Sistemas de Transferência Asséptica e Tecnologias Single-Use: otimizando a segurança da esterilidade em processos assépticos

Autor: Mathieu Labedan - Sartorius Stedim FMT SAS
Palestrante: Lariane Grossi – Sartorius do Brasil

Agenda

Cortesia da Bosch Packaging

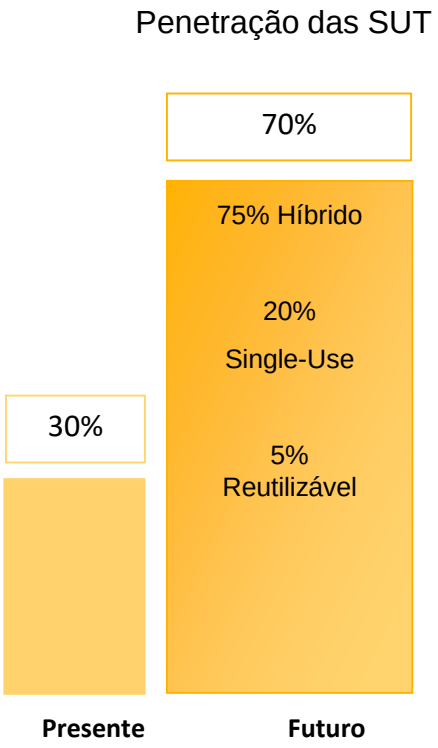
1 – Dinâmica do mercado Single-Use

2 – Processamento asséptico tradicional

3 – Transferência asséptica e processamento final Single-Use

Adoção de Tecnologias Single-Use (SUT) a custos atrativos

- Maior rapidez start up (12 Vs 24 Meses)
- Rápido tempo de resposta, maior utilização
- Flexibilidade, modularidade, redução de espaço de 20%
- Redução de CAPEX 25 – 40%
- Menos emissões de CO_2 (-50%)
- Redução da Contaminação Cruzada



Redução nos custos de produção de 15 % a 40 %

Mercado Single-Use cresce a >20% (Taxa composta de crescimento anual, CAGR)

Novos desafios e necessidades em Single-Use - Mudando o foco de custos para questões na implementação

Novos desafios:

- **Garantia da qualidade**: danos nas bolsas, perda de produto
- **Garantia em fornecimento** & **Controle de mudanças**
- **Extraíveis**
- **Teste de integridade:** no fornecedor & no ponto de uso

Necessidades chave:

- Performance superior do produto, robustez & facilidade de uso
- Documentação, validação, suporte e treinamentos
- Padronização: conectores, materiais & configurações

Agenda

Cortesia da Bosch Packaging

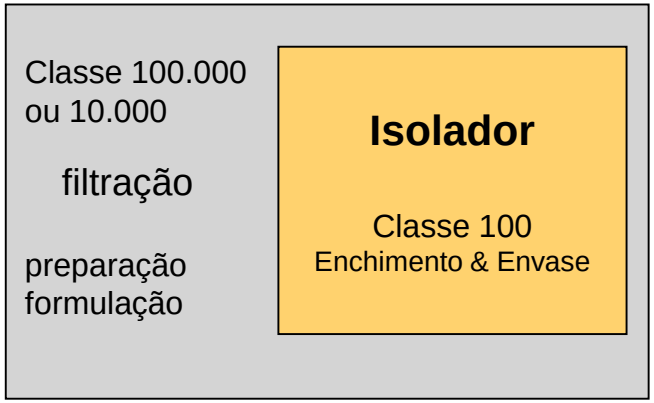
1 – Dinâmica do mercado Single-Use

2 – Processamento asséptico tradicional

3 – Transferência asséptica e processamento final Single-Use

2 - Processamento asséptico tradicional

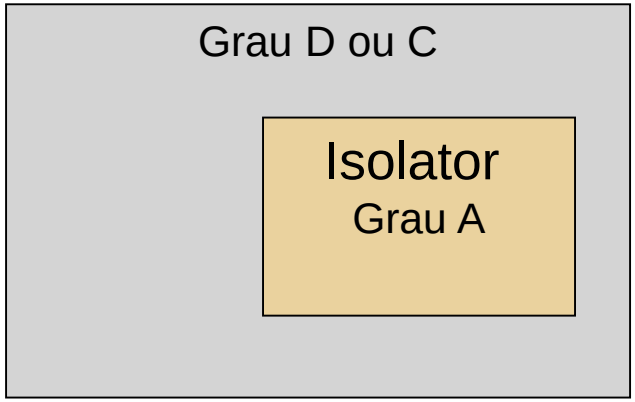
Guia FDA para a indústria de produção de drogas estéreis por processos assépticos



Um isolador aparenta oferecer uma vantagem sobre processamento asséptico clássico, incluindo menor risco de contaminação microbiana ...

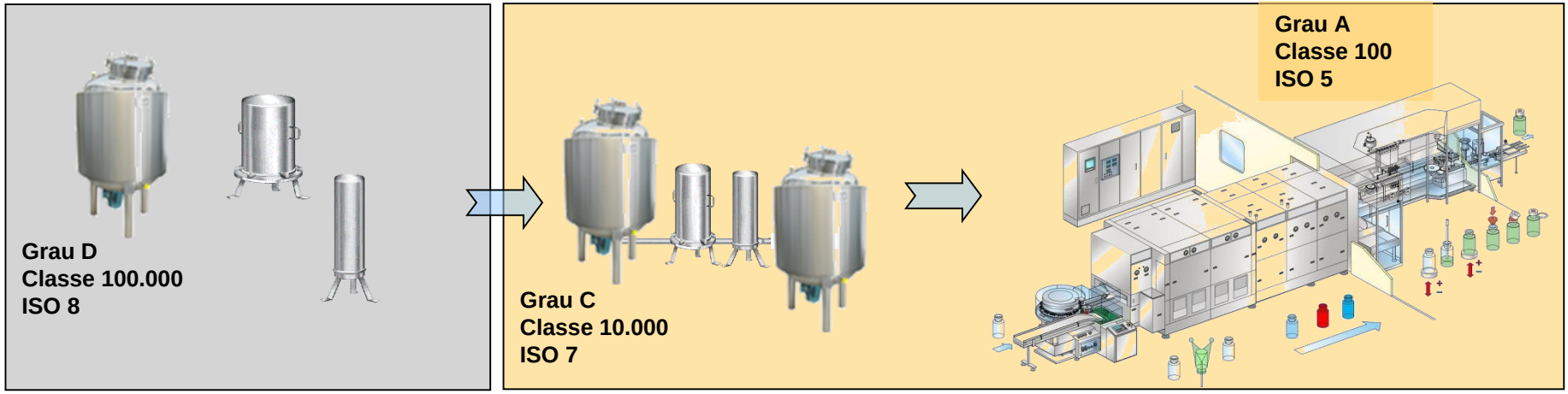
Um ambiente Classe 10,000 ou Classe 100,000 é necessário dependendo do desenho do isolador e situações de produção.

Diretrizes GMP Européia, 1997 Anexo 1 – Manufatura de produtos medicinais estéreis



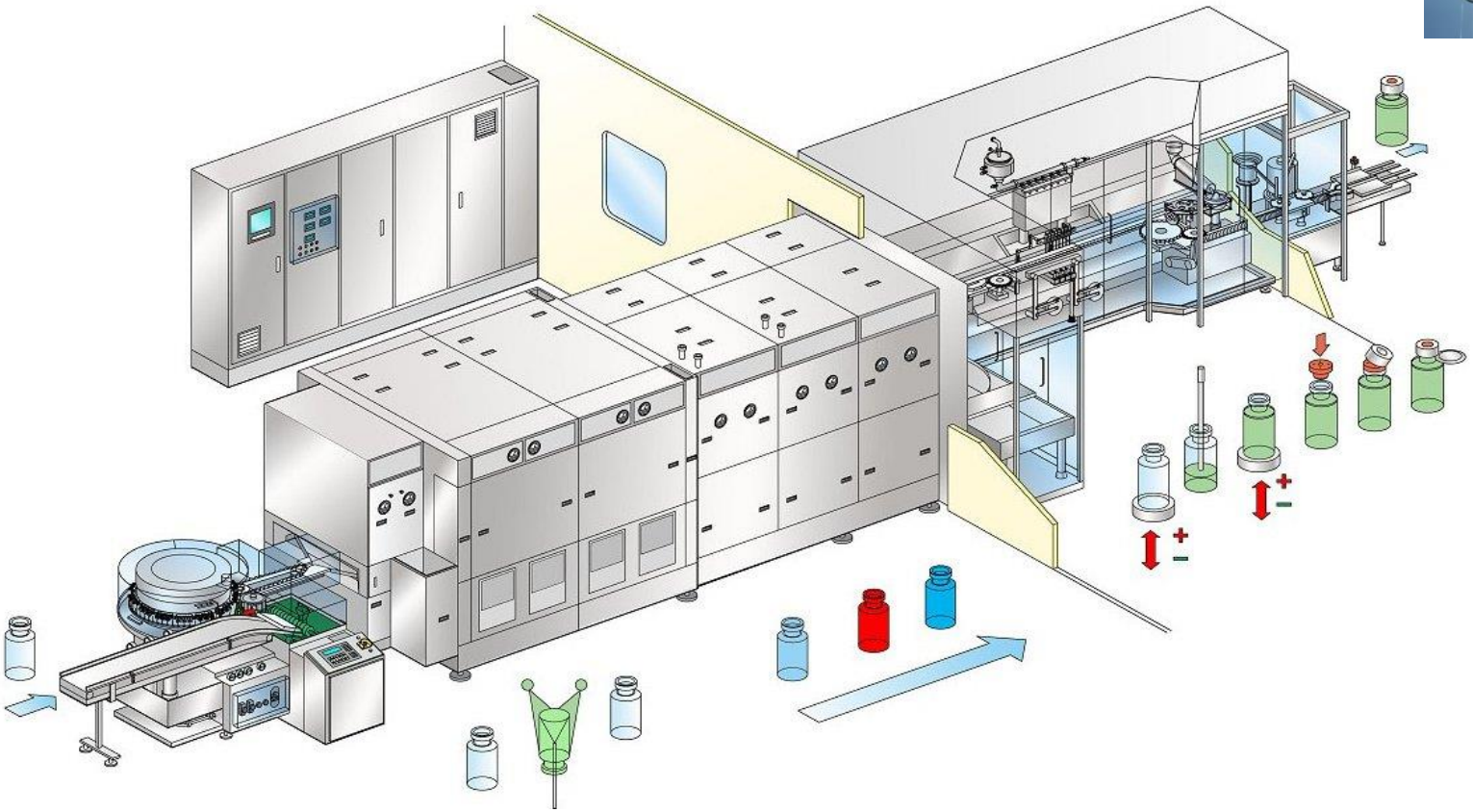
A utilização de tecnologia de isolamento para minimizar a intervenção humana em áreas de processamento pode resultar numa diminuição significativa do risco de contaminação microbiológica ...

2 - Processamento asséptico tradicional



- Componentes em salas limpas ISO 8
  - Filtros
  - Tanques de mistura e transferência
  - Componentes de máquinas de enchimento
- Componentes de montagem em ISO 7
- SIP & Auto-clave em ISO 7
- Formulação / Filtração em ISO 7
- Conexões assépticas e enchimento final em área ISO 5
- Limpeza
- Desmontagem
- Manutenção em equipamentos

Linha de enchimento de frascos



Requerimentos para enchimento em processos assépticos

- Faixa de volume: 0,1 ml até 500 ml
- Precisão: aprox. ±3% do volume a ser preenchido (range 6-sigma) ou menor
- Menor tempo de enchimento
- Diferentes recipientes (tubos, garrafas, seringas, ampolas e cartuchos)
- Diferentes propriedades do produto resultam em diferentes princípios de enchimento:
  - Produtos cristalizados
  - Produtos sensíveis (proteínas)
  - Produtos resfriados ou aquecidos
  - Produtos altamente viscosos
  - Produtos tóxicos

Sistemas e equipamentos de enchimento

Cortesia da Bosch Packaging

- **Diferentes sistemas de enchimento disponíveis:**
  - Enchimento volumétrico (Bombas de pistão, bombas de diafragma)
  - Medida tempo/vazão (TPF, time pressure filling)
  - Medida de vazão mássica (MFM, Mass Flow Metering)
  - Bomba peristáltica
  - Dosagem gravimétrica

- **Opções importantes:**
  - CIP/SIP
  - IPC (estátistico ou 100%)
  - Injeção de gás (pré-injeção, enchimento ou pós-injeção)

Equipamentos e máquinas em uso para enchimento

Partes em contato com o produto TPF

Cortesia da Bosch Packaging

Bomba de cerâmica

- **Materais usados na produção de partes em contato com o produto (sistemas de enchimento, tubulações) :**

  - aço inox(316L)

  - plásticos (silicone, PTFE, EPDM, ...)

  - cerâmica (Óxido de alumínio..)

- **Limpeza de partes em contato com o produto:**

  - manual (autoclave)

  - CIP/SIP

Agenda

Cortesia da Bosch Packaging

1 – Dinâmica do mercado Single-Use

2 – Processamento asséptico tradicional

3 – Transferência asséptica e processamento final Single-Use

3 – Transferência asséptica e tecnologias de processamento final *Single-Use*

Teste de Integridade

Conexões/ desconectores mecânicos estéreis

Conexão/ desconexão térmica estéril

Congelamento e descongelamento

Formulação

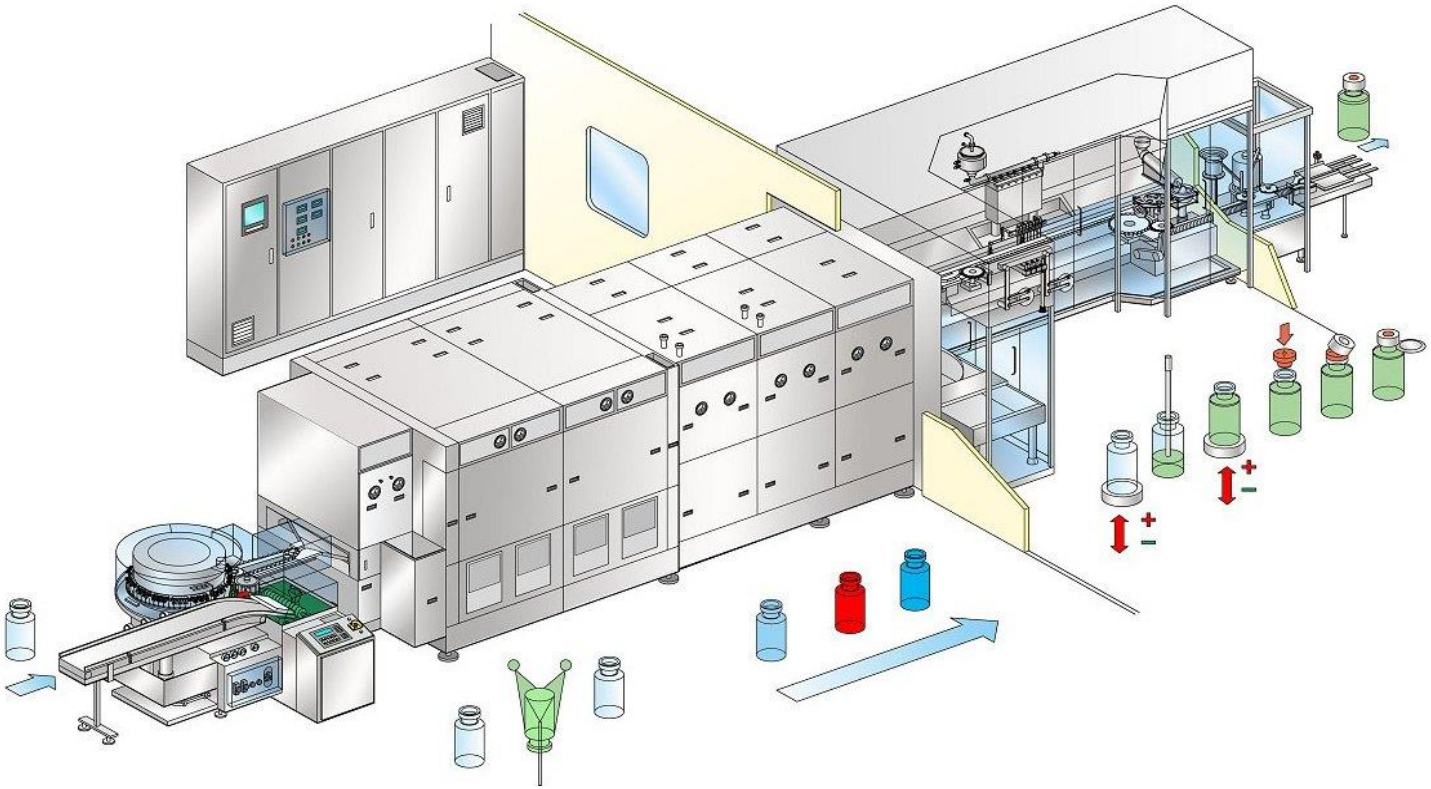
Filtração e armazenagem

Filtração e enchimento

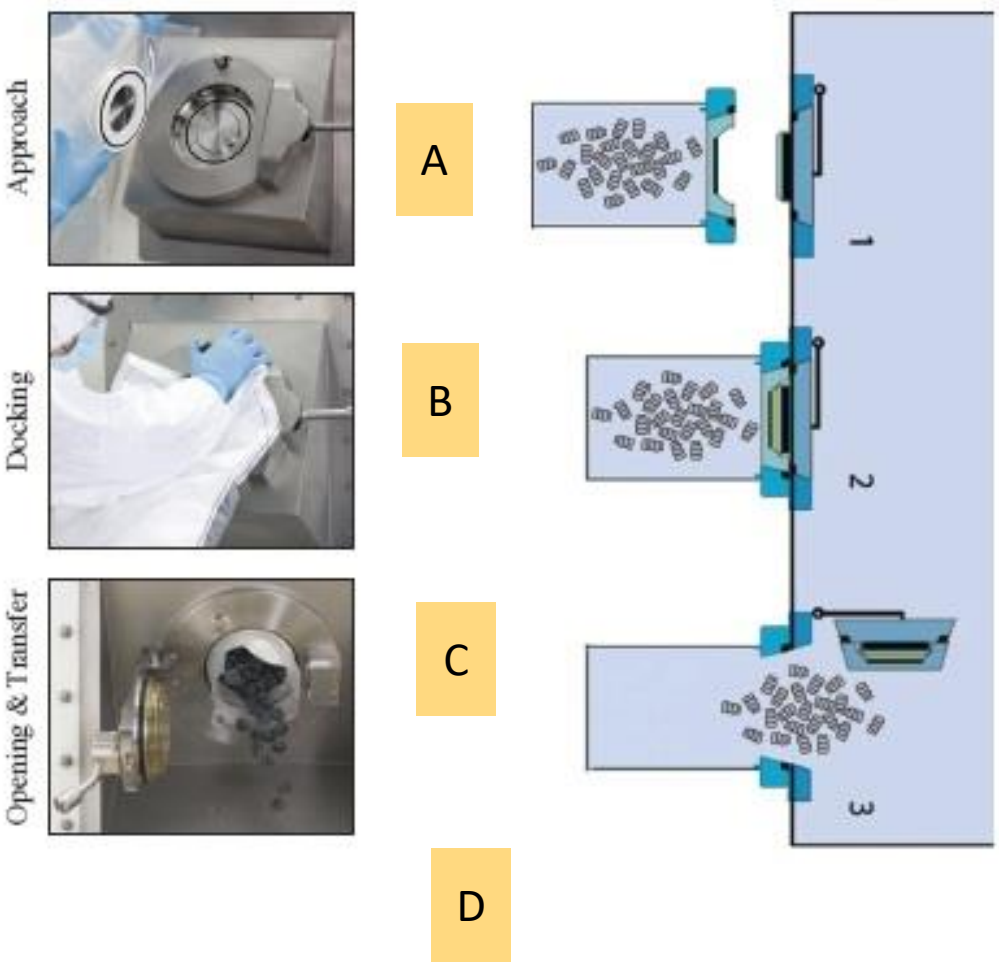
Transferência asséptica

Sistemas comuns de enchimento

Linha de enchimento de frascos



Sistemas de transferência asséptica



Preparação

Abra a embalagem do pacote RTP e retire a bolsa de proteção

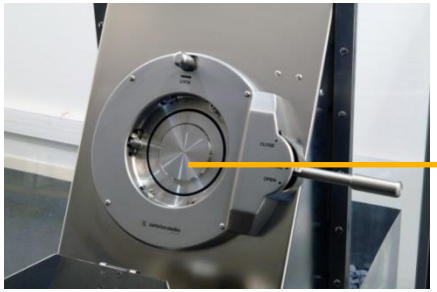
Encaixe

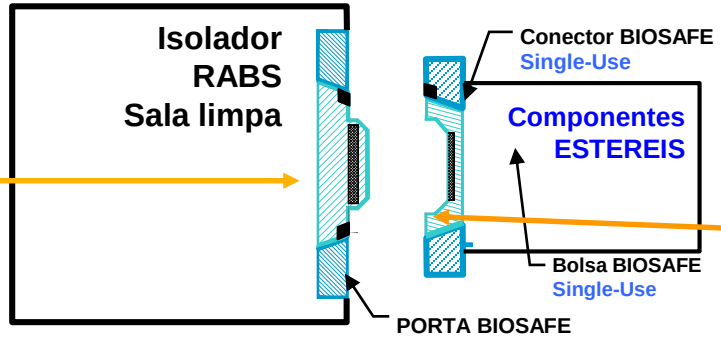
- Acople a bolsa RTP na porta RTP

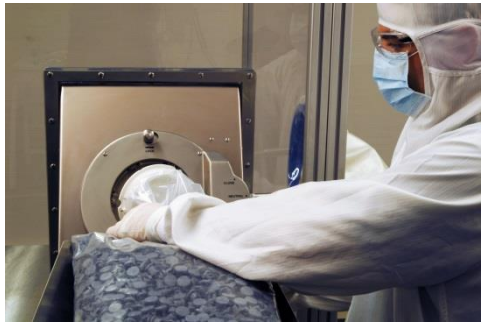
Abertura e transferência

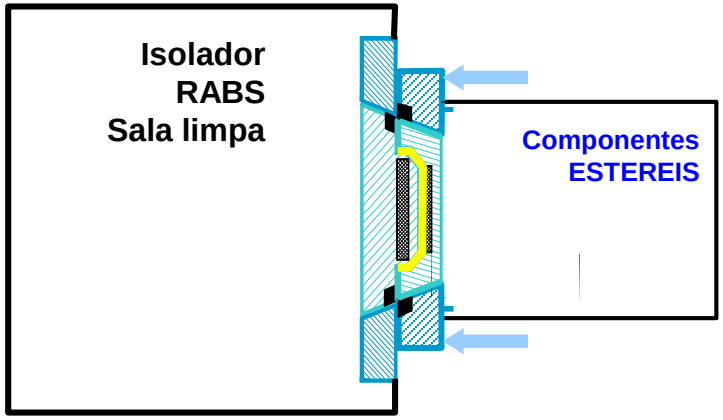
- Abra a porta dupla de dentro ou fora da área crítica.
- Transferência asséptica de compostos, líquidos ou pós

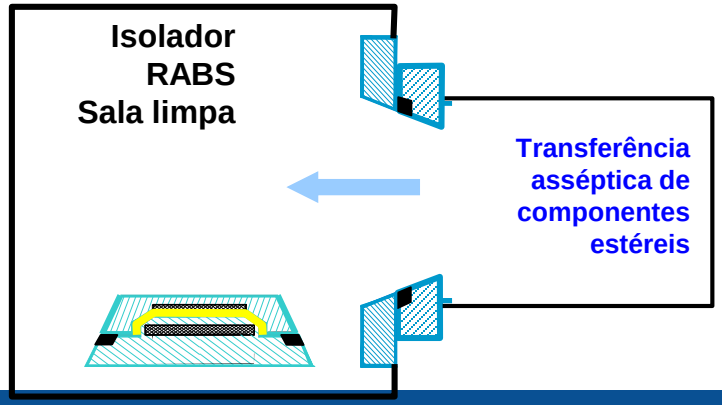
3 – Transferência asséptica e tecnologias de processamento final *Single-Use - Sistemas de transferência asséptica: Princípio*







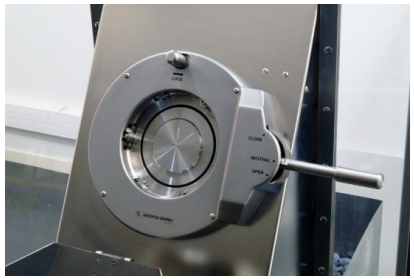




Controle de qualidade para porta RTP

Validação de produtos

Testes para aprovação de Fábrica realizados após montagem: "F.A.T."



- Validação da integridade em cada configuração (aberta/ fechada/ neutra)
- Teste de vazamento de NH3 a 120Pa
- Validação de funcionalidade com bolsas RTP
- Validação de funcionalidade com conector Dummy (para isolador de ciclo VHP)
- Validação de travamento

Testes de aprovação no Site realizados quando a Porta é liberada: "S.A.T."

- A porta é montada no equipamento do cliente
- Validação de integridade e funcionalidade realizada no site do cliente

Controle de qualidade de bolsas RTP

Controle de entrada → **Controle durante processo** → **Controle de produto finalizado**

C.Q

Documentação
Controle de amostras:

- dimensão;
- integridade;
- funcionalidade
- testes mecânicos

C.Q e` produção

100% de inspeção visual durante o processo :

- Limpeza (inclusões, partículas)
- Aparência dos selos
- Dimensões das bolsas

Teste de integridade em 100% do conector montado

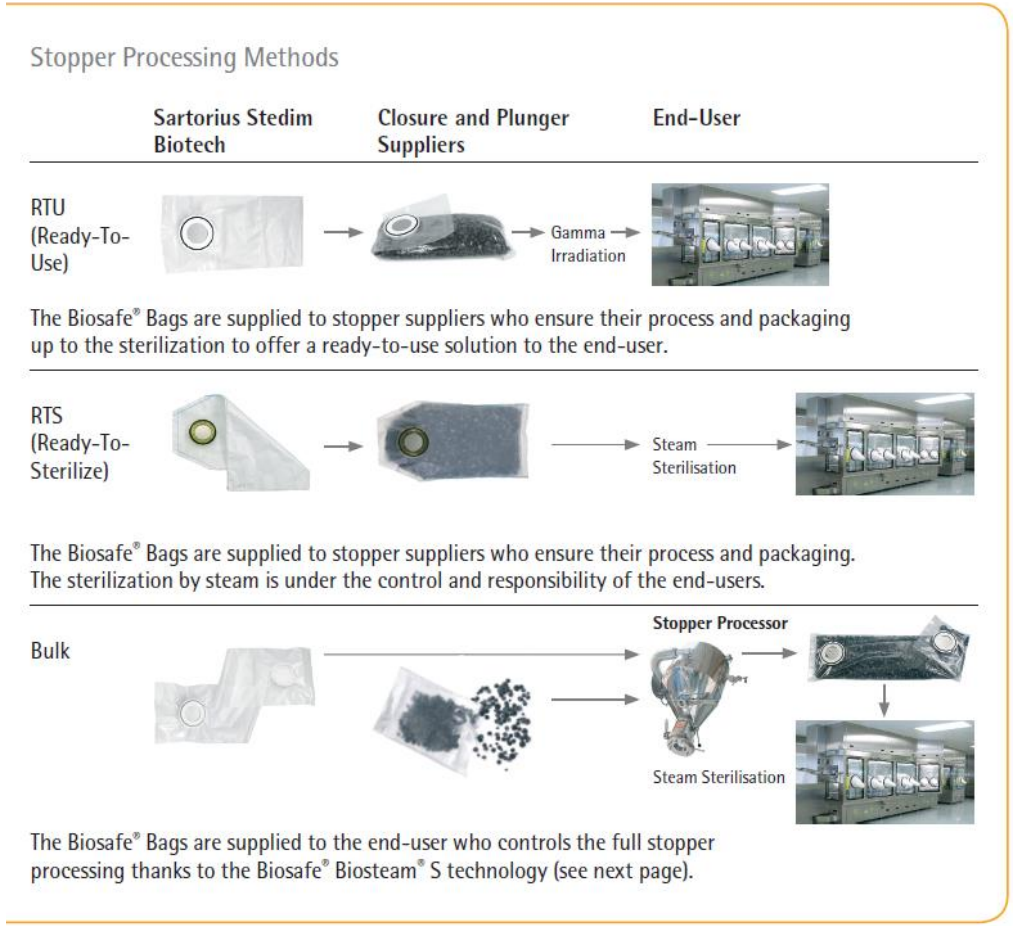
- Monitoramento contínuo do ambiente de produção

C.Q

Especificações para liberação de lote

- Funcionalidade;
- Integridade (produtos & embalagem);
- Dureza entre conector e filme;
- Resistência dos selos;
- Dimensões;
- Rastreabilidade dos componentes;

Solução Single-Use para transferências de massa e componentes RTS (pronto para esterilização) e RTU (pronto para uso)



Sistema Single-Use PreVAS

Cortesia da Bosch Packaging

PreVAS é um sistema de enchimento

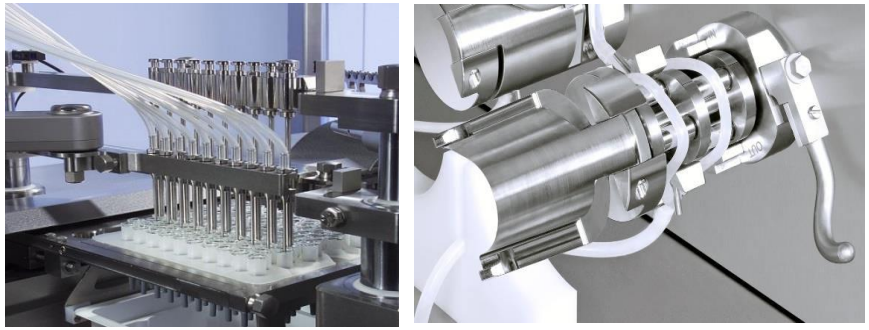
- ✓ **PreValidated (Validado)**
- ✓ **PreAssembled (Montado)**
- ✓ **PreSterilized (Esterilizado)**

- Sistema pode ser projetado para fora de uma matriz definida (64 tipos diferentes)
- Fora da presente um elevado número de volumes de enchimento e cenários de sistema pode ser coberto (~90.000 possibilidades)
- Objetivo do sistema de enchimento SU é simular a configuração de um sistema de enchimento de aço inoxidável

Componentes de enchimento Single-Use PreVAS

Bolsas& acessórios

- **Bolsa PE 2D com**
  - Conectores assépticos
  - Filtros (estéreis, venting, gaseificação)
  - tubos



Tubos

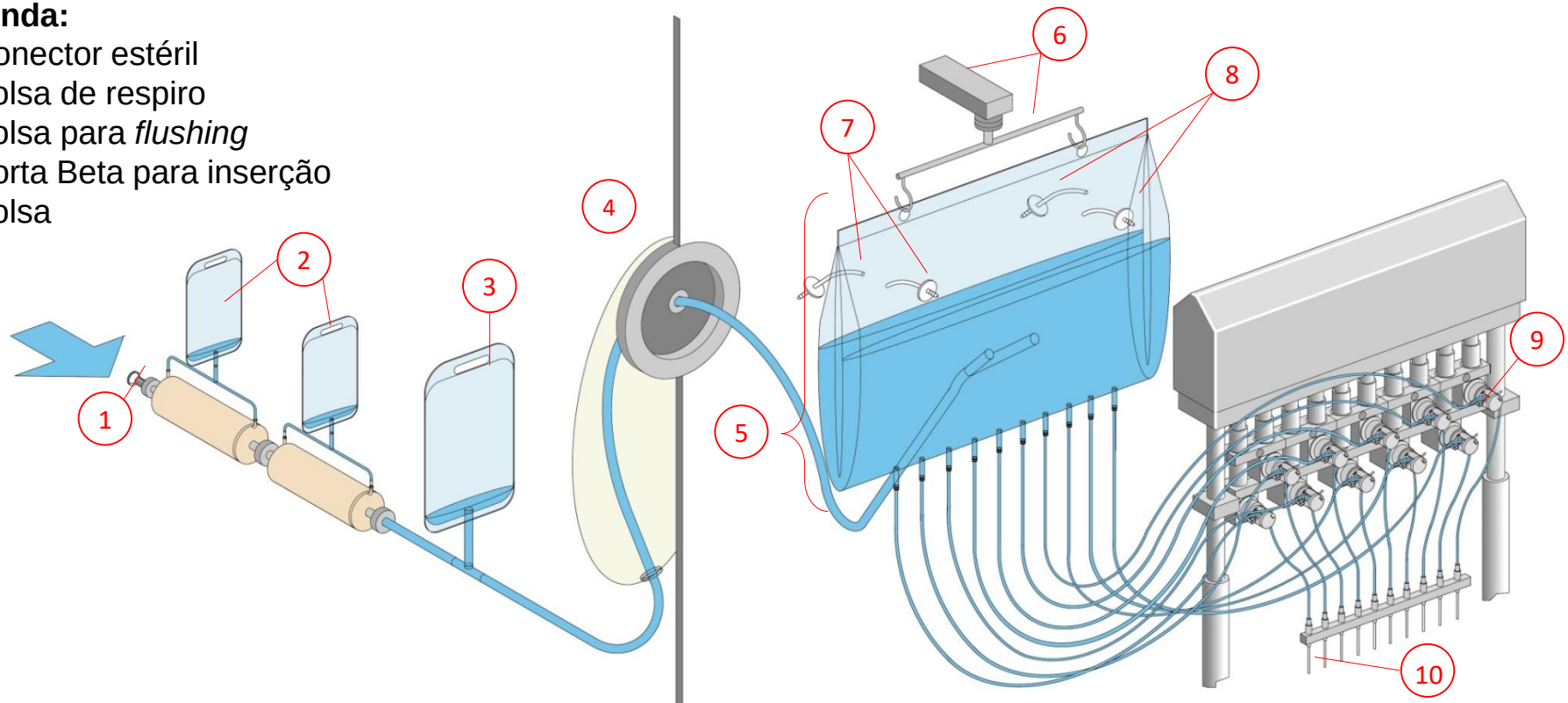
- **Tubos**
  - Tubos de silicone curados à Platina
  - Elastomêros termoplásticos

Agulhas de enchimento

- **Agulhas de enchimento (Single-Use)**
  - Base: policarbonato
  - Tubos: aço inoxidável (316L)

Exemplo de aplicação para montagem do sistema em isolador

Legenda:
1 : Conector estéril
2 : Bolsa de respiro
3 : Bolsa para *flushing*
4 : Porta Beta para inserção
5 : Bolsa



6 : Holder com célula de pesagem
7 : Gaseificação
8 : Filtros de respiro
9 : Bombas peristálticas
10 : Agulhas de enchimento descartáveis

Transferência para isolador, RABS ou Sala Limpa

Cortesia da Bosch Packaging

Bolsa dupla ou tripla

- Bolsa externa deve ser sanitizada manualmente com alcóol
- Em isoladores a bolsa externa pode ser descotaminada com H_2O_2

Porta de transferência asséptica

Ideal para isoladores

- Sem necessidade de VHP
- Também pode ser usada para remoção de rejeitos
- Segura mesmo operando produtos tóxicos

Instalação em sala limpa e RABS

Remova a 1ª embalagem de classe C

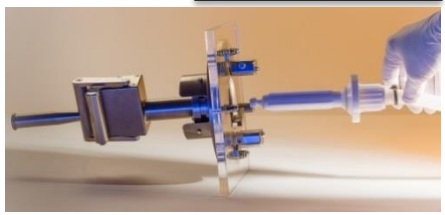
Pulverize a 2ª embalagem em um compartilhamento confinado

Envio do 2º pacote para classe B

Abertura do segundo pacote sob LAF e inserção na RABS

Abra a última embalagem com luvas na RABS

Instale o sistema



Plano de validação para processamento asséptico

Processamento asséptico tradicional	Processo asséptico Single-Use
Limpeza, enxague, CIP	**NA**
Esterilização por vapor	**Esterilização por radiação Gamma**
Validação do filtro de retenção	Validação de retenção de filtro
Extraíveis do filtro	**Lixiviáveis de sistemas Single Use**
Compatibilidade de filtros	**Compatibilidade de sistemas Single Use**
Media-fill	*Media-fill*
Precisão de enchimento	Precisão de enchimento
Bioburden & teste de esterilidade	*Bioburden* & teste de esterilidade
Teste de estabilidade	Teste de estabilidade

Validação de SUS vs. Sistemas de aço inoxidável

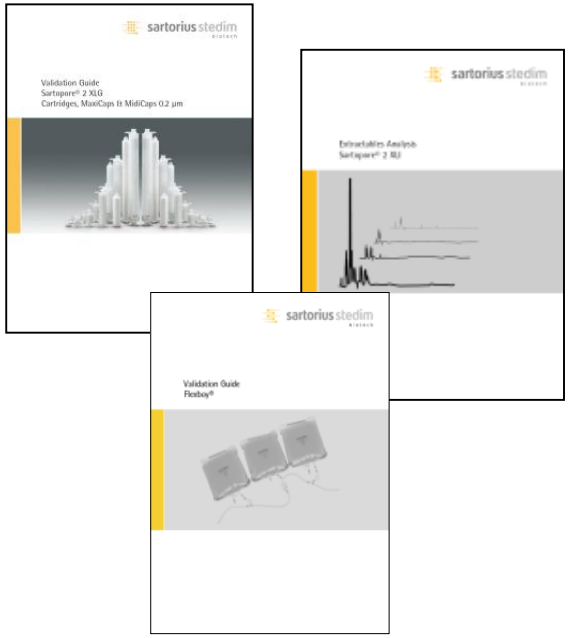
Sistemas de Aço Inoxidável

- A maioria dos testes são realizados no ponto de instalação
- Tempo e custo consumido na validação de limpeza
- Tempo e custo consumido na validação de CIP / SIP

Sistemas Single-Use

- Muitos testes podem ser realizados antes da instalação final em paralelo com a linha de enchimento
- Resultados dos ensaios apresentados no guia de validação não precisa ser realizada novamente
- Sem necessidade de validação de limpeza
- Não é necessário a validação CIP/SIP

Validação de sistemas de enchimento Single-Use



Verificação durante auditorias

Responsabilidade do fornecedor

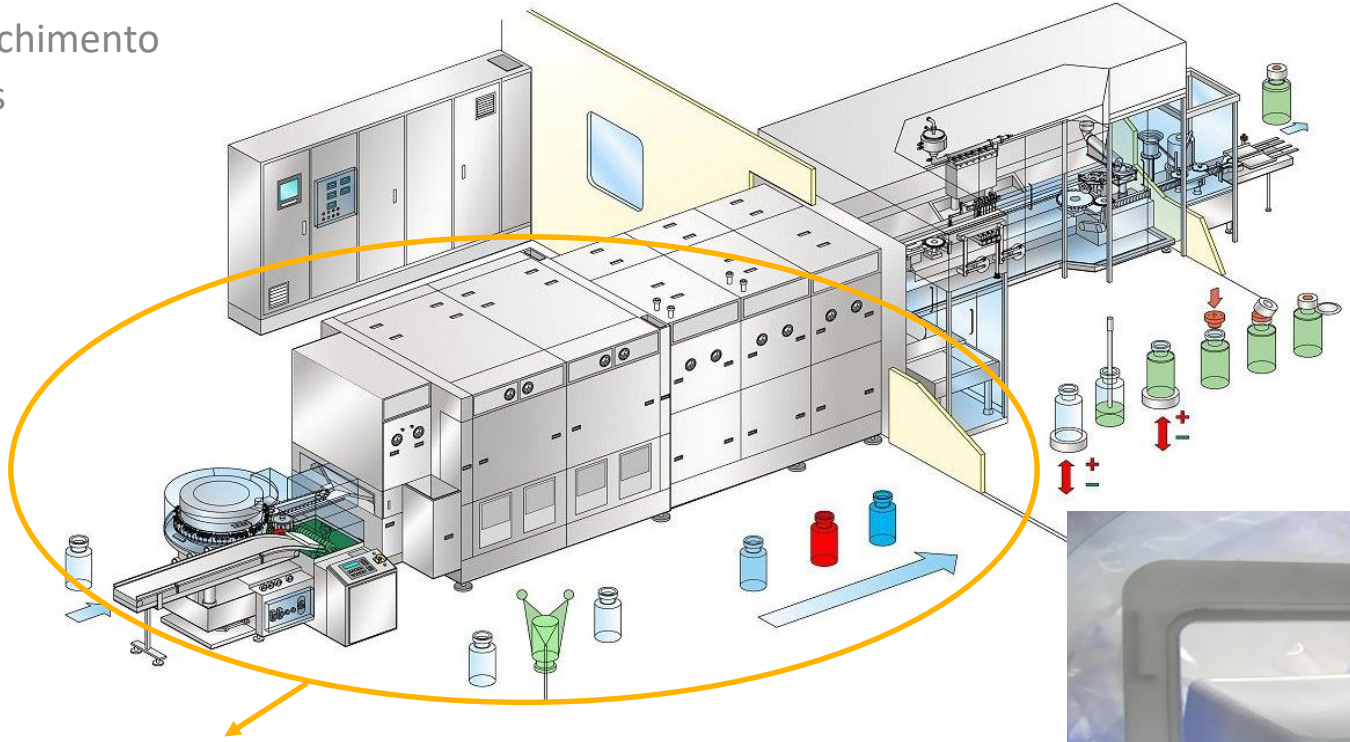
- Fornecimento de evidência documentada em relação ao desempenho de produtos em condições padrão com base em testes comumente realizados com soluções modelo como fluidos de teste.
- Os procedimentos de controle de qualidade e operacionais padrão para a seleção de matérias-primas, produção e liberação do produto.

Processo de validação – uma responsabilidade compartilhada

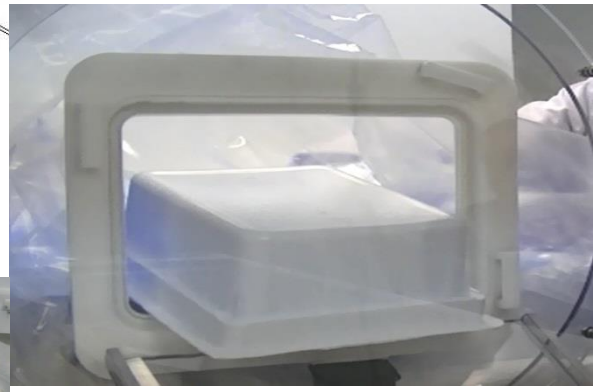
- Treinamento de operadores e desenvolvimento dos POPs
- Testes específicos de compatibilidade química
- Estudo específico de lixiviáveis e avaliação toxicológica
- Teste de ingresso bacteriano, teste de rentenção de filtros
- Verificação da precisão do enchimento
- Enchimento de meios para verificação das condições assépticas
- Estudos de estabilidade

Futuro em tecnologias Single-Use

Linha de enchimento para frascos



PROCESSO	CONTAINER	
	Seringa	**Frasco**
	E-Beam	Lavagem
		Estufa para despirogenização



STERIPASS® cortesia da Lourd'Innov

Obrigado!

Lariane.grossi@sartorius.com