos aeróbicos o microaerofílicos.

4.16. Las pruebas de promoción del crecimiento de los medios utilizados en los estudios de simulación deben realizarse tomando muestras representativas de envases llenados con medio (de inicio, medio y final) al finalizar el período de incubación, los que deben ser inoculados con los microorganismos definidos para dicho medio de cultivo en una cantidad no superior a 100 ufc, para demostrar la capacidad de permitir el crecimiento en presencia de contaminación. El crecimiento debe demostrarse dentro de los 5 días, a la misma temperatura de incubación utilizada durante la realización de la prueba de simulación. Para simulaciones de procesos complejos, puede ser necesario tomar muestras que sean representativas de todo el proceso para garantizar que ninguna parte del proceso altere las propiedades de promoción del crecimiento de los medios utilizados.

4.17. *Claridad:* el medio debe ser claro para permitir una fácil observación de la turbidez.

4.18. *Concentración del medio:* se deben seguir las instrucciones del fabricante, a menos que se validen concentraciones alternativas para obtener resultados iguales.

4.19. *Filtrabilidad:* si se utiliza un filtro en el proceso aséptico de producción, el medio debe ser capaz de filtrarse en las mismas condiciones que las utilizadas en la producción.

Condiciones de incubación

4.20. Generalmente es aceptable incubar a 20 - 25° C durante un mínimo de 7 días, seguido inmediatamente, o después de una primera lectura documentada, por una incubación a 30 - 35° C durante un periodo de 7 días, para cumplir un total de 14 días de incubación. Si se utilizan otros esquemas de incubación, deben estar basados en datos de validación.

4.21. Se debe contar con estufas de cultivo u otros equipos con temperatura controlada para incubar las unidades ensayadas, de capacidad adecuada al número de unidades obtenidas, calificadas apropiadamente (la calificación debe incluir estudios de distribución de calor a la capacidad de ocupación de la prueba de simulación), provistas de dispositivos de monitoreo continuo de temperatura calibrados e independientes de los dispositivos de control.

4.22. Antes de incubar, los envases con el medio de cultivo deben invertirse o manipularse para garantizar que todas las superficies, incluida la superficie interna del sistema de cierre, estén completamente impregnadas por el medio de cultivo. La forma en que los envases son invertidos o manipulados debe estar previamente definida por procedimiento. Los envases no deben llenarse completamente con medio, de modo de proporcionar suficiente oxígeno para el crecimiento de aerobios estrictos. Asimismo, los envases no deben cubrirse con gases inertes, aunque el producto si puede estarlo (ver comentario general en punto 3.6).

4.23. Aquellas unidades que han perdido su integridad (por ejemplo, con fisuras o rotas), por causas que son detectadas y descartadas como parte de las operaciones de rutina, no deben ser incubadas, dado que no representan las condiciones habituales de trabajo. Las unidades que pueden ser rechazadas rutinariamente por otras razones, como defectos cosméticos o volumen de

llenado, y que no comprometen la integridad y, por ende, la esterilidad, deben ser incubadas e incluidas en la prueba. Cualquier unidad que no vaya a ser incubada debe ser justificada y estar documentada.

4.24. Los microorganismos presentes en los envases de la prueba de simulación deben identificarse hasta el género, pero preferiblemente a nivel de especie, para facilitar la determinación de las posibles fuentes de contaminación.

Lectura de la prueba

4.25. Después de la incubación, la inspección de los envases debe realizarse comparándolos con un envase conocido estéril, ya que algunos crecimientos microbianos se muestran como una turbidez tenue difícil de detectar, a menos que se comparen con un envase control. El personal debe estar capacitado para esta tarea.

Frecuencia de prueba

4.26. Debe distinguirse entre pruebas de simulación inicial (*start-up*) y las periódicas o de rutina (*on-going*).

4.27. Una prueba de simulación inicial (*start-up*) consiste en tres pruebas de simulación satisfactorias consecutivas por turno y debe llevarse a cabo antes de comenzar la producción de rutina.

4.28. Las pruebas de simulación inicial se realizan, por ejemplo, para nuevos procesos, nuevos equipos o después de cambios críticos de procesos, equipos o entornos como, por ejemplo, cambios significativos de personal (un nuevo turno), modificaciones en los equipos directamente en contacto con el producto o modificaciones en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC).

4.29. Las pruebas de simulación iniciales deben ser realizadas luego de haber completado de manera satisfactoria:

4.29.1. La calificación de los equipos

4.29.2. La calificación de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)

4.29.3. La validación del proceso de esterilización

4.29.4. La implementación de procedimientos de descontaminación ambiental

4.29.5. Entrenamiento del personal

4.29.6. Monitoreo ambiental

4.29.7. Calificación de la sala

4.29.8. Procedimientos de operación estándares

4.30. Una prueba de simulación periódica (*on going*) consiste en 1 (una) prueba de simulación satisfactoria por turno y se realiza principalmente para el monitoreo periódico de condiciones asépticas durante la producción de rutina, pero también, por ejemplo, después de cambios de procesos menos críticos, equipos o entorno o si las líneas de proceso permanecen inactivas por más de 6 meses.

4.31. Las pruebas de simulación periódicas deben realizarse con cada turno de trabajo de cada línea de proceso, al menos, dos veces al año, con la condición de que no haya habido cambios en los procesos de producción normales y que no se hayan excedido los límites de acción.

4.32. En caso de operaciones manuales (llenado), cada operario de línea debería participar en las tres pruebas de simulación inicial y, al menos, de una prueba de simulación periódica (cada 6 meses).

4.33. El exceder un nivel de acción exige una revalidación. Dependiendo del resultado de la investigación de seguimiento, esta revalidación puede requerir la inclusión de una a tres pruebas de simulación de proceso satisfactorias.

4.34. El laboratorio debería decidir si se requieren pruebas de simulación con mayor frecuencia, en base al conocimiento acabado de sus procesos, del historial de resultados de *media fill* y a la evidencia que disponga de los monitoreos.

5. INTERPRETACIÓN DE DATOS

5.1. Después del período de incubación de los envases con medio de cultivo, éstos deben examinarse visualmente para detectar crecimiento microbiano. Los envases contaminados deben examinarse para detectar evidencia de daño en el sistema envase/cierre que puedan comprometer la integridad del envase. Los envases dañados no deben incluirse como fallas (positivos) al evaluar los resultados.

5.2. Una corrida de simulación se considera inválida si ha sido completada hasta el final y presenta alguna de las siguientes circunstancias:

5.2.1. Falla en la prueba de promoción de crecimiento de los medios de cultivo, siempre que no haya unidades positivas en las pruebas de simulación.

5.2.2. Evidencia contundente que el medio de cultivo utilizado no está estéril (por ejemplo, fallas en la prueba de integridad de filtro).

5.2.3. Otras condiciones o fallas en el área de procesamiento aséptico que causarían la detención de la producción normal o la discontinuación de un lote de producción, prevista en los procesos normales.

5.3. Se entiende que la invalidación de una prueba de simulación debería ocurrir en raras ocasiones, y debe estar completamente documentada.

5.4. El número de envases utilizados para las pruebas de simulación debe ser suficiente para permitir una evaluación válida. Se debe definir el número de envases de prueba según el tamaño de lote estándar del producto, incluyendo en el análisis de riesgo del diseño del protocolo, el tamaño de lote como el "peor caso", teniendo en cuenta que éste debe ser representativo de las unidades fabricadas rutinariamente. El objetivo debe ser alcanzar un crecimiento cero y se debe aplicar el siguiente criterio:

5.4.1. Al llenar menos de 5000 unidades, no deben detectarse unidades contaminadas.

5.4.2. Al llenar de 5000 a 10.000 unidades:

I. Una (1) unidad contaminada debe dar lugar a una investigación, considerando repetir la prueba de simulación;

II. Dos (2) unidades contaminadas se consideran causa de revalidación, luego de la investigación.

5.4.3. Al llenar más de 10.000 unidades:

III. Una (1) unidad contaminada debe dar lugar a una investigación;

IV. Dos (2) unidades contaminadas se consideran causa de revalidación, luego de la investigación.

5.5. Para cualquier tamaño de corrida, los incidentes intermitentes de contaminación microbiana pueden ser indicativos de un bajo nivel de contaminación que debe ser investigado. La investigación de fallas graves debe incluir el impacto potencial en la garantía de esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado simulado exitoso de medios.

5.6. La causa raíz de las fallas o contaminaciones debe investigarse o, al menos, debe identificarse la causa más probable. En base a esta investigación, debe implementarse un plan con acciones correctivas/preventivas apropiado. Y una vez que las acciones hayan sido ejecutadas, deberá realizarse un nuevo estudio, para verificar y confirmar su eficacia.

5.7. Si una prueba de simulación de proceso falla, deben tenerse en cuenta los productos envasados entre la última prueba de simulación exitosa y la falla de la prueba. El registro de cualquier desviación durante la prueba de simulación es importante para rastrear posteriormente la causa exacta y evaluar las consecuencias. La investigación debe identificar los lotes que podrían verse afectados durante este período de tiempo y la disposición de los lotes afectados debe ser reevaluada.

5.8. Todos los productos que hayan sido fabricados luego de realizar pruebas de simulación en una línea de llenado, se pondrán en cuarentena hasta obtener resultados satisfactorios de la simulación del proceso.

6. DOCUMENTACIÓN

6.1. Se debe contar con documentación adecuada que provea instrucciones para la ejecución del estudio, criterios de aceptación, referencias históricas, resultados y la evidencia de la ejecución. La documentación puede incluir procedimientos, investigaciones de desviaciones, reporte final e investigación de unidades positivas.

6.2. Se hace necesario contar con una política o plan maestro para la simulación de procesos, que refleje los requerimientos de programación, ejecución y los documentos utilizados en la simulación de procesos. Puede incluir el fundamento para el envase peor caso y la configuración de la línea, intervenciones e inclusiones de los pasos del proceso y la frecuencia de reevaluación.

Preparación de protocolo

6.3. Se debe contar con un protocolo escrito, preparado, aprobado y emitido previo a la ejecución de la prueba de simulación. El protocolo debe ser identificado adecuadamente para efectos de trazabilidad, y debe contener a lo menos, pero no limitado a:

6.3.1. Responsables de la ejecución de los ensayos de simulación, de las pruebas microbiológicas y de la aprobación del estudio.

6.3.2. Fundamentos para los parámetros "peores casos" escogidos como apropiados para la simulación de las operaciones.

6.3.3. Identificación de los procesos a ser simulados.

6.3.4. Identificación de las salas a ser utilizadas.

6.3.5. Identificación de las líneas de llenado y equipos a ser usados, incluyendo los detalles de la configuración de las rutas de los fluidos si se dispone de múltiples configuraciones.

6.3.6. Tipo de envase/cierre.

6.3.7. Velocidad de la línea.

6.3.8. Número mínimo de unidades a ser llenadas.

6.3.9. Número y tipo de intervenciones y paradas.

6.3.10. Identificación de las unidades que serán excluidas de incubación y fundamento.

6.3.11. Número, identificación y roles específicos de las personas que participan.

6.3.12. Medio de cultivo a ser utilizado.

6.3.13. Volumen a ser llenado en cada envase.

- 6.3.14. Tiempo, temperatura y duración de la incubación para las unidades llenadas.
- 6.3.15. Identificación de los equipos de incubación.
- 6.3.16. Monitoreo ambiental.
- 6.3.17. Copia de la planilla de fabricación a ser utilizada.
- 6.3.18. Requerimientos de conciliación.
- 6.3.19. Criterios de aceptación para todas las actividades.
- 6.3.20. Descripción de los documentos requeridos para el informe final.
- 6.3.21. Duración del proceso de simulación.
- 6.3.22. Duración del llenado rutinario de producción a ser simulado.
- 6.3.23. Definición de las condiciones que pueden causar invalidación de la simulación y la toma de decisiones.

Registro de ejecución de la simulación de procesos

6.4. La ejecución del protocolo debe ser realizada de acuerdo a las instrucciones de una planilla de fabricación y envasado. Esta planilla entrega los detalles de cómo llevar a cabo la simulación de proceso y debe ser redactada y aprobada en el mismo formato y lenguaje que una planilla de producción de rutina. Toda la información que se genera de la simulación de proceso debe ser anexada a la planilla de simulación, por ejemplo, registros de limpieza y esterilización de piezas de equipos utilizados, liberación de envases, etc. Todas las intervenciones, ya sea de rutina o correctivas, y las paradas deben estar registradas en la planilla, así como el tipo de intervención, momento en que ocurre, operadores involucrados con la intervención o parada, y el número de caja o bandeja llenada.

6.5. La planilla debería contener, pero no limitarse, a la siguiente información:

- 6.5.1. Nombre de las personas que participan de la simulación
- 6.5.2. Descripción del proceso y de las condiciones para realizar el estudio
- 6.5.3. Número de unidades llenadas
- 6.5.4. Número de unidades incubadas
- 6.5.5. Tiempo, temperatura y duración de la incubación
- 6.5.6. Trazabilidad y estado de aprobación de los medios de cultivo y de los materiales empleados
- 6.5.7. Número de unidades positivas y número de caja o bandeja de las unidades positivas
- 6.5.8. Número de unidades rechazadas durante la inspección previo a la incubación
- 6.5.9. Resultados de las pruebas de promoción de crecimiento (después de la incubación)
- 6.5.10. Recuento de unidades llenadas
- 6.5.11. Esterilización de los medios
- 6.5.12. Identificación de filtros y resultados de las pruebas de integridad
- 6.5.13. Resultados de monitoreos ambientales y de personal
- 6.5.14. Registro de ocurrencias de rutina y de no rutina, incluyendo aquellas de la sala de llenado, que pueden tener un efecto en los resultados del estudio
- 6.5.15. Descripción de cualquier discrepancia o desviación del protocolo y las decisiones adoptadas
- 6.5.16. La planilla ejecutada debe ser aprobada, firmada y fechada

Informe final

6.6. El informe final es una evaluación de los datos de la planilla de simulación y de los controles ambientales. Se debe formular una conclusión basada en estos datos, de aceptación o rechazo, la resolución de las discrepancias o desviaciones y las acciones de seguimiento.

7. MONITOREO AMBIENTAL Y DE PERSONAL

Monitoreo de partículas viables y no viables aerotransportadas

7.1. Es importante establecer que la actividad de monitoreo no debe comprometer la calidad del producto. Los peores casos de las pruebas de simulación también deberían incluir actividades de monitoreo.

Monitoreo de partículas no viables

7.2. Se debe verificar la ubicación escogida para el monitoreo para garantizar que las posiciones reflejen el peor caso. Para el monitoreo de la sala, los conteos deben realizarse en lugares donde haya más actividad del operador. Para el área que circunda el llenado, los recuentos deben realizarse adyacentes a la zona de llenado y donde los componentes están expuestos, de manera de detectar la actividad del operador dentro de esta área. Se debe evitar que las sondas de muestreo para el monitoreo estén ubicadas de forma que monitoreen el aire del filtro HEPA en lugar del aire que rodea las zonas críticas. Sin embargo, la ubicación del dispositivo de muestreo no debe comprometer la laminaridad del flujo de aire en la zona crítica. La identificación de las posiciones de peor caso debe verificarse en la validación inicial. Éstas pueden reconfirmarse durante las pruebas de simulación de proceso.

Monitoreo partículas viables

7.3. El monitoreo microbiano debe realizarse dentro y alrededor de áreas de alta actividad operativa. No es inusual ver placas de sedimentación y puntos de muestreo de aire bien alejados de dichas áreas. Un ejemplo típico es que las placas de sedimentación se ubiquen en la parte trasera de la máquina de llenado, donde hay poca o ninguna actividad operativa. Lo mismo ocurre con el muestreo de aire. Es importante, por lo tanto, observar la actividad del operador durante un período de tiempo y asegurarse que los sitios de monitoreo estén ubicados de manera que monitoreen efectivamente la actividad del operador.

7.4. La prueba de simulación de proceso brinda una oportunidad ideal para confirmar que se han identificado adecuadamente las ubicaciones peor caso a través del monitoreo adicional durante la prueba.

7.5. Una técnica útil de monitoreo es monitorear las agujas de llenado al final de la sesión de llenado.

7.6. El monitoreo adicional alrededor del área afectada, antes de la sanitización, puede proporcionar información útil sobre la causa.

Monitoreo de intervención

7.7. Es esencial incluir las diversas intervenciones rutinarias y no rutinarias que se sabe que ocurren durante la producción normal, en una prueba de simulación, por ejemplo, reparación o reemplazo de agujas / boquillas, reemplazo de filtros en línea (on line), muestreo microbiológico realizado por personal y dispositivos de muestreo, duración de paradas en la línea, llenado y manejo de taponos, etc. Estas intervenciones deben ser registradas en cuanto a fecha y hora de inicio y término.

7.8. La prueba de simulación de proceso debería durar lo suficiente como para dar cabida a todas las intervenciones posibles y el escenario "peor caso", que puede incluir varias condiciones desfavorables que ocurren durante el procesamiento de rutina.

8. ENTRENAMIENTO DEL PERSONAL

8.1. El entrenamiento de rutina del personal que trabaja en un ambiente controlado necesita un especial énfasis, ya que las personas son potencialmente una de las principales fuentes de microorganismos en el ambiente.

8.2. Deben incluirse no sólo a operadores, sino también cualquier otro personal que trabaja en áreas limpias, como personal de monitoreo, mantenimiento de equipos, ingeniería, limpieza y preparación.

8.3. Se requiere de un programa formal de capacitación para el personal en todas las actividades de cada sala limpia. Esto implica un programa planificado, documentado y repetido a intervalos adecuados para garantizar que el individuo, una vez capacitado, cumpla con los requisitos de manera continua para el trabajo en un entorno controlado.

8.4. Esta capacitación abarca temas como microbiología básica, principios de buenas prácticas de fabricación, higiene (limpieza y sanitización), conexiones asépticas, límites de alerta y acción y procedimientos de vestimenta.

8.5. El personal de monitoreo ambiental necesita un conocimiento profundo de las fuentes de riesgo de contaminación (por ejemplo, equipos de muestreo limpiados o esterilizados inadecuadamente), que están involucrados con los métodos de muestreo.

8.6. La efectividad de la capacitación recibida por el personal que realiza llenado aséptico, se demuestra con las pruebas de simulación. Cuando los resultados de las pruebas indican crecimiento microbiano y la causa es atribuible al personal, se debe restringir el acceso a las áreas de ellos, como acción inmediata, hasta demostrar su idoneidad para realizar tareas asépticas.

8.7. La competencia de un individuo debe evaluarse formalmente después de asistir a los cursos de capacitación y de la participación activa de una prueba de simulación de proceso.

8.8. La revisión de los envases de una prueba de simulación debe ser realizada por personal especialmente entrenado. Ellos deben tener exámenes oculares de rutina. Esta capacitación debe incluir los desafíos correspondientes (inspección de envases llenos intercalados con unidades contaminadas).

8.9. El personal responsable del mantenimiento, lavado y preparación de equipos requiere de reentrenamiento regular.

9. FACTORES IMPORTANTES EN LA VALIDACIÓN DEL PROCESAMIENTO ASÉPTICO

Además de los elementos ya descritos en los puntos anteriores, la validación del procesamiento aséptico incluye, además, otros factores importantes descritos en este punto.

Prueba de integridad del sistema envase - cierre

La integridad de las configuraciones particulares de un sistema envase - cierre debe garantizarse mediante:

9.1. Validación del sistema de cierre, llenando las muestras de envase con medio de cultivo estéril y sumergiéndolo en un caldo que contenga aproximadamente 10^6 unidades formadoras de colonias (ufc) / ml de un microorganismo adecuado. El envase se retira después de la inmersión durante un período de tiempo definido, se desinfecta y luego se incuba durante 14 días. El crecimiento indicaría una falla del sistema de cierre.

9.2. Las pruebas de integridad del envase / cierre deberían ser parte del desarrollo del producto y realizadas durante todo el ciclo de vida de éste. Sin embargo, la configuración de la máquina es un factor crítico. Para los viales, la configuración de la máquina tapadora puede ser crítica, ya que la operación puede causar deformación del tapón si la fuerza de tapado no se controla adecuadamente.

Esterilización del envase - cierre

9.3. Rara vez se encuentran problemas con la esterilización de los envases. Sin embargo, pueden detectarse problemas en la esterilización de los tapones:

9.3.1. Falta de remoción de aire y adecuada penetración de vapor: los tapones no deben empaquetarse tan apretados en bandejas o bolsas, ya que esto puede evitar la adecuada remoción de aire durante la fase de vacío del ciclo de autoclavado.

9.3.2. Durante las fases de vacío del ciclo de autoclavado, los tapones pueden agruparse formando una masa fuertemente cohesionada. Pares de tapones pueden unirse entre sí, por la base de uno con la parte superior del otro.

Limpieza y esterilización de equipos.

Limpieza manual y esterilización.

9.4. La limpieza manual de un equipo rara vez es un problema, pero deben verificarse los métodos de limpieza para asegurar de que las juntas tóricas (*O-rings*) y las empaquetaduras sean removidas durante la limpieza, de lo contrario, podrían acumularse residuos y/o suciedad del producto.

9.5. Si el equipo es autoclavado, se deben abordar los siguientes puntos:

9.5.1. El equipo debe envolverse y cargarse en el autoclave de tal manera que facilite la remoción de aire de los elementos en la carga.

9.5.2. La esterilización de filtros, carcasas y tuberías puede causar problemas.

9.5.3. Los problemas generalmente identificados corresponden a tiempos de calentamiento lentos dentro del equipo en comparación con la temperatura de la cámara. Si hay un retraso de temperatura de varios minutos, esto suele ser indicativo de aire atrapado. El vapor calentará el aire atrapado, pero no se alcanzarán las condiciones de esterilización, ya que no habrá vapor saturado.

9.5.4. Para esterilizar equipos, solo se deben utilizar autoclaves de vapor de carga porosa con un sistema de vacío para extraer el aire atrapado.

9.5.5. Los autoclaves de desplazamiento pasivo (sin vacío para extraer el aire atrapado) normalmente no serán apropiados debido a las dificultades para la extracción de aire de la carga.

Limpieza en el sitio / esterilización en el sitio (CIP / SIP).

9.6. La validación de estos sistemas puede ser difícil debido a las incompatibilidades potenciales de requisitos para el diseño de las instalaciones CIP y SIP. Todos estos sistemas tienen líneas muertas en mayor o menor medida, y la orientación requerida para ellas difiere para CIP y SIP. La orientación de las líneas muertas para CIP es ligeramente inclinada, para que la solución de limpieza pueda entrar y también drenar. La línea muerta para SIP es vertical hacia arriba para que el vapor pueda desplazar el aire hacia abajo.

Sanitización

9.7. Debe haber procedimientos que describan la preparación y el almacenamiento de sanitizantes y detergentes. La contaminación microbiana debe ser monitoreada en estos agentes; las diluciones deben mantenerse en recipientes previamente limpios y sólo deben almacenarse durante períodos definidos, a no ser que sean esterilizados previamente. Los sanitizantes y detergentes utilizados en las áreas de Grado A y B deben ser estériles en el momento del uso. Si se utilizan botellas pulverizadoras, deben ser estériles antes de llenarse y tener una vida útil de uso breve definida.

9.8. Deben usarse agentes esporicidas siempre que sea posible, pero particularmente para componentes y equipos de "pulverización" en áreas asépticas.

9.9. Se debe validar la efectividad de los sanitizantes y el tiempo mínimo de contacto en diferentes superficies.

Validación del filtro

9.10. Cualquiera sea el tipo de filtro o combinación de filtros que se use, la validación debe incluir desafíos microbiológicos para simular las condiciones "peor caso" de producción. La selección de microorganismos para realizar la prueba de desafío (por ejemplo, *Brevundimonas diminuta*) debe estar justificada. La naturaleza del producto puede afectar el filtro y, por lo tanto, la validación debe realizarse en presencia del producto. Si el producto es bacteriostático o bactericida, una alternativa es realizar la prueba en presencia del vehículo (producto sin la sustancia farmacológica). Es posible agrupar productos similares y simplemente realizar la prueba en uno de ellos. Los límites de la prueba de integridad del filtro deben derivarse de los datos de validación del filtro. El fabricante del filtro también debería evaluar el diferencial máximo de presión permitido a través del filtro, y esto debe verificarse contra la documentación del lote para asegurar de que no se excede durante la filtración aséptica.

9.11. Además de la validación del tipo de filtro, la integridad de cada filtro de producto individual utilizado para la producción de rutina debe probarse antes y después del uso.

Filtros de venteo

9.12. Es importante que la integridad de los filtros de venteo críticos de gases y aire se confirme inmediatamente después del llenado y, si la prueba falla, se determine la disposición del lote. En la práctica, los filtros de venteo fallan la prueba de integridad con mayor frecuencia que los filtros del producto, ya que generalmente son menos robustos y más sensibles a los diferenciales de presión durante la esterilización con vapor.

Mantenimiento y prueba de equipos

9.13. Los recipientes para almacenamiento y llenado asépticos deben estar sujetos a un mantenimiento preventivo planificado de rutina. Las empaquetaduras y *O-rings* deben revisarse regularmente. Las mirillas rara vez se controlan de forma rutinaria y después de varios ciclos de autoclave pueden volverse frágiles y permitir la entrada de aire. Todos los recipientes deben estar sujetos a pruebas regulares de fugas (mantención de presión o de vacío). Si se utilizan recipientes de vidrio, se debe idear un método de prueba de fugas alternativo.

9.14. Los procedimientos operativos estándar deben verificarse para garantizar que cualquier defecto o falla del equipo identificada mediante un examen, prueba o durante la limpieza de rutina del equipo, sea notificada de inmediato a Aseguramiento de Calidad.

Tecnología de soplado/llenado/sellado (BFS)

Cuando se utilicen estas máquinas para el procesamiento aséptico, se deben tener en cuenta los siguientes aspectos de validación:

9.15. En la mayoría de las máquinas hay tres zonas críticas: formación de parison, transferencia de parison y zona de llenado. Un parison abierto es equivalente a un envase abierto en términos tradicionales. En la mayoría de las máquinas, solo la zona de llenado está protegida por duchas de aire de grado A.

9.16. Las termocuplas deben colocarse en aquellas partes de la tubería SIP susceptibles de obstruirse (trampas de vapor y placas de orificio) y donde puede acumularse condensado (líneas muertas verticales). Este punto, sin embargo, debe tratarse durante la calificación de instalación (IQ).

9.17. Con respecto a las pruebas de fugas, se debe considerar que algunas de las técnicas tienen limitaciones. Por ejemplo, en las pruebas de presión realizadas manualmente a veces existe falta de sensibilidad o las fugas marginales pueden no detectarse cuando se usa el método de baño con tinta, porque el uso de vacío post autoclavado no siempre detectará fugas a nivel de juntas, especialmente en la base de la unidad. Por lo tanto, se requiere un examen minucioso de las tasas de rechazo de fugas. Si las tasas de prueba de fuga de la simulación de proceso son significativamente más altas que las tasas de producción, esto puede indicar un mayor nivel de vigilancia para la simulación.

Prueba de esterilidad

9.18. El ensayo de esterilidad puede proporcionar información útil sobre el estado de validación del proceso aséptico. Es importante comparar la tasa de repetición de los ensayos de esterilidad para productos procesados asépticamente con la de productos esterilizados terminalmente. Si los productos procesados asépticamente tienen una tasa más alta de reanálisis, esto puede ser indicativo de problemas de esterilidad no identificados durante la validación. Esta no es una situación inusual, ya que la validación no siempre tiene en cuenta todas las permutaciones y combinaciones posibles de equipos, personal y procesos. Un ejemplo típico de cuando el ensayo de esterilidad puede identificar un problema es en el caso de *O-rings* dañados en recipientes de almacenamiento asépticos.

9.19. La repetición del ensayo de esterilidad sólo está permitida si se puede demostrar claramente que dicho ensayo no fue válido por causas no relacionadas con el producto a examinar, lo cual debe estar documentado. Las condiciones para considerar inválido el método deben estar establecidas. Si se permitiera repetir el ensayo, debe hacerse con el mismo número de envases que en el primer ensayo.

9.20. Se deben tomar precauciones para tomar suficiente cantidad de muestras del producto de la misma ubicación de la carga, en caso de repetir el ensayo.

10. REVALIDACIÓN

La revalidación de un procesamiento aséptico incluye los siguientes aspectos:

10.1. Realización regular de estudios de simulación de procesos.

10.2. Monitoreo del medio ambiente, procedimientos de sanitización, limpieza y esterilización de equipos (incluidos envases y cierres)

10.3. Mantenimiento de rutina y recalificación de equipos, por ejemplo, autoclaves, hornos, sistemas HVAC (calefacción, ventilación y aire acondicionado), sistemas de agua, etc.

10.4. Pruebas periódicas de integridad de filtros de productos, envases, cierres y filtros de ventilación.

10.5. Revalidación después de cambios

11. REFERENCIAS

- PI 007-6 de 2011 de Pharmaceutical Inspection Cooperation (PIC/S).
- Informe N° 22 del 2011 de Parenteral Drug Association (PDA).
- Points to consider for aseptic processing, parte 2, 2016, de Parenteral Drug Association (PDA).
- ISO 13408-1 Aseptic processing of healthcare products, Part 1: General requirements.”.

2.- AUTORIZASE al Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, a efectuar la publicación de la “Guía para realizar la prueba de simulación de proceso aséptico (*media fill*) o llenado de medios”, en los formatos que estime pertinentes, siempre y cuando, su contenido se encuentre en concordancia con el texto indicado en el presente acto administrativo.

3° DÉJASE sin efecto cualquier acto administrativo que regule las mismas materias tratadas en este instrumento.

Anótese, comuníquese y publíquese en la página Web Institucional



21/03/2023
Resol. A1/N° 256
Ref. S/R
ID N° 916017

Distribución:
- Dirección
- Asesoría Jurídica.
- Subdepartamento de Inspecciones
- Comunicaciones e Imagen Institucional
- Oficina de Partes.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE FE
Transcrito Fielmente
Ministro de Fé
Mauricio Orellana Valdés