

G16D. Procedura di calibrazione

La taratura della catena di misura (si veda la figura 1) dovrebbe essere fatta con i sensori collegati al registro dati / registratore e i sensori installati nello sterilizzatore attraverso il passante. I sensori dovrebbero essere inseriti nel bagno di riferimento della temperatura o blocco secco. La taratura dovrebbe essere effettuata prima di iniziare un'analisi di validazione e un controllo di taratura dovrebbe essere effettuato a conclusione della validazione.

16D1. Taratura pre- analisi

Si dovrebbe usare una taratura a due punti che combini due temperature di sterilizzazione per il processo da validare, ad es. 100 °C e 130 °C, mentre un punto di controllo della calibrazione, ad esempio 121 °C, scelto tra i due punti di taratura dovrebbe essere usato per verificare la calibrazione.

G16D2. Taratura post-analisi

Un confronto a due punti tra il campione di temperatura e i sensori di temperatura dovrebbe essere effettuato per verificare che la taratura della catena di misura resti immutata.

La taratura dovrebbe essere documentata, per attestare che la temperatura del riferimento, il campione di temperatura e i sensori di temperatura erano stabili prima della determinazione dei *valori di correzione della calibrazione*. La documentazione della taratura dovrebbe includere dati sulla deviazione tra il campione di temperatura e ciascun sensore termico prima e dopo la calibrazione. Per garantire la rintracciabilità, la documentazione deve elencare i parametri di taratura e una descrizione dell'apparato che includa numeri di serie e le date delle ultime calibrazioni.

17. Glossario

Asettico – Nell'industria farmaceutica si riferisce genericamente a zone e procedure che mirano ad essere sterili ma tali che, per motivi pratici, non è possibile raggiungere un tale grado di controllo microbico.

Taratura– Attestazione che un dispositivo di misura produrrà dei risultati compresi nei limiti specificati su tutta la fascia del suo funzionamento.

Carichi porosi –

Caso peggiore – Un insieme di condizioni comprendenti limiti e circostanze di lavorazione che considerano la massima probabilità di insuccesso in un processo o nella realizzazione di un prodotto, rispetto alle condizioni ideali. Tali condizioni non provocano necessariamente un insuccesso nel processo o nella realizzazione del prodotto.

Conteggio microbico nell'acqua di raffreddamento – Il numero di organismi presenti nell'acqua di raffreddamento.

Controllo delle modifiche – Un programma formale in base al quale rappresentanti qualificati rivedono modifiche proposte ed effettive su prodotti, procedure, processi, apparecchiature o software per determinarne il potenziale impatto sulla sicurezza, identità, purezza e qualità del prodotto.

Denaturazione – L'irreversibile precipitazione delle proteine. Provoca un radicale cambiamento nella struttura delle proteine, distruggendo una qualsiasi attività fisiologica.

Distribuzione parametrica – Definita come la procedura di distribuzione della sterilizzazione basata su un effettivo controllo, monitoraggio e documentazione di un ciclo di processo di sterilizzazione validato anziché su un collaudo a prodotto finito (21 CFR 211.167a). Tutti i parametri usati nella procedura devono essere rispettati prima che il lotto venga distribuito.

F₀ accumulato – Il tempo di sterilizzazione equivalente relativo ad una temperatura di lavorazione di 121 °C e ad un valore z di 10 °C assegnato dal processo di sterilizzazione. Esso dovrebbe essere misurato durante la fase di sosta del ciclo o durante l'intero processo a partire dal riscaldamento iniziale e fino al raffreddamento finale.

F₀ di controllo – Il valore di letalità da raggiungere durante un processo di sterilizzazione e da cui è possibile controllare il tempo di sosta del ciclo.

Flusso d'acqua di raffreddamento – Il flusso dell'acqua introdotta durante e/o dopo il ciclo di sosta in un'autoclave a spruzzo d'acqua.

Indicatore biologico – Un preparato di microrganismi di concentrazione e resistenza note il cui tasso di morte assume un andamento prevedibile quando esposto ad una data condizione fisica o chimica; esso viene posto direttamente sopra o all'interno di elementi da sterilizzare o più frequentemente su materiali portatori inerti ed è impiegato come metodo per testare l'efficacia di un processo di sterilizzazione.

Indicatore termochimico – Un indicatore termochimico è un dispositivo che risponde in qualche maniera apprezzabile ai parametri del processo di sterilizzazione.

Installazione / Qualifica operativa – Si veda *qualifica dell'apparecchiatura*.

Integratore termochimico – Un integratore termochimico è un dispositivo che reagisce in risposta ad uno o più parametri di sterilizzazione e produce un valore quantificabile che si correla con la letalità microbica (ad es. F₀) o con una inattivazione prevedibile di popolazioni di spore microbiche.

Lavorazione aseptica – Un processo in cui materiali e componenti, già sterilizzati singolarmente, vengono assemblati in un ambiente aseptico.

Livello dell'acqua –

Livello di garanzia di sterilità – Una stima dell'efficacia di un processo di sterilizzazione genericamente sviluppato da una dettagliata conoscenza del processo in sé e dei microrganismi probabilmente presenti come stabilito nel prodotto e nelle operazioni

specifiche del processo. È generalmente espresso come una probabilità nella forma di 1×10^{-n} . Tipicamente si utilizza un esponente negativo.

Messa in opera – Si riferisce alle attività che seguono immediatamente l'installazione ovvero la calibrazione, lo sviluppo delle procedure, le prove meccaniche di affidabilità.

Modello di sterilizzazione – Un termine utilizzato per descrivere uno delle tre principali modalità con cui effettuare una sterilizzazione: sovradistruzione, indicatore biologico e biocarico. Si riferisce al progetto dei requisiti del ciclo (ad es. F_0) necessari per ottenere un SAL minimo di 10^{-6} .

N.B. In pratica, nessuna dichiarazione assoluta di questo tipo riguardante l'assenza di microrganismi può essere dimostrata (si veda *sterilizzazione*).

N.B. In un processo di sterilizzazione, la natura della morte o riduzione biologica è descritta da una funzione esponenziale. Pertanto, il numero di microrganismi che sopravvivono ad un processo di sterilizzazione può essere espresso in termini di probabilità. Sebbene la probabilità possa venire ridotta ad un valore molto basso, essa non può mai essere ridotta a zero.

Pastorizzazione – Il processo di distruzione della maggior parte dei microrganismi patogeni e di riduzione della fermentazione del latte, della birra e di altri liquidi, tramite sterilizzazione parziale o completa.

Piano di validazione – Un documento utilizzato per definire l'insieme delle modalità di esecuzione di un progetto di validazione. Il livello di dettaglio varia in base alla portata del piano.

Preparazione – Insieme delle attività svolte durante la preparazione dell'autoclave per una qualifica formale dell'apparecchiatura. Generalmente effettuata dal personale della ditta costruttrice dell'autoclave. Denominata anche avviamento o collaudo.

Pressione della camera – La pressione ambiente all'interno della camera in corrispondenza di ciascun punto del ciclo di sterilizzazione.

Probabilità di non sterilità – Il numero che esprime la probabilità di trovare un elemento non sterile in un numero noto di elementi sterilizzati. Nei processi di sterilizzazione dell'industria sanitaria è normale una probabilità di non sterilità massima di uno su un milione. Questo termine è sinonimo di *probabilità di sopravvivenza*.

Procedura di validazione – Una procedura operativa standard che definisce attività ripetitive comunemente utilizzate nella validazione: ad es., calibrazione, piani di campionamento, metodi di collaudo ecc.

Protocollo di validazione – Progetti sperimentali utilizzati per omologare procedure, processi, prodotti e sistemi.

Qualifica dell'apparecchiatura - (EQ, equipment qualification) Attestazione documentata che tutti gli aspetti chiave dell'installazione rispettino codici appropriati, scopi di progetto approvati, raccomandazioni del costruttore e conformità alle specifiche. Attestazione che le prestazioni operative di una parte di macchina sono conformi alle specifiche (del costruttore e/o dell'utente). Solitamente effettuata in assenza di materiali o componenti di produzione su tutta la fascia operativa prevista.

Qualifica di prestazione – Attestazione che il processo o prodotto è conforme alle aspettative come risulta da misure parametriche indipendenti e/o da intensive operazioni di campionamento o verifica. Le operazioni sono solitamente effettuate con veri e propri materiali di produzione o componenti.

Rapporto di validazione – Documenti che danno i risultati di esperimenti condotti in base a determinati protocolli.

Rivalidazione – Ripetizione dell'intera operazione di validazione oppure di una parte selezionata di essa.

Rivelatore d'aria – Uno strumento applicato ad uno sterilizzatore a vapore che rivela la presenza di aria nella camera attraverso un sensore di temperatura o di pressione appositamente realizzato e calibrato.

RPM (revolutions per minute) – Velocità di rotazione (giri al minuto)

Sanitizzazione – Un processo che riporta il numero di microrganismi ad un livello sicuro.

Spora – Una forma dormiente di microrganismo maggiormente resistente a condizioni ambientali avverse.

Sterile – Un elemento è giudicato sterile quando è privo di forme di vita in atto.

Sterilità – Lo stato di essere sterile. Sia *sterilità* che *sterile* sono termini assoluti nel senso che un elemento non può avere un grado di sterilità né essere parzialmente sterile.

Sterilizzazione – Un atto o processo, fisico oppure chimico, che distrugge o elimina tutte le forme di vita. In questo contesto, ci si riferisce a microrganismi.

Sterilizzazione con indicatore biologico / di biocarico – Un processo che genera una probabilità di sopravvivenza minore di 1 su 10^6 per il biocarico come mostrato da un indicatore di resistenza biologica avente un valore D noto. L'indicatore biologico può non essere del tutto inattivo durante il ciclo di sterilizzazione. Esso richiede informazioni sulla quantità e sulla resistenza al calore del biocarico e richiede un costante monitoraggio o controllo del biocarico.

Sterilizzazione del biocarico – Un processo che produce una probabilità di sopravvivenza minore di 1 su un milione per il biocarico più resistente previsto nel carico. Richiede informazioni sulla quantità e sulla resistenza al calore del biocarico e un costante monitoraggio o controllo del biocarico.

Sterilizzazione di sovradistruzione – Un ciclo che provoca una riduzione di almeno 12 log su un indicatore biologico resistente con un valore D noto per almeno un minuto. Questo approccio garantisce una riduzione del biocarico sostanzialmente superiore a 12 log e pertanto occorrono solo informazioni minime riguardanti il biocarico.

Sterilizzazione terminale – Sterilizzazione di farmaci finiti in cui una formulazione acquosa è lavorata in modo da dare una probabilità di non sterilità minima pari a 1×10^{-6} . La gran parte di questi materiali nel loro assemblaggio finale presenteranno una degradazione indotta dal calore come risultato del ciclo di sterilizzazione e la minimizzazione di tale ingresso è di frequente uno dei principali problemi nello sviluppo e nella validazione del processo di sterilizzazione.

Tasso di letalità – Il tasso di distruzione microbica ad una data temperatura espressa in termini di temperatura di riferimento e valore z .

Temperatura dell'acqua di raffreddamento – La temperatura di entrata dell'acqua di raffreddamento. Generalmente misurata appena prima dell'ingresso nella camera.

Temperatura della camera – La temperatura ambiente all'interno della camera, generalmente indicata in forma di intervallo.

Temperatura della sonda di carico – La temperatura misurata inserendo una sonda a penetrazione in un elemento del carico. Vi sono generalmente più sonde di carico utilizzate durante un'analisi di validazione.

Temperatura di scarico – La temperatura nel tubo di scarico della camera spesso utilizzata per controllare l'avvio e il completamento di varie fasi del ciclo di sterilizzazione. La temperatura di scarico dovrebbe essere il punto più freddo dell'intero impianto, a causa della continua presenza di condensato.

Tempo di riscaldamento della camera – Tempo trascorso dall'avvio del ciclo all'inizio della fase di sosta o di esposizione del ciclo di sterilizzazione.

Tempo di equilibrio – Il tempo affinché lo sterilizzatore raggiunga una distribuzione uniforme di temperatura nella camera. Nel Regno Unito, questo termine viene utilizzato in relazione a sonde di penetrazione piuttosto che a sonde di distribuzione.

Tempo di esposizione – A volte detto *tempo di sosta*, è il tempo durante il quale l'autoclave è mantenuta alla temperatura di lavoro desiderata. A seconda del piano di controllo, può essere fisso (quando utilizzato per tempificare il ciclo) oppure variabile (quando si utilizza un controllo tramite F_0).

Tempo di raffreddamento del carico – Il tempo affinché l'elemento del carico a raffreddamento più lento raggiunga la temperatura di raffreddamento desiderata.

Tempo di riscaldamento del carico – Il tempo affinché l'elemento del carico a riscaldamento più lento raggiunga o superi la temperatura di set-point dello sterilizzatore.

Tempo di sosta – Si veda *tempo di esposizione*.

Test di sterilità – Test effettuato per determinare se sono presenti microrganismi vitali.

Tyndallizzazione – (Anche nota come sterilizzazione frazionata) Un processo di riscaldamento discontinuo in cui un elemento è sottoposto a brevi impulsi di sterilizzazione seguiti da periodi più lunghi di condizioni ambiente.

Validazione – La validazione è una strategia definita di pratiche e procedure intercorrelate che, in combinazione con metodi di produzione di routine e tecniche di controllo della qualità, fornisce una garanzia documentata che un sistema si comporterà, in maniera sistematica, come previsto e/o che un prodotto è conforme alle sue specifiche predeterminate.

Valore D (riduzione decimale) – Il valore D è definito come il tempo in minuti richiesto per una riduzione totale o del 90% di una data popolazione microbica in determinate condizioni di letalità.

Valore F (tasso di letalità) – Quando entrambi i valori D e z sono stati determinati per una popolazione microbica, essi possono essere utilizzati per stimare la letalità per un dato processo di sterilizzazione. Quando questi valori sono rispettivamente pari a 121 °C e a 10 °C, la letalità del processo può essere definita come il valore F_0 .

Valore F_0 – Tempo equivalente di sterilizzazione riferito alla temperatura di 121 °C e ad un valore z di 10 °C.

Valore z – (Coefficiente di temperatura) Il valore z è definito come il numero di gradi di temperatura richiesti per un ciclo da 1 log o per una variazione del 90% nel valore D . Valori sperimentali di lavorazione a calore umido di spore batteriche variano da circa 8 a 12 °C ma spesso si assume un valore z di 10 °C.

Vaso BIER – I vasi BIER (Biological Indicator Evaluator Resistometer) sono versioni miniaturizzate dei normali sterilizzatori prodotti. Questi vasi sono progettati per ottenere tempi di riscaldamento e di raffreddamento minimi e sono genericamente descritti come elementi ad onda quadra dalla forma del grafico del ciclo. Il loro impiego principale è nella determinazione da laboratorio dei valori D e z . Uno sterilizzatore molto piccolo in grado di offrire un profilo di sterilizzazione ad onda quadra per la temperatura di sterilizzazione selezionata con tempi di riscaldamento e di raffreddamento minimi [NMT 10 secondi].

Velocità di catena / Velocità di rotazione – La velocità alla quale la catena muove i recipienti attraverso uno sterilizzatore distribuito.

18. Bibliografia

USP guidance.

HTM-2010 - Part 3: Validation and Verification, UK Health Department, 1994.

PDA, Technical Monograph #1, 1978.

HTM-10

ISO 11134: 1994 Sterilization of Health Care Products: Requirements for Validation and Routine Control - Industrial Moist Heat Sterilization.

ISO 11138-1:1994 Sterilization of Health Care Products Bioindicators - Part 1: General.

ISO 11138-2: 1994 Sterilization of Health Care Products Bioindicators - Part 2: Biological Indicators for Ethylene Oxide Sterilization.

ISO 11138-3: 1995 Sterilization of Health Care Products Bioindicators - Part 3: Biological Indicators for Moist Heat Sterilization.

ISO 10012-1:1992 Quality Assurance Requirements for Measuring Equipment Part 1: Metrological Confirmation System for Measuring Equipment.

ISO 10012*1: 1992 Quality Assurance Requirements for Measuring Equipment Part 2: Guidelines for Control of Measurement Processes.

EN 285 Sterilization - Steam - Sterilizers - Large Sterilizers.

EN 554 Sterilization of Medical Devices: Validation of Routine Control of Sterilization by Moist Heat.

EN 550 Sterilization of Medical Devices: Validation of Routine Control of Ethylene Oxide Sterilization.

19. Letture suggerite

Agalloco, J., Akers, J. & Madsen, R., "Moist Heat Sterilization - Myths and Realities", *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Vol. 52, No. 6, 1998. 6482