



GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO

Índice de Contenido

Índice de ilustraciones	3
Índice de tablas	3
Introducción	4
Abreviaturas	5
GLOSARIO.....	6
1. Guía de validación del Sistema de Llenado Aséptico.....	9
1.1 Pre-requisitos del llenado simulado	10
1.1.1 Proceso aséptico.....	10
1.1.2 Calificación.....	10
1.1.3 Evaluación y gestión de riesgos	11
1.2 Validación.....	16
1.2.1 Enfoque del peor caso.....	16
1.2.2 Formación del personal	18
1.2.3 Protocolo de validación del proceso aséptico	19
1.2.4 Informe final.....	20
1.2.5 Prueba de Promoción del Crecimiento de Organismos Aerobios, Anaerobios y Hongos	21
1.2.6 Preparación de medios de cultivo.....	21
1.2.7 Gas inerte.....	22
1.2.8 Procedimientos de ensayo para la validación del llenado de medios en diferentes formas farmacéuticas (5)	22
1.2.8.1 Soluciones.....	22
1.2.8.2 Productos en suspensión	23
1.2.8.3 Productos en polvo.....	24
Procedimientos de fabricación: Estas actividades deben incluirse si los activos estériles a granel se mezclan con buffer estériles, conservantes u otros materiales estériles antes del llenado. La mezcla, molienda, subdivisión y otros procedimientos llevados a cabo en el sitio de llenado se pueden simular utilizando un polvo de placebo apropiado utilizando los mismos métodos que los empleados para el proceso.	24
1.2.8.4 Productos semisólidos (por ejemplo, ungüentos, cremas, geles estériles) ...	26
1.2.8.5 Productos liofilizados.....	26
1.2.8.6 Productos en envases formados por soplado / Blow Fill Seal.....	28
1.2.9 Desempeño de la prueba	28
1.2.10 Selección del medio de crecimiento (cultivo)	29

1.2.11	Volumen de llenado.....	29
1.2.12	Preparación y ejecución de la prueba.....	30
1.2.13	Condiciones de incubación.....	31
1.2.14	Inspección y lectura del ensayo.....	32
1.2.15	Frecuencia de ensayo	32
1.2.16	Interpretación de los datos	33
1.2.17	Seguimiento del personal y del medio ambiente.....	34
1.2.18	Factores importantes en la validación de la fabricación aséptica.....	34
1.2.19	Mantenimiento y pruebas de equipos	34
1.3	Registro de las pruebas y otras actividades.....	34
1.4	Registro de las pruebas y otras actividades.....	34
Anexo 1.	Formato Registro para observaciones de la prueba según procedimiento de llenado simulado.....	35
Anexo 2.	Formato Registro para Inspección visual de las unidades de incubación.....	36
Anexo 3.	Modelo de informe o reporte de llenado simulado (Resumen)	38
Bibliografía	42

Índice de ilustraciones

Ilustración 1.	Diagrama conceptual de validación de un Proceso Aséptico	9
Ilustración 2.	Etapas del proceso aséptico.....	10

Índice de tablas

Tabla 1.	Ejemplo de análisis de riesgo en el proceso aséptico. Es un modelo no es un ejercicio exhaustivo	13
----------	--	----

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		AUDITORÍAS Y CERTIFICACIONES	
	GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO			
Código: ASS-AYC-GU25	Versión: 01	Fecha de Emisión: 2023-08-31	Página 4 de 42	

Introducción

Garantizar el proceso aséptico de fabricación de productos farmacéuticos estériles que no se someten a esterilización terminal, es indispensable, puesto que, una vez finalizado el producto, no es posible detectar ni corregir las posibles fallas que hayan comprometido su esterilidad.

Este proceso tiene impacto en la salud individual y colectiva, por lo tanto, debe validarse para garantizar la esterilidad de los productos y así minimizar los riesgos asociados a la fabricación. La validación del proceso aséptico integra todas las etapas de fabricación, que se evalúan en forma documental; e incluye la verificación mediante la técnica de llenado simulado, conocido también como “media fill test”, para demostrar y asegurar con un alto grado de probabilidad que el producto final alcanza la esterilidad bajo condiciones normales de fabricación.

La presente guía es un documento orientador para la industria farmacéutica y presenta una alternativa para efectuar la validación del llenado aséptico. Otras alternativas pueden ser utilizadas siempre y cuando satisfagan las regulaciones vigentes.

Objetivo

El objetivo de esta guía es dar orientaciones y recomendaciones para la validación de procesos asépticos, utilizando la técnica de llenado simulado, con el fin de dar cumplimiento con los requerimiento de la normatividad sanitaria vigente establecidos en la Resolución 1160 del 6 de abril de 2016, emitida por el Ministerio de Salud y Protección Social(1), los anexos referidos a la validación en los reportes 37, 45 y 56 de la OMS(2–4), los documentos del Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/s) 007-6 del año 2011(5), PDA (Parenteral Drug Administration) Technical Report No. 22 -2011(6), las guías ICH (International Council for Harmonisation) Q9(7) y las Farmacopeas Oficiales para Colombia(8).

Alcance de la guía

Esta guía demuestra la validación del proceso aséptico, incluyendo el envasado y sellado, sin procesos de esterilización final.

Cubre la elaboración de las formas farmacéuticas estériles: líquidas (soluciones, suspensiones, emulsiones), semisólidos (cremas, ungüentos), sólidos (polvos, liofilizados).

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		AUDITORÍAS Y CERTIFICACIONES	
	GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO			
	Código: ASS-AYC-GU25	Versión: 01	Fecha de Emisión: 2023-08-31	Página 5 de 42

Abreviaturas

APS: (Aseptic Process Simulation) Proceso aséptico simulado por sus siglas en inglés

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

GC: Garantía de la calidad.

DQ: Design Qualification (Calificación de Diseño).

HR: Humedad relativa.

HVAC: Sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado.

IQ: Instalation Qualification (Calificación de Operación)

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OQ: Operational Qualification (Calificación de Operación)

PIC/S: (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme). Programa de cooperación en materia de inspección farmacéutica

POE: Procedimientos de operación estandarizados.

PQ: Performance Qualification (Calificación de Desempeño)

SAC: Sistemas de Apoyo Crítico

SCDM: Soybean Casein Digest Media (Medio Digerido de Caseína de Soja)

TSB: Tryptic Soy Broth (Medio de Tripticasa de Soja)

UFC: Unidad formadora de colonias.

URS: (User Requirement Specification) Requisitos del usuario.

USP: (United States Pharmacopoeia) Farmacopea de los Estados Unidos.

WFI: (Water for Injection) agua para inyección

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		AUDITORÍAS Y CERTIFICACIONES	
	GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO			
Código: ASS-AYC-GU25	Versión: 01	Fecha de Emisión: 2023-08-31	Página 6 de 42	

GLOSARIO

Las definiciones en esta guía corresponden a las presentadas por la OMS en el anexo 2 del informe 56 de 2022(4).

Agente esporicida: Un agente que destruye las esporas bacterianas y fúngicas cuando se utiliza en concentración suficiente para un tiempo de contacto especificado. Se espera que mate a todos los microorganismos vegetativos.

Área clasificada: Área con estándares definidos de limpieza microbiológica y de partículas, que suele contener varias salas limpias unidas.

Asepsia: Estado de control alcanzado mediante el uso de un área de trabajo aséptica y la realización de actividades de una manera que impida la contaminación microbiana del producto estéril expuesto.

Carga biológica (Bioburden): Número total de microorganismos viables, asociados con un artículo específico, como personal, entornos de fabricación (aire y superficies), equipos, envases de productos, materias primas (incluido el agua), materiales en proceso o productos terminados sobre o dentro del producto farmacéutico antes de la esterilización.

Clasificación: Método para evaluar el nivel de limpieza del aire con arreglo a una especificación para una sala limpia o equipo de aire limpio midiendo la concentración total de partículas.

Calificación de sala limpia: Un método para evaluar el nivel de cumplimiento de un equipo clasificado de sala o aire limpios con su uso previsto.

Clasificación de salas limpias: Método para evaluar el nivel de limpieza del aire con arreglo a una especificación para una sala limpia o equipo de aire limpio midiendo la concentración total de partículas.

Contaminación: Es la introducción indeseada de impurezas de naturaleza microbiológica (cantidad y tipo de microorganismos, pirógeno) o de partículas extrañas en una materia prima, sustancia intermedia, activa o producto farmacéutico o en la producción, el muestreo, el envasado o el reembalaje, almacenamiento o transporte con el potencial de afectar negativamente la calidad del producto.

Desinfección: Proceso mediante el cual se logra una reducción del número de microorganismos mediante la acción irreversible de un producto sobre su estructura o metabolismo hasta un nivel que se considera adecuado para un propósito definido.

Endotoxina: Es un producto pirogénico (lipopolisacárido) presente en la pared celular bacteriana gram negativa. La endotoxina puede conducir a reacciones en los pacientes que reciben inyecciones que van desde la fiebre hasta la muerte.

Filtro esterilizante: Filtro que debidamente validado, eliminará un desafío microbiano definido de un fluido o gas que produzca un efluente estéril. Por lo general, estos filtros tienen un tamaño de poro igual o inferior a 0,22 micrómetros (μm).

Intervención correctiva: Es una intervención que se realiza para corregir o ajustar un proceso aséptico durante su ejecución. Esto puede no ocurrir a una frecuencia establecida en el proceso aséptico de rutina. Los ejemplos incluyen desbloqueo de componentes, detención de fugas, ajuste de sensores y reemplazo de componentes del equipo.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		AUDITORÍAS Y CERTIFICACIONES	
	GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO			
	Código: ASS-AYC-GU25	Versión: 01	Fecha de Emisión: 2023-08-31	Página 7 de 42

Intervención inherente: Intervención que forma parte integrante del proceso aséptico y es necesaria para la configuración, el funcionamiento rutinario o la supervisión (por ejemplo, montaje aséptico, reposición de contenedores o muestreo ambiental). Se requieren intervenciones inherentes por procedimiento o instrucción de trabajo para la ejecución del proceso aséptico.

Límite de acción: Es una medida pertinente establecida (por ejemplo, límites de partículas microbianas o transportadas por el aire) que, cuando se supere, debe desencadenar la investigación y las medidas correctivas adecuadas basadas en la investigación.

Límites de alerta (monitoreo del medio ambiente): Niveles microbianos o de partículas establecidos que permiten una alerta temprana de posibles desviaciones en condiciones normales de funcionamiento que no son necesariamente motivo de medidas correctivas definitivas, pero que requieren una investigación de seguimiento.

Límites de alerta (medios de llenado): Niveles o números establecidos de unidades llenas de medios positivos, cuya causa debe investigarse, pero que no son necesariamente motivo para una acción correctiva definitiva.

Límite de detección: Es el menor número de microorganismos que se pueden estimar sin precisión.

Limpieza: Es un proceso para eliminar la contaminación (por ejemplo, residuos de productos o residuos de desinfectantes).

Sala limpia: Una sala diseñada, mantenida y controlada para prevenir la contaminación de partículas y microbios de los medicamentos. Tal habitación se asigna y cumple un nivel de limpieza del aire adecuado, en forma reproducible.

Liofilización: Es un proceso de secado físico-químico diseñado para eliminar solventes, por sublimación, tanto de sistemas acuosos como no acuosos, principalmente para lograr la estabilidad del producto o material.

Materia prima: Cualquier ingrediente destinado a utilizarse en la fabricación de un producto estéril, incluidos los que no pueden aparecer en el medicamento final.

Medio de cultivo: Es un preparado en gel o en solución que contiene los nutrientes necesarios para permitir que, en condiciones favorables de pH y temperatura, ocurra el crecimiento de virus, microorganismos, células, tejidos vegetales o incluso pequeñas plantas.

Peor caso: Es un conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias de procesamiento superiores e inferiores, incluidos los que se encuentran dentro de los procedimientos operativos estándar, que plantean la mayor probabilidad de fallo del proceso o del producto (en comparación con las condiciones ideales). Tales condiciones no necesariamente inducen fallas de productos o procesos.

Proceso aséptico simulado (APS). Una simulación de todo el proceso de fabricación aséptica con el fin de verificar la capacidad del proceso para garantizar la esterilidad del producto. APS incluye todas las operaciones asépticas asociadas con la fabricación rutinaria (por ejemplo, ensamblaje de equipos, formulación, llenado, procesos de liofilización y sellado, según sea necesario)

Preparación o procesamiento aséptico: Es la manipulación de productos estériles, contenedores o dispositivos en un entorno controlado en el que el suministro de aire, materiales y personal están regulados para evitar microbios.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO		AUDITORÍAS Y CERTIFICACIONES	
	GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO			
Código: ASS-AYC-GU25	Versión: 01	Fecha de Emisión: 2023-08-31	Página 8 de 42	

Producto estéril: Para efectos de esta guía, el producto estéril se refiere a uno o más de los elementos esterilizados expuestos a condiciones asépticas y, en última instancia, constituye la sustancia activa estéril o el producto estéril terminado. Estos elementos incluyen los envases, los cierres y los componentes del medicamento terminado. O, un producto que se vuelve estéril por un proceso de esterilización terminal.

Promoción del Crecimiento en Medios: Procedimiento que hace referencia a la “Prueba de Promoción de Crecimiento de Organismos Aerobios, Anaerobios y Hongos en Pruebas de Esterilidad”, para demostrar que los medios usados en el programa de monitoreo ambiental microbiológico, o en ensayos de llenado de medios son capaces de promover el crecimiento de microorganismos indicadores y de aislamientos ambientales de muestras obtenidas en el programa de monitoreo o de sus cepas ATCC correspondientes, USP <71> (9).

Sistema cerrado: Es un sistema en el que el producto no está expuesto al entorno circundante. Por ejemplo, esto se puede lograr mediante el uso de soportes de productos a granel (como tanques o bolsas) que están conectados entre sí por tubos o tubos como un sistema. Si se utiliza para productos estériles.

Sistema de barreras de acceso restringido (RABS): Un sistema en el que el producto no está expuesto al ambiente. Por ejemplo, esto se puede lograr mediante el uso de contenedores de productos a granel, (como tanques o bolsas) que están conectados entre sí por tuberías o conexiones como un sistema. Cuando se utiliza para productos estériles, el sistema completo se esteriliza después hacer las conexiones. Ejemplos de éstos pueden ser sistemas reutilizables a gran escala, como los que se ven en la fabricación de sustancias activas, o bolsas descartables y múltiples sistemas, como los que se observan en la fabricación de productos biológicos. Los sistemas cerrados no se abren hasta la finalización de una operación. El uso del término “sistemas cerrados” en esta guía no se refiere a sistemas como RABS o sistemas aisladores.

Tioglicolato: Medio fluido que permite el cultivo y enriquecimiento de microorganismos anaerobios facultativos y anaerobios estrictos.

Unidad formadora de colonias (UFC): Es un término microbiológico que describe una sola colonia detectable que se origina de uno o más microorganismos. Las UFC se expresan típicamente como UFC por mililitro (ml) para muestras líquidas, UFC por metro cuadrado (m³) para muestras de aire y UFC por muestra para muestras capturadas en medio sólido, como placas de sedimentación o de contacto.

1. Guía de validación del Sistema de Llenado Aséptico

A continuación, se esquematizan las etapas y pre-requisitos necesarios para realizar la validación del proceso aséptico (ilustración 1), que serán descritas y desarrolladas en la presente guía.

Ilustración 1. Diagrama conceptual de validación de un Proceso Aséptico

Etapas	Actividades
Verificación documental de la validación, calibración, capacitación y entrenamiento (actividad preliminar que debe quedar registrada)	<p>1. Verificación documental de Sistemas de Apoyo Crítico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HVAC • Sistema de aire comprimido. • Nitrógeno. • Oxígeno. • Agua purificada. • Agua para inyección. • Vapor Limpio. • Instrumentos de medición calibrados. • Ambientes controlados y clasificados.
	<p>2. Verificación documental de los procedimientos (algunos ejemplos, no pretende ser una lista exhaustiva):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plan maestro de validación • Protocolo de Validación • Especificaciones • Resultados de la evaluación del riesgo • Registros de formación, capacitación y entrenamiento del personal. • Planes de muestreo • Procedimientos Operativos Estandarizados POEs: • Comportamiento del personal en operación aséptica • Esterilización de los filtros • Paquetes técnicos o Batch Records • Formatos para registrar resultados derivados del proceso de llenado simulado y que no estén contemplados en los paquetes técnicos
	<p>3. Verificación documental de calificaciones, instalaciones, equipos y personal.</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Definir el grado de limpieza de cada área involucrada en el proceso aséptico. (según esté clasificada: A, B, C, D o ISO 5,6,7 y 8). b) Esterilización del sistema envase/cierre y los procesos de transferencia. c) Período máximo del producto filtrado antes de envasarlo (Tiempos de espera o Holding Time).
	<p>4. Verificación documental de las calibraciones, por ejemplo:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Manómetros.

Etapas	Actividades
	b) Termómetros. c) Termohigrómetros. d) Balanzas. e) Instrumentos volumétricos.
Validación del proceso de llenado aséptico	Proceso de validación del llenado aséptico que se desarrollará en los ítems siguientes.

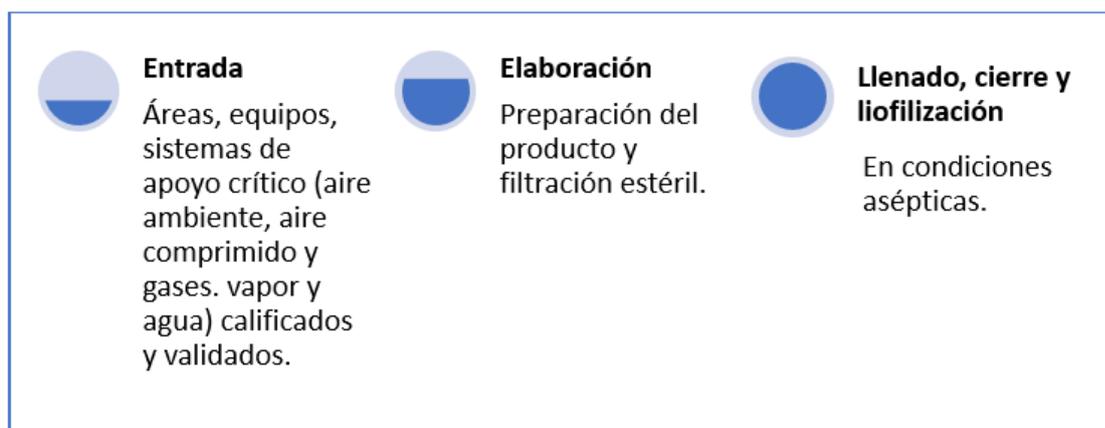
Fuente: elaboración propia(5)

1.1 Pre-requisitos del llenado simulado

1.1.1 Proceso aséptico

La siguiente ilustración 2, muestra un resumen de las etapas del proceso

Ilustración 2. Etapas del proceso aséptico.



Fuente: elaboración propia(5)

1.1.2 Calificación

Un proceso aséptico, que debe dar como resultado productos estériles, debe partir de la calificación de las áreas de trabajo, la competencia del personal, de la calificación de equipos y los procedimientos estandarizados necesarios, para su ejecución.

Esta calificación se debe describir en un plan maestro de validación (PMV) que defina la naturaleza y el alcance de las pruebas; los procedimientos y los protocolos de prueba que utilizan.

Todas las etapas previas de la calificación del sistema estéril definidas con un enfoque al riesgo deben incluir DQ, IQ, OQ y PQ; los parámetros críticos y no críticos se deben referenciar de acuerdo con la validación previa e incluir la lista de los documentos referenciados.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORÍAS Y CERTIFICACIONES		
	GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO			
	Código: ASS-AYC-GU25	Versión: 01	Fecha de Emisión: 2023-08-31	Página 11 de 42

1.1.3 Evaluación y gestión de riesgos

El número y tipo de simulaciones de procesos asépticos incluidos en el estudio deben basarse en una evaluación de los riesgos que plantea el proceso o los cambios en el proceso. El riesgo se define como la combinación del impacto de un peligro o evento no deseado y su probabilidad de ocurrir y dañar al paciente. El peligro asociado con el procesamiento aséptico en el contexto de este informe es la pérdida de garantía de esterilidad. Se debe considerar una evaluación de riesgos formal, ya que puede ser beneficiosa para tomar decisiones relacionadas con el proceso aséptico y su simulación. El enfoque de riesgo también se puede aplicar para determinar el intervalo entre simulaciones de procesos en función de las tendencias de monitoreo ambiental de rutina, el mantenimiento preventivo realizado, los cambios en el área de procesamiento aséptico, los nuevos operadores, los cambios en el proceso u otros factores contribuyentes. Se han definido varios métodos de evaluación de riesgos específicos para el procesamiento aséptico.

Se puede realizar una evaluación de riesgos para determinar, identificar y evaluar los pasos e intervenciones del proceso aséptico, que pueden afectar negativamente la garantía de esterilidad del producto. Estos pasos e intervenciones deben incluirse en el estudio de simulación del proceso. Otros pasos e intervenciones que no afecten la garantía de esterilidad del producto pueden incluirse en el estudio a discreción de la Organización.

Las evaluaciones de riesgos también se pueden utilizar para determinar los escenarios de fabricación del "peor de los casos" relacionados con el tamaño del contenedor, la configuración, la velocidad de la línea y las condiciones operativas. Cuando sea factible, se deben hacer esfuerzos para mitigar el riesgo identificado eliminando o cambiando los pasos de proceso riesgosos, o agregando niveles de control o monitoreo, para detectar fallas en los pasos del proceso antes de causar daño. La evaluación de riesgos debe documentarse y comunicarse a las partes interesadas y a la gerencia de la organización, incluida la Unidad de calidad.

La evaluación de riesgos puede ser beneficiosa para presentar la justificación de la necesidad y el alcance de la simulación periódica como resultado del control de cambios. Se puede realizar una evaluación de los cambios en el proceso aséptico, el personal, el equipo, los sistemas computarizados, las instalaciones y los servicios básicos para determinar el riesgo de dichos cambios para la seguridad del paciente. Esta evaluación puede usarse para justificar el tipo de respuesta o simulación del cambio de proceso necesario para asegurar que el cambio no haya afectado negativamente al proceso aséptico. Las decisiones de evaluación y gestión de riesgos deben registrarse, aprobarse e incorporarse a la documentación de control de cambios.

La evaluación de riesgo es la herramienta principal para tomar decisiones en la validación de un proceso aséptico, se basa en el conocimiento de los productos y los procesos, de manera que puedan identificarse los peligros potenciales y abordar las acciones correctivas sin que esto implique la aparición de nuevos riesgos.

Un proceso de gestión de riesgos según está definido en la ICH Q9 (7) y en el informe 47 de la OMS (10) debe comprender los siguientes pasos:

- Valoración de los riesgos
- Identificación de riesgos
- Análisis de riesgos
- Evaluación de riesgos
- Control (Reducción) de los riesgos

- Aceptación de riesgos
- Comunicación de los riesgos
- Revisión de los riesgos

La ICH Q9: Quality Risk Management indica que se puede evaluar y gestionar el riesgo utilizando herramientas de gestión de riesgos reconocidas y/o procedimientos internos(7).

La tabla 1., es un modelo de análisis de riesgo en el proceso aséptico. Este ejercicio es orientativo y para hacer la evaluación se asignan valores arbitrarios, entre 1 a 3 a los parámetros de severidad, probabilidad y detección; el promedio indica qué tan significativo es cada parámetro analizado y cuál es el plan de acción que se debe generar. Para este caso se estableció que el riesgo es significativo cuando el valor es $\geq 2,3$.

Tabla 1. Ejemplo de análisis de riesgo en el proceso aséptico. Es un modelo no es un ejercicio exhaustivo

Indicador asociado	Riesgo	Severidad	Probabilidad	Detección	Promedio	Significancia (promedio $\geq 2,3$)	Plan de acción	Responsable
Esterilización de materiales	Materiales no estériles.	3	1	3	2,33	Significativo	Realizar la calibración de los instrumentos de control de la autoclave. Calibración de los instrumentos calificación del personal y validación del proceso.	Aseguramiento de Calidad Mantenimiento, Validaciones y Calibraciones
Mantenimiento no planificado de equipos durante el proceso	Posible contaminación microbiana o cruzada y Riesgo para la seguridad del proceso aséptico.	3	1	3	2,33	Significativo	Ejecutar los mantenimientos preventivos de acuerdo al cronograma planeado.	Aseguramiento de Calidad Mantenimiento, Validaciones y Calibraciones
Volumen de llenado con medios, muy bajo	Un volumen muy pequeño no alcanza a tener contacto con todas las superficies del envase y el sistema de cierre.	3	2	2	2,33	Significativo	De acuerdo con el tamaño del envase definir el porcentaje de volumen de medios a llenar.	Aseguramiento de Calidad Producción
Fallos de temperatura	Crecimiento de m.o. inadecuado	3	1	1	1,7	No significativo	Utilizar termómetros calibrados.	Aseguramiento de Calidad

Indicador asociado	Riesgo	Severidad	Probabilidad	Detección	Promedio	Significancia (promedio $\geq 2,3$)	Plan de acción	Responsable
durante la incubación.	por falla de condiciones ambientales.						Hacer seguimiento continuo del registro de la temperatura.	Control de Calidad Metrología
Control microbiológico de los uniformes, guantes y elementos de protección personal requeridos	Presencia de microorganismos.	3	2	2	2,33	Significativo	Hacer control de esterilidad a todos los elementos del uniforme al inicio, en la mitad y al final del proceso aséptico.	Mantenimiento, Validaciones y Calibraciones Control de Calidad
Materias primas	Presencia de microorganismos	3	2	2	2,33	Significativo	Hacer análisis de la biocarga de las materias primas antes de ingresarlas al proceso productivo	Aseguramiento de calidad Control de Calidad
Diseño de planta	Un diseño con flujos cruzados	3	1	1	1,67	No significativo	Revisar el diseño de la planta antes de aprobarlo garantizando que haya un flujo lógico que evite la contaminación cruzada	Aseguramiento de Calidad Mantenimiento, Validaciones y Calibraciones Producción
Agua purificada y Agua para inyección	Un sistema de agua purificada y Agua para inyección no	3	2	2	2,33	Significativo	Revisar el plan maestro de validaciones y los registros y conclusión de la validación del sistema de agua purificada y	Aseguramiento de Calidad Control de Calidad

Indicador asociado	Riesgo	Severidad	Probabilidad	Detección	Promedio	Significancia (promedio $\geq 2,3$)	Plan de acción	Responsable
	validados						de Agua para inyección	Mantenimiento, Validaciones y Calibraciones
Diseño del sistema HVAC	Tener el envasado aséptico en un área no clasificada como grado A	3	1	3	2,33	Significativo	Revisar los planos de diseño del sistema HVAC y la calificación de las áreas	Aseguramiento de Calidad Control de Calidad Mantenimiento, Validaciones y Calibraciones Producción

Fuente: Elaboración propia (10)

1.2 Validación

La validación de un proceso aséptico se hace a través del llenado simulado con medios nutritivos que permiten el crecimiento de microorganismos aerobios, anaerobios y hongos, que debe ejecutarse en un tiempo superior al de rutina y lo más fielmente posible al proceso productivo.

1.2.1 Enfoque del peor caso

Una de las técnicas más frecuentes utilizadas en la validación de procesos farmacéuticos es el empleo de escenarios del "peor de los casos". El uso de situaciones del "peor de los casos" tiene como objetivo proporcionar un desafío mayor al proceso, sistema o equipo que se está evaluando que el experimentado en condiciones normales de operación. Si, en las circunstancias del desafío del "peor de los casos", se logran resultados aceptables, entonces hay una mayor confianza del sistema en situaciones normales. Por ejemplo, ejecutar el estudio de simulación del proceso utilizando la cantidad máxima de personal es el "peor de los casos", ya que el personal es la mayor fuente de contaminación microbiana en un proceso aséptico.

Deben definirse las condiciones del "peor de los casos" seleccionadas para su inclusión en un estudio de simulación de procesos. Las condiciones del "peor de los casos" (o combinaciones de las mismas) utilizadas durante un estudio de simulación de procesos deben presentar un desafío razonable para el sistema sin forzar una falla no intencional. Algunos ejemplos de prácticas del "peor de los casos" pueden incluir:

- Usar la sala/el equipo en el período de tiempo máximo después de completar la sanitización/esterilización (tiempo de espera de áreas y equipos limpios).
- Usar la velocidad de llenado más lenta para el contenedor más grande (apertura máxima)
- Usar la velocidad de llenado más rápida para el contenedor pequeño (dificultad de manejo).

La identificación de las condiciones apropiadas del "peor caso" para la simulación del proceso aséptico es responsabilidad del fabricante y debe lograrse mediante la realización de una evaluación de riesgos que cubra las variables relevantes a considerar.

En un proceso de llenado simulado con medios para validar una fabricación aséptica es necesario considerar el desafío de los peores casos en las operaciones asépticas.

El peor de los casos debe definirse y justificarse, definir los peores casos inherentes o rutinarios y los correctivos o no rutinarios; que se encuentran relacionados con las adiciones asépticas, en la etapa de fabricación, la velocidad de la línea de llenado, el tamaño del envase, el tamaño del lote, el tiempo de espera del producto filtrado, la configuración y ensamblaje del equipo de llenado y las condiciones de operación(11).

Son ejemplos de intervenciones rutinarias las siguientes:

- Durante el proceso de fabricación: Los estudios de simulación de procesos deben evaluar todas las operaciones asépticas realizadas después de la esterilización de los materiales utilizados en el proceso:
 - Los pasos asépticos para productos que son soluciones pueden limitarse a la configuración, el muestreo y las pruebas de integridad del filtro in situ.
 - Las suspensiones, ungüentos y otras formulaciones no filtrables pueden requerir un número considerable de pasos asépticos.

- Los procesos que requieran la adición de polvos estériles deben emplear un material de placebo aceptable en recipientes idénticos a los utilizados en el proceso que se está evaluando.
- Los procesos de mezcla, molienda y subdivisión realizados en sitios de llenado de polvos estériles requieren una atención similar.
- El montaje aséptico de los equipos y conexiones asépticas antes de iniciar la fabricación
- Las adiciones asépticas de componentes
- Velocidad y tiempos de agitación.
- Durante el proceso de llenado
 - El montaje aséptico de los equipos y conexiones asépticas antes de iniciar el llenado
 - La velocidad del llenado, si es más lenta que la velocidad normal del proceso y de acuerdo con los diferentes tamaños de los envases,
 - Volumen de llenado máximo para viales o frascos pequeños, por la dificultad en el manejo durante el llenado.
 - Duración máxima del llenado del lote.
 - La fatiga del operador.
 - La configuración de la línea.
 - Ingreso de personal de mantenimiento por ajustes la máquina envasadora.
 - El seguimiento microbiológico, exposición de placas para el monitoreo ambiental.
 - Las actividades de muestreo de procesos.
 - Pausas o tiempos de descanso del personal (cambio de turnos)
 - Retirar tapones obstruidos y materiales de envase caídos
- Durante la operación:
 - Número máximo de personal en el área aséptica.
 - Cambios de turno, cambios de personal, tiempos de espera por descanso de los operarios.
 - Tiempos de espera por la limpieza del equipo, del área y de las esterilizaciones necesarias.
- Algunas intervenciones previstas, como:
 - Ajustes de peso en proceso y/o controles.
 - Alimentación de las máquinas envasadoras con los materiales de envase/cierres.
 - Corrección y /o simulación para las diferentes intervenciones no planificadas, como rotura de los materiales de envase, fuga de fluido, atascos de los materiales de envase/cierres, caída de materiales de envase, etc.
 - Es importante incluir las condiciones del peor caso y dejar el registro correspondiente en cada actividad rutinaria fecha nombre persona.

Cada uno de estos procesos debe estar respaldado por estudios de simulación que incorporen las actividades asépticas. La complejidad y el número de actividades deben ser comparables a las requeridas en el proceso respaldado por la simulación.

El tiempo de retención de los materiales utilizados en la simulación se puede reducir, ya que la consideración principal es establecer que la contaminación no resulte del proceso aséptico.

La esterilización del equipo se valida independientemente de la simulación del proceso. La intención de la simulación es establecer la aceptabilidad de todas las actividades de procesamiento aséptico.

1.2.2 Formación del personal

El personal que trabaja en áreas asépticas debe ser capaz de realizar adecuadamente sus labores, estar debidamente capacitado y calificado para realizar sus funciones. Las funciones de trabajo incluyen vestimenta del proceso aséptico, práctica en áreas blancas, técnica aséptica, así como funciones operativas específicas.

Las funciones operativas pueden incluir la configuración, el ajuste, la reparación, el mantenimiento, la limpieza, la desinfección, la operación, el manejo de componentes y productos, la transferencia, el muestreo, el monitoreo y otras intervenciones inherentes y correctivas del sistema de filtración y llenado. Los requisitos y los resultados para la calificación del personal de las áreas limpias deben estar documentados y registrados.

- **Requisitos previos del personal**

- El personal debe cumplir satisfactoriamente con los requisitos de certificación de vestimenta de la empresa.
- Deben haber completado toda la capacitación pertinente, incluida, entre otras, la capacitación en BPM, la capacitación en procedimientos, la capacitación en vestimenta, la capacitación en prácticas de áreas limpias y la operación específica en éstas, la función y la capacitación en procedimientos de intervención relevantes, entre otros.

- **Calificación Inicial y Anual**

- Deben demostrar su competencia en la técnica aséptica realizando con éxito una prueba de calificación que implique la manipulación manual de medios
- Deben participar en una ejecución exitosa de simulación de proceso aséptico en la que realicen las mismas funciones en la medida en que las realizarán durante la producción real.

Es necesario realizar la formación rutinaria del personal que trabaja en un entorno controlado, porque las personas son potencialmente una de las principales fuentes de contaminación microbiana en el medio ambiente.

Se incluye además de los colaboradores, al personal que trabaja en el ambiente controlado como, por ejemplo, el personal responsable del monitoreo microbiológico, del mantenimiento del equipo, de ingeniería, de lavado y preparación, entre otros.

Para definir las competencias en la formación del personal(6,12) se debe tener en cuenta:

- Un programa formal de capacitación del personal para todas las actividades en cada área limpia. Esto significa que el programa debe planificarse, documentarse y repetirse a

intervalos adecuados, con un cronograma, para garantizar que la persona una vez capacitada cumpla con los requisitos continuos para el trabajo en un entorno controlado.

- La formación abarca temas como la microbiología básica, los principios de buenas prácticas de manufactura, la higiene (desinfección y sanitización), las conexiones asépticas, los límites de alerta y acción, y los procedimientos que se aplican.
- El personal que hace el monitoreo de ambientes debe entender y conocer las fuentes de riesgo de contaminación (por ejemplo, equipos de muestreo desinfectados o esterilizados en forma inadecuada) que intervienen en los métodos de muestreo.
- El personal debe ser entrenado, que puede realizarse con la participación en las pruebas periódicas de simulación del proceso y así garantizar que la formación del personal responsable del llenado se mantiene en forma eficaz.
- La competencia del personal debe evaluarse formalmente después de asistir a las capacitaciones y participar activamente en una prueba de simulación de procesos.
- La evaluación de los envases llenos de una prueba de simulación debe ser realizada por personal especialmente capacitado. Deben hacerse rutinariamente pruebas relacionadas con la visión. Esta capacitación debe incluir la inspección de envases llenos intercalados con unidades contaminadas. Lo que se conoce como calificación en inspección óptica o visual.

1.2.3 Protocolo de validación del proceso aséptico

En la validación del proceso aséptico, el producto es sustituido por un medio de cultivo nutritivo que promueve el crecimiento microbiano, cuando hay una contaminación, bien sea por microorganismos aerobios, anaerobios facultativos, y anaerobios estrictos. Corresponde tanto a la fabricación, como al llenado-aséptico.

Contenido del protocolo

Esta validación debe documentarse y seguir un protocolo establecido, que puede tener entre otros los siguientes items:

- Objetivo.
- Alcance.
- Responsabilidades.
- Listado de equipos y áreas involucradas.
- Cantidades y código de los insumos (Materiales de envase y medio de cultivo y otras materias primas inertes en caso de requerirse).
- Tamaño del lote a validar y volumen a dosificar por unidad.
- Selección del medio de cultivo utilizado TSB/Tioglicolato.
- Justificación del peor caso.
- Tipo y tamaño de los envases a utilizar.
- Condiciones de incubación de los viales, jeringas prellenadas, ampollas, frascos goteros, botellas, tubos colapsibles, entre otros.

- Promoción de crecimiento del medio de cultivo utilizado, después de la incubación a los 14 días y en cada etapa que se considere pertinente.
- Criterios de aceptación de acuerdo con el tamaño del lote.
- Revisión de los contenedores incubados.
 - Intervenciones inherentes o de rutina y correctivas o no rutinarias consideradas como peor caso.
- Flujograma del proceso productivo incluyendo fabricación y envase
- Parámetros críticos del proceso: Velocidad del equipo, horas totales de llenado con esquema de paradas en línea, cantidad de turnos involucrados.
- Controles y monitoreo microbiológico de cada etapa
- Número de unidades a dosificar
- Criterios de aceptación y tratamiento de desvíos
- Procedimientos internos de aplicación.
- Paquetes técnicos.

El contenido del reporte o informe final de validación de llenado simulado se encuentra como anexo 4 al final de este documento.

1.2.4 Informe final

Para documentar el informe final, se reúnen las evidencias obtenidas durante el proceso de la simulación de llenado de medios, al menos debe contener:

- Objetivo
- Alcance.
- Desarrollo:
 - El informe detallado del inicio y el final de cada etapa,
 - El concepto de cumplimiento de cada etapa,
 - El listado del personal participante,
 - El historial del o los lotes (batch records o paquete(s) técnico(s)),
 - La conciliación de las unidades envasadas (se incluyen las descartadas por defectos durante el proceso),
 - Número de unidades incubadas.
 - Registros continuos de monitoreo de la temperatura de incubación,
 - Datos primarios de los resultados de inspección a los 7 y a los 14 días.
 - Datos primarios de resultados de los análisis microbiológicos y datos primarios de la tipificación hasta la especie, en caso de observarse crecimiento en las unidades incubadas.
 - Certificados de esterilidad los materiales de partida que lo requieran ((Medio de cultivo (TSB))-Lactosa, frascos goteros, tubos colapsibles, tapones, agrafes, etc.,).

- Registros de despirogenización de los envases y/o materiales de vidrio que requieran durante la fabricación y/o envase.
- Registro de cada una de las intervenciones rutinarias y no rutinarias con fecha, responsable, tiempo de ejecución y número de veces ejecutada.
- Registros de los monitoreos microbiológicos de ambientes, superficies, personal.
- Registros de conteo de partículas no viables en áreas Grado A y B.
- Investigación de resultados fuera de especificación.
- Referencia de desviaciones y acciones correctivas y preventivas (CAPA) si aplica.
- Análisis de resultados
- Conclusiones.

1.2.5 Prueba de Promoción del Crecimiento de Organismos Aerobios, Anaerobios y Hongos

Al medio de cultivo utilizado en las simulaciones de llenado de medios, se le hace la prueba de crecimiento, para lo cual se deben inocular:

- Para el medio tioglicolato se debe inocular no más de 100 ufc de los siguientes microorganismos: *Clostridium sporogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.
- Al medio de cultivo TSB o Digerido de Caseína de Soya (SCDM) no más de 100 ufc, de los siguientes microorganismos: *Aspergillus brasiliensis*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*

Para cada medio de cultivo: incubar durante no más de 3 días en el caso de bacterias y no más de 5 días en el caso de hongos.

Los medios son adecuados si se produce un crecimiento claramente visible de los microorganismos.

1.2.6 Preparación de medios de cultivo

Los medios de cultivo utilizados se pueden preparar de acuerdo con las fórmulas indicadas en la USP vigente; normalmente se compran los medios comercializados a proveedores calificados, y se preparan de acuerdo con sus instrucciones.

Una vez cumplan con la promoción de crecimiento se pueden utilizar en la prueba de llenado simulado.

Después de la preparación a cada medio de cultivo se le mide el pH y se ajusta a $7,1 \pm 2$ para Tioglicolato y $7,3 \pm 2$ para el SCDM, en caso que se requiera.

El medio líquido de Tioglicolato se utiliza para anaerobios facultativos y anaerobios estrictos.

El Medio Digerido de Caseína de Soja (SCDM), se utiliza tanto para bacterias aerobias, algunas anaerobias y para hongos.

1.2.7 Gas inerte

El nitrógeno u otros gases inertes se utilizan para proporcionar un entorno con poco oxígeno para productos sensibles al oxígeno. También se utilizan para proporcionar presión positiva para la transferencia de soluciones. El nitrógeno (u otros gases) para estos usos no proporciona un verdadero entorno anaeróbico (se necesita menos del 0,1 % de oxígeno residual para las condiciones anaeróbicas).

El aire comprimido debe reemplazar el gas inerte y ser utilizado por el mismo sistema de entrega, asegurando así que la configuración de purga/transferencia y las consideraciones de entrega se consideren completamente en la simulación.

La esterilidad del sistema de gas inerte se confirma mediante la validación del filtro y las pruebas de integridad, no mediante la simulación del proceso. El uso de un gas inerte con SCDM puede inhibir el crecimiento. Si es necesario utilizar un gas inerte para la simulación de un proceso libre de oxígeno, las pruebas deben confirmar la capacidad de la combinación de medio/gas inerte para favorecer el crecimiento microbiano.

1.2.8 Procedimientos de ensayo para la validación del llenado de medios en diferentes formas farmacéuticas (5)

En este punto se indican algunos procedimientos para la prueba de simulación del proceso aséptico.

1.2.8.1 Soluciones

Preparación de componentes: Después de la esterilización, el medio debe pasarse por el tren de equipos como si fuera un lote de producción real, y deben realizarse todos los procedimientos asépticos de rutina utilizados en la fabricación de un lote, es decir, muestreo, prueba de integridad del filtro, etc. Cualquier manipulación aséptica también se debe simular, el proceso realizado durante y al final del período de retención, es decir, el muestreo, y la recirculación del producto.

Llenado: Los contenedores y los cierres (si es necesario), el equipo y las piezas de llenado deben limpiarse y esterilizarse utilizando procedimientos operativos estándar (SOP). La máquina de llenado debe operarse a la velocidad de llenado predeterminada para el tamaño del contenedor que se utiliza. Los contenedores deben sellarse y una vez las unidades llenas con medio de cultivo se recogen en bandejas o cajas numeradas secuencialmente. Es útil anotar el tiempo de recolección ya que permite relacionar las unidades contaminadas con el tiempo aproximado y la actividad que se simula durante el llenado de medios. Las unidades llenas deben invertirse brevemente y girarse después del llenado para asegurar el contacto de cierre con el medio.

Las simulaciones del proceso pueden grabarse en video y/u observarse para garantizar que se realice un desafío de intervención adecuado, así como para proporcionar una mayor comprensión de la resolución del problema en caso de que se observen unidades de crecimiento positivo posteriormente. Todas las actividades de rutina que tienen lugar en la línea de llenado deben ser parte del procedimiento de simulación, es decir, ajustes de peso, alimentación de los materiales de envase en el equipo, adición de componentes, cambio de bomba de llenado, cambio de filtro, etc.

- Envasados en viales

El medio líquido de crecimiento (Caldo Digerido de Caseína de Soja SCDM) para el ensayo de simulación se prepara como lo indica el proveedor, y se mantiene en un tanque o contenedor estéril durante el tiempo máximo requerido, en caso de que en los procesos de rutina se conserve el granel por un tiempo determinado, antes de iniciar el ensayo de simulación.

Si la solución del producto a granel se almacena en condiciones refrigeradas durante el tiempo de almacenamiento, entonces el medio de cultivo también debe almacenarse bajo condiciones de refrigeración. Los materiales de envase y los cierres deben prepararse como en la producción de rutina.

- Envasados en ampollas

Podrán utilizarse ampollas abiertas o cerradas. Deben despirogenizarse y luego utilizarse en la prueba de simulación según la producción de rutina. Las ampollas deben prepararse como en la producción de rutina

- Productos estériles en recipientes de plástico.

Las gotas óticas, y oftalmológicas se comercializan típicamente en envases de plástico. Los recipientes, insertos, cierres se esterilizan como en la producción normal. En lugar de esterilización con calor, se utiliza irradiación u óxido de etileno. Cuando se utilicen recipientes opacos para ensayos de simulación de procesos, todo el contenido deberá retirarse para su examen una vez finalizado el tiempo de incubación.

1.2.8.2 Productos en suspensión

Las suspensiones estériles no son tan frecuentes como las soluciones; sin embargo, se utilizan para la administración de materiales estériles insolubles, como algunos antibióticos, vacunas y corticosteroides. La simulación de procesos para el llenado de suspensiones requiere el uso de procedimientos que imiten los utilizados en la fabricación y el llenado de suspensiones.

Procedimientos de Fabricación: Los procedimientos de simulación deben incluir los aspectos particulares de la fabricación de la suspensión, incluida la esterilización del vehículo, la adición del polvo estéril y la homogeneización de la suspensión. La adaptación más básica de la simulación de proceso líquido estándar es la adición de un polvo de placebo estéril a un tanque con medio de cultivo. Esto simula la diferencia crítica en la producción de suspensiones: la adición de un sólido estéril en condiciones asépticas.

Se debe simular el proceso de adición de los ingredientes asépticos, para lo cual se puede emplear porciones líquidas de medio de cultivo o sólidas de un medio de cultivo sólido estéril por radiación gama, por ejemplo. 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/polvos estériles inertes.

Procedimientos de Llenado: Éstos deben llevarse a cabo de manera similar a la descrita para los llenados de soluciones, con la introducción de cualquier cambio de rutina en la configuración de la máquina para ajustar el llenado de la suspensión.

1.2.8.3 Productos en polvo

Procedimientos de fabricación: Estas actividades deben incluirse si los activos estériles a granel se mezclan con buffer estériles, conservantes u otros materiales estériles antes del llenado. La mezcla, molienda, subdivisión y otros procedimientos llevados a cabo en el sitio de llenado se pueden simular utilizando un polvo de placebo apropiado utilizando los mismos métodos que los empleados para el proceso.

Operaciones de llenado: Para realizar una simulación de un procedimiento de llenado de polvos, se deben emplear adaptaciones a las prácticas de llenado. Cabe señalar que la utilización del medio en la evaluación de un proceso de llenado de polvo seco a menudo requiere dos operaciones de llenado individuales (una para el medio líquido y otra para el polvo de placebo). La contribución de contaminación individual de cada uno de estos pasos de llenado individuales puede aumentar el potencial general de contaminación.

Los métodos descritos a continuación se pueden utilizar para la evaluación de un proceso de llenado de polvos a través de una simulación de proceso. Las operaciones de llenado pueden llevarse a cabo en línea (una actividad de llenado realizada como parte de un proceso continuo con mínima manipulación) o fuera de línea (una actividad de llenado realizada como parte de un proceso discontinuo con mayor manipulación).

Se recomienda hacer el envasado aséptico con un material sólido inerte esterilizado previamente, como, por ejemplo, lactosa o carboximetilcelulosa; posteriormente adicionar desde una envasadora estéril el medio de cultivo en las cantidades establecidas para cada procedimiento, tapar y llevar a incubación.

También existen otros métodos para realizar esta simulación, por ejemplo, con el mismo medio de cultivo sólido estéril por rayos gama.

- **Medio líquido llenado por el equipo de llenado de polvo**

En este procedimiento, el medio líquido se introduce como sustituto directo del polvo estéril en la tolva de llenado. Los métodos utilizados para introducir el medio, por supuesto, son diferentes de los que se utilizan para el llenado de polvo, pero esa es una adaptación menor al proceso en comparación con las modificaciones necesarias para otros llenados.

Ventaja(s)

- Solo se requiere una máquina de llenado; no es necesario un llenado de líquidos por separado.
- No se requieren controles de medios adicionales para la máquina de llenado de líquidos.

Desventajas

- La configuración de alimentación puede diferir de la utilizada para el llenado de polvos.

- **Máquina de llenado especializada**

Algunos fabricantes de llenadoras de polvo seco ofrecen adaptaciones a sus máquinas que pueden agregar una capacidad adicional de llenado de líquidos. De esta manera, podría usarse la misma máquina de llenado para la operación de llenado tanto de líquidos como de sólidos.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORÍAS Y CERTIFICACIONES		
	GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO			
	Código: ASS-AYC-GU25	Versión: 01	Fecha de Emisión: 2023-08-31	Página 25 de 42

Ventaja(s)

- Sin manipulación fuera de línea de los componentes y las unidades llenas de medio.
- Llenado único; no se requieren modificaciones de línea adicionales.

Desventajas

- Es posible que deba operarse a velocidades más bajas debido al diseño de la llenadora.
- Es posible que algunos diseños no llenen líquidos en todos los viales que reciben polvo.

- **Llenado de líquido en línea seguido de llenado de polvo en línea**

En este enfoque, se agrega una máquina de llenado de líquidos a la línea de llenado antes de la llenadora de polvos. Se agrega un volumen de medio (en el rango apropiado para un llenado de líquido) al envase, seguido de un llenado de un material de placebo estéril.

Ventaja(s)

- Todos los procesos en línea, sin manejo adicional de contenedores.

Desventajas

- Segundo llenado para configurar y calificar.

- **Llenado de polvo en línea seguido de llenado de líquido en línea**

Este método se utiliza cuando no es posible la adición física de una carga líquida antes de la carga en polvo.

Ventaja(s)

- Todos los procesos en línea, sin manejo adicional de contenedores.

Desventajas

- Segundo llenado para configurar y calificar.
- Posibilidad de aspiración de polvo del recipiente cuando el líquido se llena por última vez.

Consideraciones especiales exclusivas de la simulación de llenado aséptico de polvos estériles

Controles negativos: Las simulaciones del proceso de polvos implican el llenado de un líquido estéril y un polvo de placebo estéril. Puede ser apropiado llenar una cierta cantidad de envases únicamente con líquido, para usarlos como controles negativos. La intención de este procedimiento de llenado de líquidos es evaluar el potencial del sistema de llenado de líquido como fuente de contaminación, en caso de que el llenado combinado demuestre contaminación.

Las unidades de líquido generalmente se llenan antes de comenzar el llenado de polvos. Esto asegura que, si la llenadora de líquidos no funciona, el resto del llenado se cancelará.

Cuando se utilizan controles negativos, la detección de contaminación en cualquiera de las unidades de control invalida los resultados de la simulación.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORÍAS Y CERTIFICACIONES		
	GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO			
	Código: ASS-AYC-GU25	Versión: 01	Fecha de Emisión: 2023-08-31	Página 26 de 42

1.2.8.4 Productos semisólidos (por ejemplo, ungüentos, cremas, geles estériles)

Los procesos de producción de ungüentos, cremas, emulsiones y geles estériles pueden parecerse a productos en solución o en suspensión, dependiendo de la solubilidad de los materiales activos e inactivos en las bases. La simulación debe utilizar los procedimientos de rutina utilizados durante su fabricación.

Procedimientos de llenado: El llenado de ungüentos estériles generalmente se realiza en una máquina envasadora diferente de la empleada para viales, jeringas o ampollas. Puede ser necesario el uso de agentes espesantes en el medio para permitir el llenado de equipos destinados a fluidos viscosos.

Para esta prueba de simulación, el medio de crecimiento líquido se lleva hasta la viscosidad adecuada, utilizada como en el procedimiento de producción de rutina.

Los agentes espesantes adecuados son el agar y la carboximetilcelulosa. Otros agentes necesitarían ser validados con respecto a la falta de sus propiedades bacteriostáticas y fungistáticas.

Para la revisión de los tubos colapsibles bien sea de aluminio o de plástico que impiden el examen del medio en el lugar, se examina todo el contenido del tubo agregándolo en un tubo de ensayo o recipiente transparente, se examina la turbidez en condiciones de luz definidas.

1.2.8.5 Productos liofilizados

La mayoría de los productos liofilizados son soluciones que son llenadas asépticamente y se transfieren al liofilizador para ser esterilizadas después del llenado.

Operación de liofilización: los métodos empleados para la simulación del proceso de liofilización son generalmente similares a los que se usan para el llenado de soluciones con la adición de los pasos de transporte, carga, liofilización, taponado, descarga y cierre.

A continuación, se presentan varios medios posibles para la evaluación de estas actividades; otros enfoques son posibles.

- **Carga/descarga simulada con tiempo de espera reducido**

Los envases se llenan con medio de cultivo y los tapones se insertan parcialmente. Los envases se cargan en el liofilizador. En la cámara se aplica un vacío parcial, insuficiente para provocar la ebullición del medio, y este nivel se mantiene durante un tiempo predeterminado. A continuación, la cámara se ventila y los tapones se asientan dentro de la cámara. Las unidades tapadas se retiran del área de procesamiento aséptico y se sellan.

Ventaja(s)

- El medio no está congelado.
- Se centra en las actividades de carga y sellado, que se supone que son la mayor fuente de contaminación potencial.

Desventajas

El tiempo de exposición reducido en la cámara de liofilización puede no simular adecuadamente la duración de este proceso.

- **Liofilización simulada**

Los envases se llenan con medio de cultivo y los tapones se insertan parcialmente. Los envases se transportan y se cargan en el liofilizador. Se aplica un vacío parcial, insuficiente para provocar la ebullición del medio, en la cámara a temperatura ambiente, y se mantiene

durante la duración de un proceso de liofilización normal. A continuación, la cámara se ventila y los tapones se asientan dentro de la cámara. Las unidades tapadas se retiran del área de procesamiento aséptico y se sellan.

Ventaja(s)

- El medio no está congelado. Por lo tanto, hay menos preocupaciones sobre la supervivencia microbiana en un proceso de congelación o la capacidad del medio para soportar el crecimiento.

Desventajas

- Requiere mucho tiempo para realizar, extendiéndose a través de todo el ciclo de liofilización.

- **Liofilización de medio diluido**

Los envases se llenan con un medio diluido y los tapones se insertan parcialmente. Los envases se transportan al liofilizador y se liofilizan, hasta que la concentración en el recipiente se aproxima a la de un medio sin diluir. Luego, los tapones se asientan dentro de la cámara de liofilización. Las unidades tapadas se retiran del área de procesamiento aséptico y se sellan.

Ventaja(s)

- Simula todo el proceso de liofilización.

Desventajas

- Requiere mucho tiempo de realización, ya que se debe realizar un ciclo de liofilización.
- El proceso de liofilización del medio de cultivo necesita algún desarrollo y puede no parecerse al proceso de liofilización utilizado para cualquier producto.
- La promoción del crecimiento puede variar con la concentración final del medio en el envase liofilizado.
- El medio se congela durante el proceso, lo que podría alterar la viabilidad de cualquier microorganismo introducido antes de la congelación.

Consideraciones especiales únicas para la producción de productos liofilizados

- **Congelación de medios:** Las simulaciones de procesos deben simular las operaciones de producción lo más fielmente posible, lo que implica que el medio se congelará durante la prueba. Si se sigue este consejo, debe confirmarse el efecto del ciclo de congelación/descongelación sobre la capacidad de supervivencia de los posibles contaminantes y la capacidad del medio para soportar el crecimiento de un bajo número de organismos introducidos antes de la congelación. Esta preocupación se puede evitar al no congelar el medio en la cámara de liofilización.
- **Niveles de vacío y duración:** En la simulación de un proceso de liofilización, la profundidad del vacío aplicado a la cámara y el período de tiempo durante el cual se mantiene este vacío son consideraciones importantes. Cuando el medio está congelado, el nivel de vacío no es significativo; sin embargo, su duración puede ser problemática para los organismos que requieren la presencia de oxígeno para crecer. Si el medio no

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORÍAS Y CERTIFICACIONES		
	GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO			
	Código: ASS-AYC-GU25	Versión: 01	Fecha de Emisión: 2023-08-31	Página 28 de 42

está congelado, el vacío no debe ser tan bajo como para permitir la ebullición del medio de cultivo en el envase, invalidando así la simulación.

- **Condiciones anaeróbicas:** Es común en la producción de productos liofilizados utilizar gases inertes estériles para romper el vacío en la cámara y permanecer en el envase después del sellado. Cuando se utilice como medio de cultivo SCDM, para realizar la simulación del proceso, se debe considerar el uso de aire en lugar de un gas inerte para garantizar las condiciones aeróbicas para la simulación del proceso.

El uso de un gas inerte y un medio anaeróbico (p. ej., Medio de tioglicolato líquido alternativo) sería apropiado cuando se haya confirmado la presencia persistente de organismos anaeróbicos estrictos en el monitoreo ambiental o, más probablemente, durante las pruebas de esterilidad del producto final. Cuando no se hayan detectado anaerobios en el control ambiental o en las pruebas de esterilidad, las simulaciones del proceso del liofilizador deben utilizar medio de cultivo SCDM y aire comprimido.

1.2.8.6 Productos en envases formados por soplado / Blow Fill Seal

Es una técnica de fabricación que en un proceso continuo se forma el envase, se llena y sella, sin interacción humana, en este proceso se minimiza el riesgo de contaminación.

En la validación en este tipo de proceso, (soplado, llenado y sellado) se debe tener en cuenta además de las consideraciones generales, tres puntos relevantes:

1. Formación del tubo extruido (parison). Un parison abierto es equivalente a un envase abierto en términos tradicionales.
2. Transferencia del tubo extruido por soplado (parison) y
3. Zona de llenado. Que normalmente está protegida por aire filtrado grado A.

Las consideraciones adicionales de simulación de procesos asépticos pueden incluir:

- Capacidad para ver la contaminación en recipientes de plástico translúcidos u opacos.
- Intervenciones que impliquen manipulación manual en el área de ajuste/remoción del parison, así como en el área de exposición de la boquilla de llenado.
- Efecto de la operación de eliminación de sobrantes del envase en la creación de fugas posteriores al llenado.
- Características de formación de espuma de los medios que podrían afectar el sellado de los contenedores.
- El volumen de llenado, incluido un volumen inferior al normal, puede afectar la formación del contenedor, la exposición al calor a los medios y el tiempo de permanencia del contenedor abierto.

1.2.9 Desempeño de la prueba

La prueba de simulación del proceso debe seguir lo más fielmente posible el proceso rutinario de fabricación aséptica e incluir todas las etapas críticas posteriores de fabricación. Se deben utilizar combinaciones apropiadas de tamaño y apertura del envase, así como la velocidad de la línea de procesamiento.

La metodología de los extremos aplica para selección del peor caso cuando se tienen instalaciones nuevas, no obstante, todos los tamaños del envase deben ser retados.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORÍAS Y CERTIFICACIONES		
	GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO			
Código: ASS-AYC-GU25	Versión: 01	Fecha de Emisión: 2023-08-31	Página 29 de 42	

1.2.10 Selección del medio de crecimiento (cultivo)

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

- **Selectividad baja:** El medio seleccionado debe ser capaz de soportar una amplia variedad de microorganismos, que razonablemente podrían encontrarse y ser basado también en la flora interna (por ejemplo, aislamientos del monitoreo, etc.).
- Los medios utilizados en la evaluación deben pasar una prueba de promoción del crecimiento. El control de los organismos utilizados debe incluir aquellas cepas relevantes de microorganismos de prueba identificadas por farmacopeas relevantes como adecuadas para su uso en el crecimiento.
- Las pruebas de promoción del crecimiento deben demostrar que el medio soporta recuperación y crecimiento de un bajo número de microorganismos, es decir, 10-100 CFU/unidad o menos.
- Las pruebas de promoción del crecimiento de los medios utilizados en los estudios de simulación deben ser llevados a cabo al finalizar el período de incubación para demostrar la capacidad del medio para sostener el crecimiento si hay contaminación.
- El crecimiento debe ser demostrado dentro de los 5 días a las mismas temperaturas de incubación que se usan durante la ejecución de la prueba de simulación.
- **Claridad:** El medio debe ser claro para permitir la fácil observación de la turbidez.
- **Concentración Media:** Se deben seguir las recomendaciones del proveedor a menos que se validen concentraciones alternativas para obtener resultados iguales.
- **Filtrabilidad:** Si se utiliza un filtro en el proceso de fabricación aséptica, la del medio debe poder filtrarse a través del mismo grado que se usa en producción.

1.2.11 Volumen de llenado

La OMS en el anexo 2 del informe 56 del 2022(4), indica que cuando se tienen diferentes presentaciones se realiza el proceso en una sola presentación, y se debe utilizar la metodología de los extremos.

El volumen de llenado de los recipientes debe ser suficiente para permitir el contacto de todas las superficies de los materiales de envase y cierre del recipiente y también suficiente para permitir la detección del crecimiento microbiano.

Puede utilizarse entre el 50% y el 80% del volumen de toda la superficie interna, que permite la inspección visual de cualquier crecimiento microbiano (12), por ejemplo:

Capacidad del vial (ml)	Llenado del vial (ml)
5	3,5
10	7,0
50	30
100	50

Fuente: (12)

1.2.12 Preparación y ejecución de la prueba

Es necesario tener en cuenta(5):

- El ensayo de llenado aséptico o “Media Fill Test” debe seguir todas las etapas críticas y no críticas del proceso de producción, incluyendo todas las situaciones que se pueden presentar en el proceso de rutina, el entorno, el equipo, los procedimientos y el personal.
- La duración de una simulación aséptica debe ser lo suficientemente larga para desafiar adecuadamente el proceso aséptico en sí mismo, los operadores que realizan las intervenciones y la capacidad del entorno de procesamiento para proporcionar las condiciones adecuadas para la fabricación de un producto estéril. En esta medida, se deben llenar suficientes contenedores para determinar la verdadera tasa de contaminación del proceso.

Las intervenciones inherentes que ocurren rutinariamente durante el procesamiento, como la carga de componentes, el monitoreo ambiental y la configuración del equipo, son una parte integral de cada APS. La frecuencia de las intervenciones inherentes debe ser idéntica a la producción de rutina y la duración del APS debe ser lo suficientemente larga para capturar el impacto de realizarlas. En consecuencia, las intervenciones correctivas deben realizarse con una frecuencia definida en el modelo APS. Si el proceso de producción se ejecuta por campaña, el APS debe realizarse de la misma manera.

- Las simulaciones de procesos también deberían tener una duración suficiente para incluir un número representativo de intervenciones que podrían ocurrir durante una operación de llenado de producción real. Cuando formen parte de las operaciones normales, deberían simularse los cambios de uniforme, los descansos y los cambios de turno. La justificación del número seleccionado de unidades llenas, la duración y el rendimiento deben incluirse en el diseño del estudio de simulación del proceso.
- Un tamaño de llenado de simulación de proceso de 5000 a 10 000 unidades es típico para operaciones de llenado aséptico convencional de tamaño pequeño a mediano. Para el llenado a alta velocidad o con grandes lotes de producción, suele ser apropiado llenar unidades adicionales para acomodar las manipulaciones asépticas normales y los eventos de intervención, así como una simulación real del proceso.
- Para lotes a pequeña escala (es decir, tamaño de lote de producción < 5000 unidades), el tamaño mínimo del lote de simulación del proceso debe ser igual al tamaño del lote de producción.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORÍAS Y CERTIFICACIONES		
	GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO			
	Código: ASS-AYC-GU25	Versión: 01	Fecha de Emisión: 2023-08-31	Página 31 de 42

- Para tamaños de lotes de producción grandes (es decir, > 5000 unidades), se puede emplear una variedad de enfoques para evaluar el proceso. Los siguientes enfoques son algunas de las posibles opciones que pueden utilizarse para la simulación:
 - **Unidades vacías y llenas de medios de proceso:** Consiste en llenar las unidades para representar el proceso de fabricación en condiciones normales (es decir, del 10 % al 20 % del tamaño de un lote de producción), e incluye intervenciones inherentes y correctivas con la misma frecuencia que la producción de rutina, es posible operar la línea sin llenar todos los contenedores con medios. El personal, los procedimientos y el entorno de procesamiento se evalúan por completo, pero la cantidad de unidades llenas de medios producidas no es excesiva. Los medios deben llenarse periódicamente durante todo el proceso, incluso al principio y al final de la duración del proceso de rutina, así como durante e inmediatamente después de cualquier intervención planificada.
 - **Llenar alternativamente con WFI y medio de cultivo:** Seguir el enfoque descrito anteriormente, excepto que llene las unidades con WFI cuando no se llenen con medio de cultivo. La provisión para llenar alternativamente dos líquidos diferentes introduce una complejidad adicional al sistema de manejo de fluidos. Se debe considerar el impacto de la dilución del medio con WFI que podría alterar las características de promoción del crecimiento. Debe demostrarse una calificación adecuada de las características de promoción del crecimiento del medio de cultivo utilizado.
 - **Simulación de proceso final:** La simulación de procesamiento aséptico se lleva a cabo después de la conclusión de un lote de producción sin necesidad de desmontar, limpiar, sanitizar o esterilizar el equipo de procesamiento. La vía del producto debe enjuagarse con una cantidad suficiente de medio para eliminar cualquier producto farmacéutico. Dicho volumen de descarga debe calificarse y especificarse en el protocolo APS. Debe demostrarse una calificación adecuada de las características de promoción del crecimiento del medio de cultivo. Para los productos inhibidores, los puntos de contacto de la ruta del producto deben cambiarse con piezas o equipos recién preparados y esterilizados antes de realizar el APS.
- El proceso de llenado de medios debe ejecutarse por cada línea de llenado.
- El llenado de medios debe simular todas las etapas específicas de manufactura, tales como: dispensación, adiciones asépticas en la manufactura, transferencias de producto, filtración de la solución, llenado de envases, jeringas, tubos, frascos goteros, transporte de los viales semitaponados hacia el liofilizador, proceso de liofilización y las etapas de tapado y colocación de agrafes, entre otros.

Se recomienda hacer vídeo del proceso de llenado simulado y numerar los contenedores individuales o separarlos en bandejas en orden cronológico, durante la incubación, para ayudar a encontrar la posible causa de una contaminación si la hubiera.

1.2.13 Condiciones de incubación.

La incubación se realiza durante 14 días consecutivos a dos temperaturas:

- A 20-25°C durante un mínimo de 7 (siete) días, se hace la lectura y,

- A 30-35°C durante otros 7 (siete) días y se hace la lectura para tener así un total de 14 días.
- Antes de la incubación, los recipientes con el medio de crecimiento microbiológico deben invertirse o manipularse de otro modo para garantizar que todas las superficies, incluida la superficie interna del cierre queden en contacto con el medio. Se colocan en posición vertical durante la primera etapa de incubación y se invierte la posición para la segunda etapa, así el tapón está en contacto con el medio.
- Los microorganismos presentes en los recipientes del ensayo de simulación deben investigarse, identificarse según el género, hasta la especie, para ayudar a determinar las posibles fuentes de contaminación.
- Cualquier tipo de contaminación genera una investigación para encontrar la causa raíz y determinar las acciones correctivas a que haya lugar y proceder a la revalidación si es pertinente.

1.2.14 Inspección y lectura del ensayo

El proceso normal de inspección de productos está calificado para la eliminación de envases no íntegros (es decir, cierres faltantes o desalineados, grietas en el vidrio, etc.) debido a la posible ruptura de la esterilidad del producto. Este proceso de inspección debe mantenerse para las unidades llenas de simulación de proceso; las unidades de simulación de procesos no íntegras deben retirarse durante una inspección previa a la incubación. La eliminación de tales unidades (no íntegras) es apropiada ya que esto puede dar lugar a falsos positivos que pueden representar falsamente el control de esterilidad de las operaciones normales. Cualquier unidad no íntegra extraída durante la inspección previa a la incubación se considera rechazada y debe desecharse.

Por el contrario, la inspección normal del producto y el rechazo de las unidades por defectos estéticos y de partículas no deben utilizarse para las unidades de simulación de procesos, ya que tales defectos no comprometen la esterilidad del producto. Los defectos cosméticos deben ignorarse y dichas unidades deben incubarse e incluirse en la tasa de contaminación de la simulación del proceso. Se deben documentar todas las unidades comprometidas en el contenedor que se retiraron como parte de la inspección previa a la incubación.

Al final del período de incubación de 14 días, se realiza una inspección visual de crecimiento de todas las unidades para determinar los resultados finales de la simulación del proceso aséptico.

El proceso de inspección debe ser realizado por inspectores capacitados, que hayan demostrado la capacidad de detectar patrones de crecimiento microbiano de bajo y alto nivel. Las empresas pueden optar por inspeccionar las unidades a mitad del período de incubación.

1.2.15 Frecuencia de ensayo

El ensayo de llenado simulado debe ser ejecutado cuando:

Debe distinguirse entre ensayos de simulación de "arranque" y "de rutina".

Una **prueba de simulación de "arranque"** consta de tres pruebas consecutivas satisfactorias pruebas de simulación por turno y debe llevarse a cabo antes de la fabricación de los productos.

Se realizan pruebas de simulación de “arranque” por ejemplo para nuevos procesos, equipos nuevos o después de cambios críticos de procesos, equipos o entorno como por ejemplo, cambios significativos de personal (un nuevo turno), modificaciones en equipos directamente en contacto con el producto o modificaciones en el sistema HVAC.

Una **prueba de simulación "de rutina"** consiste en una prueba de simulación satisfactoria por turno y se realiza principalmente para el control periódico de las condiciones asépticas durante la fabricación rutinaria al menos cada seis meses, pero también, por ejemplo, después de cambios menos críticos de procesos, equipos o medio ambiente o si las líneas de procesamiento están inactivas por más de 6 meses.

Las pruebas de simulación "en curso" deben realizarse con cada turno de cada línea de proceso al menos dos veces al año con la condición de que no haya cambios en los procedimientos normales de producción y no se establecieron límites de acción excedido.

Superar un nivel de acción o de especificación exige una revalidación. Dependiendo del resultado de la investigación de seguimiento, esta revalidación puede requerir la inclusión de una a tres pruebas satisfactorias de simulación de procesos.

1.2.16 Interpretación de los datos

El número de contenedores utilizados para el llenado de medios debe ser suficiente para permitir una evaluación válida.

El objetivo es cero crecimiento y se aplica lo siguiente:

- Al llenar menos de 5000 unidades, no debe detectarse ninguna unidad contaminada.
- Al llenar 5000 a 10000 unidades:
 - a) Una (1) unidad contaminada genera una investigación, incluyendo la consideración de un llenado de medios repetido;
 - b) Dos (2) unidades contaminadas se consideran causa de revalidación, después de la investigación.
- Al llenar más de 10000 unidades:
 - a) Una (1) unidad contaminada debe resultar en una investigación;
 - b) Dos (2) unidades contaminadas se consideran causa de revalidación, después de la investigación.

El registro de cualquier desviación durante la prueba de simulación es importante para rastrear la causa de la desviación y evaluar las consecuencias. Durante la investigación se debe identificar los lotes que podrían verse afectados en el período de tiempo y debe volver a evaluarse la disposición de los lotes afectados.

Es necesario hacer la conciliación de las unidades llenadas vs las revisadas. En caso de discrepancia, debe realizarse una investigación para determinar la fuente de la varianza y el impacto potencial en la validez del estudio del llenado simulado.

1.2.17 Seguimiento del personal y del medio ambiente.

- Debe registrarse el monitoreo de partículas viables (microorganismos) y no viables del ambiente. Es importante asegurar que la actividad de monitoreo en sí no debe comprometer la calidad del producto.
- Hacer el monitoreo de las áreas en lugares donde hay más actividad del operador. En el caso del entorno de llenado, los recuentos deben realizarse junto a la zona de llenado y cuando los componentes durante la fabricación estén expuestos, de tal forma que se detecte la actividad del operador en estas zonas.

1.2.18 Factores importantes en la validación de la fabricación aséptica

La validación de la fabricación aséptica incluye factores importantes que es necesario tener en cuenta como, por ejemplo:

- El ensayo de integridad de los contenedores/cierres.
- La validación del sistema de cierre.
- El contenedor y los tapones debe estar esterilizados y este proceso debe estar validado.
- La limpieza y esterilización de equipos, debe hacerse bajo un procedimiento validado.

1.2.19 Mantenimiento y pruebas de equipos

Se debe verificar el mantenimiento de cada uno de los equipos que interviene en el proceso. Los recipientes asépticos de almacenamiento y llenado deben tener un mantenimiento preventivo planificado de rutina.

1.3 Registro de las pruebas y otras actividades

Los registros que se generan durante el proceso de validación se incluyen en el informe final como datos primarios, además los que proceden de verificaciones preliminares al inicio de la prueba.

1.4 Registro de las pruebas y otras actividades

Los anexos siguientes permiten realizar los registros que se generan durante el proceso de validación, incluyendo además los que proceden de verificaciones preliminares al inicio de la prueba.

Anexo 1. Formato Registro para observaciones de la prueba según procedimiento de llenado simulado.

Este formato se presenta a manera de ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

AREA	SECCIÓN	LÍNEA DE LLENADO	DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA	PRUEBA NUMERO Y FECHA
Operador (es) de llenado estéril (nombres)				
Persona interna de soporte estéril (auxiliar)				
Tamaño del envase				
Volumen nominal del estudio				
Velocidad de llenado				
HORA	EVENTO (escribir todos y cada uno de los eventos que ocurran durante la prueba de llenado simulado) por ejemplo		OBSERVACIÓN	
9:00	Ampolla que se cayó en la mesa rotatoria		Retirada por el personal con un cepillo manual	
11:15	Desajuste en la máquina taponadora y se detuvo el proceso de llenado durante 5 minutos		Ingresó el mecánico. Cumplió los requisitos de ingreso al área.	
13:15	Ingresó una nueva persona al área, relevó a la que estaba envasando		La persona siguió todos los protocolos de vestuario y comportamiento	
14:00	Se reabasteció la máquina de envases primarios		Se hizo con el mismo personal que estaba en el área.	

Anexo 2. Formato Registro para Inspección visual de las unidades de incubación

Este formato se presenta a manera de ejemplo, los contenidos los adecua cada empresa a su realidad.

Incubación de:	viales	Ampollas	Frascos goteros	Jeringas prellenas	Otras formas farmacéuticas	
Incubadora						
Temperatura usada						
Fecha y hora de inicio de incubación						
Fecha y hora final de la incubación						
Fecha de inspección final						
Llenado Simulado Fecha de ejecución:	Lote:		Presentación:			
Área:	Sección:		Línea de llenado:			
Descripción de la prueba de llenado simulado (hacer resumen corto):						
Prueba No.		Fecha:				
No. Unidad	Fecha de inspección	Total de llenados	Número de No contaminados	Producto turbio	Producto defectuoso	Bandeja#
		Ampollas <input type="checkbox"/> Viales <input type="checkbox"/>	Ampollas <input type="checkbox"/> Viales <input type="checkbox"/>			
		Frascos goteros <input type="checkbox"/> Jeringas prellenas <input type="checkbox"/>	Frascos goteros <input type="checkbox"/> Jeringas prellenas <input type="checkbox"/>			
		Tubos colapsibles <input type="checkbox"/>	Tubos colapsibles <input type="checkbox"/>			
1						
2						



GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO

Código: ASS-AYC-GU25

Versión: 01

Fecha de Emisión: 2023-08-31

Página 37 de 42

3						
4						
5						

OBSERVACIONES:

REPORTE FINAL:

Fecha	Hora	Total unidades llenadas	% unidades
contaminadas			
Límites		Revisado por:	Verificado por
Decisión:			

Anexo 3. Modelo de informe o reporte de llenado simulado (Resumen)

Al tratarse de un resumen, el contenido incluye, pero no se limita a lo expuesto en este ejemplo.

Actividad	Documento	Verificación *	Resultado
Verificar la validación del sistema HVAC	Registro e informe de validación	Se verificó el DQ, IQ, OQ y PQ y la vigencia de la calificación.	Se describen los códigos de la calificación. CUMPLE
Sistema de aire comprimido	Registro e informe de validación	El resultado garantiza Aire comprimido libre de aceite, agua, partículas	CUMPLE
Agua para inyección:	Registro e informes de validación	Validado el sistema en fase 2 y la fase 3 está en proceso	CUMPLE
Instrumentos de medición calibrados.	Se verificó en el plan de gestión metrológica	Los equipos de medición utilizados en el proceso tienen calibración vigente.	CUMPLE
Ambientes controlados	Se revisa la clasificación y estado de las áreas de fabricación, filtración, llenado, entre otras	Área de preparación Grado C. o Clase ISO 7 Área de filtración Grado B. o Clase ISO 6 Área de llenado, entorno de la envasadora Grado B. o Clase ISO 6 Área de llenado Grado A. o Clase ISO 5 Área de tapado Grado A. o Clase ISO 5	CUMPLE Los registros evidencian las pruebas y calificación de las áreas.
Equipos y proceso de esterilización por calor (autoclave) calificados	Los equipos involucrados deben estar estériles y calificados, por ejemplo, la autoclave.	Se verificó los registros de calificación y validación de equipos utilizados	CUMPLE
Otros implementos que deben estar estériles	Vestuario: uniformes, guantes, cofia, polainas, etc. Registro de esterilización	Se verificó los registros de calificación y validación del proceso de esterilización.	CUMPLE
Filtros	Revisar y verificar los	Debe pasar la prueba	CUMPLE

Actividad	Documento	Verificación *	Resultado
esterilizantes	documentos entregados por el proveedor: Certificados de pruebas entregados: <ul style="list-style-type: none"> • Prueba de integridad. • Estas pruebas se verifican en el proceso de filtración esterilizante 	USP. Se revisaron y verificaron los documentos entregados por el proveedor.	
Prueba de integridad del filtro y Prueba de mantenimiento de la presión.	Se verifica el registro de integridad, no todas se hacen por punto de burbuja Se revisa el registro de la presión durante la prueba	Los resultados con diferencial de presión cumplen con la especificación. El diferencial de presión se mantiene dentro de los límites durante la prueba	CUMPLE
Prueba de esterilidad de los envases	Se revisa los resultados de la prueba de esterilidad de los envases	Se verifica los resultados dentro de especificaciones	CUMPLE
Controles durante el proceso	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo microbiológico de áreas (recuento de partículas viables en el ambiente). • Recuento de partículas no viables • Muestreo de guantes y uniformes al personal. • (Debe ser estéril) • Control de los flujos laminares (Generalmente son módulos, no cabinas) • Monitoreo y control de los diferenciales de presión. • Control del peso de llenado de acuerdo con la frecuencia establecida. • Monitoreo de temperatura y humedad relativa de las áreas. 	<p>El resultado del control microbiológico de guantes, y uniformes, al igual que los resultados del control microbiológico del área, están dentro de especificaciones definidas.</p> <p>El material de envase debe ser estéril. El nivel de partículas no viables determinado no debe sobrepasar los límites establecidos para áreas: Grado A (Clase 100) y Grado C (Clase 10.000).</p> <p>El peso de llenado debe estar dentro del rango establecido por el límite superior y el valor teórico o límite inferior de los gráficos para el control de llenado.</p> <p>Los diferenciales de presión deben estar dentro de</p>	CUMPLE

Actividad	Documento	Verificación *	Resultado
		especificaciones. La temperatura y la humedad relativa de las áreas no deben sobrepasar los límites para esta sección.	
<p>Documentación: El listado que se presenta no es exhaustivo es sólo un modelo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PMV. • Protocolo de Validación. • Especificaciones. • Resultados de la evaluación del riesgo. • Registros de formación del personal. • Procedimiento Operativo estandarizado POEs: • Comportamiento del personal en operación aséptica. • Evaluación del vapor después de la esterilización en autoclave. • POE de llenado simulado. • Formatos para registrar el proceso de llenado simulado (Vera anexos 1 a 8) 	Verificación de los documentos.	CUMPLE
Preparación	Paquetes técnicos	Los paquetes técnicos con todos sus anexos	CUMPLE
Incubación	Registros de monitoreo continuo de temperatura durante los 14 días de incubación a 22.5°C ± 2.5°C y a 32.5°C ± 2.5°C	Registros de temperatura durante los 14 días dentro de las especificaciones definidas	CUMPLE
El límite de contaminación	El límite de contaminación permitido se establece de acuerdo con el número de unidades que se llenaron	<p>N° unidades llenadas</p> <p>< 5.000</p>	<p>N° unidades positivas permitidas</p> <p>0</p> <p>CUMPLE</p>

Actividad	Documento	Verificación *		Resultado
	según la siguiente tabla, la cual está basada en un nivel de confianza del 95,0 %.	>5.000< 10.000	Con 1 unidad positiva, se acepta: con investigación	
		>10.000	Con 1 unidad positiva se acepta: con investigación. Con 2 unidad positiva: nueva validación	
Reporte de los resultados:	Cada lote de validación del proceso de llenado simulado debe ser reportada en sus correspondientes formatos y los resultados deben ser entregados a Aseguramiento de la Calidad y a las personas que determine la organización	<p>Anexo 1. Formato Registro para observaciones de la prueba según procedimiento de llenado simulado.</p> <p>Anexo 2. Formato Registro para Inspección visual de productos estériles después del llenado.</p>		Disponen de todos los registros firmados y fechados
Mantenimiento de la validación	<ul style="list-style-type: none"> Frecuencia de pruebas de llenado aséptico 	Esta prueba de llenado simulado se realiza cada 6 meses o cuando se presente un cambio significativo		Esta frecuencia está definida en el procedimiento.

Conclusión: La evaluación de la documentación del proceso, el seguimiento a las operaciones realizadas y los resultados obtenidos indican que el proceso de llenado simulado cumplió con todos los requisitos especificados, no presentó ninguna desviación, por tanto, se declara validado.

*Relacionar los documentos con sus respectivos códigos.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	AUDITORÍAS Y CERTIFICACIONES		
	GUÍA TÉCNICA DE VALIDACIÓN DE LLENADO ASÉPTICO			
	Código: ASS-AYC-GU25	Versión: 01	Fecha de Emisión: 2023-08-31	Página 42 de 42

Bibliografía

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1160 de 2016 [Internet]. Colombia: MINSALUD; 2016 p. 128. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución 1160 de 2016.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución_1160_de_2016.pdf)
2. WHO. Annex 4. Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles. TRS 908. En: TRS 908 - 37th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2003 [citado 6 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO_TRS_908
3. WHO. Annex 6. WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. En: Forty-fifth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations WHO TRS N° 961 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [citado 24 de octubre de 2022]. p. 261-84. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241209618>
4. WHO. Annex 2. WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. En: TRS 1044 - 56th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [citado 5 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063822>
5. PIC/S. Validation of aseptic processes. PI 007 -6 [Internet]. Secretariat P, editor. PIC/S. PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION. PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME; 2011 [citado 5 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/PI_007-6 Recommendation on Aseptic Processes.pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/PI_007-6_Recommendation_on_Aseptic_Processes.pdf)
6. PDA. Process Simulation for Aseptically Filled Products. Technical Report No. 22. (Revised 2011). 2011.
7. ICH. Quality Risk Management Q9. En: Harmonised Tripartite Guideline: [Internet]. Geneva; 2005. p. 23. Disponible en: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q9 Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf)
8. Ministerio de Salud. Decreto 677 [Internet]. Colombia; 1955. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=9751>
9. USP-NF. Farmacopea de los Estados Unidos–Formulario Nacional (USP–NF) [Internet]. USP-NF. 2023 [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.uspnf.com/es>
10. WHO. 47th report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - TRS, No. 981. World Health Organization Technical Report Series N° 981. Geneva: World Health Organization; 2013. 202 p.
11. Chai RY, Barber DJW. Validation of Aseptic Processes Using Media Fill [Internet]. ISPE. Pharmaceutical Engineering. 2022. Disponible en: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/march-april-2022/validation-aseptic-processes-using-media-fill#>
12. Joseph L, George M, Kumar Jain S. Validation of aseptic processes for pharmaceuticals. Adv Tradit Med [Internet]. 2010 [citado 14 de mayo de 2023];10(4):231-8. Disponible en: www.opem.org