



15
Anniversary
Our Sterilization Experience is at your Service



ESTERILIZACION POR RADIACION DE API'S Y EXCIPIENTES

Uso de las radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos

ANEXO XII (GMP'S) (http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/25_anexo-12.pdf)

La radiación ionizante puede utilizarse durante el proceso de fabricación con varios fines, entre los que se incluyen: la reducción de la carga biológica, la esterilización de los materiales de partida, los materiales de acondicionamiento, **o de los medicamentos** y el tratamiento de hemoderivados.

Responsabilidades

1. El tratamiento por irradiación podrá ser realizado por el fabricante de medicamentos o en una instalación de irradiación contratada debiendo poseer ambos una autorización de fabricación adecuada.
2. El fabricante de medicamentos es responsable de la calidad del producto, incluyendo también que la irradiación alcance su objetivo. El responsable de la instalación de irradiación contratada debe garantizar que el contenedor para irradiación (es decir aquel en el que los productos se irradian) recibe la dosis de radiación exigida por el fabricante.
3. La autorización de comercialización del producto indicará claramente la dosis exigida y los límites justificados.

TRATAMIENTO

El tratamiento mediante **radiación ionizante**, es un método probado, seguro y utilizado a nivel mundial para la esterilización de una gran variedad de productos. Durante el proceso, los materiales de partida se exponen a la acción del haz de electrones durante un breve lapso de tiempo, el necesario para que éstos absorban la energía suficiente para alcanzar el nivel de garantía de esterilidad deseado.

Para poder asegurar la dosis mínima esterilizante solicitada por el cliente y no sobrepasar la dosis máxima tolerable por el producto, es imprescindible realizar la **cualificación del comportamiento funcional**.

La cualificación del comportamiento funcional, se basa en la realización del mapa de dosis del producto. El objetivo del mapa de dosis del producto es caracterizar tanto la distribución de dosis en todo el volumen del mismo, como la variabilidad de esta. Como conclusión se deben identificar las dosis mínima y máxima que recibe el producto y sus posiciones.

- **La dosis mínima**, debe ser suficiente para alcanzar el nivel de garantía de esterilidad deseado.
- **La dosis máxima**, debe ser inferior a la dosis máxima tolerable por el producto o dosis a la cual, los efectos en el producto comienzan a ser significativos.

VENTAJAS de la esterilización por electrones de alta energía:

- Método físico sin residuos ni cuarentenas. El producto tratado no entra en contacto con productos tóxicos.
- Tratamiento eficaz y seguro.
- Proceso muy rápido con plazos de entrega cortos. Posibilidad del tratamiento en el mismo día de recepción.
- Esterilización en frío apto para la gran mayoría de productos y materiales.
- Proceso directo sobre el producto.
- Proceso económico y competitivo.



1.-VALIDACION MICROBIOLOGICA DEL PROCESO DE ESTERILIZACION

La Validación microbiológica tiene como objetivo determinar la dosis mínima esterilizante a la cual el producto alcanzará el nivel de garantía deseado por el cliente.

Se recomienda la lectura de las guías de GMP's Europea y Canadiense para la selección del mejor método de validación en función de las características del producto:

1.- EUROPEA:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002918.pdf

2.-CANADIENSE:

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/isp-sipp-eng.php>

A continuación se describen brevemente los 3 métodos de validación existentes:

- A) Irradiación a una dosis mínima en producción de 25KGy (overkill). Se utilizará cuando el producto soporta bien esta dosis, el bioburden es bajo y no presenta esporas radioresistentes.
- B) Determinación de la dosis esterilizante según la ISO11137. Se asume una distribución de microorganismos y resistencias estándar y nos permite validar dosis de esterilización menores o iguales a 25KGy. Método adecuado para bioburden <1000ucf/producto y para productos que presenten cierta sensibilidad al efecto de la radiación ionizante.
- C) Creación de la curva de inactivación de microorganismos. Este método permite aplicar una dosis mínima más ajustada. Se requiere tener bien caracterizado el bioburden de partida.

2.-VALIDACION DEL PRODUCTO A LA DOSIS MAXIMA

Se deberán realizar estudios para determinar la dosis máxima tolerable por el producto. Estos estudios deberían incluir la siguiente información:

- Evaluación de los cambios significativos observados en el producto por efecto del tratamiento de irradiación.
- Información del efecto de la radiación sobre la estabilidad del producto.



3.-PAUTAS PARA EL ACONDICIONAMIENTO DEL PRODUCTO:

- El acondicionamiento más adecuado será en doble bolsas y éstas a su vez, en el interior de cajas, de tal forma, que el producto quede distribuido homogéneamente por todo el volumen de la caja. La colocación de las bridas o cierre en las bolsas, deberá permitir la distribución homogénea del producto en el interior de las cajas.
- Se desaconseja el envío del producto en bidones ya que estos requerirían una manipulación extra durante el tratamiento con el riesgo que esto puede acarrear.

Algunos ejemplos de acondicionamientos



- El acondicionamiento del producto (tamaño y peso de las cajas), podrá adecuarse a las cantidades por lote y necesidades del cliente. Se deberá cumplir que la densidad superficial sea **$< 7,5\text{g/cm}^2$** . Si es necesario o así lo requiere el cliente, IONISOS puede aconsejar sobre las dimensiones de cajas y pesos más adecuados.
- Si se quiere tener un ratio Dosis min/Dosis max pequeño durante el tratamiento, se deberán elegir unas dimensiones de caja y peso de producto que den una densidad superficial **$< 3,5\text{g/cm}^2$**
- Una vez definido el acondicionamiento del producto, éste se deberá mantener durante los sucesivos envíos. (Dimensiones y peso). **No se podrá enviar cajas incompletas.**

DENSIDAD SUPERFICIAL: TAMAÑO Y PESO de la unidad

Éste parámetro, se calcula dividiendo el peso del producto en gramos, entre el largo x el ancho de la caja en cm

$\text{Densidad} = \text{Peso (gramos)} / (\text{ancho} \times \text{largo})(\text{cm})$
--

unidades = g/cm^2



4.-PROTOCOLO DE PRODUCCION

Una vez llega a IONISOS el producto cualificado, el personal de almacén verifica que las dimensiones y pesos coinciden con los parámetros validados. Si éstos son correctos, se edita la orden de trabajo a los parámetros de proceso que garantizan el cumplimiento de la dosis mínima-máxima que nos ha solicitado el cliente.

EL personal de IONISOS colocará el producto sobre unas bandejas de ionización que tienen unas dimensiones de 100 x 120 cm. Se identifican todas las cajas con una etiquetas de trazabilidad que contienen un indicador radiacrómico que virará una vez haya sido irradiado.

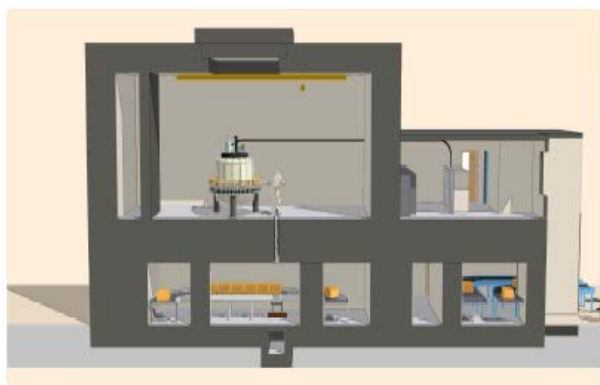


Instalaciones de IONISOS



Lectura de etiquetas de trazabilidad

A continuación se lanzan las bandejas con el producto a través de un sistema de rodillos hasta la zona de tratamiento donde se produce el proceso de irradiación. Una vez tratado, el producto se vuelve a colocar de la misma forma en la que fue recepcionado.



Detalle de la planta de tratamiento





5.- CERTIFICACIONES IONISOS:

Puede descargárselas en los siguientes enlaces:

- Certificación de NCF (GMP's) : http://www.ionisos.es/img/Certificación%20GMP_NCF.pdf
- UNE_EN_ISO 13485 y UNE_EN_ISO 11137: http://www.ionisos.es/img/Cert_13485_2003.pdf
- FDA - Nº de DMF TYPE V : 25520
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/DrugMasterFilesDMFs/UCM287417.txt>