

FUDESA

informa

Año 4 - Nro. 12- DIC-FEB 2018



LEÍMOS PARA USTED:
**5 PREDICCIÓNES PARA LA
INDUSTRIA DE DM EN 2018**

FUDESA

**UN ENFOQUE BASADO
EN EL RIESGO PARA EL
MANTENIMIENTO DE EQUIPOS
DE ACERO INOXIDABLE**

FARM. SÁNCHEZ, E. S.

**UNE-EN-ISO 17665:
ESTERILIZACIÓN POR
CALOR HÚMEDO**

FUDESA

6

LEÍMOS PARA USTED: 5 PREDICCIONES PARA LA INDUSTRIA DE LOS DISPOSITIVOS MÉDICOS (DM) EN 2018

FUDESA

Jon Speer, fundador de VP de QA/RA en Greenlight Guru, una compañía que produce software para la gestión moderna de calidad, comienza su artículo diciendo: "La única cosa constante en la vida es el cambio". A continuación les proponemos un resumen de su artículo publicado en enero de este año en la revista online: *Medcity News*.

10

UN ENFOQUE BASADO EN RIESGO PARA EL MANTENIMIENTO DE EQUIPOS DE ACERO INOXIDABLE

Farmaceútica Sánchez, E. S.

Las pruebas de laboratorio pueden determinar los parámetros críticos de limpieza para los tratamientos de pasivación utilizados para prevenir la herrumbre en los equipos de acero inoxidable GMP.

22

ESTERILIZACIÓN DE PRODUCTOS SANITARIOS: CALOR HÚMEDO UNE-EN-ISO 17665

FUDESA

La norma ISO 17665 describe los requisitos que, si se cumplen, proporcionarán un proceso de esterilización por calor húmedo para productos sanitarios con una actividad microbicida apropiada. El cumplimiento de estos requisitos también garantiza que esta actividad se desarrolla en forma confiable y reproducible, de forma que se puede predecir, con confianza razonable, de que existe un bajo nivel de probabilidad de supervivencia luego del proceso.

19TH WORLD STERILIZATION CONGRESS 2018

OCTOBER 31 TO NOVEMBER 3
2018 MEXICO CITY



✘ **btc**



FUDESA

informa

Año 4 - Nro. 11 - SEPT-NOV 2017

Publicación Digital Trimestral
de **FUDESA**

Fundación para el Desarrollo de la
Esterilización en la Argentina

Presidente:

Helga Sager de Agostini
Farm. Esp. en Esterilización

Vicepresidente:

Liliana Silvia Iervasi
Farm. Esp. en Esterilización

Secretaria:

Rosana María Vaccaro
Farm. Esp. en Esterilización

Tesorero:

Pablo G. Yensen
Farmacéutico

Vocal:

Beatriz Inés Goyheneche
Farmacéutica y Bioquímica

Comité de Redacción:

Helga Sager de Agostini
Farm. Esp. en Esterilización

Comité Evaluador Internacional:

Dra. Mirta A. Franco - Argentina
Mg. Patricia Gutiérrez - Chile
Lic. Enf. Fabiola Casas - México
Lic. Enf. Silvia Guerra - Uruguay

Personería Jurídica N° 1235

Queda prohibida la reproducción total o
parcial de la obra sin previa autorización
por escrito de **FUDESA**

José María Paz 640 (1602) Florida-
Vicente López-
Buenos Aires - Tel: 4797 - 7239

fudesa@fudesa.org.ar
www.fudesa.org.ar

Editorial

**AÑO 4 - NRO. 12 - EDICIÓN DIGITAL
DIC-FEB 2018**

Estimados colegas,

Este nuevo año decidimos comenzar renovando secciones en la revista. La intención es ofrecerles no solo artículos de investigación o revisión, sino también novedades internacionales y artículos de actualidad médica.

Es por ese motivo que en este número encontrarán una nueva sección que hemos decidido llamar "Leímos para usted". En ella encontrarán relecturas y traducciones de autores internacionales, de relevancia en nuestro contexto latinoamericano y en nuestra profesión.

Al mismo tiempo, empezamos a publicar revisiones de normativas relacionadas con la esterilización. En este número se trata de un repaso por la Norma ISO de Calor Húmedo.

Esperamos que les sea de utilidad práctica en su labor diaria. Que este medio resulte un instrumento de consulta en sus centrales, instituciones y empresas, y que podamos seguir sosteniendo espacios como este. En los que no solo se registran discursos e investigaciones, sino donde también se constituye y fortalece un punto de encuentro. Un lugar de cruce entre colaboradores, referís, coordinadores, redactores, alumnos y docentes, profesionales en ejercicio y retirados, colegas de todo iberoamérica, instituciones públicas y privadas, centros de salud y de formación, fundaciones, asociaciones y todos aquellos quienes velamos por la Bioseguridad y la calidad en Salud.

Un cálido saludo,
FUDESA Informa

64th
IPSF
WORLD
CONGRESS

MENDOZA ARGENTINA 2018

30 Julio - 8 de Agosto

LIT: 27 - 30 Julio

PCT: 8 - 12 de Agosto



64th IPSF
World Congress

Mendoza
ARGENTINA

2018

DEL LABORATORIO AL MOSTRADOR
Las distintas facetas del farmacéutico y su constante aporte al mundo de la salud

Organiza:



International
Pharmaceutical
Students'
Federation



ASOCIACIÓN DE ESTUDIANTES
DE FARMACIA DE LA
REPÚBLICA ARGENTINA
Recorriendo un camino para la
innovación farmacéutica

Auspicia:



M&E
LABORATORIOS
MONSERRAT Y ECLAIR
Eficacia y seguridad para recomendar



UNIVERSIDAD
MAZA



CoFA



COLEGIO DE
FARMACÉUTICOS
DE RÍO NEGRO



COFAM
COLEGIO FARMACÉUTICO
DE MENDOZA

Ente Mendoza
Turismo



MENDOZA
ARGENTINA



Artículo original: <https://medcitynews.com/2018/01/predictions-for-the-medical-device-industry-in-2018/>

LEÍMOS PARA USTED

5 PREDICCIONES PARA LA INDUSTRIA DE LOS DISPOSITIVOS MÉDICOS (DM) EN 2018

FUDESA

JON SPEER, FUNDADOR DE VP DE QA/RA EN *GREENLIGHT GURU*, UNA COMPAÑÍA QUE PRODUCE SOFTWARE PARA LA GESTIÓN MODERNA DE CALIDAD, COMIENZA SU ARTÍCULO DICIENDO: “LA ÚNICA COSA CONSTANTE EN LA VIDA ES EL CAMBIO”. A CONTINUACIÓN LES PROPONEMOS UN RESUMEN DE SU ARTÍCULO PUBLICADO EN ENERO DE ESTE AÑO EN LA REVISTA ONLINE: MEDCITY NEWS.

Antes de enunciar lo que acá resumimos como las 5 Predicciones para los DM, hace un repaso por los últimos hitos en la industria, recordando la revisión de la ISO 13485:2016, así como que la EUMDR/IVDR fue revisada en 2017, y también que el programa MDSAP cobró vida en este último año. A partir de estos grandes cambios que se vivieron en 2017, proyecta los que continuarán durante 2018:

1- LOS DM ENCONTRARÁN MÁS DIFÍCIL INGRESAR Y PERMANECER EN EL MERCADO DE LA UNIÓN EUROPEA.

Mientras la FDA muestra interés en simplificar el proceso de aceptación de tecnología para la salud, comenzando por los productos farmacéuticos, proyectando luego continuar con los DM, la Comunidad Europea(CE) incrementa las exigencias. Esto abre el interrogante de si los cambios realizados por la CE implican la generación de un modelo Europeo o si los mismos solo dificultan la llegada de nuevos DM al mercado.

2- LA CERTIFICACIÓN POR LA ISO 13485:2016 PREVIO A SU VENCIMIENTO EN 2019.

Hay solo 3 años de gracia antes de su vencimiento y no alcanzarán todas las empresas a obtener la certificación a causa de su complejidad burocrática intrínseca.

3- LA ISO 14971:2012 SE ESTÁ REVISANDO PARA LA INDUSTRIA.

El Grupo Técnico responsable piensa tener un primer borrador para su nueva edición listo para febrero, que reforzará las áreas de ciberseguridad, factor humano y usabilidad. A propósito, la versión de la ISO 14971:2012 añadió Z anexos y generó dudas referente al análisis de riesgo. La nueva versión espera ser publicada para fines de 2019.

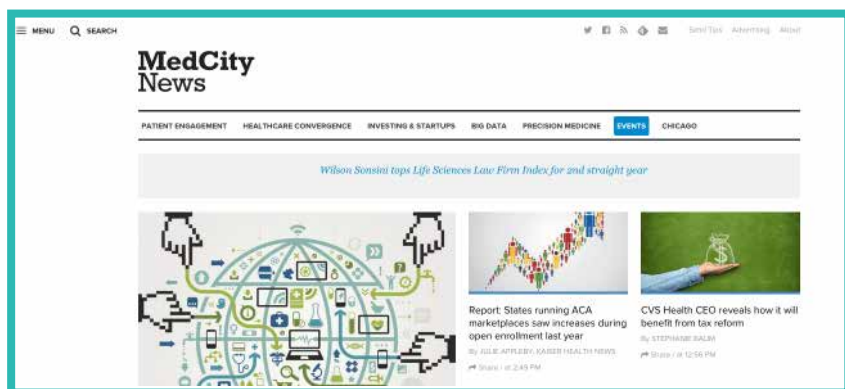
4- HEALTH CANADA RETROCEDERÁ LA FECHA DE VENCIMIENTO DE LA MDSAP.

En Canadá solo podrán vender DM quienes aprobaron la auditoría MDSAP para la ISO 13485:2016 previo a 2019. Si bien el programa MDSAP es un buen programa, ofrece quizás dificultades para las empresas pequeñas (por la duración de 9 a 15 días de sus auditorías y el costo involucrado).

5- LAS EMPRESAS DE DM MÁS INNOVADORAS Y PROGRESISTAS TRATAN DE ORIENTARSE HACIA LA CALIDAD Y LA FDA PROMOCIONA LA MISMA A TRAVÉS DE SU PROGRAMA “CASE OF QUALITY”.

Si bien históricamente la FDA ha actuado como cuerpo policial, orientará su “Case of Quality” a adoptar una posición más amistosa hacia la industria.

Y continúa: “seguirá habiendo muchos más cambios para la industria de los DM en 2018. Las empresas que desean destacarse y ser líderes en el mercado serán aquellas que adopten esos cambios, justamente, y no permitirán que el cumplimiento de los mismos llegue a ser un obstáculo para su éxito. También se orientarán hacia la calidad”. 📌

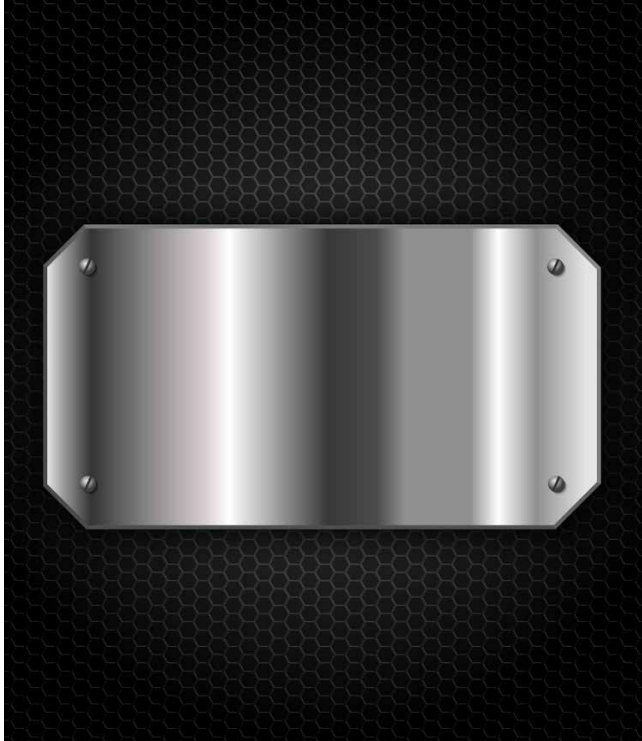


Para acceder a la publicación:

<https://medcitynews.com/medcitizen>



Jon Speer es veterano en la industria de DM, con 19 años de experiencia, hizo numerosos asesoramientos y dio múltiples conferencias. Este es un resumen de su opinión publicada en Medcitizen program de Med City News. Sitio donde pueden hacerse comentarios sobre los artículos publicados online. Los alentamos a que puedan publicar su perspectiva referente al negocio e innovación en el cuidado de la salud.



Las pruebas de laboratorio han tenido éxito en la determinación de parámetros críticos de limpieza para la pasivación de superficies de acero inoxidable.

UN ENFOQUE BASADO EN RIESGO PARA EL MANTENIMIENTO DE EQUIPOS DE ACERO INOXIDABLE

FARMACÉUTICA SÁNCHEZ, E S..

**LAS PRUEBAS DE LABORATORIO PUEDEN DETERMINAR LOS
PARÁMETROS CRÍTICOS DE LIMPIEZA PARA LOS TRATAMIENTOS
DE PASIVACIÓN¹ UTILIZADOS PARA PREVENIR LA HERRUMBRE
EN LOS EQUIPOS DE ACERO INOXIDABLE GMP.**

**PALABRAS CLAVES: PASIVACIÓN - HERRUMBRE - ACERO INOXIDABLE -
EVALUACIÓN DE RIESGO - MANTENIMIENTO**

1 La pasivación es un proceso en el que se forma una capa pasiva sobre la superficie del acero inoxidable; esta capa se produce naturalmente en presencia de oxígeno cuando la superficie ha sido limpiada de material exógeno

INTRODUCCIÓN

El acero inoxidable suele ser el sustrato preferido para las aplicaciones de buenas prácticas de fabricación (GMP) y constituye la mayoría de las áreas de superficie de contacto con el producto de GMP.

La serie de aceros inoxidables austeníticos (por ejemplo, 304L y 316L) ha sido popular en aplicaciones farmacéuticas debido a su alta resistencia al óxido y a la corrosión y su asequibilidad.

Aunque el acero inoxidable se llame “inoxidable”, en realidad es “resistente a las manchas”. Esta propiedad proviene de su capacidad de formar naturalmente una capa rica en óxidos sobre la superficie. Esta capa pasiva sobre la superficie del acero inoxidable se convierte en el principal medio de protección para prevenir la corrosión. Sin embargo, el acero inoxidable puede corroerse cuando la proporción entre cromo y hierro se ha reducido significativamente, dando lugar a la oxidación, y posterior liberación de óxidos de hierro que forman depósitos sobre las superficies.

Herrumbre es el término comúnmente utilizado para el producto de corrosión visible del acero inoxidable; esta puede componerse de varias formas de óxidos de hierro, siendo el óxido férrico la forma predominante. La herrumbre se encuentra habitualmente en sistemas de generación de agua, tanques de proceso y sistemas de tuberías que están expuestos rutinariamente a soluciones corrosivas. La herrumbre parece ser un problema frecuente.

Las agencias reguladoras, tales como la FDA, han citado al menos en una carta de advertencia que la corrosión es inaceptable en los sistemas farmacéuticos en contacto direc-

to con el producto. El razonamiento es que la herrumbre en las superficies de contacto con el producto puede crear un ambiente para que los residuos del proceso y los microbios se adhieran fuertemente a la superficie rugosa, y se tornen más difíciles de limpiar y desinfectar.

Por otra parte, los residuos y los microbios también pueden residir dentro de las capas de herrumbre, donde puede que los limpiadores y desinfectantes de rutina no sean capaces de penetrar.

MANTENIMIENTO PREVENTIVO Y CORRECTIVO

Teniendo en cuenta el riesgo asociado con las superficies herrumbradas, los fabricantes se beneficiarían de hacer mención y focalizarse en los tratamientos que previenen que se produzca la herrumbre. Algunas empresas adoptan un enfoque reactivo y esperan hasta que la herrumbre se detecte o impacte sobre la producción antes de tomar medidas correctivas.

Algunos atributos del proceso, tales como temperatura elevada, soluciones de pH extremo o daño superficial (por ejemplo, proveniente de soldaduras de mala calidad) pueden corroer las superficies de acero inoxidable. Si se anticipa que un proceso o una condición superficial pueden conducir a la corrosión en algún momento durante la vida útil del equipo, entonces se debe hacer un esfuerzo para investigar y evitar que se produzca la corrosión.

A diferencia del mantenimiento preventivo, que se realiza para mitigar la causa del

problema potencial o situación indeseable, el mantenimiento correctivo se realiza para corregir un problema o falla una vez que se ha detectado. Con un procedimiento de mantenimiento preventivo de acero inoxidable, por ejemplo, un operador sabe exactamente lo que debe hacerse en un programa predefinido. Por el contrario, en el caso de un mantenimiento correctivo, los parámetros críticos y el procedimiento general dependerán de lo que se encuentre.

El mantenimiento correctivo a menudo requiere evaluar la gravedad del problema de la herrumbre antes de que se pueda recomendar cualquier tratamiento. Esta evaluación se denomina evaluación del riesgo e incluye una revisión del impacto potencial sobre el paciente, el producto, el personal y el equipo. Una vez que la herrumbre se ha formado, puede haber variables desconocidas asociadas con la misma y la corrección del problema normalmente demora mucho más que una tarea preventiva. Sin embargo, muchas referencias en publicaciones sobre la corrosión de acero inoxidable se centran en el mantenimiento correctivo.

EVALUACIÓN DEL RIESGO

Al evaluar el riesgo de corrosión o herrumbre para la calidad del producto o lote siguiente, se deben formular las preguntas sobre las medidas de riesgo y mitigación que se resumen en la **Tabla 1**.

Pasivación

No existe una prueba globalmente aceptada para garantizar que una superficie de acero

inoxidable ha sido adecuadamente pasivada. Generalmente, cuando el equipo de acero inoxidable ha sido expuesto a un tratamiento de pasivación, debe generarse cierta documentación que describe el procedimiento de pasivación poniendo énfasis sobre los parámetros críticos.

Se ha sugerido utilizar una matriz de ensayo como guía para los criterios de aceptación y para confirmar que una superficie está pasivada. El alcance global de estos métodos de prueba consiste ya sea en verificar que la superficie ha sido pasivada mediante la eliminación de materia exógena (por ejemplo, hierro libre o películas hidrófobas) o bien por medición directa de la calidad de la capa pasiva. La **Tabla 2** resume las ventajas y desventajas de los métodos de prueba frecuentes de pasivación.

Para validar un protocolo de pasivación pueden utilizarse cupones representativos en cuanto a material y acabado; similares al equipo de producción.

Los tratamientos de pasivación dependen del contenido de cromo, el acabado superficial y las características de maquinabilidad de los grados en cada familia de acero inoxidable. El tratamiento químico debería ayudar a restaurar la capa de óxido inerte en una capa pasiva consistente y de formación más rápida que la que se encuentra naturalmente. El tratamiento de pasivación usando mezclas de ácido cítrico y mezclas de ácido fosfórico es altamente efectivo para un gran número de familias de acero inoxidable.

Los métodos convencionales pasivación con ácido nítrico y otros se resumen en la **Tabla 3**.

La elección de la química y el método de la pasivación dependen de criterios de aceptación impuestos usuario final, así como las nor-

mativas corporativas, locales y nacionales en que se lo referido a desechos. Normalmente, un proceso de pasivación incluye los siguientes pasos:

- Limpieza alcalina (ya sea de una sola pasada o recirculada) para dm' todos los contaminantes, materiales extraños.
- Enjuague con agua.

• Tratamiento ácido (ya sea de una sola pasada, recirculada o de inmersión), para disolver cualquier hierro libre y sulfuros, y para acelerar la formación de la capa de óxido.

- Enjuagues con agua.
- Secado.
- Inspección visual y pruebas, según corresponda.

¿Qué podría fallar?	<i>La solución de proceso mezclada o almacenada en un equipo o recipiente de acero inoxidable 304 o 316 puede ser corrosiva para la superficie.</i>
¿Cuál es la probabilidad de que ello ocurra?	<i>La frecuencia de aparición depende de la concentración, temperatura y naturaleza solución de proceso y de la composición, rugosidad y uniformidad de la superficie de acero inoxidable.</i>
¿Cuál es la probabilidad de que se detecte?	<i>La frecuencia de detección es alta, siempre y cuando la inspección visual sea realizada sobre el recipiente entre productos y lotes por personal capacitado. La limpieza visual es un requisito GMP universal para las superficies en contacto con el producto. La frecuencia de detección es baja en áreas de difícil acceso como bombas centrifugas y tuberías.</i>
¿Cuáles son las consecuencias?	<i>La presencia de corrosión, tal como las micropicaduras y la herrumbre, puede afectar adversamente la inspección visual, limpieza y desinfección de la superficie y si no se trata, también puede afectar la integridad de la superficie y el producto fabricado.</i>
¿Cuáles son las acciones de mitigación? (Acción correctiva.)	<i>Notificar a terceros o realizar procedimientos internos de pulido mecánico, electropulido o eliminación química de herrumbre y pasivación.</i>
¿Cuáles son las acciones de mitigación? (Mantenimiento preventivo)	<i>Realizar la evaluación del riesgo para identificar la causa raíz mediante el análisis y la evaluación de las pruebas laboratorio. Emitir un control de cambios para eliminar la causa raíz o desarrollar una frecuencia para tratamientos de pasivación química.</i>

Tabla 1. Lista de preguntas que ayudan a evaluar el riesgo

Método	Ventajas	Desventajas
Humectación con agua y secado (conocido como inmersión en agua)	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de laboratorio. • La evaluación visual determina la presencia de óxido. 	<ul style="list-style-type: none"> • No cuantitativa • Resultados sujetos a la interpretación visual
Humedad elevada	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de laboratorio. • La evaluación visual determina la presencia de óxido. 	<ul style="list-style-type: none"> • Realizada solo en laboratorio. • No cuantitativa. • Resultados sujetos a la interpretación visual
Cabina de pulverización con sales	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de laboratorio. • La evaluación visual determina la presencia de óxido. • Método que puede automatizarse. 	<ul style="list-style-type: none"> • No cuantitativa. • Resultados sujetos a la interpretación visual
Sulfato de cobre	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de laboratorio. • La evaluación visual determina la presencia de óxido. 	<ul style="list-style-type: none"> • No cuantitativa. • No es eficaz para detectar partículas de hierro libre discretas. • Reactivos peligrosos. • Resultados sujetos a la interpretación visual
Ferrocianuro potásico-ácido nítrico	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de laboratorio. • La evaluación visual determina la presencia de óxido. 	<ul style="list-style-type: none"> • No cuantitativa. • Reactivos peligrosos. • Cuestiones de seguridad referentes a la exposición a gas cianuro de hidrogeno altamente tóxico. • Resultados sujetos a la interpretación visual
Bolígrafo eléctrico	<ul style="list-style-type: none"> • Equipo de prueba para uso en laboratorio o en campo. • Dispositivo portátil calibrado. • Mide la corrosión potencial sobre la superficie de prueba. • Relativamente no costosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Tecnología patentada . • Usada como una prueba de "pasa/falla" con base en un indicador luminoso (valores prefijados por el fabricante)
Polarización cíclica	<ul style="list-style-type: none"> • Mide la resistencia a la corrosión como potencial crítico de picaduras o potencial de descomposición. • Otros valores son el potencial de corrosión, el tamaño y la calidad de la región pasiva, y la densidad actual al potencial de degradación. • Relativamente no costosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de laboratorio solamente. • Requiere un paquete de software para hacer las mediciones. • El personal debe estar capacitado; requiere un alto nivel de pericia
Espectroscopía electrónica Auger (AES)	<ul style="list-style-type: none"> • Proporciona análisis cuantitativo mediante el uso de la tecnología de AES para determinar la composición elemental de la superficie de metal a una profundidad de 2-20 Angstroms. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de laboratorio solamente. • Relativamente costosa. • El instrumental no está disponible ampliamente. • Se requiere pericia para el uso del instrumental y la interpretación de los datos
Espectroscopía Óptica de emisión de Descarga Luminiscente (GD-OES)	<ul style="list-style-type: none"> • Proporciona análisis cuantitativo mediante el uso de la tecnología de GD-OES para determinar la composición de la superficie de metal • Particularmente útil para estructuras de película gruesas y finas 	<ul style="list-style-type: none"> • Realizada en laboratorio solamente. • Relativamente costosa. • El instrumental no está disponible ampliamente. • Se requiere pericia para el uso del instrumental y la interpretación de los datos
Espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS) o espectroscopía electrónica para análisis químico (ESCA)	<ul style="list-style-type: none"> • Proporciona análisis cuantitativo mediante el uso de la tecnología de XPS para determinar la composición de la superficie de metal a una profundidad de 10-100 Angstroms 	<ul style="list-style-type: none"> • Realizada en laboratorio solamente. Relativamente costosa. El instrumental no está disponible ampliamente. Se requiere pericia para el uso del instrumental y la interpretación de los datos

Tabla 2. Resumen de pruebas populares para evaluar la eficacia del tratamiento de pasivación

Agente de pasivación	Desempeño	Salud y seguridad
Ácido fosfórico y mezclas (5-25% p/p, calentando de 1-4 horas)	Bueno para uso de rutina. Excelente removedor de herrumbre y de incrustaciones.	Debe neutralizarse antes de desecharse. Puede haber cuestiones debido a los fosfatos
Ácido cítrico y mezclas (3-10% w/w, calentado de 1-4 horas)	Excelente para uso de rutina. Buen agente de pasivación; no tan efectivo para la eliminación de herrumbre. Lleva más tiempo para procesar que los ácidos minerales	Debe neutralizarse antes de desecharse
Ácido nítrico (10-40% p/p, 30-90 minutos a temperatura ambiente o más alta)	Buen agente para herrumbre y pasivación. Puede ser eficaz a temperatura ambiente	Debe neutralizarse antes de desecharse. Altamente peligroso para la salud ocupacional
Electropulido (los parámetros varían de acuerdo a un procedimiento calificado)	Elimina el metal de la superficie. Más limitado a componentes que a sistemas instalados. El paso de enjuague debe asegurar la eliminación de la película residual que puede afectar la superficie	Debe neutralizarse antes de desecharse

Tabla 3. Agentes frecuentemente utilizados en los tratamientos de pasivación de acero inoxidable

MÉTODOS Y MATERIALES

En los experimentos de evaluación de la capa pasiva que se describen a continuación se usaron un detergente formulado de ácido fosfórico/cítrico y un detergente formulado de ácido cítrico/oxálico para tratar cupones de acero inoxidable 316L.

Para el experimento se empleó el siguiente procedimiento:

- Los cupones de acero inoxidable 316L (1"x3") se limpiaron en lavadora de laboratorio.
- Los cupones limpios se trataron con ácido clorhídrico concentrado durante 30 segundos para eliminar la capa pasiva.
- Todos los cupones se probaron con una técnica de bolígrafo eléctrico para asegurarse de que no eran pasivos.
- Los cupones se enjuagaron con agua para inyección ambiente y posteriormente se expusieron a los diferentes agentes de limpieza, a distinta concentración, tiempo y temperatura.
- Después de la exposición, los cupones se enjuagaron con agua desionizada y se dejaron secar durante 60 minutos.

- Los cupones se probaron con una técnica de bolígrafo eléctrico para determinar si los tratamientos dieron como resultado una condición pasiva.
 - La técnica del bolígrafo eléctrico indica un rango pasivo entre (-200 mv) - (-400 mv) y registra la condición de pasa/falla, a través de un indicador luminoso (ver Figura 1).
 - La prueba de confirmación final se realizó utilizando las técnicas del sulfato de cobre y la cabina de pulverización con sales (ver **Figura 1**).
 - Los parámetros probados fueron: el tipo de limpiador (detergente formulado de ácido fosfórico/cítrico o detergente formulado de ácido cítrico/ácido oxálico); la concentración (5, 7, 8, 10 y 15% v/v); la temperatura (45 , 60, 70 y 80°C); tiempo (20, 30, 45, 60, 90 y 120 min).
- Las pruebas incluyeron los métodos del bolígrafo eléctrico, del sulfato de cobre, y de la cabina de pulverización con sales para verificar la capa pasiva en cupones del acero inoxidable.

RESULTADOS

Las pruebas de laboratorio han tenido éxito en la determinación de parámetros críticos de limpieza para la pasivación de superficies de acero inoxidable.

Los experimentos mostraron que los siguientes parámetros dieron como resultado cupones pasivados:

- detergente formulado 8% v/v de ácido fosfórico/cítrico 80°C durante 120 mín.
- detergente formulado 10% v/v de ácido fosfórico/cítrico 70°C durante 30 mín.

- detergente formulado 10% v/v de ácido fosfórico/cítrico 60°C durante 60 mín.
- detergente formulado 10% v/v de ácido fosfórico/cítrico 80°C durante 30 mín.
- detergente formulado 10% v/v de ácido fosfórico/cítrico 70°C durante 30 mín.
- detergente formulado 10% v/v de ácido fosfórico/cítrico 80°C durante 20 mín.
- detergente formulado 15% v/v de ácido fosfórico/cítrico 60°C durante 120 mín.



Figura 1. (De izquierda a derecha) Equipo de prueba del sulfato de cobre, equipo del bolígrafo eléctrico, dispositivo portátil de bolígrafo eléctrico y cabina automatizada de pulverización con sales.

DISCUSIÓN

Estudio de Caso I

Un gran fabricante de biotecnología observó consistentemente herrumbre en tanques seccionados de acero inoxidable 316L para preparación y almacenamiento de tampón.

Con base en los perfiles de solubilidad de los componentes del tampón, el agua purificada debería haber sido eficaz para eliminar el residuo del tampón. La herrumbre persistente, sin embargo, afectó el uso del equipo. Tras la inspección visual de tanques se requirió conseguir un tercer proveedor de servicios especializado en limpieza y mantenimiento de acero inoxidable. Este proceso dio lugar a un aumento en los costos de mantenimiento y a la disminución del tiempo de producción debido al tiempo de inactividad del equipo.

El fabricante de biotecnología investigó su procedimiento de limpieza y mantenimiento para desarrollar un enfoque científico basado en el riesgo para el mantenimiento preventivo del equipo.

Los objetivos de la investigación fueron los siguientes:

1. Confirmar la limpieza del residuo del tampón
2. Confirmar la condición de exposición que dio lugar a la pérdida de capa pasiva
3. Confirmar que el tratamiento de pasivación protege la superficie de la exposición al tampón

La prueba de la condición 1 se realizó aplicando 1 ml tampón sobre un cupón de acero inoxidable 304 prelimpiado con un acabado

2B. El cupón tratado se secó a temperatura ambiente durante un tiempo de retención en suelo pre-especificado. El cupón se limpió luego con agua desionizada durante 5 minutos a 65°C u 80°C. Se determinó que el cupón se limpiaba si cumplía con las características de: limpio visualmente, libre de agua y sin cambio de peso (mediante pruebas gravimétricas).

La prueba de la condición 2 fue evaluar el efecto de la condición del tampón sobre un cupón de acero inoxidable 316L pasivo mediante controles periódicos de la capa pasiva con una técnica de bolígrafo eléctrico y un equipo de prueba de sulfato de cobre. La confirmación final se realizó con la prueba de la cabina de pulverización con sales. Por si la capa pasiva resultaba dañada, se previó realizar pruebas adicionales, usando enjuagues frecuentes de baja concentración de un detergente formulado ácido para mantener la capa pasiva sobre las superficies de acero inoxidable 316L. La prueba se realizó en replicados. Los cupones de control se pasivaron con detergente ácido formulado al 10% v/v a 80°C durante 63 minutos antes de la exposición al tampón.

Resultados de la investigación

El agua desionizada fue eficaz para limpiar superficies con tampón A secado (fosfato de sodio 60 mM, cloruro 2 M, pH 5,6) después de 5 minutos ya sea a 65°C o a 80°C. El recubrimiento del cupón con el Tampón A y el secado durante la noche dieron lugar a una superficie no pasiva. El tratamiento usando concentraciones de 10-15% v/v de detergente formulado de ácido cítrico/ oxálico ya sea

durante tiempos de 20-60 minutos a 80°C o bien durante tiempos de 40-60 minutos a 65°C fue eficaz para la pasivación de las superficies expuestas del tampón y mantuvo una condición pasiva durante al menos una exposición al tampón de 24 horas. Específicamente, las superficies mantuvieron su estado pasivo bajo el siguiente tiempo de exposición de tampón:

- Hasta 48 horas después de la pasivación con detergente formulado con ácido cítrico/oxálico al 10% v/v a 65°C durante 40 min.
- Hasta 72 horas después de la pasivación con detergente formulado con ácido cítrico/oxálico al 15% v/v a 65°C durante 60 min.
- Hasta 24 horas después de la pasivación con detergente formulado con ácido cítrico/oxálico al 10% v/v a 80°C durante 20 min.
- Se realizaron pruebas adicionales con solución tampón de cloruro 1M, y una concentración y duración aumentadas del tratamiento de pasivación con un detergente formulado de ácido cítrico/oxálico para extender el tiempo de almacenamiento húmedo con el tampón. Se evaluaron las siguientes condiciones:
- Disminución de la concentración de cloruro en una solución de preparación de tampón A de 2M a 1M.
- Evaluar la condición de pasivación del detergente formulado con ácido cítrico/oxálico al 15% v/v a 80°C durante 60 o 90 minutos antes de la exposición al tampón.
- Extender la duración del tiempo de retención del tampón a más de 72 horas después de la condición de pasivación.

La prueba adicional encontró que la disminución en la concentración de cloruro en el Tampón A de 2M a 1M, así como la prolongación en la exposición al detergente de ácido cítrico/oxálico al 15% v/v des 60 a 90 minutos extendió la exposición de la condición de almacenamiento del tampón desde 96 hasta 120 horas.

El agua es eficaz para limpiar el tampón A con cloruro 2M o 1M. Sin embargo, el tiempo de retención en sucio y el tiempo de almacenamiento de la solución pueden afectar las propiedades pasivas de las superficies de acero inoxidable cuando se evalúan utilizando la prueba del bolígrafo eléctrico y la polarización cíclica (no se informa). Las condiciones de pasivación con detergente de ácido cítrico/oxálico (tiempo, temperatura y concentración) pueden afectar a la capa pasiva y la duración del tiempo de almacenamiento del tampón. Un tratamiento de pasivación de al menos 5% v/v de una mezcla formulada de ácido cítrico/oxálico a 80°C durante 90 minutos proporcionó una superficie pasiva cuando se evaluó con el bolígrafo eléctrico, la Polarización cíclica y la espectroscopia de fotoelectrones de rayos (XPS) o espectroscopia electrónica para el análisis químico (ESCA).

La pasivación del cupón de acero inoxidable con un 15% v/v de detergente ácido cítrico/oxálico mantuvo una superficie pasiva usando el ensayo del bolígrafo eléctrico durante más de 96 horas cuando se expuso al tampón de cloruro 1M. Esta información permitió al fabricante colocar temporizadores en los tanques selectos de retención y almacenamiento de productos para informar a los operadores cuando se requiere un ciclo de pasivación.

Estudio de Caso II

El segundo estudio de caso es similar al primero. Un fabricante multinacional de productos de fraccionamiento de plasma estaba observando micropicaduras y herrumbre en tanques selectos de preparación de tampón de acero inoxidable 316L. Los tampones incluían cloruro de sodio 0.1 M, cloruro de sodio 0.15 M, cloruro de sodio 1 M, cloruro de sodio 3 M, cloruro de sodio 1 M, acetato de sodio 20mM, tampón CAP (N-ciclohexil-3-aminopropano-sulfónico) de sodio 2, 1M, acetato a pH 5, ácido acético 1M y ácido acético 1M con cloruro de sodio 1M.

Los objetivos de investigación fueron los mismos que en el primer estudio de caso y se probaron de manera similar.

Todas las soluciones tampón, cuando se secaron al aire sobre un cupón inoxidable 304 con un acabado 2B, se limpiaron eficazmente usando agua desionizada en 5 minutos a temperatura ambiente en un baño de inmersión de mezclado a baja velocidad y agitado. La exposición de cupones pasivados de acero inoxidable 316L a tampones de acetato a pH 5 y de ácido acético 1M con cloruro de sodio 1M afectó la capa pasiva entre 72 y 96 horas, lo que se determinó mediante la prueba del bolígrafo eléctrico y se confirmó utilizando las pruebas de sulfato de cobre y la cabina de pulverización con sales. Los cupones de acero inoxidable 316L lavados y enjuagados, pasi-

vados con un detergente formulado de ácido fosfórico/cítrico al 10% v/v a 80°C durante 40 minutos, luego se enjuagaron con agua y se secaron al aire a temperatura ambiente durante una hora antes de la prueba. Los cupones se expusieron a tampones de acetato a pH 5 y de ácido acético 1M con cloruro de sodio 1M, y cada 3-4 días se retiraron del tampón, se enjuagaron con agua y se lavaron con un detergente de ácido fosfórico/cítrico a baja concentración (0.5% v/v, 80°C durante 10 minutos). Las superficies permanecieron pasivas durante todo el período de prueba de 31 días.

El agua es eficaz en la limpieza de los tampones evaluados. Sin embargo, el tiempo de retención en sucio con ácido acético 1M con cloruro de sodio 1 M y el tiempo de almacenamiento con la solución pueden afectar las propiedades pasivas de las superficies de acero inoxidable cuando se evalúan usando la prueba del bolígrafo eléctrico, el sulfato de cobre y la prueba de pulverización con sales. Un tratamiento de lavado con ácido fosfórico/cítrico al menos al 0.5% v/v cada 3 a 4 días a 80°C durante 10 minutos proporcionó una superficie pasiva durante 31 días, mientras que los controles no lavados con ácido fallaron alrededor de las 72 horas.

CONCLUSIÓN

El material de elección para la mayoría de los recipientes y equipos reutilizables en las instalaciones de fabricación de GMP es acero inoxidable 316L. El material de superficie debe seleccionarse en función de su aplicación y definirse en las especificaciones de los requisitos del usuario. A veces esta revisión de ingeniería se pasa por alto, se cambian las condiciones de fabricación o se agregan nuevos productos.

Los problemas de compatibilidad de los sustratos, como la corrosión y la herrumbre pueden afectar directamente la inspección visual, la limpieza, la higienización, la generación de partículas, la integridad del material y, posiblemente, la seguridad del personal. Tras la inspección de los recipientes y equipos, si

surgen problemas repetidos de compatibilidad de los sustratos, se debe realizar una evaluación del riesgo de calidad y recopilar datos a partir de modelos experimentales, como los presentados en este documento.

Se puede llevar a cabo una acción correctiva basada en un enfoque con fundamento científico y basado en el riesgo. La comprensión de la causa raíz del problema de la corrosión y la reducción o eliminación significativa de su aparición mediante un mantenimiento preventivo eficaz reducirán las actividades de acciones correctivas no programadas, los retrasos en la fabricación y el impacto adverso sobre la calidad del producto o sobre los pacientes. 🧴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASTM International, A967-13, *Standard Specification for Chemical Treatments for Stainless Steel Parts* (West Conshohocken, PA, 2013)
2. ASTM International, A380/A380M-13, *Standard Practice for Cleaning, Descaling, and Passivation of Stainless Steel Parts, Equipment, and Systems* (West Conshohocken, PA, 2013).
3. ASME, "Nonmandatory Appendix E: Passivation Procedure Qualification," in *Bioprocessing Equipment BPE-2074* (New York, 2014).
4. M. M. Gonzales, Stainless Steel Tubing in the Biotechnology Industry, *Biotechnology/Pharmaceutical Facilities Design*, (April 30, 2001) www.ispe.org/san-francisco/stainless-steel-tubing-biotechnology-industry.pdf
5. J.C. Tverberg and J.A. Ledden, "Rouging of Stainless Steel in WFI and High Purity Water Systems," *Proceedings of Tube 2000*, (Dusseldorf, 2000).
6. RE. Avery and R.K. Raney, R. K. Eur. J. *Parenteral Technology Services*, 13 (1) 21-24 (2008).
7. P. Lopolito, "Addressing Rouge in Biopharmaceutical Manufacturing Equipment," *Pharm.Tech. Equipment and Processing Report* (Sept. 15, 2010) www.pharmtech.com/addressing-rouge-biopharmaceutical-manufacturing-systems
8. *GMP Trends*, "GMP Trends #886," (Dec. 15, 2013).
9. M. Gietl and P. Lopolito, "Rouge eT Biofilm: Compounding Cleaning Challenges" (Sept. 18, 2014) www.pharmaceuticalonline.com/doc/rouge-biofilm-compounding-cleaning-challenges-0001
10. A. Deal, D. Klein, and P. Lopolito, "Strategies for biofilm remediation," *Cleanroom Technology* (Jul. 31, 2015), www.cleanroomtechnology.com/technical/article/page/Strategies_for_biofilm_remediation/110760 .
11. Deal et al., "Use of the CDC Biofilm Reactor to Test Cleaning and Disinfection on Rouged Stainless Steel", *Reinraum Online*, (March 20, 2015) www.remraum.de/news_en.html?pid=3179
12. International Conference on Harmonization (ICH) *Q9 Quality Risk Management*, November 2015.
13. T. Blitz, et al. *Pharm Eng.* 35 (2) 60-69 (2015).
14. T. Blitz, et al. *Pharm Eng.* 35 (3) 35-44 (2015).
15. T. Blitz, et al. *Pharm Eng.* 35 (4) 81-91 (2015).



Las normas para los sistemas de gestión de calidad (ISO 9001; ISO 13485 en particular para productos sanitarios) reconocen que en ciertos procesos la efectividad de los mismos no se puede verificar totalmente mediante inspección y ensayo del producto; la esterilización es uno de estos procesos.

UNE-EN-ISO 17665

ESTERILIZACIÓN DE PRODUCTOS SANITARIOS: CALOR HÚMEDO

FUDESA

LA NORMA ISO 17665 DESCRIBE LOS REQUISITOS QUE, SI SE CUMPLEN, PROPORCIONARÁN UN PROCESO DE ESTERILIZACIÓN POR CALOR HÚMEDO PARA PRODUCTOS SANITARIOS CON UNA ACTIVIDAD MICROBICIDA APROPIADA. EL CUMPLIMIENTO DE ESTOS REQUISITOS TAMBIÉN GARANTIZA QUE ESTA ACTIVIDAD SE DESARROLLA EN FORMA CONFIABLE Y REPRODUCIBLE, DE FORMA QUE SE PUEDE PREDECIR, CON CONFIANZA RAZONABLE, DE QUE EXISTE UN BAJO NIVEL DE PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA LUEGO DEL PROCESO.

Introducción

El propósito de la esterilización es inactivar los contaminantes microbiológicos y transformar productos no estériles en estériles.

La cinética de inactivación de microorganismos mediante agentes físicos y/o químicos usados para esterilizar productos sanitarios se puede describir por una relación exponencial; esto significa que siempre existe una posibilidad finita de que un microorganismo pueda sobrevivir, cualquiera sea el tratamiento aplicado. La esterilidad, entonces, se define en términos de la probabilidad de que exista un microorganismo viable en una unidad de producto.

Las normas para los sistemas de gestión de calidad (ISO 9001; ISO 13485 en particular para productos sanitarios) reconocen que en ciertos procesos la efectividad de los mismos no se puede verificar totalmente mediante inspección y ensayo del producto; la esterilización es uno de estos procesos. Por ello, los procesos de esterilización se validan para su utilización, el funcionamiento del proceso se controla en forma rutinaria y se efectúa mantenimiento del equipo.

La exposición a un proceso de esterilización apropiadamente validado y debidamente controlado no es el único factor asociado a la garantía de que un producto es estéril; también se consideran otros factores:

- A. Estado microbiológico de la materia prima
- B. Validación y control de procesos de limpieza y desinfección asociados al producto
- C. Control del entorno donde se fabrica, ensambla y envasa el producto
- D. Control del equipo y procesos
- E. Control del personal y su higiene
- F. Forma y materiales con que se envasa el producto
- G. Condiciones en que se almacena el producto

La norma ISO 17665 describe los requisitos que, si se cumplen, proporcionarán un proceso de esterilización por calor húmedo para productos sanitarios con una actividad microbicida apropiada. El cumplimiento de estos requisitos también garantiza que esta actividad se desarrolla en forma confiable y reproducible, de forma que se puede predecir, con confianza razonable, de que existe un bajo nivel de probabilidad de supervivencia luego del proceso; la especificación de esta probabilidad es una cuestión de las autoridades regulatorias y puede variar en cada país. En su Parte 2 (Guía de aplicación) y Anexo D, se detallan además una serie de recomendaciones específicas para instituciones sanitarias.

Objeto y campo de aplicación

La Norma ISO 17665-1 especifica los requisitos generales para el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización por calor húmedo para productos sanitarios. Los procesos cubiertos por esta norma son (lista no excluyente):

VAPOR DE AGUA SATURADO. SISTEMAS CON PURGA DE VAPOR. (ANEXO E)

Este ciclo está principalmente previsto para la esterilización por contacto superficial, ya que la eliminación de aire de los tejidos y cavidades es incierta. También se emplea como proceso para la esterilización de fluidos en recipientes, donde el vapor actúa como medio calefactor. Consta de 3 fases principales:

- Fase de calefacción: con ventilación abierta se recibe o se genera vapor saturado en la cámara hasta purgado del aire de la cámara. Se cierra la válvula de purgado y sigue el ingreso o generación de vapor saturado hasta que se alcanzan la presión y temperatura correspondientes.
- Fase de meseta: la temperatura de esterilización se mantiene durante el tiempo prescrito.
- Fase de enfriamiento: puede diferir según el producto. Se completa cuando la presión en cámara alcanza la presión atmosférica y/o cuando se alcanza una temperatura segura para manipular el producto.

VAPOR DE AGUA SATURADO. ELIMINACIÓN FORZADA DEL AIRE. (ANEXO E)

Este ciclo se utiliza para productos en donde es difícil eliminar el aire, como es el caso de materiales porosos, lúmenes y/o cavidades y artículos envasados. También se emplea para el contacto superficial. El proceso consta de 6 fases principales:

- Fase de eliminación del aire: se elimina el aire de la cámara y de los objetos por vacío profundo o combinación de vacío y pulsos de vapor.
- Fase de carga: el vapor de agua ingresa a la cámara hasta que se alcanzan la temperatura y presión de esterilización dentro de ella.
- Fase de meseta: la temperatura de esterilización se mantiene durante el tiempo prescrito
- Fase de exhaustación: se evacúa el vapor de la cámara, obteniéndose un nivel de vacío predeterminado.
- Fase de secado: para artículos que se requieren estén secos. Se mantiene el vacío en cámara y la temperatura de la camisa de la cámara un tiempo predeterminado.
- Fase de liberación del vacío: se admite aire filtrado por 0,22 micras hasta que se alcanza la presión atmosférica.

CICLOS DE FUNCIONAMIENTO CON PRESURIZACIÓN DE AIRE (ANEXO E)

Se emplean principalmente para productos cuya presión dentro del recipiente, en algún momento del ciclo, sobrepasa la presión en cámara; esto puede conducir a fractura del recipiente o pérdida de la integridad del sellado. Para evitarlo, se emplea sobrepresión para compensar. Existen distintos tipos de procesos:

C.1. MEZCLAS DE AIRE Y VAPOR DE AGUA (ANEXO E)

Este proceso consta de 3 fases principales:

I. Fase de calefacción: no se realiza purgado de la cámara. El vapor de agua se genera o ingresa en cámara hasta que se alcanza la temperatura de esterilización. Si la presión parcial del aire contenido es insuficiente se introduce aire comprimido filtrado. Conviene la existencia de un dispositivo de circulación forzada a fin de mantener el entorno homogéneo.

II. Fase de meseta: la circulación y la temperatura de esterilización se mantienen el tiempo prescripto.

III. Fase de enfriamiento: se debe evitar la despresurización rápida para no dañar el producto; esto se logra empleando aire comprimido filtrado. El enfriamiento del producto se logra con aire comprimido enfriado o nebulización con agua enfriada. La presión requerida se mantiene hasta que el producto se haya enfriado totalmente y finalmente se evacúa la cámara.

C.2. NEBULIZACIÓN DE AGUA

Este proceso consta de 4 fases:

- Fase de llenado: al comienzo del ciclo, se introduce una cantidad de agua en el sistema (o se produce como condensado a partir de vapor de agua). Se nebuliza sobre el producto.

- Fase de calefacción: la calefacción hasta la temperatura de esterilización se consigue introduciendo aire y vapor de agua en el sistema de circulación; o calentando el agua mediante un intercambiador de calor e introduciendo aire comprimido en la cámara.

- Fase de meseta: se hace funcionar el sistema de calefacción y el agua se mantiene a la temperatura de esterilización el tiempo requerido.

- Fase de enfriamiento: la presión en cámara se mantiene el aire comprimido y el producto se enfría a medida que el agua se enfría a una velocidad controlada. Se despresuriza la cámara cuando la temperatura haya disminuido a un valor seguro para la manipulación del producto.

C.3. INMERSIÓN EN AGUA

Ciclo de funcionamiento similar al de nebulización, excepto que el producto se sumerge totalmente en agua para mantener su forma.

Términos y definiciones

Acción correctora: Acción para eliminar la causa de una no conformidad detectada. Puede haber más de una causa para una no conformidad. Se toma para impedir la recurrencia.

Acción preventiva: Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad potencial y otra situación potencial indeseable.

Agente esterilizante: Entidad o combinación de entidades físicas o químicas que poseen suficiente actividad microbicida para alcanzar la esterilidad bajo condiciones definidas.

Cadena de medición: Serie de elementos de un instrumento o sistema de medición, que constituye la vía de la señal de medición desde la entrada (cantidad sujeta a medición) a la salida (el resultado de la medición).

Calibración: Conjunto de operaciones que establecen, en condiciones especificadas, la relación entre los valores de una cantidad indicada por un instrumento de medición o sistema de medición, o valores representados por una medida material o un material de referencia, y los valores correspondientes realizados por normas.

Calor húmedo: Energía térmica en presencia de humedad, suministrada como vapor de agua o agua líquida, con el fin de conseguir letalidad microbiana.

Cámara del esterilizador: Parte del esterilizador que recibe la carga de esterilización.

Carga biológica: Población de microorganismos viables sobre y/o en el interior de un producto y/o sistema de barrera estéril.

Carga de esterilización: Productos a esterilizar conjuntamente, o que han sido esterilizados conjuntamente, usando un proceso de esterilización dado.

Carga de referencia: Carga de esterilización de referencia creada para representar combinaciones difíciles de artículos a esterilizar.

Ciclo de funcionamiento: Conjunto completo de etapas del proceso efectuadas en una secuencia especificada.

Configuración de la carga: Configuración especificada dentro de la cámara de esterilización de los artículos, de las partes fijas de la cámara y los números, tipos, distribución y orientación de los productos presentados para esterilización.

Control ambiental: Aplicaciones de ingeniería y/o sistemas de procedimientos para mantener condiciones en áreas definidas dentro de límites especificados (por ej, filtración de fluidos, desinfección de superficies, ropa protectora, procedimientos administrativos, etc)

Controlador automático: Dispositivo que en respuesta a variables predeterminadas del ciclo hace funcionar el esterilizador secuencialmente a través de las etapas requeridas del ciclo.

Corrección: Acción para eliminar una no conformidad detectada.

Cualificación de funcionamiento: Proceso de obtención y documentación de evidencia de que el equipo, instalado y operado de conformidad con los procedimientos operacionales, funciona coherentemente de conformidad con criterios predeterminados y genera producto que cumple su especificación.

Cualificación operacional: Proceso de obtención y documentación de evidencia de que el equipo instalado opera dentro de los límites predeterminados cuando se utiliza según sus procedimientos operacionales.

Desarrollo: Acción de elaborar una especificación.

Detector de aire: Dispositivo diseñado para detectar presencia de gases no condensables en una corriente de vapor y condensado, o en la cámara del esterilizador.

Energía térmica: Energía en forma de calor.

Ensayo de esterilidad: Operación técnica realizada como parte del desarrollo, validación o recalificación, para determinar la presencia o ausencia de microorganismos viables sobre el producto o una porción del mismo.

Especificación: Documento que explicita requisitos.

Especificar: Estipular en detalle dentro de un documento aprobado.

Establecer: Determinar por evaluación teórica y confirmar por experimentación.

Estéril: Exento de microorganismos viables (con las consideraciones realizadas en la introducción).

Esterilidad: Estado que confiere la ausencia de microorganismos viables (con las consideraciones realizadas en la introducción).

Esterilización: Proceso validado para hacer que un producto esté exento de microorganismos viables (con las consideraciones realizadas en la introducción).

Fallo: Uno o más de los parámetros del proceso están fuera de sus tolerancias especificadas.

Familia de productos: Grupos o subgrupos de productos caracterizados por atributos similares tales como masa, construcción, material, forma, lumen, sistema de envasado, etc, y que presentan un desafío similar al proceso de esterilización.

Franja de temperatura de esterilización: Intervalo de temperatura, expresado desde la temperatura de esterilización hasta la temperatura máxima permitida que puede prevalecer en el espacio de la carga de esterilización durante el tiempo de continuidad de temperatura.

Gas no condensado: Aire y/u otro gas que no licuará en las condiciones de un proceso de vapor de agua saturado.

Indicador biológico: Sistema de ensayo que contiene microorganismos viables que proporcionan una resistencia definida a un proceso de esterilización específico.

Indicador (químico, no químico): Sistema de ensayo que revela un cambio en una o más variables del proceso especificadas, basado en un cambio físico o químico resultante de la exposición a un proceso.

Mantenimiento: Combinación de todas las acciones técnicas y administrativas asociadas previstas para retener un artículo en un estado o devolverlo a dicho estado, en el cual puede realizar su función requerida.

Microorganismo: Entidad de tamaño microscópico, que comprende bacterias, hongos, protozoarios y virus.

Microorganismo de referencia: Cepa microbiana a partir de una colección de cultivo reconocida.

Nivel de garantía de esterilidad (SAL, siglas en inglés): Probabilidad de que ocurra un único microorganismo viable sobre un artículo después de esterilización. Toma valores cuantitativos.

Parámetro del proceso: Valor especificado para una variable del proceso.

Período de meseta: Tiempo de equilibrado más el tiempo de continuidad de temperatura.

Proceso de esterilización: Serie de operaciones u acciones necesarias para alcanzar los requerimientos específicos de esterilidad. Incluye pretratamiento (si procede), la exposición al agente esterilizante y cualquier proceso posterior necesario. No incluye ninguna operación de limpieza, desinfección ni envasado que preceda al proceso de esterilización.

Producto: Resultado de un proceso. A los efectos de esterilización, el producto es tangible y puede ser materia prima, material intermedio, material subensamblado, producto para el cuidado de la salud.

Producto contenido: Producto que no entra en contacto directo con el entorno dentro del esterilizador (por ej, una solución en una botella cerrada).

Producto desafío de proceso (PCD): Artículo diseñado para constituir una resistencia definida a un proceso de esterilización y utilizado para evaluar el funcionamiento del proceso.

Producto desafío de referencia: Producto que tiene una relación térmica conocida con el producto contenido o con la carga de esterilización.

Producto para el cuidado de la salud: Producto sanitario, incluyendo los productos para diagnóstico in vitro y productos medicinales.

Punto de medición de referencia: Punto donde está colocado el sensor de temperatura utilizado para el control del ciclo en funcionamiento.

Recalificación: Repetición de parte de la validación con el fin de confirmar la aceptabilidad continuada de un proceso especificado.

Sistema de envasado: Combinación del sistema de barrera estéril y del envase protector.

Temperatura de esterilización: Temperatura mínima de la franja de temperatura de esterilización.

Tiempo de continuidad de temperatura: Período durante el cual las temperaturas en el punto de medición de referencia y en todos los puntos del interior de la carga de esterilización se mantienen en forma continua dentro de la franja de la temperatura de esterilización.

Tiempo de equilibrado: Período que transcurre entre la consecución de la temperatura de esterilización en el punto de medición de referencia y la consecución de dicha temperatura en todos los puntos del interior de la carga de esterilización.

Tiempo de exposición: Período durante el cual los parámetros del proceso se mantienen dentro de sus tolerancias especificadas.

Servicios: Suministros provenientes de una fuente externa, necesarios para el funcionamiento correcto del equipo (ej: electricidad, gas, agua, aire comprimido, etc).

Validación: Procedimiento documentado para obtener, registrar e interpretar los resultados requeridos para establecer que un proceso generará producto que cumple especificaciones.

Valor D, Valor D10: Tiempo o dosis requerida para alcanzar la inactivación del 90% de una población del microorganismo en ensayo en condiciones especificadas.

Valor F0: Letalidad microbiológica de un proceso de esterilización expresada en términos de tiempo equivalente, en minutos, a una temperatura de 121,1°C con referencia a un microorganismo con valor Z de 10°C.

Valor Z: Cambio de temperatura para que el valor D disminuya a un 10% de su valor inicial.

Vapor de agua saturado: Vapor de agua en estado de equilibrio entre la condensación y la evaporación.

Variable del proceso: Condición asociada con un proceso de esterilización, cuyo cambio altera la efectividad microbicida (ej: tiempo, temperatura, presión, concentración, humedad, longitud de onda)

En el anexo D de ISO/TS 17665-2:2009 se ofrecen orientaciones adicionales que se pueden utilizar en una institución sanitaria para la implementación de un sistema de calidad aplicado procesos de esterilización que se apliquen al reprocesado de productos sanitarios, y las responsabilidades y funciones que competen al personal con autoridad ejecutiva al respecto.

Agente esterilizante

El agente esterilizante es calor húmedo.

El calor húmedo es agua a temperatura elevada. Se puede aportar como vapor saturado generado desde un sistema centralizado (calderas) o se puede generar in situ aplicando energía térmica al agua ya presente en el producto o en el esterilizador. La humedad actúa como el medio que transfiere la energía térmica a los microorganismos.

Los contaminantes que pueda contener no deben comprometer la seguridad del producto. Estos pueden provenir del agua de alimentación o por el contacto entre los materiales y el agente esterilizante durante la generación y el transporte hasta el esterilizador. Los contaminantes suspendidos en el vapor pueden ser tóxicos y corrosivos, y pueden además generar una barrera entre los microorganismos y el agente esterilizante.

Se debe especificar la calidad del agua a partir de la cual se genera el vapor.

La actividad microbicida del calor húmedo está basada en la temperatura y duración del contacto entre las moléculas de agua y los microorganismos. Para la esterilización por calor húmedo existen un número de combinaciones aceptables de tiempo y temperatura reconocidas en algunas farmacopeas; por ejemplo:

121°C 15 min

126°C 10 min

134°C 3 min

Todas las condiciones están basadas en el concepto de sobreesterilización con un factor de seguridad que se ha establecido para vapor saturado o agua en contacto con el microorganismo.

Si se emplea en condiciones fuera de los intervalos de condiciones reconocidas la efectividad microbicida se debe establecer y documentar.

Caracterización del equipo

Se debe especificar el equipo utilizado para efectuar el proceso de esterilización. La especificación debe incluir:

- el equipo, junto con cualquier accesorio necesario.
- los materiales de construcción de cualquier parte del equipo y artículos accesorios que se emplean para contener y transportar vapor de agua y otros fluidos. Los materiales usados para la construcción de un esterilizador deben minimizar la corrosión y cualquier contaminante que puedan liberar durante su funcionamiento habitual. El vapor a altas temperaturas puede tener efectos corrosivos.
 - para cada cadena de medición: descripción, características y localización del sensor, métodos de verificación de calibración que posea trazabilidad
 - la velocidad máxima de cambio de presión
 - los fallos que reconoce el equipo, junto con cualquier advertencia visual o auditiva.
 - las características de seguridad, incluyendo aquéllas para el control del personal o para protección del medio ambiente.
 - indicación de conformidad con la reglamentación local, regional o nacional sobre emisiones del equipo al medio ambiente.
 - si se emplea vacío, descripción y criterios de aceptación para el ensayo de determinación del nivel de fugas de aire al interior del esterilizador.
 - si existe acoplado, una descripción del producto (por ej, detector de aire o gases no condensables)

Los esterilizadores para utilización en instituciones sanitarias deben estar equipados para desarrollar uno o más procesos de esterilización, a fin de ser capaces de esterilizar la variedad de productos sanitarios utilizados habitualmente en una institución sanitaria.

Se deben especificar los procedimientos de manejo del equipo y accesorios. La especificación debe incluir:

- los ciclos de funcionamiento programados en el controlador automático y cómo se pueden realizar cambios en los programas.
 - instrucciones de uso paso a paso.
 - método/s para identificar el no alcance de parámetros de proceso y las acciones a emprender en tal caso.
 - instrucciones de calibración y mantenimiento.
 - métodos para identificar errores en los resultados de una medición, indicación o registro.
- contacto del soporte técnico.

Se debe especificar el lugar donde se va a instalar el equipo, indicando:

- lugar, espacio y entorno.
- instrucciones de instalación.
- detalle de cada servicio necesario para el funcionamiento del equipo (descripción, fuente, medición de aislamiento, presión máxima y mínima, temperatura máxima, caudal mínimo, filtración, tensión máxima y mínima, potencia máxima, nivel máximo de gases no condensables y agua líquida en el vapor saturado, cantidad máxima de contaminantes permitida, etc). Si los servicios son proporcionados por la institución desde generadores centrales se deben especificar los requerimientos para esterilización.
 - estructura de soporte
 - materiales de construcción de las partes que transportan vapor, gas, aire y agua
 - documentación de conformidad con la reglamentación local, regional o nacional referente a emisiones al medio ambiente (descarga de efluentes a altas temperaturas, fugas de los materiales utilizados para generar el agente esterilizante, partículas liberadas del producto y/o del envase durante la esterilización) y el volumen de agua empleado durante el proceso.

El sistema de la carga dentro del esterilizador (recipientes, estanterías, anaqueles y transportadores) no debe afectar la distribución uniforme del vapor, la circulación del fluido de transferencia de calor, la extracción del aire re-

sidual, el drenaje de condensado o el drenaje de agua ni dañar al producto y/o envase.

El fabricante debe establecer procedimientos documentados para la validación de la aplicación de los programas informáticos y cambios en los mismos.

PROCESO

Se debe definir y especificar un proceso de esterilización para cada familia de productos y/o configuración de la carga presentada para esterilización.

DEFINICIÓN DEL PROCESO

Se debe definir el proceso de esterilización, incluyendo parámetros y sus tolerancias.

La eficacia y reproducibilidad de un proceso de esterilización se pueden definir mediante condiciones que pueden controlar y confirmar por medición física. Para algunos productos sanitarios la medición de las condiciones físicas (por ej temperatura) no es posible dentro del sistema de barrera estéril; en estos casos las mediciones deberán realizarse en uno o más puntos de referencia (por ej, el drenaje).

La definición de un proceso de esterilización debe realizarse a los valores de parámetros menos favorables (pero aceptables) para una esterilización eficaz; por ej utilizando los límites inferiores de los parámetros. Se puede

realizar en el mismo esterilizador que se empleará de rutina o en un esterilizador experimental.

En el caso de un proceso por vapor saturado, la evidencia se puede generar a partir de: la temperatura y presión (medidas al menos en los puntos de variación significativa de la presión), el número de pulsos de vapor, las velocidades de cambio de la presión y/o temperatura, el tiempo de exposición, la fuga de aire al interior de cámara, la calidad del vapor.

Para muchos productos sanitarios la extracción de aire es un factor crítico.

La definición del proceso se puede establecer por tres métodos:

- Método basado en la inactivación de la población microbiana en su estado natural (método de la carga biológica) (Anexo B)
- Método basado en la inactivación de un microorganismo de referencia y en el conocimiento de la carga biológica de los productos a esterilizar (Anexo C)
- Método basado en la inactivación de microorganismos de referencia (método de sobreinactivación, “overkill”)

Definición del proceso basado en la inactivación de la población microbiana en su estado natural (método de la carga biológica)

Este método requiere el conocimiento de la carga biológica presente naturalmente en los productos, determinada según ISO 11737-1. El producto (o conjunto de productos) de referencia seleccionado para este estudio debe ser representativo de la producción de rutina.

El producto se debe exponer al agente esterilizante en incrementos predeterminados del proceso de esterilización; se debe esta-

blecer con precisión y exactitud los incrementos. Después de la exposición el producto se debe someter a ensayo de esterilidad según ISO 11737-2. Se debe establecer la relación entre la proporción de producto que exhiben ausencia de crecimiento en los ensayos de esterilidad y el alcance de la exposición al agente esterilizante para definir el proceso. Se debe trabajar por triplicado.

Definición de proceso basado en la inactivación de un microorganismo de referencia y en el conocimiento de la carga biológica de los productos a esterilizar

Se debe crear un desafío al proceso de esterilización, consistente en un número conocido de microorganismos con resistencia conocida al agente esterilizante, mediante una de las siguientes formas: colocando indicadores biológicos (IB) dentro del producto en una o más posiciones en donde la esterilidad sea más difícil de conseguir; o inoculando el producto con microorganismos de referencia dentro del producto en una o más posiciones en donde la esterilidad sea más difícil de conseguir.

El IB o el producto inoculado se debe envasar de la misma forma que se procederá de rutina y se debe colocar dentro de la carga de esterilización en la posición más inaccesible al agente esterilizante.

La carga de esterilización con el dispositivo de prueba se debe exponer al agente esterilizante en condiciones que proporcionen una letalidad menor a las condiciones de rutina, de forma que no todos los microorganismos de referencia queden inactivados. El número de sobrevivientes se determina por recuento directo o estima por número más probable.

Se calcula la velocidad de inactivación de los microorganismos de referencia.

A partir del conocimiento de la carga biológica del producto y la velocidad de inactivación de los microorganismos de referencia, se determinan los alcances del tratamiento para alcanzar los requerimientos de esterilidad. Las pruebas deben realizarse por triplicado.

Definición del proceso basada en la inactivación de microorganismos de referencia (método de sobreinactivación, "overkill")

Este método se emplea cuando no se conoce la carga biológica del producto; el ejemplo típico es el reprocesado de productos utilizados. La cualificación de este tipo de procesos es diferente, ya que el desafío al proceso de esterilización es difícil de definir y los tratamientos previos (por ej, limpieza) son difíciles de controlar y validar. Un proceso de esterilización de este tipo está diseñado para aplicar un tratamiento que sobrepase el requerido para alcanzar los requisitos especificados de esterilidad.

Este tipo de tratamiento se determina matemáticamente de dos formas: basándose en un microorganismo empírico (enfoque del ciclo completo) o a partir de un nivel reducido de tratamiento aplicado a un microorganismo definido (enfoque del ciclo parcial). Debe aplicarse a cinéticas de inactivación lineal.

Las consideraciones generales de procedimiento son similares al método combinado.

- Enfoque de ciclo parcial: La carga de esterilización se debe exponer al agente esterilizante en condiciones para aplicar un nivel reducido de tratamiento que alcance la inactivación de 10^6 microorganismos de un IB.

Determinadas estas condiciones, se determina el alcance del tratamiento para el proceso de esterilización extrapolando hasta una probabilidad de supervivencia de 10^{-6} o mejor, teniendo en cuenta la cinética de inactivación del agente esterilizante y el número y resistencia de los microorganismos del IB. El alcance del tratamiento se puede definir en forma conservadora como el doble del utilizado por el tratamiento de nivel reducido.

- Enfoque del ciclo completo: La carga de esterilización se debe exponer al agente esterilizante en las condiciones de tratamiento que inactive un IB. La población nominal del indicador debe ser mayor a $0,5 \cdot \log$ de la población, calculada a partir del F y del D121 certificados para el IB. El F del IB se calcula según la ecuación

$$F = D121 \cdot (\log N_0 - \log N)$$

Las variaciones en la letalidad aplicada que pueden ocurrir dentro de la cámara y que dé lugar a una muestra de ensayo positiva deben incluirse en los cálculos para determinar F_0 . La carga de esterilización debe exponerse al agente esterilizante para el valor F_0 con objeto de confirmar que no hay sobrevivientes. Realizar dos ensayos adicionales para demostrar reproducibilidad.

Los indicadores biológicos son desafíos microbiológicos de resistencia conocida que se emplean para confirmar la letalidad del proceso de esterilización en superficie o en el interior del producto en donde se coloca.

ESPECIFICACIÓN DEL PROCESO

La especificación un proceso de esterilización por calor húmedo debe incluir:

- descripción del ciclo de funcionamiento.
- parámetros del proceso y sus tolerancias.
- la/s familia/s de productos que se pueden procesar.
- requisitos para el acondicionamiento del producto antes de su esterilización.
- localización del punto de medición de referencia.
- presión mínima y máxima que puede ocurrir en la cámara del esterilizador vacía.
- velocidad de cambio ascendente o descendente de la presión y las tolerancias para cada etapa del proceso.
- el tiempo de continuidad del temperatura y las temperaturas mínima y máxima (y sus localizaciones) medidas durante este tiempo en cámara vacía.
- la diferencia máxima entre la temperatura medida en el punto de medición de referencia y la temperatura teórica del vapor determinada a partir de tablas para las presiones medidas en cámara.
- cantidad máxima de cada contaminante que pueda estar presente en cualquier fluido (líquido, aire, vapor) si dicho contaminante puede afectar adversamente al producto.
- la cantidad máxima de agua que puede contener el vapor, si ésta puede causar un efecto adverso sobre la integridad del producto y/o su sistema de envasado.
- configuración de la carga.
- cualquier restricción sobre el tamaño y/o masa de la carga de esterilización.
- ensayo de penetración del vapor en el caso de productos o familia de productos que se sabe restringen la penetración del vapor por su diseño o configuración de carga.
- variables del proceso que se miden y emplean para verificar el proceso de esterilización.
- ensayo/s periódico/s y criterios de aceptación a emplear para verificar que el proceso de esterilización permanece reproducible.
- la localización y los criterios de aceptación definidos para los indicadores biológicos.
- la localización y los criterios de aceptación definidos para los indicadores químicos.
- la letalidad mínima del ciclo en el seno de la carga y los medios por los que se determinó.
- el tratamiento del producto posterior a la operación, cuando sea necesario.
- sequedad de cargas de referencia determinada por cambios de masa o humedad perceptible.

Para el caso de procesos de esterilización de productos contenidos, además de los requisitos generales establecidos, la especificación debe incluir:

1. detalle del/los productos y su/s recipientes o, si procede, de los productos de referencia.
2. b- tamaño de la carga de esterilización y su localización, orientación y sistema de soporte dentro de la cámara.
3. los perfiles de temperatura y los sitios donde se determinan, medidos tanto en cámara vacía como en el espacio libre que rodea a la carga.
4. la temperatura máxima y mínima y las velocidades de cambio
5. método para establecer el lugar donde se mide la temperatura de referencia.

La distribución de temperatura dentro del recipiente dependerá de la forma del recipiente, de la viscosidad del producto, de la conducción a través del recipiente y del producto y de la convección dentro del producto. Los recipientes más grandes necesitarán mayores tiempos de calentamiento y enfriamiento, lo que podría restringir el tamaño del recipiente en el caso de productos sensibles a una exposición prolongada.

El medio de calefacción es el vapor; puede ser necesario asegurar que sea apirógeno y que esté exento de impurezas químicas que puedan causar daños o alteración en el envase (o que incluso puedan permear a través del envase y alterar el contenido). Además, puede ser necesario que el medio de transferencia de calor durante enfriamiento sea estéril.

Se debe identificar la ubicación de los recipientes del producto que exhiben las temperaturas más altas y más bajas durante las fases de calentamiento y enfriamiento. Las temperaturas en estas ubicaciones se deben tratar como variables de proceso.

Validación

El propósito de la validación es establecer que el proceso de esterilización desarrollado en la definición de proceso se puede efectuar de forma efectiva y reproducible. El plan de validación documentado se debe acordar y aprobar por las partes responsables antes del comienzo del estudio de validación. Los documentos de la validación deben estar sujetos a los procedimientos del historial documental y de control de cambios.

Consta de un número de etapas identificadas:

- Cualificación de instalación (conformidad del equipo, servicios y especificaciones de la instalación)
- Cualificación de operación (realización del proceso de esterilización especificado)
- Cualificación de prestaciones (consecución del SAL requerido)

Cada artículo del equipo móvil y fijo usado en la validación debe cumplir su especificación.

Cada instrumento usado en la validación debe tener:

- calibración que posea trazabilidad a una norma nacional
- certificado de mantenimiento válido
- estado de calibración verificado
- verificación de calibración para uno o más valores usados para controlar el proceso y juzgar los resultados del ensayo

Se debe verificar la correlación entre las lecturas de los instrumentos el esterilizador y las lecturas de los instrumentos independientes que tengan sensores en lugares similares.

Cualquier modificación de producto, equipo o proceso realizada durante la validación se debe registrar y justificar, y cambiar las especificaciones en consecuencia.

CUALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (CI)

La cualificación de la instalación es necesaria siempre que se ponga en servicio una instalación de esterilización nueva, cuando se realizan cambios en la instalación de esterilización o cuando se sustituye o reubica un esterilizador existente.

Se puede omitir la CI si el esterilizador se va a utilizar para procesar un producto nuevo, siempre que no se hagan cambios en el equipo o su instalación.

EQUIPO

Un esterilizador nuevo se debe suministrar e instalar de acuerdo a sus dibujos y especificaciones.

El plan de cualificación de instalación debe incluir todos los procedimientos que proporcionen evidencia documentada de que el esterilizador y la documentación cumplen especificaciones.

El fabricante del equipo debe proporcionar las orientaciones para los ensayos y la monitorización sistemática de cada sistema de reconocimiento de fallos como parte de la documentación del esterilizador.

SERVICIOS

El plan de cualificación de instalación debe incluir los procedimientos que otorguen evidencia de que los servicios conectados al esterilizador cumplen la especificación y el ciclo de funcionamiento especificados por el fabricante.

CUALIFICACIÓN DE LAS OPERACIONES (CO)

El plan de cualificación de operación debe demostrar que el equipo instalado es capaz de efectuar el proceso de esterilización y debe incluir procedimientos que proporcionen evidencia documentada que:

- los sistemas de seguridad y de reconocimiento de fallos instalados en el esterilizador funcionan de acuerdo con la especificación
- el equipo instalado funciona dentro de los límites predeterminados
- la calidad de cada servicio cumple su especificación
- el ciclo de funcionamiento se entrega de la forma especificada
- durante el ciclo de funcionamiento no existe evidencia de interferencia causada a otro equipo
- la presión sonora en el lugar de la instalación no sobrepasa los niveles máximos indicados por las normas nacionales o regionales
- cuando se trabaja a cámara vacía, las temperaturas y presiones registradas en los instrumentos acoplados al esterilizador se encuentran dentro de los límites especificados del proceso de esterilización. Se debe documentar y justificar el número y localización de sensores.

- no existe ninguna fuga obvia de vapor, aire comprimido, agua o efluente a ninguna temperatura o presión dentro del rango de trabajo del ciclo de esterilización.

El valor mínimo y máximo de cualquier parámetro del proceso no debe sobrepasar el valor permisible especificado por el fabricante de productos sanitarios.

Para los procesos con vapor saturado:

- la calidad del vapor y la fuga de air al interior de la cámara pueden afectar la eficiencia del proceso. Se debe demostrar conformidad con los cap 7 y 8 de 17665-1 y/o con las recomendaciones del producto sanitario y del esterilizador.
- Si se requiere ensayo de penetración del vapor se debe demostrar la conformidad con los requisitos de funcionamiento y con los procedimientos del ensayo de penetración.
- Si se utiliza un dispositivo de desafío de proceso que representa un producto específico, el proceso de esterilización debe ser verificado empleando este dispositivo.
- Si se utiliza un detector de aire para monitorización sistemática se debe ajustar durante los ensayos de funcionamiento utilizando una carga de referencia. El detector de aire debe indicar el fallo si no se alcanzan los parámetros del proceso durante la extracción del aire. La carga de referencia debe ser representativa de un producto sanitario y configuración de la carga del peor caso.
- Si el contenido de humedad residual dentro del producto puede afectar su funcionamiento al momento de uso se debe efectuar un ensayo de sequedad de la carga.

En el anexo A de la guía técnica se identifican los ensayos a realizar durante la cualificación operacional utilizando un enfoque paramétrico; en el anexo B se indica la metodología desde un enfoque biológico.

Para los productos contenidos en recipientes:

- los perfiles de calentamiento, exposición y enfriamiento se deben verificar en una cámara vacía
- se deben identificar los puntos fríos y los puntos calientes
- se debe verificar parámetros de proceso tales como presión de bomba, circulación y temperatura.

Siempre que se instale equipo nuevo, se modifique equipo existente o se cambie un servicio, la parte responsable del proceso debe definir la /s familias de productos que se pueden tratar y los requisitos y ensayos de funcionamiento.

Si se va a utilizar un proceso de esterilización existente para tratar un producto nuevo y/o una configuración de carga nueva, se debe verificar la conformidad con los requisitos de funcionamiento establecidos en la cualificación operacional original (o última recualificación) antes de efectuar la cualificación de funcionamiento.

Se puede omitir la CO si el esterilizador se va a utilizar para procesar un producto nuevo, siempre que no se hagan cambios en el equipo, su instalación o en las cargas.

CUALIFICACIÓN DE FUNCIONAMIENTO (CF)

Debe demostrar que el producto ha sido sometido al proceso de esterilización especificado mediante el equipo a utilizar para la esterilización de rutina, y que dicho proceso es capaz de alcanzar un nivel de aseguramiento de esterilidad predeterminado para la carga a esterilizar y de forma reproducible.

Las verificaciones deben incluir y comprobar:

- que la documentación confirma la correcta realización de CI y CO
- que la carga de esterilización de ensayo contiene producto que será procesado en forma rutinaria, que se asigna a una o más familias de productos compatibles o que representan el mayor desafío al proceso de esterilización.
- que el sistema de envasado es idéntico al que se usará de rutina.
- que el acondicionamiento previo cumple especificaciones
- que la configuración de carga cumple especificaciones y es la más difícil de esterilizar.
- que el tamaño y/o masa de la carga cumple especificaciones; cualquier restricción debe incluirse.

Los estudios deben establecer:

- la conformidad con el proceso de esterilización definido y los valores límite del proceso especificados
- los datos de especificación para producto contenido, si corresponde

- perfiles de exposición en superficie e interior del producto en la/s posiciones identificadas en la especificación de proceso

- tiempo de continuidad de temperatura, las temperaturas mínimas y máximas y los lugares donde ocurren medidas durante este tiempo en la carga de esterilización.

- los perfiles de temperatura durante el período de constancia de temperatura de los procesos de esterilización en punto de medición de referencia, en superficie o en el interior de la carga y determinados a partir de la presión en cámara.

- respuesta de los indicadores químicos y/o biológicos, cuando se utilizan.

- respuesta del PCD, cuando se utiliza.

- integridad del sistema de envasado, cuando se utiliza.

- uniformidad de distribución de temperatura en cámara con carga. Se debe documentar y justificar el número y posición de los sensores.

El número de sensores debe asegurar que se registra un número suficiente de datos para demostrar la eficacia del proceso.

Para los procesos con vapor saturado:

- Se deben conocer la calidad del vapor y la fuga de aire al interior de la cámara antes de comenzar la CF; lo mismo si se debe realizar un ensayo de penetración de vapor.

- Se debe verificar que la dilución de aire y la penetración de vapor son eficaces para

una carga de esterilización, configuración de la carga y producto sanitario del peor caso. Si se emplea un dispositivo desafío y/o una carga de referencia debe ser válido como representante de las cargas de rutina.

- La penetración de vapor en cada tipo de carga se debe determinar a partir de la temperatura medida dentro de un número de envases de producto sanitario o en una carga de referencia.

En el caso de productos contenidos, la carga de ensayo y su ubicación deben ser los propuestos para la producción habitual. Los perfiles de calentamiento, exposición y enfriamiento deben ser tomados en la adyacencia de los envases colocados en los puntos críticos determinados por la cualificación operacional

La CF debe incluir una serie de al menos tres exposiciones consecutivas de la carga al proceso exitosas.

La no conformidad con la especificación del proceso durante la CF se debe revisar y corregir. Si un fallo se puede atribuir a factores no relevantes sobre la efectividad del proceso que se está validando, se puede documentar como “no relacionado” sin que se requieran tres exposiciones consecutivas adicionales.

Si la cualificación de funcionamiento es válida para la carga identificada como la más difícil de esterilización, se puede considerar válida para otras combinaciones.

REVISIÓN Y APROBACIÓN DE LA VALIDACIÓN

La información obtenida en CI, CO y CF se debe revisar para establecer la conformidad con los criterios de aceptación. El resultado de la revisión se debe documentar y aprobar.

Dicha revisión y aprobación debe ser realizada por una persona perteneciente a una organización independiente de la que efectuó los ensayos, de la que preparó el informe y de la que es responsable de la producción.

Se debe confirmar la especificación del proceso de esterilización, que al menos debe documentar:

- a- la especificación del esterilizador
- b- la ubicación e identificación individual del esterilizador
- c- la documentación que demuestre la conformidad con las especificaciones de seguridad
- d- los certificados del recipiente a presión
- e- manual de mantenimiento y programa de mantenimiento planificado para el esterilizador
- f- instrucciones de instalación
- g- instrucciones de funcionamiento
- h- copias de cualquier declaración según la reglamentación de productos sanitarios, si corresponde
- i- el plan maestro de validación, el protocolo de validación y el informe de validación, junto con todos los datos registrados.
- j- los procedimientos y operaciones para todo el mantenimiento, verificaciones y ensayos

k- los detalles de cualquier modificación del esterilizador, instrumentación o controles

l- los detalles de cualquier fallo encontrado en el esterilizador y cómo se han corregido

m- la configuración de la carga para cada tipo de carga de esterilización / familia de productos. Indicaciones sobre restricciones en la presentación y/o ubicación.

n- tamaño de la carga y/o su masa

o- para productos contenidos y, si corresponde, productos embalados los estudios de penetración del calor

p- procesos para cualquier acondicionamiento previo del producto

q- descripción del sistema y métodos de envasado

r- distribución de producto dentro de un envase para múltiples productos, si corresponde

s- los parámetros utilizados para controlar el ciclo de esterilización, sus tolerancias y una copia de la especificación para el proceso

t- ensayos de rutina

u- dispositivos de desafío de proceso utilizados

v- criterios de conformidad del proceso utilizado para una carga del esterilizador

w- la identidad de todo el personal que participó en la validación, junto con sus cualificaciones personales que reflejen su competencia para efectuar el trabajo

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE RUTINA

Su propósito es demostrar y asegurar que se ha conseguido la aplicación correcta del proceso de esterilización validado. Se debe efectuar en cada ciclo de funcionamiento.

Debe existir un programa aprobado para la monitorización y control sistemáticos.

Las actividades de monitorización y control sistemático se pueden dividir según la frecuencia con que se deben realizar. Estas actividades deben incluir:

- ensayos de la conductividad del agua de alimentación
- calidad del vapor
- un ensayo de caudal de fuga de aire para establecer el nivel de fuga de aire al interior de la cámara
- una comprobación para confirmar que se completado satisfactoriamente el mantenimiento programado y no programado
- un ensayo de penetración del vapor para juzgar el efecto del aire residual y los gases no condensables sobre la eficacia del proceso de esterilización
- una comprobación para confirmar que la carga de esterilización / familia(s) de productos a esterilizar están incluidas en los informes de cualificación funcional/recualificación periódica
- una comprobación para confirmar que durante el proceso todos los parámetros están dentro de sus tolerancias especificadas
- perfiles de temperatura y presión en cámara (se pueden generar electrónicamente o a partir de los datos medidos durante el proceso)

- una comprobación para confirmar que los indicadores químicos y/o biológicos responden como se ha especificado y se encuentran ubicados en los sitios de cámara más inaccesibles determinados en la validación

- una comprobación para confirmar que los dispositivos de desafío del proceso, los detectores de aire o los sistemas de monitorización han respondido como se ha especificado

- una comprobación para confirmar que, cuando se descarga el esterilizador, se verifica visualmente que todos los envases están intactos, secos, correctamente marcados y que el indicador químico de cada paquete ha alcanzado sus criterios de aceptación.

Dentro de las tolerancias especificadas, los datos registrados en el seguimiento de rutina son iguales a los obtenidos en la validación. Para procesos de producto contenido, los datos deben incluir:

- la temperatura medida en el dispositivo de desafío de referencia.
- perfiles de temperatura en cámara y presión en cámara para cada etapa del proceso.
- perfiles de temperatura en producto localizado en posiciones identificadas para cada etapa del proceso.
- período de meseta de temperatura.
- los valores de los parámetros de proceso que aseguren homogeneidad de los medios de calefacción en la cámara.
- resultados de la inspección de carga para confirmar sequedad e integridad del sistema de envasado.

La medición de la temperatura de esterilización, del período de meseta y de la presión en cámara es suficiente para productos sanitarios no envueltos esterilizados por vapor saturado.

Si el producto está envuelto y/o un gas no condensable puede quedar atrapado en el interior se debe realizar diariamente un ensayo de penetración de vapor.

Liberación del producto tras la liberación

Se deben especificar los procedimientos de revisión de registros y la liberación de productos tras esterilización. El procedimiento debe definir los requisitos para asignar un proceso como conforme.

La liberación del producto se puede basar en

- la comparación del perfil de temperatura de la cámara con el perfil de temperatura medido en uno o más productos de referencia o en una o más ubicaciones a partir de las cuales se pueda predecir el perfil de temperatura dentro del producto.

- la consecución de los valores especificados para la temperatura de esterilización, período de meseta de esterilización y la banda de temperaturas en una ubicación a partir de la cual se pueda predecir el tiempo de mantenimiento también se puede utilizar para la liberación del producto.

Si se emplean indicadores químicos y/o biológicos de forma habitual, se deben tratar como parte de los criterios de liberación y deben ser adicionales a la medición de los parámetros de proceso.

Se deben inspeccionar la integridad de los envases y recipientes después de retirados

del esterilizador. Los envases y contenedores dañados se deben tratar como producto no conforme.

Los paquetes húmedos no deben entrar en el circuito de distribución.

Se debe establecer un protocolo de liberación del producto (o carga) que contemple el equipo, el producto y el proceso de esterilización. Se da un ejemplo a continuación.

MANTENIMIENTO DE LA EFECTIVIDAD DEL PROCESO

El propósito de esta actividad es identificar y poner en práctica las verificaciones y ensayos periódicos necesarios para predecir que el proceso de esterilización especificado se debería continuar aplicando al producto durante el procesado de rutina.

Demostración de la efectividad continuada

Se debe verificar que se completan con éxito los ensayos periódicos, calibraciones y tareas de mantenimiento.

Se debe verificar periódicamente la calidad del entorno donde se prepara y/o envasa el producto.

Se deben especificar y hacer cumplir los requisitos de salud, higiene y vestuario del personal.

Se deben efectuar ensayos de fuga de aire a intervalos especificados si se usa vacío en el proceso.

Si el proceso requiere eliminación forzada del aire de la cámara, se debe efectuar un ensayo de penetración de vapor cada día antes de usar el esterilizador.

Siempre que los registros de la monitorización sistemática, ensayos periódicos y recualificación del funcionamiento indiquen desviaciones inaceptables de los datos determinados durante la validación, se debe identificar y corregir la causa, y recalificar el esterilizador.

Cuando el esterilizador se hace funcionar infrecuentemente, los períodos de inactividad pueden producir cambios en el funcionamiento del esterilizador o en sus servicios. En esos casos se deben realizar revisiones y emprender acciones para redefinir la monitorización sistemática, los ensayos o la recualificación para confirmar la eficacia del proceso.

RECALIBRACIÓN

Se debe verificar periódicamente la fiabilidad y exactitud de cada cadena de medición utilizada para controlar, indicar o registrar el proceso de esterilización. El intervalo entre la recalibración de cada cadena de medición no debe sobrepasar los 12 meses y se debe reducir si existe un mantenimiento no programado o evidencia de inexactitud.

MANTENIMIENTO DEL EQUIPO

Se debe planificar y ejecutar mantenimiento preventivo según procedimientos documentados.

El esterilizador se debe examinar periódicamente para confirmar que la instalación está todavía de acuerdo con la especificación y que no existe evidencia de mal funcionamiento. También se debe verificar que el equipo permanece seguro y que los servicios son satisfactorios.

Se deben notificar al usuario del equipo del mantenimiento o los cambios en un servicio central que afecte al esterilizador (por ejemplo, un cambio que afecte al generador de vapor central). Se debe evaluar el impacto de tales cambios y emprender y documentar acciones correctivas si fuera necesario.

El equipo no se debe usar hasta que todas las tareas de mantenimiento hayan sido satisfactoriamente completadas y registradas.

RECALIFICACIÓN

Se realiza para confirmar que los cambios del proceso no han comprometido la eficacia del proceso de esterilización y que los datos adquiridos durante la validación siguen siendo válidos. Se debe realizar para producto definido y equipo especificado, a intervalos definidos y también después de la evaluación de cualquier cambio.

La frecuencia típica de la recalificación operacional y recalificación de funcionamiento sistemático debería ser anual. La recalificación operacional debería ser una repetición de algunos o todos los ensayos de la cualificación

original. La recualificación de funcionamiento debe ser una repetición del estudio de cualificación original para al menos una de las cargas procesadas habitualmente y para la cual existen datos de cualificación original. Si los valores establecidos están dentro de los mismos límites de validación original o coinciden con los de la última recualificación, la reproducibilidad se considera aceptable.

El alcance de la recualificación dependerá de las razones que justifican la incoherencia del proceso; si se cambia un componente o se modifica el sistema de control, podría ser necesario solamente demostrar la repetibilidad del ciclo cualificado; en el caso de un proceso para productos porosos y envueltos, y la causa es una fuga al interior de la cámara, puede ser necesario solamente repetir el ensayo de fugas y luego realizar un ensayo de penetración de vapor.

Si se emplean IB durante la recualificación, su funcionamiento debe presentar un desafío similar al de los que se usaron durante la validación.

Los datos de la recalificación se deben revisar frente a a criterios de aceptación especificados según procedimientos documentados. Se debe realizar registro de las revisiones de los datos de recalificación, las correcciones hechas y acciones correctoras emprendidas. Para facilidad la comparación de datos de la cualificación y la recualificación de funcionamiento, es conveniente emplear el mismo tipo de formato de informe.

EVALUACIÓN DEL CAMBIO

Cualquier cambio se debe evaluar para conocer el impacto sobre la efectividad del proceso. Los cambios a considerar incluyen (no exhaustivo)

- Sustitución de una parte que pueda causar cambios en los parámetros
- Sustitución de una parte que pueda causar aumento de fugas
- Variaciones en la homogeneidad de cámara
- Programas informáticos y/o elementos físicos nuevos o modificados.
- Cualquier cambio en los parámetros de proceso
- Cualquier cambio en los servicios y el resultado del mantenimiento de un servicio
- Cualquier cambio en el envase y/o procedimiento de envasado
- Cualquier cambio en la configuración de la carga
- Cualquier cambio de materiales del producto, fuente de los materiales o del diseño

Se debe documentar el resultado de esta evaluación, incluyendo la justificación de las decisiones tomadas y el alcance de los cambios realizados. 📄🔍

A continuación continúan los anexos de la norma que ponemos a disposición en la web de FUDESA para poder descargar e imprimir:

<http://fudesa.org.ar/wp-content/uploads/2018/02/ISO-Calor-húmedo.pdf>

ANEXO A (INFORMATIVO) ISO/TS 17665-2

EVALUACIÓN DE UN PROCESO DE ESTERILIZACIÓN BASADO PRINCIPALMENTE EN LA MEDICIÓN DE LOS PARÁMETROS FÍSICOS

ANEXO B (INFORMATIVO) ISO/TS 17665-2

EVALUACIÓN DE UN PROCESO DE ESTERILIZACIÓN BASADO PRINCIPALMENTE EN LA INACTIVACIÓN BIOLÓGICA Y EN LA UTILIZACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO MECÁNICO DE EXTRACCIÓN DE AIRE

ANEXO C (INFORMATIVO) ISO/TS 17665-2

TEMPERATURA Y PRESIÓN DEL VAPOR SATURADO PARA UTILIZACIÓN EN LA ESTERILIZACIÓN POR CALOR HÚMEDO

ANEXO D (INFORMATIVO) ISO/TS 17665-2

CONSIDERACIONES ADICIONALES ESPECIALES PARA LAS INSTITUCIONES SANITARIAS (FUERON INCLUIDAS EN EL TEXTO GENERAL)

FUDESA informa

PAUTAS PARA AUTORES

PRESENTACIÓN

Desde el inicio de su actividad, *FUDESA informa* busca ser un espacio de comunicación, que permita acrecentar, expresar y actualizar conocimientos, compartiendo opiniones y experiencias respecto a la práctica de la Esterilización de Productos Médicos. Es por eso que invitamos a Farmacéuticos Especialistas, Técnicos en Esterilización y, en general, a todos los profesionales del área, a colaborar con el envío de sus trabajos de investigación o de aplicación práctica. Luego de ser evaluados por el Comité convocado por FUDESA para tal fin, pasarán a formar parte de nuestro Banco de Artículos, para ser publicados oportunamente, de acuerdo a las temáticas de cada número. Los trabajos podrán ser enviados a la siguiente casilla y debiendo respetar las pautas que se indican a continuación: fudesa@fudesa.org.ar

POLÍTICA EDITORIAL

Los artículos convocados para ser publicados en la revista científica digital de *FUDESA informa*, se someten a la evaluación por parte de pares académicos externos nacionales, expertos en las temáticas.

Dicha evaluación se realiza al momento del envío del manuscrito a dos pares evaluadores, el proceso de pares implica que será de igual o mayor título académico. El par evaluador contará con un tiempo máximo de un mes para enviar su dictamen del manuscrito, en caso de cumplirse el tiempo estimado y no haber obtenido respuesta se cancelará el envío y se reenviará a otro par evaluador lo que implicará un nuevo tiempo para el proceso, no obstante cuando se recibe un dictamen positivo y uno negativo del mismo trabajo, se envía a un tercer par y según su evaluación se tomará una decisión editorial.

PROPIEDAD INTELECTUAL

El (los) autor(es) al enviar su artículo a la revista, certifica que su manuscrito no ha sido presentado ni publicado en ninguna otra revista científica. Al enviar el artículo para evaluación, el (los) autor(es) acepta igualmente que para su publicación transferirá los derechos a la revista, el cual puede ser divulgado en versión impresa o electrónica. Para tal fin, se encuentra disponible el (Formulario de Cesión de Derechos), el cual debe ser enviado firmado por todos los autores, una vez sea aceptado el manuscrito para publicación, después del arbitraje.

DERECHOS DE AUTOR

El contenido de los artículos publicados en las revistas es de exclusiva responsabilidad de los autores y no expresa necesariamente, el pensamiento del Comité Editorial y/o Científico de la revista. Los manuscritos podrán ser reproducidos por los lectores de forma total o parcial, citando la fuente registrada en los membretes bibliográficos de cada artículo.

CRITERIOS EDITORIALES

Los artículos que sean susceptibles de publicación deberán tener en cuenta los siguientes criterios formales de presentación:

Título: Debe ser corto, específico, claro y pertinente (máx. 15 palabras). Se recomiendan subtítulos.

Autor(es): Puede ser individual o grupal. En este segundo caso, los autores deben aparecer según la importancia de su contribución. La totalidad de los nombres deben estar acompañados por un formato a pie de página al final de los mismos, informando: nombres completos, cargos académicos, cargo institucional actual, nombre completo de institución donde se desempeñan, dirección, teléfono y correo electrónico.

Resumen: Presentación sucinta del tema del artículo (entre 100 y 300 palabras), donde se describan estructuradamente la introducción, los objetivos, la metodología, los resultado y las conclusiones. Este aparte debe realizarse de una forma analítica y no descriptiva.

Palabras Clave: Definir 5 palabras clave que ayuden a la indexación cruzada del artículo. Son las palabras que describen el contenido del documento, escritas en estricto orden alfabético. Estos descriptores deben ser lo más estándar posible, para de esta forma garantizar las búsquedas en las bases e índices bibliográficos.

Referencias Bibliográficas: Estas no deben exceder las 10 referencias. Las citas de libros o revistas deben indicar: Nombre de Autor/es, Artículo del libro, Edición, Año y Lugar de publicación.

Material Gráfico: Las figuras e imágenes deben estar debidamente citadas. En el caso de las imágenes, deben tener una resolución de al menos 150 dpi (puntos por pulgada). En formato TIFF, y deben enviarse en un archivo por aparte.

PAUTAS DE REDACCIÓN

Uso de Mayúscula: El uso de mayúsculas iniciales o sostenidas debe restringirse a las estrictamente necesarias, según los criterios ortográficos que indiquen su uso solo en los casos más reconocidos por la normatividad de la Real Academia Española (como comienzo de escrito, de párrafo, de nombres propios y de siglas pero nunca de acrónimos) y para reducir también, en lo posible, las alteraciones tipográficas que ocasiona su uso indiscriminado.

Siglas, Abreviaturas y Unidades de Medida: No deben utilizarse siglas ni abreviaturas, excepto las de instituciones o programas cuyo nombre aparezca repetidamente en el texto; si se presenta esta situación, se debe dar a conocer el nombre completo la primera vez que se cita, seguido de las siglas correspondiente. Las unidades de medida serán las recomendadas por el Sistema Internacional de Unidades, y debe recordarse que estas no llevan plural ni punto final. En cualquier caso debe evitarse la invención exclusiva de siglas para identificar elementos muy particulares del tema del artículo.

REQUISITOS PARA LA PRESENTACIÓN DE ARTÍCULOS

Los artículos, deben ser remitidos por parte del autor(es) en formato digital (Word) y ajustado a la estructura y condiciones de artículo de la presente convocatoria, junto con los siguientes anexos en formato Word (no PDF).

www.
fudesa.
org.ar