

■ Lynn Stanard de Berkshire Corporation y Fernando Trasmonte de Confecciones Ánade, S.A.

Cuando se fabrica dentro de un ambiente aséptico, es muy importante asegurar que su ambiente o productos no se vean perjudicados por los diferentes consumibles de la sala limpia, como paños, esponjas, guantes, etc. Esto es especialmente importante donde la esterilidad del producto final depende del proceso aséptico más que de la esterilización del producto terminado.

Manejo de consumibles en salas limpias estériles

En un ambiente aséptico, la introducción de un producto consumible contaminado podría causar un fallo en el proceso de fabricación, por lo que es importante entender los métodos de esterilización utilizados por los proveedores de consumibles y asegurarse de que sus procesos hayan sido validados.



Paños estériles.

Métodos de esterilización

Existen varios métodos disponibles para lograr un producto estéril. Los más comunes en la industria son:

- Autoclave.
- Haces de electrones.
- Radiación gamma.

Cada método de esterilización tiene ventajas y desventajas que lo hacen apropiado para ciertas aplicaciones y no para otras.

El autoclave de vapor utiliza vapor y presión para esterilizar un producto.

Una desventaja de este método es que muchos productos tendrán que ser re-empaquetados previamente a su autoclavado, ya que el empaquetado utilizado durante la

esterilización debe ser permeable, lo que provoca tiempos y gastos adicionales para el proceso y el producto.

Sin embargo, los autoclaves tienen precios razonables por lo que pueden ser una opción viable para la esterilización dentro de las instalaciones propias, especialmente cuando se esterilizan pequeños lotes.

La esterilización con haces de electrones tiene un poder relativamente bajo de penetración, limitando así su utilización a productos de baja densidad.

La radiación gamma tiene un nivel más alto de penetración y se prefiere para productos de alta densidad o lotes más grandes.

Este método elimina, de manera efectiva, microorganismos dentro del producto y su empaquetado con una pequeña variación de temperatura.

No se requiere un empaquetado permeable debido a la naturaleza penetrante de los rayos gamma.

Se utiliza ampliamente en una variedad de industrias que incluyen a la alimentaria, cosmética, de instrumentos médicos y productos farmacéuticos.

Los rayos gamma se generan a partir de fuentes de Cobalto-60 y son particularmente buenos en la ionización. La ionización es radiación con energía suficiente para eliminar electrones orbitales de los átomos o moléculas, pero no suficiente para inducir radioactividad en el producto.

La radiación ionizante tiene un efecto letal en la vida microbiana. Con una variación mínima de lote a lote, la irradiación gamma es un proceso de esterilización fiable.

La irradiación por sí sola no es suficiente.

Las palabras "irradiado" y "esterilizado" no pueden utilizarse de manera intercambiable.

La irradiación por sí sola no es reconocida por la FDA, ni por muchas compañías farmacéuticas, como prueba de esterilización. La irradiación simplemente significa que el producto fue expuesto a rayos gamma, pero no proporciona ninguna validación de que el producto recibió una dosis suficiente para lograr la esterilidad y no se puede calcular el Nivel de Aseguramiento de Esterilidad (SAL por sus siglas en inglés). Para garantizar esterilidad se necesita un Certificado de Esterilidad (figura 1) y un método validado (figura 2).

La validación del proceso de esterilización

La ANSI/AAMI/ISO no recomienda el uso de indicadores biológicos para la validación y el monitoreo del proceso. Tampoco se puede utilizar la prueba de esterilidad para comprobar un SAL de menos de 10^{-2} (p.e., 10^{-3} , 10^{-4} , etc.) debido al alto número de muestras de prueba que serían necesarias. Un SAL de 10^{-6} es la probabilidad de una unidad no estéril en un millón. Para probar una SAL de 10^{-6} , se requeriría probar un millón de artículos estériles tras la exposición al proceso de esterilización. Por razones obvias, esto no es práctico.

Las asociaciones ANSI/AAMI/ISO han establecido normas globales que pueden ser utilizadas para validar un proceso de esterilización, proporcionando la documentación necesaria para completar sus procesos y

metodologías. Existen varios métodos que se adaptan al producto y sus propiedades. Uno que es ampliamente utilizado es el 11137-1994. La Unión Europea (UE) también ha establecido normas (EN552:1994), que deben ser consideradas cuando la venta es global. Afortunadamente, existe un buen acuerdo entre las normas de ANSI/AAMI/ISO y las de la UE.

El proceso de validación debe incluir consideraciones sobre la materia prima del producto y componentes, las propiedades en las barreras microbianas del empaquetado y de los controles ambientales en el sitio de fabricación, ensamblaje y empaquetado de esos productos.

Antes de iniciar el proceso de validación de esterilidad, es necesario calificar la cualidad del producto y empaquetado para cumplir con el método de irradiación. Esto es necesario debido a que algunos materiales pierden fuerza o se decoloran cuando son expuestos a irradiación, algunos hasta el punto de que no serían aceptados para su uso requerido. Para ello se puede exponer el producto y el embalaje, a diferentes niveles de irradiación y probarlo con las especificaciones para determinar su dosis máxima tolerada.

Si el embalaje es comprado a una fuente externa, se recomienda que se obtenga la información del proveedor observando la compatibilidad del embalaje a la irradiación requerida. La gran mayoría de los proveedores de embalajes podrán proporcionar un Certificado de Conformidad o Análisis.

Normas y directrices.

Validación inicial

Existen diferentes normas de ANSI/AAMI/ISO que se pueden seguir para validar un proceso de esterilización. La norma que se elige es la que mejor se adapte a su producto y procesos de producción para obtener el SAL deseado.

El Método 1 de ANSI/AAMI/ISO 11137-1994 se usa más comúnmente para una producción de rutina y conlleva el establecimiento de una dosis de esterilización usando un modelo de resistencia a la carga microbiana.

Se utiliza comúnmente la AAMI/ISO 13409 para una producción infrecuente y sustancia en dosis mínima de 25 kGy. También se debe elegir el SAL y generalmente se determina para el uso pretendido del producto.

El SAL comúnmente aceptado para un aparato médico invasivo es 10^{-6} , que es el

Certificate of Sterility

Product:	Gamma Wipe 67
Catalog No.:	GW67.ST.60
Lot #:	0798774
Irradiation Run #:	502678
Date of Manufacture:	August 31, 2010
Expiration Date:	August 2013
Manufacturing Site:	Whitsett, North Carolina

This certifies that the above product has been sterilized with Cobalt 60 gamma radiation and has been dosimetrically released as sterile. The specified minimum dose has been delivered to the product. This is in accordance with procedures outlined in ANSI/AAMI/ISO 11137:2006: Sterilization of health care products – Radiation – Part 2: Establishing the sterilization dose, to a Sterility Assurance Level of 10^{-6} and AAMI TIR33:2005: Sterilization of health care products – Radiation – Substantiation of a selected sterilization dose – Method VD_{max}.

Minimum Specified Dose: 25.0 kGy
Maximum Specified Dose: 42.0 kGy

Minimum Delivered Dose: 26.6 kGy
Maximum Delivered Dose: 37.8 kGy

Reviewed and approved by:

Lynn Stanard

Lynn Stanard
Quality Manager

Approval Date: September 14, 2010

Berkshire

www.berkshire.com



Berkshire
USA: 800-242-7000/413-528-2602
London: 44-870-757-2877
Singapore: 65-252-4313
Tokyo: 81-3-5827-2380

Ejemplo de certificado de esterilidad

SAL más alto en uso. Diferentes países europeos sólo reconocen el SAL 10^{-6} para una declaración de estéril, por lo que la dosis mínima también depende del país en el cual el producto pudiese ser vendido.

Para este artículo nos concentraremos en el Método 1 de la ANSI/AAMI/ISO 11137.

- Se realiza un estudio de carga microbiana en diez muestras por cada tres lotes de producto que se seleccionan al azar previo a la esterilización.
- Si el artículo es muy grande o muy costoso, se puede probar la carga microbiana de una porción del producto muestra (SIP por sus siglas en inglés) y el resultado se corrige para todo el producto. Las

pruebas de carga microbiana incluyen la eliminación, el cultivo y enumeración de organismos viables.

- Se irradian cien muestras del producto a la dosis de verificación que dará un SAL de 10^{-2} . La prueba de esterilidad se realiza en las 100 muestras y si no hay más de dos positivas (no estériles) la validación se considera aceptable.
- Una dosis de esterilización SAL de rutina puede calcularse con base en los resultados originales de la carga microbiana. La ANSI/AAMI/ISO 11137 proporciona una tabla que nos da la dosis requerida para lograr un SAL basado en la carga microbiana del producto.

Auditorías trimestrales

La Norma ANSI/AAMI/ISO 11137-1994 recomienda que las auditorías se realicen en intervalos de tres meses para reafirmar la dosis de esterilización.

El procedimiento prescrito es:

- Escoger al azar 110 unidades de producto de un lote inmediatamente previo a la esterilización.
- Diez unidades de producto se prueban para carga microbiana y 100 unidades están sujetas a la dosis de validación (10^{-2}) que fue determinada en el marco de la dosis original.
- La auditoría verifica el proceso, revisando los cambios de carga microbiana que pueden ser causados por la fluctuación estacional, la materia prima y los componentes, los cambios en el personal o en el ambiente. Los cambios en la resistencia de organismos a la radiación también puede afectar la validación.

Las auditorías trimestrales también deben incluir algún tipo de prueba de integridad del embalaje (p. ej., la prueba de Burst, la prueba del azul de metileno o la del reto microbiano)

La recuperación de la carga microbiana y la prueba de bacteriostasis/fungistasis

Se requiere de muchas otras pruebas como parte de la validación inicial, y se debe evaluar el procedimiento de la carga microbiana en relación con la habilidad de recuperar organismos.

Un método para determina la eficiencia del método de muestreo para la carga microbiana es:

- Inocular unidades estériles con una población conocida de esta carga.
- El método de muestreo se realiza, y se determina el porcentaje de recuperación.
- El factor de recuperación entonces se utiliza para ajustar los recuentos de la carga microbiana. Por ejemplo, si el factor de recuperación de la carga microbiana es 80 por ciento y la cuenta inicial de ésta es 150, entonces la cuenta se ajusta a 188 ($150/0.8$).

Otra opción es realizar un método repetitivo de recuperación en donde el método de extracción se repite hasta que no haya aumento significativo en la recuperación de microorganismos.

La prueba USP para Bacteriostasis/Fungistasis (B/F) verifica que el producto no inhiba el crecimiento del microorganismo, eliminando así la posibilidad de un negati-

vo falso en la prueba de esterilidad.

La prueba estándar de esterilidad se realiza al agregar un bajo nivel de microorganismos seleccionados en el producto. Los resultados deben mostrar un crecimiento positivo en el transcurso de siete días. El crecimiento en la prueba, demuestra que no hay sustancias inhibidoras en el producto de prueba.

Selección de las instalaciones de irradiación.

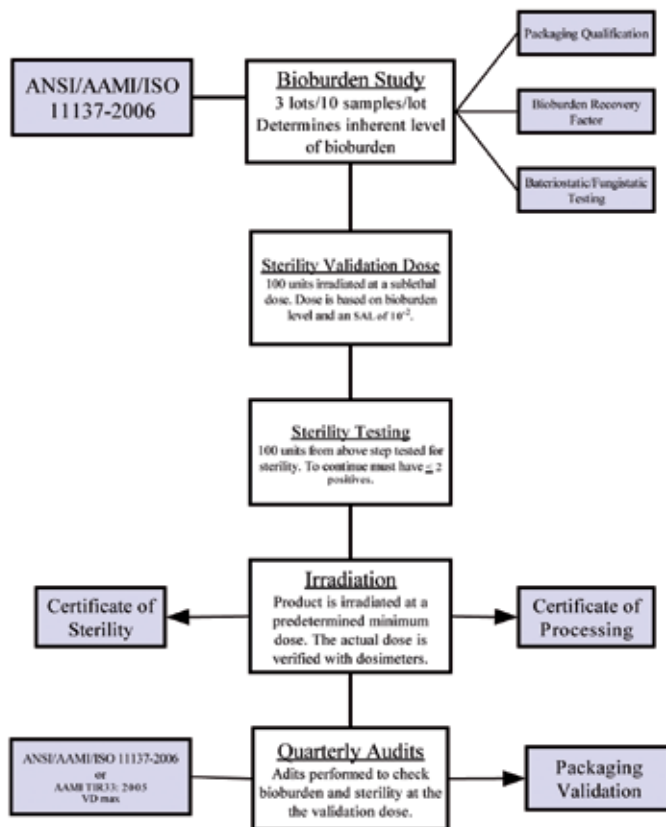
Existen muchos factores por considerar cuando se selecciona una instalación de irradiación para procesar su producto. El tipo de producto que usted tiene, el costo de la irradiación y la proximidad del irra-

diador a sus instalaciones, son todos factores para la toma de esta decisión.

Deberá elegir una instalación de irradiación que cumpla con el GMP e ISO 9000. También se recomienda una auditoría al proveedor con el objeto de que usted se asegure de que podrá cubrir sus requerimientos.

La instalación de irradiación requerida realizará un mapeo de la dosis en su producto para determinar las ubicaciones en un contenedor, en dónde las cantidades mínima y máxima de radiación son absorbidas. Los dosímetros se colocan en diferentes ubicaciones, típicamente en cada eje de la configuración de empaquetado.

Sterilization Validation Process



Definitions:

- Bioburden: population of viable microorganisms on a product.
- Sterility Assurance Level (SAL): probability of a viable organism being present on a product unit after sterilization. Expressed as 10^{-n} . A SAL of 10^{-6} is the probability of one non-sterile unit in one million.
- Dosimeter: device which can be used to measure the absorbed dose in a given material.

Foto Proceso de validación de la esterilización.

Basado en la información a partir del mapeo de dosis, se desarrollará un patrón de carga para su producto. La configuración de carga se detalla en la especificación del cliente y se mantiene el patrón para cada carga. Se utilizarán, para cada carga, dos dosímetros colocados en las ubicaciones de dosis máxima y mínima predeterminadas.

Limitaciones de los indicadores de irradiación.

Es importante resaltar que los indicadores de irradiación se utilizan generalmente para control de inventarios y que se encuentran en algunos productos que no proporcionan una indicación válida de esterilidad, pero dan una indicación rápida de si el producto ha pasado por un ciclo de radiación.

Típicamente, el color del indicador por lo general cambia del amarillo al rojo después de la radiación, aunque es importante hacer notar que el cambio en el pH puede también causar un cambio en el color de un indicador. Por ejemplo, la exposición a un alcalino puede cambiar el indicador rojo de un embalaje que ha sido irradiado nuevamente al amarillo.

El Certificado de Esterilidad (CoS por sus siglas en inglés), que es proporcionado por los proveedores de consumibles, debe contener la información necesaria para asegurar que el producto ha sido esterilizado a través de un proceso de esterilización validado.

El CoS debe establecer el producto y referencia de catálogo, el número de lote, el número de ciclo de irradiación, la fecha de la irradiación, una declaración de cómo se ha esterilizado el producto y cómo se validó el proceso de esterilización, la dosis máxima y mínima especificada, la dosis mínima o máxima entregada, y la firma y título de quien aprueba, que por lo regular es un representante de calidad.

Se debe mantener el CoS como un registro de la esterilidad del producto.

Monitorización ambiental.

Los factores en el ambiente y proceso, pueden afectar los niveles de carga microbiana. Por esta razón, se recomienda que los proveedores de consumibles para salas limpias estériles realicen una monitorización ambiental para localizar fuentes potenciales de contaminación como lo pueden ser personas, aire, superficies, agua desionizada, superficies de equipos, químicos, partes, ensamblajes y materiales.

Por ejemplo, se puede utilizar un muestreador de aire RCS para la carga microbiana en el aire. Cualquier microorganismo presente en el aire será colocado en una tira de medio dentro del muestreador.

El medio entonces se incuba con el fin de enumerar el nivel de carga microbiana.

Si usted está fabricando dentro de un ambiente aséptico, es importante determinar que sus suministros para la sala limpia hayan sido esterilizados con un proceso validado. La irradiación de éstos artículos en sí misma no es suficiente para asegurar su esterilidad. Solicite un certificado de esterilidad con cada lote estéril para asegurar que los productos consumibles no sólo han sido irradiados, si no que el proceso ha sido validado de acuerdo con las normas ANSI/



CALIDAD EN VESTUARIO PROFESIONAL

- Lavandería de sala blanca.
- Vestuario y calzado.
- Guantes, mascarillas y desechables.
- Accesorios y paños de limpieza para salas limpias.
- Desinfectantes y detergentes.
- Alfombras retenedoras de partículas.



García Martín 19 28224 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
Teléfono: 917 091 540 Fax: 917 990 418
E-mail: ventas@anade.com Web: www.anade.com

