

**DISEÑO DEL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN DE ENVASES DE BASE
POLIMÉRICA MEJORADOS PARA USO FARMACÉUTICO**

**LISBETH VANESSA SANTACRUZ HERNANDEZ
ANGELICA LIZETH OVIEDO OSPINA**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE OCCIDENTE
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO SISTEMAS DE PRODUCCIÓN
PROGRAMA DE INGENIERÍA INDUSTRIAL
SANTIAGO DE CALI
2008**

**DISEÑO DEL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN DE ENVASES DE BASE
POLIMÉRICA MEJORADOS PARA USO FARMACÉUTICO**

**LISBETH VANESSA SANTACRUZ HERANDEZ
ANGELICA LIZETH OVIEDO OSPINA**

**Trabajo de Grado para optar el título de
Ingeniero Industrial**

Director

**JUAN CARLOS OTERO
Ingeniero Mecánico
Especialista en EDUMÁTICA
Especialista en los Procesos de Transformación del Plástico y del Caucho
Master en Procesos de Transformación de Polímeros (C)**

**Asesor Académico
PAOLA NEUTA
Bacterióloga
Master en Bioquímica**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE OCCIDENTE
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO SISTEMAS DE PRODUCCIÓN
PROGRAMA DE INGENIERÍA INDUSTRIAL
SANTIAGO DE CALI
2008**

Nota de aceptación:

Aprobado por el comité de Grado en cumplimiento de los requisitos exigidos por la Universidad Autónoma de Occidente para optar al título de Ingeniero Industrial

JUAN CARLOS OTERO

Director

Jurado

Jurado

Santiago de Cali, Enero de 2009

A mi Padre Eterno por otorgarme tantos dones y privilegios,
A mis padres por ser mi más grande apoyo y ejemplo de amor e integridad personal
A mis hermanos por entregarme la mejor y más sincera amistad
A la vida por permitirme ser mejor cada día, rodeada de los seres que amo.

Lisbeth Vanessa Santacruz Hernández

A Dios gracias por otorgarme la sabiduría y la salud para permitir terminar mis estudios,
A mis padres los cuales me ayudaron con su apoyo incondicional a ampliar mis conocimientos y estar más cerca de mis metas profesionales,
A mi hermano por apoyarme y ayudarme en los momentos más difíciles.

Angélica Lizeth Oviedo Ospina

AGRADECIMIENTOS

Los autores de esta investigación manifiestan su reconocimiento más sincero y agradecimiento:

- Al Ing. Juan Carlos Otero, Director del proyecto por su valioso aporte y apoyo incondicional durante el desarrollo de esta investigación.
- A la Ing. Jenny Alexandra Mosquera, por su asesoría y colaboración en este estudio.
- A los profesores de la Facultad de Ingeniería Industrial de la Universidad Autónoma de Occidente, que durante toda la carrera siempre se mostraron dispuestos a colaborar hasta el final, en la formación como profesionales y personas integrales.
- A los compañeros que contribuyeron a esta investigación, de manera incondicional.

CONTENIDO

	Pág.
GLOSARIO	15
RESUMEN	17
INTRODUCCIÓN	18
1. DESCRIPCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
2. OBJETIVOS	21
2.1 GENERAL	21
2.2 ESPECÍFICOS	21
3. JUSTIFICACIÓN	22
3.1 JUSTIFICACIÓN SOCIAL	22
3.2 JUSTIFICACIÓN ECONÓMICA	22
3.3 JUSTIFICACIÓN AMBIENTAL	22
4. METODOLOGÍA	23
5. MARCO TEÓRICO	25
5.1 INTRODUCCION A LA MICROBIOLOGIA	25
5.1.1 Naturaleza de los microorganismos	25
5.2 ESTERILIZACIÓN	29

5.2.1 Definición	30
5.3 METODOS DE ESTERILIZACIÓN	31
5.3.1 Esterilización con vapor	31
5.3.2 Esterilización con oxido del etileno	32
5.3.3 Esterilización con radiación	33
5.3.4 Calor Seco Esterilización /Despirogenización	34
5.3.5 Esterilización por filtración para procesamiento aséptico	35
6. RESULTADOS	37
6.1 IDENTIFICACIÓN DE LOS PROCESOS DE ESTERILIZACIÓN UTILIZADOS EN ALGUNAS EMPRESAS DEDICADAS A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	37
6.1.1 Empresa Uno	37
6.1.2 Empresa Dos	38
6.1.3 Empresa Tres	40
6.1.4 Parámetros en común	41
6.1.5 Jerarquización de los métodos de esterilización	42
6.1.5.1 Calificación de criterios	43
6.1.5.2 Calificación individual, respecto de los criterios, en fracción decimal	45
6.2 NORMAS QUE RIGEN LOS PROCESOS DE ESTERILIZACIÓN EN COLOMBIA Y A NIVEL INTERNACIONAL	47
6.2.1 Normas ISO	47
6.2.1.1 Armonización de Criterios de Esterilización	47
6.2.1.2 Armonización de Normas (ISO)	48
6.2.1.3 Algunas Normas Biológicas	49

6.2.1.4 ISO Estándares de esterilización	62
6.2.1.5 CEN Estándares de Esterilización	62
6.2.2 Normas ICONTEC	62
6.2.3 Normas BPM (Buenas Practicas de Manufactura)	73
6.3 PRUEBAS DE ESTERILIDAD	89
6.3.1 Determinación de la Biocarga	89
6.3.2 Bioindicadores	94
6.3.2.1 Niveles de Seguridad de Esterilidad (SAL)	94
6.3.2.2 Indicadores biológicos	96
6.3.2.3 Consideraciones generales de productos	99
6.4 DISEÑO DEL PROCESO CON VAPOR HÚMEDO PARA UNOS PARÁMETROS MAS ELEVADOS Y CON UN MATERIAL QUE RESISTE MEJOR A ALTAS TEMPERATURAS	104
6.4.1 Estandarización del proceso	104
6.4.1.1 Carta del proceso de esterilización de envases	104
6.4.1.2 Cursograma Analítico del proceso de esterilización de envases plásticos	105
6.4.1.3 Diagrama de Recorrido del proceso de esterilización de envases plásticos	107
6.4.2 Material	108
6.4.3 Máquinas y equipos	108
6.4.3.1 Esterilizador	108
6.4.3.2 Cabina de flujo laminar	113
6.4.4 Equipos	116
6.4.4.1 Sistema de Filtración de Aire	117

6.4.4.2 Filtro para áreas limpias	118
6.4.4.3 Normas relativas a los laboratorios para filtración de aire	119
6.4.4.4 Regulación de la ventilación	121
6.4.5 Parámetros del proceso de esterilización con vapor	122
6.4.5.1 Temperatura	123
6.4.5.2 Tiempo	127
6.4.5.3 Presión de vapor	128
6.4.5.4 Ciclo de la maquina	131
6.4.6 Control de calidad del proceso de esterilización	133
7. CONCLUSIONES	141
8. RECOMENDACIONES	142
BIBLIOGRAFÍA	143
ANEXOS	146

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. Cuadro Comparativo de Parámetros de proceso en las diferentes empresas visitadas	41
Cuadro 2. Escalas de valoración para los criterios	43
Cuadro 3. Escala de valoración para las opciones	43
Cuadro 4. Priorización de los criterios	43
Cuadro 5. Priorización de criterios	44
Cuadro 6. Priorización de criterios	44
Cuadro 7. Cuadro resumen de los criterios y opciones calificación cualitativa	45
Cuadro 8. Calificación cuantitativa de las opciones respecto del criterio Inversión Inicial	45
Cuadro 9. Calificación de las opciones respecto del criterio tiempo de ciclo	45
Cuadro 10. Calificación de las opciones respecto del criterio riesgo industrial	45
Cuadro 11. Calificación de las opciones respecto del criterio accesibilidad tecnológica	46
Cuadro 12. Importancia de las opciones mediante cuadro combinado	50
Cuadro 13. Modificaciones de la norma NTC 5153	67
Cuadro 14. Resultados de muestreos en aguas	90
Cuadro 15. Resultados de muestreo en área de plásticos	91
Cuadro 16. Resultados de muestreo en área de impresión 1	91
Cuadro 17. Consolidado total por punto de muestreo	92
Cuadro 18. Consolidado por especie de microorganismo	93

Cuadro 19. Probabilidad de pasar producto in estéril en niveles de contaminación diferentes	95
Cuadro 20. Métodos de esterilización y algunos indicadores biológicos apropiados para el organismo del desafío	96
Cuadro 21. Dimensiones del autoclave	110
Cuadro 22. Clasificación ISO pureza del aire	116
Cuadro 23. Ejemplos punto térmico mortal	126
Cuadro 24. Tipos de característica de calidad de productos y servicios	140

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Principales grupos de organismos celulares	26
Figura 2. Métodos para conteo de células viables	28
Figura 3. Conteo mediante diluciones	29
Figura 4. Cursograma Analítico. Esterilización de envases plásticos	106
Figura 5. Diagrama de recorrido del proceso de esterilización de envases plásticos	107
Figura 6. Esterilizador de vapor STERIVAP 9618-2 ED PARA 18 STE	109
Figura 7. Circulación de agua en la autoclave	112
Figura 8. Ventilación en la autoclave	113
Figura 9. Cabina de flujo laminar vertical 870 FL con filtro absoluto HEPA H-14	114
Figura 10. Visión general de los componentes de un sistema de filtración de aire	118
Figura 11. Pasos del ciclo de esterilización	132
Figura 12. Matriz de necesidades del cliente	134
Figura 13. Matriz de análisis de necesidades	135
Figura 14. Matriz expectativas del cliente	136
Figura 15. Matriz diseño de producto	137
Figura 16. Matriz diseño del proceso	138
Figura 17. Matriz control del proceso	139

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
Gráfico 1. Influencia de la temperatura de esterilización en el tiempo de letalidad microbiana	123
Gráfico 2. Curva característica de tasa de crecimiento en función de la temperatura	124
Gráfico 3. Efecto letal del calor sobre un microorganismo	126

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Algunos estándares de esterilización ISO	146
Anexo B. Algunas normas de esterilización de CENTRO	148
Anexo C. Ficha Técnica	152

GLOSARIO

Las siguientes definiciones son importantes para la comprensión de la teoría de esterilización.

BIOBURDEN: es una población de microorganismos viables antes de la esterilización en el acabado del producto, material sin procesar y el componente de embalaje.

BIOCARGA: población de microorganismos que pueden vivir sobre o dentro de un producto y/o empaque.

BIOCOMPATIBILIDAD: es el estado del biomaterial dentro de un desarrollo fisiológico sin que el tejido del material se vea adversamente afectado o el tejido afecte adversamente al material.

ESPACIO LIMPIO: área en la que puede ser debidamente controlado el número de partículas, gérmenes, humedad y temperatura. Los controles son ajustados para cada situación en particular.

ESTÉRIL: libre de presencia de microorganismos viables.

ESTERILIZACIÓN: destrucción o eliminación de cualquier tipo de vida microbiana de los materiales procesados, incluidas las esporas.

INDICADOR BIOLÓGICO (IB): portador inoculado que se encuentra dentro de su paquete básico, listo para usar y que proporciona una resistencia definida al proceso de esterilización especificado.

LETALIDAD DEL PROCESO: capacidad del proceso de esterilización para eliminar microorganismos. Este puede determinarse con base en la curva de muerte bacteriana o mediante la medición de los parámetros físicos requeridos.

MICROORGANISMO: un microorganismo, también llamado microbio u organismo microscópico, es un ser vivo que sólo puede visualizarse con el microscopio. La ciencia que estudia a los microorganismos es la microbiología.

NIVEL DE SEGURIDAD DE ESTERILIDAD (SAL): probabilidad viable de que exista un microorganismo presente en el Indicador Biológico, sobre o en una unidad del producto después de la esterilización. SAL es normalmente expresado como 10^{-6} .

NORMAS BPM: son normas de trabajo que garantizan la calidad del producto, basadas en parámetros mundiales y aceptadas por los gobiernos. De

cumplimiento obligatorio según sea la industria (medicamentos, cosméticos, alimentos). Sirven para asegurar la calidad homogénea y reproducible en los productos, garantizar la seguridad de los productos, satisfacer exigencias del consumidor, disminuir riesgos y mejorar la eficiencia y el rendimiento.

OUTLIERS: microorganismos sobrevivientes fuera de los límites estadísticos

PARÀMETRO: valor numérico o dato fijo que se considera en el estudio o análisis de una cuestión.

PARTICULA: una porción o fragmento muy pequeño de algo.

POLÍMERO: compuesto químico, natural o sintético, formado por polimerización y que consiste esencialmente en unidades estructurales repetidas.

PORTADOR INOCULADO: portador sobre el cual se han depositado un número definido de microorganismos de ensayo.

VALOR D: tiempo de exposición a una temperatura determinada necesaria para reducir la población bacteriana en un 90% (1 logaritmo).

RESUMEN

El presente trabajo ofrece un modelo de estandarización del proceso de esterilización de envases de base polimérica mejorados mediante vapor húmedo, aplicado a productos para el cuidado de la salud. Este modelo se basa en la ciencia microbiana y los conceptos base de esterilización para el desarrollo del diseño del proceso y la priorización de criterios para verificar que el proceso de vapor húmedo es el mas adecuado. También se describieron aquellas normas que rigen los procesos en las áreas limpias, para luego aplicarlas al diseño del proceso.

Se hizo en énfasis en las pruebas que determinan el nivel de seguridad de esterilidad, para lo cual se utilizaron Bioindicadores o Indicadores Biológicos, para vapor húmedo, y así garantizar el nivel de letalidad requerido en el proceso.

El **Capítulo Uno** Presenta la descripción y planteamiento del problema objeto de estudio.

El **Capítulo Dos** presenta el objetivo general y los objetivos específicos del proyecto.

El **Capítulo Tres** presenta la Justificación Social, Económica y Ambiental del proyecto.

El **Capítulo Cuatro** presenta la metodología aplicada para llevar a cabo el desarrollo del proyecto.

El **Capítulo Cinco** contiene el marco teórico con los conceptos fundamentales para la realización del proyecto.

El **Capítulo Seis** presenta los resultados.

El **Capítulo Siete** presenta las conclusiones y recomendaciones del proyecto.

INTRODUCCIÓN

En la incansable lucha del ser humano frente a problemas como la contaminación ambiental, la innumerable cantidad de enfermedades y peligros biológicos a los que se encuentra expuesto a diario, ha surgido la gran necesidad de que todo objeto, sustancia, alimento o cualquier otro elemento que entre en contacto con el cuerpo, sea seguro para la salud y contenga un alto grado en materia de descontaminación bacteriana, viral y por que no, también química, ya que en la naturaleza y por cuenta del ingenio y creación del hombre se encuentran sustancias químicas perjudiciales para la salud.

Aunque la contaminación química de los elementos naturales del planeta como el aire, el agua, y la tierra, de la cual es responsable el hombre, se le han hallado diversas formas de controlarla y contrarrestarla a lo largo del tiempo, a través de la implementación de ciertos programas ambientales que permiten que esto sea posible. Pero, ¿qué sucede con la imparable cantidad de enfermedades que surgen cada día, a razón de la contaminación de tipo biológico, con la aparición de extraños y letales virus, causados por seres microscópicos? Esta es la razón de cientos de investigaciones, orientadas a la protección y exterminación de estos seres, que cada vez se muestran más y más amenazantes para la existencia del ser humano.

Con estructuras unicelulares muy sencillas, estos microorganismos le complican la vida al hombre desde épocas atrás, y han sido objeto de estudio de científicos dedicados de lleno a la investigación de su estructura, vida, reproducción y eliminación, para que así, ya no sean una amenaza para la salud. No obstante, estos seres mutan constantemente con ciertas características aun más resistentes, haciendo más difícil la tarea investigativa contra la infección, por lo que son una verdadera preocupación para el hombre.

Consecuentemente, esta investigación sólo se centra en la eliminación total de todo tipo de vida presente en un objeto que en este caso serán los envases de base polimérica, destinados para el uso farmacéutico y que por consiguiente son manipulados por el ser humano, entrando en contacto directo con el cuerpo, pues es en estos recipientes es donde se envasan las medicinas, que posteriormente serán ingeridas, o entrarán directamente al torrente sanguíneo, por lo que representa un riesgo latente para la salud.

Lo anterior se reúne en un solo concepto; objeto de estudio: “ESTERILIZACIÓN”, para cual se busca “diseñar” su proceso por medio de vapor húmedo; un método físico que consiste en la definición de las variables del proceso como la

temperatura de vapor, presión de vapor y tiempo de permanencia del envase en la autoclave para finalmente ser esterilizado.

Teniendo ya un previo conocimiento de lo nociva que puede resultar la contaminación biológica para la vida humana, se puede entrar a hablar de lo útil que puede resultar el diseño de un proceso de esterilización, aplicado a los envases de base polimérica para uso farmacéutico, teniendo en cuenta que este es un proceso que exige total calidad en su desarrollo y procedimiento, pues aparte de constituir una importante responsabilidad con la salud, su importancia deriva de que se relaciona tanto con los valores éticos que no es mas que proteger a los usuarios de infecciones oportunistas, como con los económicos, ya que minimiza los costes de no calidad.

La empresa Prom Ltda., es responsable y consciente de este compromiso, por lo que se ha interesado por desarrollar un proceso de investigación orientada al diseño del proceso de esterilización de los envases de base polimérica mejorados en su máxima resistencia al calor, asegurando la calidad y efectividad del mismo.

1. DESCRIPCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las empresas de la industria farmacéutica, de acuerdo a las características técnicas de su equipo de esterilización por vapor húmedo y a la naturaleza de su producto y proceso, realizan en formas variadas el proceso de esterilización. Otra limitante es la resistencia máxima del empaque a altas temperaturas, complicando los procesos, generando costos e interfiriendo en la calidad del producto.

La empresa Prom Ltda., teniendo en cuenta este último factor, desarrolló un envase capaz de resistir altas temperaturas, para asegurar los niveles más altos de esterilización y reducir el tiempo total del proceso.

Teniendo en cuenta lo anterior el problema a resolver por este proyecto es el siguiente:

¿Cuál debe ser el proceso óptimo mediante el cual se logre normalizar la esterilización de envases de base polimérica mejorados para uso farmacéutico?

La solución de este problema requiere de la solución de los siguientes sub problemas:

¿Cuáles son los diferentes procesos de esterilización de envases corrientes de base polimérica realizados en las empresas farmacéuticas?

¿Cuáles son las normas que rigen la esterilización en Colombia?

¿Cuál sería el proceso de esterilización ideal para envases de base polimérica mejorado, que garanticen la calidad requerida?

¿Cuáles deben ser las pruebas de laboratorio a efectuar para verificar la efectividad del proceso de esterilización?

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar el proceso de esterilización de envases de base polimérica mejorados para uso farmacéutico, con el propósito de maximizar la potencialidades técnicas de este producto y contribuir así a la calidad del mismo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los diferentes procesos de esterilización de envases de base polimérica utilizados en algunas empresas dedicadas a la industria farmacéutica, para aclarar la relación con el envase plástico mejorado y el proceso.
- Recopilar e identificar las normas que rigen los procesos de esterilización en Colombia y a nivel internacional con el fin de aplicarlas al proceso.
- Definir las pruebas de laboratorio a efectuar para verificar la efectividad del proceso de esterilización con el propósito de obtener los parámetros que harán posible ajustar el proceso a los requerimientos del cliente y a las respectivas normas para obtener un mejor producto.
- Estandarizar el proceso de esterilización ideal para envases de base polimérica mejorada, que garanticen la calidad requerida para asegurar un mayor rendimiento del proceso y lograr finalmente entregar un excelente resultado general del mismo.

3. JUSTIFICACIÓN

3.1 JUSTIFICACIÓN SOCIAL

La razón fundamental para efectuar el diseño del proceso de esterilización de envases de base polimérica mejorados para uso farmacéutico, es la prestación de asistencia sanitaria de calidad a la población que acude en busca de soluciones a sus problemas de salud, y que necesita que los productos que adquiere para su uso, sean totalmente asépticos sin correr riesgos de contraer infecciones. Dentro de esta prestación de cuidados de calidad está el evitar nuevos problemas infecciosos derivados de un mal procedimiento en el proceso de esterilización industrial.

Los conocimientos actuales de la cadena epidemiológica de las infecciones y, principalmente, de sus mecanismos de transmisión, refieren la necesidad de implantar en todo ámbito, buenas prácticas de asepsia, imprescindibles para la prevención y la lucha contra la infección.

3.2 JUSTIFICACIÓN ECONÓMICA

La presente investigación hace mucho más sencillo el proceso de esterilización de los envases, mediante el diseño del proceso, ya que las empresas pueden acceder a esta información, de forma rápida, regidas por un patrón común que con certeza brindará óptimos resultados ya que minimiza los costes de no calidad.

3.3 JUSTIFICACIÓN AMBIENTAL

Además de beneficiar el sector industrial y económico, también lo hace sustancialmente para el medio ambiente, pues este proceso de investigación se realiza en su mayor parte mediante métodos físicos como el calor mediante vapor, el cual no arroja residuos al agua o al aire, y que por lo tanto lo hace amigable con el medio ambiente.

4. METODOLOGÍA

En este proyecto de investigación se desea diseñar el proceso de esterilización de envases de base polimérica mejorados para uso farmacéutico, para lo cual es necesario tener en cuenta las fases específicas a ejecutar y la definición de cada uno de los pasos a seguir para cumplir los objetivos.

Fase uno: Investigación de los diferentes procesos de esterilización de envases de base polimérica realizados en algunas empresas de la industria farmacéutica.

- Definición y reconocimiento de las empresas involucradas en el estudio: se identifican algunas empresas cuya actividad se desarrolla en la industria farmacéutica, haciendo una breve presentación de cada una de ellas.
- Estudio de campo: Visita a algunas empresas de la industria farmacéutica: se realizaron visitas a cada una de estas empresas, para hacer un reconocimiento del proceso de esterilización.
- Descripción y análisis del proceso de esterilización en las empresas seleccionadas del sector farmacéutico: se exponen los diferentes procesos que se llevan a cabo en estas empresas, con el fin de estudiar los métodos empleados.
- Recopilación y clasificación de la información obtenida.
- Comparación de métodos y establecimiento de parámetros comunes dentro de los procesos: se realiza un paralelo entre los métodos de esterilización empleados por las empresas, con el fin de obtener parámetros comunes, que conduzcan a una sola conclusión.
- Generación de un documento con especificaciones concretas acerca de parámetros en común: aquí se reúne todo el análisis de la información obtenida y se define todo aquello que se considere como un proceso estándar entre todas las empresas.

Fase dos: Reconocimiento de las normas que rigen los procesos de esterilización en Colombia y a nivel internacional.

- Búsqueda y citación de normas presentes de esterilización para la industria farmacéutica en Colombia y a nivel internacional.

- Obtención (compra) de algunas de ellas para su estudio e implementación: en este caso se compran algunas de las normas que se requieran para desarrollar el proyecto.
- Introducción de las diferentes normas al proceso: finalmente se aplicó al proceso, todas aquellas normas que sean necesarias dentro del mismo.

Fase tres: Realización de pruebas de laboratorio.

- Realización de pruebas en autoclave, laboratorio de la Universidad Autónoma de Occidente (UAO): se emplea la autoclave del laboratorio de Ciencias Biomédicas de la UAO, para efectuar pruebas de resistencia calórica del material (polímeros).
- Obtención y análisis de resultados.
- Definición de las pruebas de laboratorio a efectuar para verificar la efectividad del proceso de esterilización: de acuerdo a los resultados obtenidos y analizados, se definen de forma concreta, las pruebas de laboratorio que se deben realizar para garantizar la efectividad del proceso de esterilización.

Fase cuatro: Diseño del proceso de esterilización ideal para envases de base polimérica mejorada para uso farmacéutico.

Procesamiento de la información, análisis de resultados: Se espera recolectar todos los análisis obtenidos mediante el registro de información, para identificar los procesos y parámetros comunes más relevantes en el estudio.

Elaboración del informe final: Es el proceso definitivo que representa concretamente todo el estudio hecho durante el proyecto, se muestran los resultados obtenidos con toda con la información respectiva y las conclusiones de la investigación.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 INTRODUCCION A LA MICROBIOLOGIA

La siguiente información se suministra para aclarar el panorama acerca de la ciencia de la microbiología, y para entender un poco sobre los microorganismos, seres que en este estudio, son la razón por la cual se debe aplicar un método de esterilización, que permita eliminar todo tipo de formas viables de existencia o reproducción de microorganismo. Según Roger Stanier la microbiología:

Estudia los organismos que son demasiado pequeños para ser claramente percibidos a simple vista, y que se denominan microorganismos. Los microorganismos tienen una extensa distribución taxonómica; incluyen algunos animales, protistas, muchas algas y hongos, bacterias y virus (aunque no son entidades celulares).

Las células son capaces de dirigir su propia síntesis. Como consecuencias de los procesos nutricionales, una célula crece y se divide formando dos células, cada una casi idéntica a la célula original. Muchas células pueden sufrir cambios de forma o función en un proceso denominado diferenciación. Cuando este proceso ocurre se forman sustancias o estructuras que no estaban previamente formadas. En muchos casos, la diferenciación ocurre como respuesta a una condición desfavorable para su supervivencia¹.

5.1.1 Naturaleza de los microorganismos. A continuación se presentaran aspectos importantes de la naturaleza de los microorganismos. Retomando al autor Roger Stanier:

Todos los organismos celulares comparten una composición química común, siendo su atributo químico distintivo la presencia de tres tipos de macromoléculas orgánicas complejas: DNA (ácido desoxirribonucleico), RNA (ácido ribonucleico) y proteínas.

Un amplio volumen de estudios relacionados con la estructura interna de las células ha definido la existencia de dos tipos básicos de ellas: procariotas y eucariotas. La más compleja célula eucariota es la unidad estructural en vegetales, animales, hongos y todos excepto uno de los grupos que tradicionalmente habían sido designados a las algas. La menos compleja la célula procariótica es la unidad estructural en dos grupos microbianos: las eubacterias (un grupo del cual son las cianobacterias, antes conocidas como “algas azules”) y las arqueobacterias, un

¹ STANIER, Roger Y., et al. Microbiología. 2 ed. España: Editorial Reverte S.A., 1996. p. 1.

grupo heterogéneo de microorganismos con estructura procariótica pero con una composición química celular notablemente distinta de la de las eubacterias.

Por lo tanto, sobre la base de la estructura y función de la célula es posible distinguir tres grupos principales de organismos celulares: los eucariontes, las eubacterias y las arqueobacterias².

Figura 1. Principales grupos de organismos celulares

Superreino	Reino	Subreino	División	Grupo		
<i>Prokaryotae</i>	<i>Monera</i>	<i>Archaeobacteria</i>	<i>Mendosicutes</i>	Arqueobacterias		
				Metanógenas		
				Halofílicas		
						Termoacidófilas
				<i>Eubacteria</i>	<i>Tenericutes</i> <i>Gracilicutes</i> <i>Firmicutes</i>	<i>Mycoplasmas</i>
			Gramnegativos			
	Grampositivos					
<i>Eukaryotae</i>	<i>Protoctista</i> <i>Fungi-mychota</i> <i>Animalia</i> <i>Plantae</i>			Protozoos		
				Algas		
				Hongos		
				Levaduras		
				Animales		
				Plantas		

Fuente: STANIER, Roger Y. et al. Microbiología. 2 ed. España: Editorial Reverte S.A., 1996. p. 727.

² *Ibíd.*, p. 47-52

5.1.2 Técnicas de cultivo puro. Es necesario conocer a cerca de las técnicas de cultivo puro. Citando lo dicho por Roger Stanier:

Los microorganismos son ubicuos, por lo que la preparación de un cultivo puro implica no sólo el aislamiento de un determinado microorganismo a partir de una población microbiana natural mixta, sino también el mantenimiento del individuo aislado y de su descendencia en un ambiente artificial al que se impide el acceso de otros microorganismos.

Los microorganismos no requieren mucho espacio para su desarrollo; de ahí que pueda crearse un ambiente artificial dentro de los confines de un tubo de ensayo, de un matraz o de una placa de Petri. El recipiente de cultivo debe estar inicialmente estéril (libre de microorganismos vivos) y después de la introducción del tipo de microorganismo deseado debe estar protegido de una posterior contaminación externa.

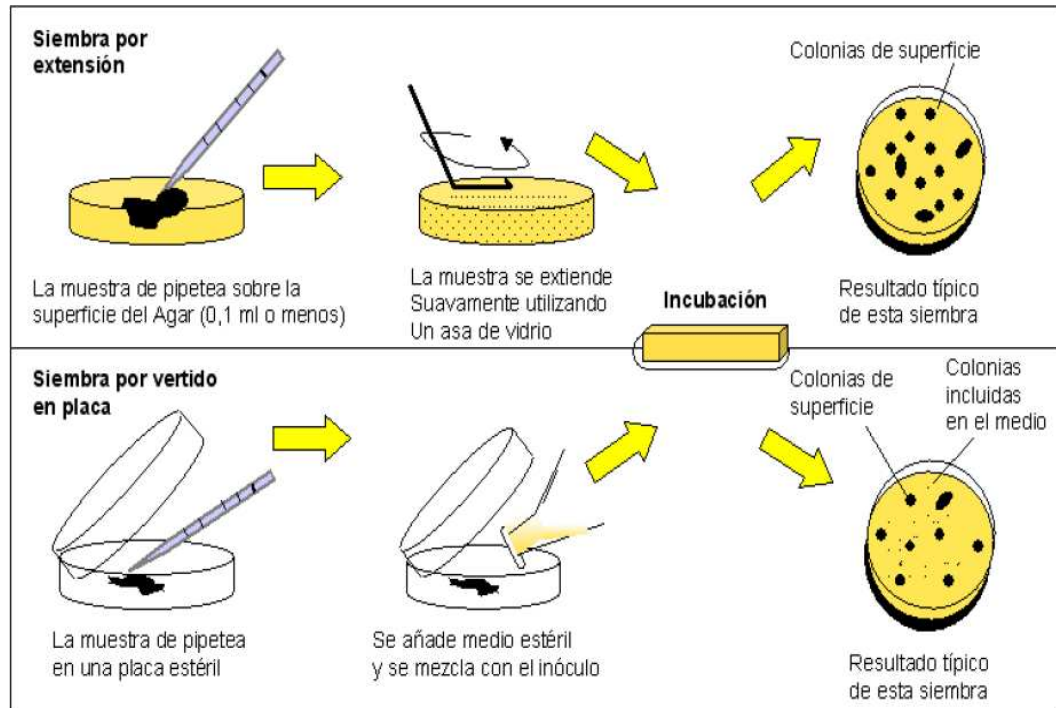
La manera más fácil de obtener cultivos puros de los microorganismos que forman colonias discretas sobre medios sólidos, se lleva a cabo utilizando una de las modificaciones del método de siembra en placa. Este método implica la separación e inmovilización de los organismos particulares sobre o dentro de un medio nutritivo solidificado por agar o algún otro agente gelificante adecuado.

La siembra por estría, es en general, el método más útil de sembrar en placa. Un alambre con un aro en la punta (“Asa de cultivo”) se esteriliza y se introduce en una suspensión, convenientemente diluida, de organismos y se utiliza luego para hacer una serie de estrías paralelas, no superpuestas, sobre una placa de agar previamente solidificada.

Alternativamente, los aislamientos pueden hacerse con placas sembradas por vertido, para lo cual sucesivas diluciones del inóculo se van colocando en placas de Petri estériles y se van mezclando con el medio de agar fundido, pero enfriado, que se deja entonces solidificar.

(Ver Figura No. 2, página siguiente).

Figura 2. Métodos para conteo de células viables



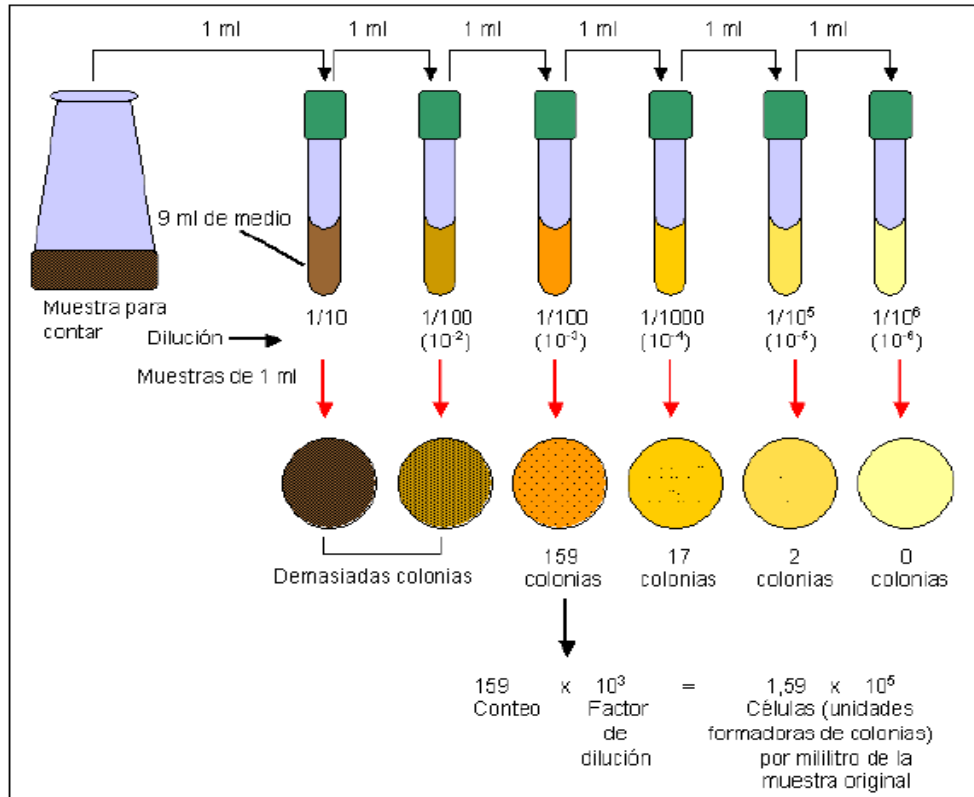
Fuente: MADIGAN, M.T.; MARTINKO, J. Biología de los microorganismos. 8 ed. Bogotá: Prentice Hall, 1999. p.172.

Aunque los métodos de siembra en placa para el aislamiento de los virus se han extendido mucho durante los últimos años, la manera más fácil de aislar muchos de estos organismos consiste en el uso de medios líquidos. El sistema más sencillo de aislamiento en medios líquidos es el método de las diluciones. El inóculo se somete a una dilución en serie utilizando un medio estéril y se inocula un gran número de tubos de medio con partes alícuotas de cada una de las diluciones sucesivas.

El método de las diluciones tiene, sin embargo, una gran desventaja: solo puede utilizarse para aislar el miembro predominante numéricamente de una población microbiana mixta. Casi nunca puede ser utilizado de manera eficaz para el aislamiento de microorganismos grandes que no crecen en medios sólidos porque, por regla general, en la naturaleza estos microorganismos se hallan en un número muy inferior al de las bacterias³.

³ Ibíd., p. 18-22

Figura 3. Conteo mediante diluciones



Fuente: MADIGAN, M.T.; MARTINKO, J. Biología de los microorganismos. 8 ed. Bogotá: Prentice Hall, 1999. p.173.

5.2 ESTERILIZACIÓN

Para diseñar el proceso de esterilización, es necesario saber el significado de esterilización, ya que en ocasiones, se tiende a confundir el concepto con otros conceptos tales como desinfección, asepsia, descontaminación, etc. Es por eso que se quiere que haya claridad en su definición. Según el autor Roger Wayne:

La esterilización no es un problema de una disciplina singular, pero contempla un área de la investigación que involucra materiales, biología, química, diseño y desarrollo de productos, manufactura, medio ambiente (control), biocompatibilidad, microbiología, ingeniería, material/seguridad con las drogas, materiales, R y D, diseños de empaque y calidad.

Una variedad de consideraciones generales para la esterilización puede ser hecha para mantener el proceso de esterilización sin afectar la calidad del producto y el material.

La esterilización fue confundida con métodos de eliminación de microorganismos viables de menor capacidad como:

- Desinfección
- Descontaminación
- Satinización
- Antiséptico

Estos métodos no son capaces de la total eliminación o destrucción de todos los tipos de microorganismos⁴.

5.2.1 Definición. La esterilización en los productos de la salud y los materiales poliméricos es un proceso retardador del más alto orden, para inactivar todas las formas viables de vida o reproducción de microorganismos.

Para lograr la esterilización es requerida la función de probabilidad (ejemplo 10^{-6}). Es un proceso validado acostumbrado al producto, polímero o material libre de todas las formas de microorganismos viables, incluyendo radiaciones resistentes a patógenos (anthracis del Bacilo), el calor húmedo las esporas resistentes al (stearothermophilus de Geobacillus) y el molde resistente al óxido etileno (domesticatum de Pyronema) y esporas que forman los organismos (atrophaeus del Bacilo). Algunos procesos de esterilización común son:

- El proceso de Aséptico/barrier
- Químico o el calor seco
- El dióxido de cloro
- El óxido de etileno

Esterilización de Polímero y Productos de salud

- El peróxido de hidrógeno
- El peróxido de hidrógeno con plasma
- La radiación por ionización (la viga del electrón, la gamma, la radiografía)
- La formulación Líquida con el ácido peracético
- El glutaraldehído líquido
- El ortho-pentaldheído líquido
- El ozono
- El vapor saturado (la temperatura baja, norma y llamarada)⁵

⁴ WAYNE, Roger. Sterilization of Polymer Healthcare Products. Esterilización de productos poliméricos para el cuidado de la salud. Reino Unido: Rapra Technology Limited Shawbury, Shrewsbury, Shropshire, SY4 4NR, Reino Unido, 2005. p. 1-3.

⁵ Ibíd., p. 19-20.

5.3 METODOS DE ESTERILIZACIÓN

A continuación se describen los métodos de esterilización conocidos y utilizados para la eliminación de microorganismos. Estos métodos se presentan con sus parámetros y pueden ser usados de acuerdo al material específico que se desee esterilizar, ya que no todos se pueden emplear de forma general para cualquier tipo de material. En mención al autor Roger Wayne:

5.3.1 Esterilización con vapor. La esterilización por vapor es un método clásico y se reconoce por su simplicidad, eficacia, efectividad, costo bajo, de rápida operación. Es considerado más actualmente como un candidato ideal debido a su compatibilidad con el ambiente, salud y seguridad. Pero el número de materiales plásticos, químicos, y algún metal capaz de tolerar su temperatura alta y la humedad son pocos. En los hospitales y laboratorios dónde frecuentemente se usan los materiales reusables, la esterilización de vapor se usa predominantemente. También se usa ampliamente en la desinfección de materiales infecciosos desechados. Ahora sin embargo, con el énfasis en el ambiente, allí se renueva el interés en este método de esterilización. El más diferente a otros métodos de esterilización, el vapor es compatible con la mayoría de los líquidos. El vapor puede esterilizar la mayoría de los metales, vidrio, y algunos materiales plásticos resistentes al calor. Algunos ejemplos son:

Acetatos (algunos)
ABS
El poliuretano aromático
Nailon
Policarbonato
Polieterquetona
Polipropileno
Polisulfona
El PVC (algunos)
Silicona
Teflón
Caucho

El número de materiales plásticos capaz de ser esterilizado por vapor variará considerablemente con la temperatura seleccionada de esterilización. La esterilización de vapor normal generalmente se lleva a cabo a las 121C° durante 15 minutos. Más rápidamente se efectúa una esterilización a 134 C°. La esterilización se puede realizar a mas bajas temperaturas de 100 C° a 80 C° pero tomara tres días consecutivos (Tindalización), pero estos últimos acercamientos son marginales posiblemente cuestionable. Algún alternativo o la combinación se acerca a la esterilización de vapor clásico es de posibles consideraciones futuras, como con el microondas, vapor, el oxido etileno, vapor - el formaldehído, etc.,

Los tipos de procesos de esterilización de vapor pueden variar significativamente. Algunos tipos del proceso de vapor típico encontrado son:

- Gravitacionales (el desplazamiento descendente)
- Pulsantes (vacío que pulsa o presiona pulsando)
- A alto vacío
- Súper calientes

Cada tipo tiene sus ventajas. La selección del tipo del proceso particular es dependiente en una variedad de factores como la característica de uso de extremo del producto.

5.3.2 Esterilización con óxido de etileno. La esterilización de óxido de etileno es un método significativo de esterilización usado en la industria de dispositivos médicos, es el segundo método en popularidad después del vapor. El óxido de etileno, adquirió esta posición gracias a las ventajas sobre los materiales plásticos, frente al vapor.

El óxido de etileno es un gas, con alta difusividad y permeabilidad, tiene efectos tóxicos residuales, tiene una baja volatilidad (10.8°C), es químicamente y moderadamente reactivo, es inflamable, explosivo cancerígeno y de toxicidad reproductiva.

Estas desventajas deben ser contrarrestadas principalmente por el equipo de control usado, dentro de los cuales se encuentran

- Mezclas de gas no inflamables
- Depurador dosificador
- Facilidad en el diseño
- Seguridad del trabajo

Para conseguir la esterilización con el ETO se requiere entendimiento de los parámetros del proceso y de sus interrelaciones:

La humedad Relativa
Concentración de ETO
Temperatura
Cambios de presión
Giros/Exposición

El preacondicionamiento facilita la humidificación eventual de productos significativamente secos, cargas y esporas bacterianas.

100% ETO en ciclo con o sin Nitrógeno
Estándar ETO/freón ciclo
Ciclo de presión

Ciclo de desplazamiento de aire
Ciclo con 8.5% ETO y 91.5% CO₂
20% ETO y 80% CO₂ (no explosivo)

Otros métodos de óxido de etileno pueden involucrar humidificación, preacondicionamiento, y aireación. El proceso seleccionado varía con el tipo de producto, configuración, características, y demandas. Uno de los factores limitantes para el óxido del etileno es su capacidad limitada para difundirse, en las numerosas áreas de unos pocos productos que requieren esterilización sin una estructura de tiempo razonable. Este puede ser cubierto por el método de radiación.

5.3.3 Esterilización con radiación. La radiación se ha reconocido como un método de esterilización desde que se demostraron los rayos X en 1896 para inactivar los micro-organismos, aplicado en procedimientos plásticos y aparatos médicos.

La esterilización con radiación es una panacea de la industria de la esterilización, debido a sus excelentes capacidades de penetración, por su rapidez y facilidad de aplicación es comparado con el ETO.

Algunas de sus desventajas importantes es el alto costo inicial que tiene, incompatibilidad con algunos materiales plásticos de costo bajo, el miedo a la radiación, alto tiempo de calificación y dificultad con los desechos de isótopos radiactivos.

Algunos métodos de radiación típicos son:

Cobalto 60
Cesio 137
La viga del electrón
Los Rayos X

Más métodos de la radiación requieren sólo dosis entregadas. El método es simple, sin embargo, deben entrenarse obreros para la seguridad, para minimizar los riesgos de radiación.

En general las dosis de la radiación son sumamente altas en millones de rads o kilograys para inactivar todos los micro-organismos. La irradiación clásica IR es de 2.5 Mrad o 20 kGy. Las más bajas dosis, sin embargo, se han puesto comunes con el advenimiento del AAMI las Pautas de Proceso de Radiación Gamma. Más allá, para poder esterilizar tantos productos y configuraciones con la irradiación sin afectar adversamente la calidad del producto conmovedora, un nivel dual tiene una probabilidad de sobrevivientes aceptado para 10⁻³ y 10⁻⁶ Nivel de Convicción de Esterilidad (SAL) en el EE.UU. que depende en el uso del extremo de un producto, sin embargo, éste sigue siendo un problema polémico en otros países o regiones del mundo

5.3.4 Calor Seco Esterilización /Despirogenización. La esterilización por calor seco es uno de los métodos más viejos, pero es infrecuentemente aplicado en la industria, excepto en el área farmacéutica donde se usa como la parte de proceso aséptico. Se usa en la esterilización de los instrumentos dentales para minimizar los efectos de la corrosión. Normalmente se usa en los laboratorios para la despirogenización de recipientes de vidrio usados como test de pirógenos. Se ha usado como el método de esterilización de la nave espacial en EE.UU.

El calor seco ha sido generalmente reservado para los materiales y productos que no pueden resistir el vapor o por el motivo de despirogenización. Algunos materiales típicos que pueden ser el calor seco dependiendo la resistencia a la temperatura de esterilización son:

ABS
Acetales
Las cerámicas
La electrónica (algunos)
Vidrio
Metales
Los medias
Los aceites
EL ATISBO
El petróleo
El copolímeros de poliéster (algunos)
Polipropileno
Polimethylpentano
Polisulfonas
Los polvos
PU
PVC (algunos)
Silicones
El teflón

La esterilización por Calor seco requiere unas condiciones de temperatura/tiempo sumamente altas las cuales son:

170°C - 60 minutos
160°C - 120 minutos
150°C - 150 minutos
140°C - 180 minutos
105 a 135°C por, mas de 16 horas.

Estas altas temperaturas pueden efectuar muchos productos o materiales por que debe ser asegurada la destrucción de sustancias pirogénicas.

Desventajas:

- Calentamiento lento

- Mas altos tiempos comparados con el vapor
 - Materiales muy limitados
 - El empaquetamiento limitado para permitir el traslado de calor
- La transferencia de calor para la esterilización por vapor a 121°C es de 12 veces mas grande con aire caliente.

El calor seco generalmente se lleva a cabo por dos métodos:

Aire caliente en horno
Túnel infrarrojo

El proceso de inactivación de los microorganismos origina un proceso primario oxidativo, aunque la presencia de humedad en ellos causa desnaturalización o coagulación de las proteínas.

- La albúmina más 56% agua - coagula a las 56°C
- La albúmina más 25% agua - coagula a 74-80 °C
- La albúmina más 18% agua - coagula a 80-90 °C
- La albúmina más 6% agua - coagula a las 145°C
- La albúmina más 0% agua - coagula a 160-170 °C

Debido a sus requisitos de temperatura altas para desnaturalizar la albúmina presente en los microorganismos, el calor seco probablemente no es el método de opción, salvo para usos de productos y necesidades específicas.

5.3.5 Esterilización por filtración para procesamiento aséptico. La esterilización por filtración se refiere a remover los microorganismos mediante la utilización de filtros, este es un método de esterilización de líquidos o drogas.

Como no es el último proceso, el SAL es de 10-3, es utilizado en la esterilización de drogas que pueden ser adversamente afectados por el calor de esterilización por vapor. También es usado en la esterilización de aire limpio para habitaciones y otros espacios.

El método también es usado en algunos servicios o como método de aseguramiento contra advenimientos o contaminación accidental durante el uso.

Tipos de filtración:

- Filtros de membrana porosa
- Filtros profundos
- Filtros de cargas o absortivos

La filtración puede también llevarse acabo por osmosis y ultra filtración.

La esterilización por filtración puede también describirse por el tamaño del filtro, su clasificación o su grado:

Ejemplo:

Membrana: 0.45 μ m, 0.22 μ m y 0.1 μ m

HEPA: 99.99%

El filtro estándar más corrientemente utilizado en la esterilización de líquidos es el 0.22 μ m pero se sugiere niveles de filtración de 0.1 μ m para remisión de microplasma, contaminantes de suero y biocultivos de cultivos medio.

Hasta la fecha no existe un método estándar para la verificación de la eficiencia de filtros grado 0.1 μ m.⁶

⁶ Ibíd., p. 8-12.

6. RESULTADOS

6.1 IDENTIFICACIÓN DE LOS PROCESOS DE ESTERILIZACIÓN UTILIZADOS EN ALGUNAS EMPRESAS DEDICADAS A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

En esta fase se identificaron algunas empresas cuya actividad se desarrolla en la industria farmacéutica, a las cuales se les realizó un trabajo de campo donde se hizo un reconocimiento del proceso de esterilización, posteriormente procedimos a describir y analizar el proceso de esterilización que lleva a cabo cada una de las empresas con el fin de estudiar los métodos empleados y por último se generará un documento con especificaciones concretas acerca de parámetros en común.

6.1.1 Empresa Uno. La empresa uno es una empresa dedicada a la industria farmacéutica, la cual ha sido pionera en tecnologías médicas con productos como la primera solución intravenosa producida comercialmente, sistemas de recolección de sangre y sus componentes, factores antihemofílicos, válvulas de corazón implantables, sistemas de diálisis y muchos más. Esta empresa se divide en dos plantas:

- **Planta para fabricación de soluciones intravenosas, diálisis y productos no estériles.** Utilizando equipos de alta tecnología, la planta fabrica soluciones para las terapias intravenosa, renal, nutricional, de rehidratación oral y para las líneas de productos medico-quirúrgicos y veterinarios. Para ello se encuentra dividida en celdas de manufactura: la celda plástica, la celda húmeda y, como soporte, la celda de ingeniería.

El proceso de manufactura se inicia en la celda plástica, en donde, a través de cada una de sus áreas, se realiza la fabricación de mezclas plásticas, el proceso de extrusión de lámina y tubos y, finalmente, el proceso de sellado de las bolsas Vialflex.

De allí las bolsas pasan a la celda húmeda, donde se imprimen con las características del producto, se llenan con la mezcla de la solución específica previamente preparada, se esterilizan al vapor y se empacan para ser enviadas a las bodegas de almacenamiento.

- **Planta para fabricación de equipos médicos desechables.** Tiene una amplia variedad de productos como equipos de administración de soluciones para la terapia intravenosa, líneas de sangre para la terapia de hemodiálisis, equipos desechables para la administración de sangre y sus derivados, bolsas vacías para

nutrición y bolsas para la recolección de orina; y componentes plásticos necesarios para el proceso de llenado de soluciones.

Esta celda de manufactura está compuesta por las áreas de extrusión, sellado, moldeo, ensamble de equipos y el proceso de esterilización con óxido de etileno.

Para ingresar a las áreas de esterilización exige al personal desinfectar completamente sus manos, y utilizar ropa, cofia y tapabocas totalmente esterilizados los cuales nunca salen de la planta de producción. Se cuidan los flujos de aire mediante la acción de abrir y cerrar las puertas.

Como se menciona anteriormente la empresa utiliza dos métodos de esterilización para los diferentes productos tales como soluciones intravenosas tipo sueros y soluciones para diálisis peritoneal. Igualmente los equipos para la administración de las soluciones y la realización de las terapias de diálisis. El tipo de material utilizado en el empaque para soluciones es una bolsa flexible de PVC, los equipos de administración se empacan en bolsa de polipropileno.

Los métodos de esterilización empleados son: para soluciones se utiliza esterilización con vapor para llevar a cabo este procedimiento se coloca agua en la caldera, procurando que su nivel no alcance a los objetos que se disponen sobre una rejilla de metal. Se cierra asegurando la tapa, sin ajustar los bulones y se da calor, dejando abierta la válvula de escape hasta que todo el aire se desaloje y comience la salida de vapor en forma de chorro continuo y abundante. El método de esterilización utilizado para las soluciones es el adecuado ya que la idea es que el agente esterilizante no entre en contacto directo con el producto, es decir la solución líquida como tal.

Los equipos de administración se esterilizan con óxido de etileno, para estos equipos se utiliza el gas (óxido de etileno) porque el vapor afectaría la integridad física y la funcionalidad de los equipos.

Tanto para el proceso de esterilización con vapor como para el empleado con óxido de etileno se puede observar un grupo de variables fundamentales: Temperatura, presión y tiempo se utilizan en el proceso de esterilización mediante vapor; en el proceso con óxido de etileno son utilizadas temperatura, humedad relativa, concentración de gas y tiempo.

Los valores y límites de estas variables dependen de diversos factores como las características del producto a esterilizar, el tipo de tecnología entre otros.

6.1.2 Empresa Dos. La empresa dos es una empresa dedicada a la producción de productos farmacéuticos veterinarios de uso tópico, oral y en soluciones inyectables. Tiene una amplia variedad de productos como una solución inyectable

para aliviar dolores e inflamaciones asociados con desordenes músculo esqueléticos, cebs que sirven como reconstituyentes, purgas, entre otros.

Este laboratorio realiza las buenas prácticas de manufactura (BPM) cada 2 años. Se cuenta con pisos y paredes epóxicas siendo fácilmente limpiables, impermeable y altamente estético. Para ingresar a la planta se exige que el personal desinfecte completamente sus manos, y utilice ropa, cofia y tapabocas totalmente esterilizados los cuales nunca salen de la planta de producción. Se cuidan los flujos de aire mediante la acción de abrir y cerrar las puertas.

Para el control del aire que entra y el aire que sale, se utilizan filtros para la purificación del aire en toda la empresa. En las áreas clase 100 y clase 1000 el aire es 99.9% puro, existe un control diario de filtros para evidenciar la pureza de aire en los procesos; los filtros se compran nuevos y se le hace su posterior mantenimiento, también se les hace una validación cada año.

Para el control del agua esta empresa parte del agua suministrada por EMCALI luego la somete a un proceso de purificación para poder ser utilizada principalmente en la producción de medicamentos inyectables. Esta agua debe cumplir USP 24-27 que es un tipo de agua estéril apirógena, libre de cloro, calcio, toxinas y metales.

El proceso de esterilización es realizado para soluciones inyectables ya que para los productos de uso tópico y oral tienen un proceso limpio es decir asépticos no es necesario realizar un proceso de esterilización por calor u Oxido de etileno; para algunos productos se utiliza un filtro de esterilización que permite la eliminación de partículas (pseudomonas diminutas) de la corriente de un fluido, para este proceso se emplea un filtro de membrana de 0.2 μm de tamaño de poro.

Para los productos empacados en envases de vidrio se utiliza el proceso de esterilización de calor seco a una temperatura de 265 °C por un tiempo de 90 minutos; para los empaques de productos en base polimérica (polietileno de alta densidad) se realiza el proceso de esterilización con vapor húmedo, a una temperatura de 121°C, una presión de 15 a 18 psi y el tiempo que lleva este proceso de esterilización es aproximadamente 30 minutos.

El tiempo del ciclo de esterilización para empaque de vidrio es de 12 horas y para el envase plástico es de 2 horas el primer ciclo y 45 minutos el segundo ciclo.

Eventualmente y para desarrollos nuevos básicamente se lleva a cabo la esterilización del envase con el producto ya envasado, esto sucede cuando algunos productos no se pueden filtrar.

6.1.3 Empresa Tres. La empresa Tres entrega al mercado productos farmacéuticos, para el cuidado del bebé, el aseo personal y del hogar, dulces, adhesivos y agro veterinarios.

La compañía fabrica el 90% de los productos que vende. Maneja unos 5.000 insumos y fabrica cerca de 3.000 productos terminados diferentes, lo que demuestra su notable capacidad instalada en el área de manufactura. Además, comercializa 400 productos que fabrican sus representados.

Las plantas productivas de esta empresa están localizadas en la ciudad de Cali y sus alrededores:

- Cali: productos estériles humanos, cosméticos y alcoholes. Allí está ubicado el Laboratorio de Investigación y Desarrollo.
- Jamundí: productos farmacéuticos sólidos, cápsulas de gelatina blanda y productos estériles veterinarios. En esta planta se encuentran el Laboratorio de Control de Calidad y la bodega de materias primas farmacéuticas.

El proceso de esterilización de productos farmacéuticos se lleva a cabo en la planta localizada en Cali en el barrio San Nicolás; antes de realizar el proceso de esterilización en cualquier equipo debe realizarse un previo alistamiento y mantenimiento adecuado. En Tecnoquímicas el proceso de esterilización se realiza tanto para el producto como para el empaque por separado ya que muchos de sus productos son empacados en empaques plásticos (Polietileno) que son esterilizados mediante ETO (óxido de etileno) al 10% y este proceso puede cambiar la naturaleza del producto. Este proceso de esterilización tiene un ciclo de 8 horas el cual debe tener previa aprobación para llevarse a cabo; antes de realizar la esterilización al empaque debe tomarse el nivel de biocarga que este posee.

Los empaques de acero inoxidable y mangueras de tipo farmacéutico (inyectables) se esterilizan mediante calor seco a una temperatura de 250°C.

Las soluciones inyectables y oftálmicas se esterilizan mediante filtración por medio de un cartucho especial o membrana de 2.2 μ a presión de 78 Lbs., con un ciclo de 30 minutos a una temperatura de 22°C Este proceso es seguro con lo que se garantiza que no van a pasar partículas.

Después de realizar el proceso de esterilización de cualquier producto debe rotularse bien cada producto.

6.1.4 Parámetros en común. A continuación analizaremos los parámetros en común que llevan a cabo la empresa uno, la empresa dos y la empresa tres.

Como se mencionó anteriormente, estas tres empresas son industrias que pertenecen al sector farmacéutico, aunque la empresa uno sólo se dedica a la producción de productos veterinarios. Se puede concluir que tienen en común con la empresa dos el proceso de esterilización por medio de vapor húmedo para soluciones que son de administración intravenosa pues concluyen que es el método mas adecuado ya que la idea es que el agente esterilizante no entre en contacto con el producto. En ambos procesos existen las mismas variables de proceso que son temperatura aproximadamente 125°C, presión y tiempo varían de acuerdo para el tipo de solución que se va a esterilizar en La empresa 1, en La empresa 2 se utiliza una temperatura aproximada de 121°C , una presión de 15 - 18 psi y un tiempo aproximado de 30 minutos.

En La empresa Dos y La empresa Tres se lleva a cabo la esterilización para soluciones inyectables por medio de filtración con una membrana de 2.2 µ.

También se pudo observar que estos laboratorios realizan buenas prácticas de manufactura para garantizar la calidad del producto.

Cuadro 1. Cuadro Comparativo de Parámetros de proceso en las diferentes empresas visitadas

Parámetros en común	Laboratorios Baxter	Laboratorios Edo	Tecnoquímicas S.A.
Método de esterilización	Vapor húmedo	Vapor húmedo Filtración	Filtración
Producto a esterilizar	Soluciones intravenosas.	Soluciones intravenosas.	Soluciones intravenosas.
Tipo de empaque	PVC	PEHD	PEHD
Temperatura	125°C	121°C	121°C
Presión	De cuerdo al tipo de producto	15 – 18 psi.	78 lbs.
Tiempo	De cuerdo al tipo de producto	30 minutos	30 minutos

El sistema de homogenización de algunas de estas empresas presenta problemas debido a que la distribución de la temperatura dentro de la autoclave no es homogénea, el calor no se distribuye homogéneamente a todos los envases, los superficiales necesitan menor tiempo para ser esterilizados mientras que los internos emplean mayor tiempo. Debido a esto se produce un tiempo de ciclo muy largo aproximadamente de una hora entre el tiempo de exposición y la esterilización, esto se presenta en equipos grandes.

6.1.5 Jerarquización de los métodos de esterilización. Por medio de una metodología de análisis de decisión multicriterio como: AHP (Analytic Hierarchy Process), Proceso Analítico de Jerarquización, desarrollado por Thomas L. Saaty, U. Pensilvania, se determina el mejor método para llevar a cabo la esterilización de envases de base polimérica de acuerdo a los siguientes criterios:

- Inversión Inicial
- Tiempo de Ciclo
- Riesgo Industrial
- Accesibilidad Tecnológica

Estos criterios se definieron mediante una lluvia de ideas en conjunto con algunos directivos de Prom. Ltda. Se determinó el criterio de inversión inicial, ya que éste es de gran importancia en el momento de iniciar un proyecto, para así tener en cuenta el presupuesto para ponerlo en marcha. El tiempo de ciclo también se estableció como criterio, puesto que este es de suma importancia a la hora de optimizar los recursos, ya que con el aumento de la temperatura (de 121° C a 142° C), se desea que el tiempo de ciclo disminuya considerablemente. Al implementar un proceso es igualmente importante considerar el riesgo industrial, ya que se debe cuidar el entorno inmediato del operario y del resto de la planta. Finalmente se tomo como criterio la accesibilidad tecnológica, ya que con la definición de este criterio se puede analizar que tan factible es la consecución de la tecnología aplicada al método y que tan adaptable sea esta al proceso.

Las opciones que se quieren evaluar son:

- Vapor húmedo
- E.T.O (óxido de etileno)
- Calor seco
- Radiación

Cuadro 2. Escalas de valoración para los criterios

Juicio Verbal	Escala Numérica
Extremadamente Preferida	9
Muy Fuertemente a Extremadamente	8
Muy Fuertemente Preferida	7
Fuertemente a Muy Fuertemente	6
Fuertemente Preferida	5
Moderada a Fuertemente Preferida	4
Moderadamente Preferida	3
Igual a Moderadamente Preferida	2
Igualmente Preferida	1

Fuente: OTERO, Juan Carlos. Apuntes de clase. Diseño de Productos. Cali: Universidad Autónoma de Occidente, 2007.

En el siguiente cuadro se asigna una calificación cualitativa para cada opción. Se hace necesario establecer una calificación cuantitativa para hacer más fácil su análisis y valoración.

Cuadro 3. Escala de valoración para las opciones

Calificación cualitativa	Calificación cuantitativa
Altísima	10
Alta	7 - 9
Media	4 - 6
Baja	1 - 3

6.1.5.1 Calificación de criterios. Los siguientes cuadros (del 4 al 6) determinan cual de los criterios es el más importante en la implementación del proyecto. Esta tablas se analizan en el sentido matricial fila –columna.

A continuación, en el cuadro 4 se le asigna un valor a cada criterio de acuerdo al Cuadro 4 correspondiente a las escalas de valoración para los criterios, para evaluar cual de los criterios se prefiere con respecto al otro. Siempre que se compare un criterio con si mismo se le asigna un valor de 1, y no se le asigna valor a los criterios ya evaluados.

(Ver Cuadro No. 4, página siguiente).

Cuadro 4. Priorización de los criterios

Criterio	Inversión Inicial	Tiempo de Ciclo	Riesgo Industrial	Accesibilidad Tecnológica
Inversión Inicial	1.0	4.0	3.0	3.0
Tiempo de Ciclo	-----	1.0	5.0	6.0
Riesgo Industrial	-----	-----	1.0	7.0
Accesibilidad Tecnológica	-----	-----	-----	1.0

En el cuadro 5 se procede a evaluar los criterios que no tenían valor asignado dividiendo 1 sobre el valor establecido para cada criterio en el cuadro 4.

Cuadro 5. Priorización de criterios

Criterio	Inversión Inicial	Tiempo de Ciclo	Riesgo Industrial	Accesibilidad Tecnológica
Inversión Inicial	1.0	4.0	3.0	3.0
Tiempo de Ciclo	0.25	1.0	5.0	6.0
Riesgo Industrial	0.33	0.2	1.0	7.0
Accesibilidad Tecnológica	0.2	0.16	0.14	1.0
TOTAL	1.78	5.36	9.14	17

Para construir el cuadro 6 se divide el valor de cada criterio por el total de la columna obtenidos en el cuadro 5.

Cuadro 6. Priorización de criterios

Criterio	Inversión Inicial	Tiempo de Ciclo	Riesgo Industrial	Accesibilidad Tecnológica	Promedio fila
Inversión Inicial	0.56	0.75	0.33	0.18	0.46
Tiempo de Ciclo	0.14	0.19	0.55	0.35	0.31
Riesgo Industrial	0.19	0.04	0.11	0.41	0.19
Accesibilidad Tecnológica	0.11	0.03	0.02	0.06	0.06
Total columna	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

6.1.5.2 Calificación individual, respecto de los criterios, en fracción decimal.

A continuación se combinan en los cuadros del 7 al 12, los criterios y las opciones, para obtener el método o la opción mas indicada para el proceso.

Cuadro 7. Cuadro resumen de los criterios y opciones calificación cualitativa

	Vapor Húmedo	ETO	Calor Seco	Radiación
Inversión Inicial	Baja	Media	Media	Altísima
Tiempo de Ciclo	Baja	Altísima	Alta	Baja
Riesgo Industrial	Media	Altísima	Baja	Alta
Accesibilidad Tecnológica	Alta	Media	Altísima	Baja

En el cuadro 8 se coloca la calificación cuantitativa según el cuadro 3 que corresponde a la escala de valoración para las opciones. Como se trata de encontrar la mejor opción, se hace de forma inversa para hallar la fracción (1 sobre la calificación asignada). De igual forma se hace para los cuadros de 9 a 11.

Cuadro 8. Calificación cuantitativa de las opciones respecto del criterio Inversión Inicial

	Vapor Húmedo	ETO	Calor Seco	Radiación	TOTAL
Inversión Inicial	2	8	6	10	
Calificación/Total	1/2	1/8	1/6	1/10	
Fracción	0,5	0,125	0,17	0,1	1

Cuadro 9. Calificación de las opciones respecto del criterio tiempo de ciclo

	Vapor Húmedo	ETO	Calor Seco	Radiación	TOTAL
Tiempo Ciclo	3	10	8	2	
Calificación/Total	1/3	1/10	1/8	1/2	
Fracción	0,33	0,1	0,125	0,5	1

Cuadro 10. Calificación de las opciones respecto del criterio riesgo industrial

	Vapor Húmedo	ETO	Calor Seco	Radiación	TOTAL
Riesgo Industrial	5	10	2	8	
Calificación/Total	1/5	1/10	1/2	1/8	
Fracción	0,2	0,1	0,5	0,125	1

Cuadro 11. Calificación de las opciones respecto del criterio accesibilidad tecnológica

	Vapor Húmedo	ETO	Calor Seco	Radiación	TOTAL
Acc. Tecnológica	8	6	10	2	26
Calificación/Total	8/26	6/26	10/26	2/26	26/26
Fracción	0,31	0,23	0,38	0,08	1

Finalmente para construir el cuadro 12 se combinan los criterios (filas) con las opciones (columnas), al frente de cada criterio se asigna la prioridad que se obtuvo en el cuadro 6 correspondiente a la priorización de criterios. Para sacar la calificación de las opciones en fracción decimal se le asigna la fracción obtenida respecto del criterio en los cuadros anteriores (8-11). Para hallar la calificación del criterio en fracción decimal se multiplica la prioridad del criterio por la fracción decimal de cada opción.

Cuadro 12. Importancia de las opciones mediante cuadro combinado

		Calificación de las opciones en fracción decimal				Calificación del criterio en fracción decimal			
Criterios	Prioridad del criterio	Vapor Húmedo	E.T.O	Calor Seco	Radiación	Vapor Húmedo	E.T.O	Calor Seco	Radiación
Inversión Inicial	0,46	0,5	0,125	0,17	0,1	0,23	0,058	0,078	0,046
Tiempo Ciclo	0,31	0,33	0,1	0,125	0,5	0,103	0,031	0,03875	0,155
Seguridad Industrial	0,19	0,2	0,1	0,5	0,125	0,038	0,019	0,095	0,024
Accesibilidad Tecnológica	0,09	0,31	0,23	0,38	0,08	0,0279	0,0207	0,0342	0,007
Total	1					0,399	0,128	0,246	0,232

Al realizar la priorización de criterios se puede ver que el criterio de mayor importancia para PROM Ltda., es la inversión inicial que debe realizar para llevar a cabo el proceso de esterilización. Al realizar la calificación de las opciones mediante el cuadro comparativo podemos observar que la opción más importante para llevar a cabo la esterilización es el de vapor húmedo con una calificación de 0.399 en comparación con las otras opciones, ya que este proceso tiene muchas ventajas comparado con los demás. Algunas de sus ventajas son el tiempo de esterilización usualmente es de 15 minutos, comparado con el tiempo de esterilización del ETO y del calor seco. También podemos ver que los autoclaves modernos son sencillos de manejar por lo cual es un método rápido de esterilización y además es económico.

6.2 NORMAS QUE RIGEN LOS PROCESOS DE ESTERILIZACIÓN EN COLOMBIA Y A NIVEL INTERNACIONAL

Las normas que a continuación se describen, fueron tomadas del libro que tiene como título Sterilization of Polymer Healthcare Products (Esterilización de productos poliméricos para el cuidado de la salud) y su autor es Roger Wayne. Este texto está escrito en el idioma inglés, por lo cual se tradujo por parte de los investigadores, para ser referenciada en esta investigación. Las normas aquí recopiladas y presentadas, corresponden a las normas ISO del capítulo dos del libro mencionado. Según el autor, Roger Wayne:

6.2.1 Normas ISO. Las normas son proporcionadas por organizaciones internacionales no gubernamentales, (ISO), compendios farmacéuticos, y organizaciones privadas (AAMI), también como cuerpos regulatorios individuales de gobiernos (FDA, DHSS).

Estas normas incluyen esterilización y validación.

En la siguiente sección, la armonización de normas para esterilización será discutida⁷.

6.2.1.1 Armonización de criterios de esterilización. Los siguientes organismos regulatorios en Europa y Norteamérica, han creado normas que cobijan a sus continentes. Pero se ha venido dando un interés general para lograr que todas aquellas normas creadas por las diferentes organizaciones de normalización en todo el mundo, alcancen cierto nivel de “generalidad” a nivel internacional, y de esta manera abarcar a otros países que trabajan de forma individual en la regulación de sus propias normas. La idea es que todos los organismos regulatorios reconocidos mundialmente, unifiquen conceptos para hacer de la normalización un lenguaje universal, en materia de esterilización. Retomando al autor en mención Roger Wayne:

Los principales escenarios de organizaciones de normas para esterilización son:

- El Instituto Nacional Americano de Normalización (ANSI)
- La asociación para el Avance de Instrumentación Médica (AAMI)
- La Comunidad europea para Normalización (CEN)
- La Organización Internacional de Normalización (ISO)

⁷ WAYNE, Roger. Op. cit. p. 48.

Las normas ISO generalmente son reconocidas por el FDA, DHSS y la comunidad internacional. Se han usado las normas de AAMI mucho tiempo como las pautas por el FDA, en sus esfuerzos de complacencia. Las normas de CEN son documentos que se han preparado para La Comunidad Europea (EC) armonización de 1992, en lugar de los compendios rurales europeos individuales y regulaciones.

En los últimos años el esfuerzo considerable se ha ejercido por AAMI, FDA, los países internacionales europeos y otros para determinar las normas internacionales para obtener la armonización con el CEN, y regulaciones de otros países individuales.

Esta tarea no ha sido fácil. Existieron diferencias entre los países individuales y otros organismos de normas de esterilización. Otros organismos involucrados con normas para esterilización son ASTM, Asociación de Medicamentos Parenterales (PDA), La Asociación Industrial Manufacturera de Salud (HIMA), y otras organizaciones de orientación de esterilización.

La estrategia de Estados Unidos era poner las nuevas normas de esterilización a través de ANSI/AAMI que la influencia las normas de ISO para provocar la armonización de requisitos a lo largo del mundo.

ISO es una organización no gubernamental fundada en 1947. ISO tiene más de 170 comités técnicos y más de 2,300 subcomités y grupos activos. Estas normas generalmente se reconocen por el agente regulador pertinente, como el FDA, DHSS, y los cuerpos internacionales como BSI (REINO UNIDO), TUV Grupo Rheinland.

AAMI era designado por ISO a ser la secretaría para la Esterilización de Productos para el cuidado de la salud del comité técnico, designado como ISO/Comité Técnico 198. El AAMI era más allá responsable para administrarle los Grupos Asesores Técnicos a los EE.UU. (TAG) eso establece el punto de vista americano. Por ejemplo, las normas de AAMI han sido usadas mucho tiempo por el FDA como las pautas para evaluar las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP).

En Europa, las normas CEN han sido establecidas desde 1992 para la Comunidad Europea (EC).

6.2.1.2 Armonización de Normas (ISO). El esfuerzo por armonizar algunas de las Normas de AAMI y EN ha resultado en numerosas normas ISO. Algunos ejemplos son:

1. La esterilización de EO, se volvió ISO 11135 con EN 550
2. La esterilización por Radiación, se volvió ISO 11137 con EN 552
3. La esterilización por calor húmedo industrial, se volvió ISO 11134 con EN 554

Sin embargo, la definición o convicción de esterilización EN 556-1 sigue siendo desarmonizada porque los EE.UU. aceptan dos niveles de esterilidad en lugar de una singular probabilidad de esterilidad absoluta.

ISO 10993-7 es parcialmente desarmonizada con la recomendación agregada del FDA para los residuos de EO.

Para entender las normas ISO, uno tiene que comprender que ellos tienen secciones (las secciones obligatorias e informativas (guía no obligatoria) normativas. Es crítico entender las diferencias.

Las primeras secciones son criterios normativos obligatorios que especifican lo requerido o la información directiva. Por ejemplo, las clases de limpieza aérea son normativas. Cómo las clases son determinadas específicamente fuera se deletrea por una fórmula matemática claramente definida. Esto también es normativo.

El documento básico, incluye el alcance, definiciones, las secciones normativas, y entonces las secciones informativas. Los índices pueden ser obligatorios si ellos se especifican en la sección normativa o no - obligatorio si ellos se especifican en la sección informativa.

6.2.1.3 Algunas normas biológicas. “Las normas de esterilización resultantes dependen fuertemente del control, destrucción o eliminación de micro-organismos. Por consiguiente el control de esterilización debe empezar por necesidad, mas con el esfuerzo de control de ambiente (s) que de los componentes y producto que se fabricarán”.

- **Control de Micro-organismos**

Algunos de los documentos de ISO para el ambiente controlado son:

- **ISO 14644-1:** Cuartos limpios y los Ambientes Controlados Asociados. Parte 1: Las clases de Limpieza Aérea.

ALCANCE: Define la clasificación de limpieza aérea exclusivamente en los cuartos limpios y los ambientes controlados asociados por lo que se refiere a las partículas aerotransportadas en los tamaños de 0.1 um a 5.0 um.

Este documento contiene únicamente criterios obligatorios llamados para estos nuevos. Normas ISO de limpieza de cuartos. Toda la otra información proporcionada sólo es para orientación. Este documento define las nuevas clases internacionales de limpieza aérea medidas por el número de partículas por metro cúbico en seis clases diferentes según el tamaño de la partícula (vea tabla 1 de la Norma).

Hay nueve clases principales de limpieza aérea que puede ser dividida más allá en 1/10 incrementos de ISO Clase 1 para ISO Clase 9 en relación con 81 clases separadas por una fina tolerancia en el diseño del espacio limpio. Por ejemplo, ISO

Clase 7.4 permitiría hasta 1, 760,000 partículas (0.5 um y más grande) por cm³. Esto sería comparable para una Clase 50,000 bajo ISO 14644-1 e ISO 14644-2.

Bajo ISO 14644-1, puede determinarse la limpieza aérea en tres diferentes declaraciones – “como construirlo,” “en descanso” y “operacional.” ISO 14644-1 requiere que esa limpieza de aire se informe por la clase de número ISO, por el estado de ocupación y por el tamaño específico de la partícula o tamaños. Los datos reportados se deben leer como:

ISO Clases 5, “como construirlo” para 0.2 um y 0.5 um.

Hay adicionalmente disposición para definir limpieza aérea basada en las partículas más grandes a 5.0 um. Éstas son llamadas macro partículas o descripciones de M. Las Macro partículas son necesarias para definir ambientes limpios relativamente sucios dónde se empolvan o los polvos pesados están presentes como parte de un proceso industrial controlado.

Hay también disposición para las partículas más pequeñas que 0.1 um. Éstas son llamadas partículas ultra finas o descripciones de U. Como cierta investigación y procesos industriales tienden hacia las dimensiones del nanómetro, pueden utilizarse las descripciones de U para calificar y cuantificar el espacio limpio.

No pueden usarse las descripciones de M y las descripciones de U para definir las clases de limpieza de partículas aerotransportadas. Sin embargo, ellas pueden usarse independientemente o junto con clases de limpieza de partícula aerotransportadas especificadas y enlistadas en la tabla 1 de La Norma.

El documento básico que incluye el alcance las definiciones, la clasificación de limpieza aérea y la demostración para el cumplimiento, es todo normativo.

Además, dos de los seis anexos de la norma ISO 14644-1 son normativos. Ellos son:

En el anexo B de la norma ISO 14644-1 enuncia que: La determinación de clasificación de limpieza de partículas que usa un discreto instrumento contador de partículas, que esparce luz.

En el anexo C de la norma ISO 14644-1 enuncia que: El tratamiento estadístico de datos de concentración de partícula.

No obligatorio: Los otros cuatro anexos de la norma ISO 14644-1 son informativos y son proporcionados para la orientación del usuario. Ellos proporcionan una ilustración gráfica relativa de clases de limpieza aérea, ejemplos de la clasificación de cálculos, consideración para contar y clasificar según tamaño de las macro partículas y partículas ultra finas así como un procedimiento para prueba secuencial.

- **ISO 14644-2:** Cuartos limpios y los Ambientes Controlados Asociados Parte 2: Especificación para Probar y Supervisar y Demostrar el cumplimiento con ISO 14644-1.

ALCANCE: Especifica los requisitos para la prueba periódica de un cuarto limpio o zona limpia para demostrar que es cumplida continuamente con ISO 14644-1 la clasificación de limpieza de la partícula aerotransportada.

La ISO 14644-2 deduce su fuerza de ISO 14644-1 que se publicó primero. La ISO 14644-2 como se describe fuera de las pruebas obligatorias y no -obligatorias que deben realizarse para demostrar el cumplimiento con ISO 14644-1. Este documento corto, sólo tiene ocho páginas largas, y es sumamente importante.

Las tres pruebas obligatorias que deben realizarse para demostrar el cumplimiento con ISO 14644-1 son:

- a) La Clasificación de limpieza aérea
- b) La diferencia de Presión
- c) La Corriente de aire (volumen o velocidad)

Las tablas 1 y 2 de ISO 14644-2 describen fuera del intervalo de tiempo obligatorio entre las pruebas y también se refiere a los métodos de la prueba apropiados del DIN EN 150 - 14644-3, Metrología y Métodos de La Prueba.

ISO 14644-2 también describe cuatro pruebas optativas que no son obligatorias. Sin embargo, el uso de algunos o todas estas pruebas puede ser apropiado para evaluar el rendimiento de espacio limpio. Estas cuatro pruebas adicionales son:

- a) Tener Instalado el goteo del filtro
- b) La visualización de La Corriente de aire
- c) Tiempo de la Recuperación
- d) El goteo de La Contención

Generalmente, ISO 14644-1 e ISO 14644-2 requieren menos localizaciones de la muestra para la clasificación de limpieza aérea que es el caso con La Norma 209E Federal americana, proporcionando en relación con eso las economías del costo sin ningún sacrificio para la calidad de limpieza del aire.

El Proyecto Final de La Norma Internacional (FDIS) la versión de ISO 14644-2 es significativamente diferente de la versión del Proyecto de la Norma Internacional (DIS). Los intervalos de tiempo entre las pruebas no tienen una nueva flexibilidad disponible con la versión de DIS o con la Norma 209E Federal americana. La opción del plan supervisando basada en la valoración de riesgo permite la flexibilidad amistosa con el usuario pero si como un plan debe estar fuera cuidadosamente y completamente del pensamiento.

- **DIN EN-ISO 14644-3:** Cuartos limpios y los Ambientes Controlados Asociados Parte 3: Metrología y Métodos de Prueba.

ALCANCE: Especifica la metrología probando y caracterizando los métodos para el rendimiento de limpieza de espacios y zonas limpias.

ISO 14644-3 hace énfasis de los lugares en las 14 pruebas recomendadas que se usan para caracterizar la limpieza de espacios y las zonas limpias. Estas pruebas son:

- 1) La cuenta de la partícula aerotransportada para la clasificación
- 2) La cuenta de la partícula aerotransportada para las partículas ultra finas
- 3) La cuenta de la partícula aerotransportada para macro partículas
- 4) La corriente de aire
- 5) La diferencia de la presión atmosférica
- 6) La instalación del filtro de sistema de goteo
- 7) La visualización de flujo
- 8) la dirección de flujo aéreo
- 9) La temperatura
- 10) La humedad
- 11) La generación de Ion Electrostático
- 12) La deposición de la Partícula
- 13) La recuperación
- 14) La contención de la gotera

Como se identificó en ISO 14644-1 e ISO 14644-2, algunas de estas pruebas son obligatorias pero la mayoría son voluntarias. El factor controlado importante es el nivel de calidad que el propietario del cuarto limpio desea y qué dimensiones son necesarias para ayudar que logre ese nivel.

El énfasis global de todas estas pruebas y su metrología es la actuación o rendimiento. El espacio limpio se construye y se opera al criterio de la actuación específica para lograr una norma de calidad determinada por las necesidades extremas del usuario. DIN EN ISO 14644-3 no se dirige específicamente a las dimensiones en productos o procesos en la limpieza de espacios. Más bien cubre las características de rendimiento del cuarto limpio que llevan a la habilidad de medir el producto y los niveles de calidad de proceso deseado por el propietario del cuarto limpio.

De la prueba 14 recomendada para la calificación del cuarto limpio, la opción de que las pruebas aplicarán a un cuarto limpio particular está dado por el acuerdo entre el comprador y vendedor, es decir, cliente y proveedor.

Hay tres anexos principales para ISO 14644-3. Anexo A de ISO 14644-3 tiene todas las listas de las pruebas recomendadas y proporciona los medios para definir la sucesión en que estas pruebas serán utilizadas clasificando y calificando un cuarto limpio o zona limpia.

Anexo que B de ISO 14644-3 detalla así los métodos individuales de la prueba ya que no puede haber ninguna equivocación entre cliente y proveedor. Cómo la prueba se dirige, a cualquier limitación de la prueba, y cómo los datos de la prueba se informan, se da en este anexo.

El anexo C de ISO 14644-3 posee las listas de toda la instrumentación de la prueba usada por las 14 pruebas recomendadas. Se dan los parámetros de la actuación para cada instrumento: el límite de sensibilidad, midiendo el rango, error aceptable, tiempo de respuesta, el intervalo de calibración, contando la eficiencia, despliegue de datos, etc.,

- **ISO 14644-4:** Cuartos limpios y los Ambientes Controlados Asociados
Parte 4: Diseño y Construcción.

ALCANCE: Especifica los requisitos para el diseño y construcción de las instalaciones del cuarto limpio.

ISO 14644-4 cubre todos los aspectos del diseño y construcción de cuartos limpios y es un compendio del diseño y construcción inteligente del cuarto limpio. Empieza requiriendo una definición clara de los papeles de los grupos primarios involucrados en un proyecto de cuarto limpio, es decir, el cliente y el proveedor así como los grupos auxiliares como consultores, autoridades reguladoras y organizaciones de servicio.

El alcance de la sección de requisitos hace necesario que el propósito de los cuartos limpios y los funcionamientos deben ser llevados a cabo dentro de claras definiciones. Deben definirse parámetros como las necesidades de utilidad, apoyo del proceso, dimensiones, esquema global, entrada y salida de materiales y de personal. El control de la medida y parámetros supervisando la influencia de factores medioambientales externos, son toda la parte de este proceso de la especificación.

El alcance de esta sección de requisitos detalla la asignación de tareas para la preparación, aprobación, la ejecución, la vigilancia, la documentación, la declaración de criterio, la base del diseño, el plan detallado, la construcción, la comprobación, el encargado, la calificación y el rendimiento dando testimonio de pruebas. Más sucintamente, el estado quienes son responsables para eso.

Lo segundo es la planificación y sección del diseño que mantienen una apreciación global de los detalles necesarios del diseño del cuarto limpio apropiado. ¿Cómo hace el diseño, diríjase a la especificación de requisitos descrita previamente? Por ejemplo, un concepto de control de contaminación debe desarrollarse para cada zona de la instalación de un cuarto limpio. Los factores del costo, factores de la escala de tiempo, opciones de diseño, la construcción del diseño y flexibilidad del proyecto son todos cubiertos en esta sección.

La tercera sección está en la construcción y salida-a. El requisito de control de contaminación específico aplica a las actividades de la construcción si se realizó en el sitio del trabajo o en una situación remota. Un protocolo de construcción de cuarto limpio y el procedimiento de limpieza debe establecerse para todas las situaciones como la parte de un programa de calidad global. La seguridad y control de acceso deben ser parte de un plan de limpieza continuo. La limpieza completa se requiere antes de salida-a.

Después de la realización de la construcción viene la fase crítica de probar y aprobar el cuarto limpio. Esta sección requiere que todo el personal a cargo del nuevo cuarto limpio se entrene propiamente en su funcionamiento. Tal entrenamiento es incluir funcionamientos del cuarto limpio, mantenimiento y control al hacerlo.

La prueba y la aprobación llegan en tres fases distintas:

- ¿La aprobación de la construcción de cuarto limpio obedecen los requisitos del diseño?
- ¿La aprobación funcional que se hace en todas las partes del cuarto limpio opera para lograr juntos lo que requerimos “como se construyó” o “en estado de reposo”?
- ¿La aprobación operacional del cuarto limpio opera propiamente en el “el estado operacional”?

Es importante que la documentación apropiada se cree y se mantenga. Hay una sección entera de ISO 14644-4 consagrado a las sugerencias para la documentación apropiada. Están incluidos asuntos como los dibujos de “cómo se construyo”, prueba y datos de la certificación, operacional y manuales de mantenimiento, listas de las partes de repuesto y archivos de entrenamiento.

Hay ocho Anexos comprensivos a ISO 14644-4, qué es útil detallando el criterio del plan sugerido, los materiales de construcción, la etapa de aprobación, esquema de la instalación, procedimientos de la construcción, requisitos de control medioambiental y control de limpieza de aire.

- **ISO 14644-5:** Cuartos limpios y los Ambientes Controlados Asociados Parte 5: Los Funcionamientos del cuarto limpio.

ALCANCE: Especifica los requisitos básicos para operar un cuarto limpio.

Este documento cubre todos los aspectos de cómo operar un cuarto limpio no importa qué clase de limpieza o tipo de producto se produce en este. Este es un documento de referencia para el funcionamiento inteligente del cuarto limpio.

Hay seis áreas importantes de preocupación. Esta primera es “los sistemas operacionales” dónde se enfoca la atención en establecer un marco para proporcionar productos de calidad y procesos en un ambiente de cuarto limpio. Esto cubre factores como la valoración de riesgo de contaminación, procedimientos de entrenamiento, funcionamiento del equipo mecánico y mantenimiento, seguridad, y la documentación apropiada para demostrar que esos procedimientos se siguen en el lugar apropiado.

La segunda área importante es “la ropa que se usa en un cuarto limpio”. ¿Quién lleva eso? ¿Cómo se pone? ¿Cuándo debe reemplazarse o lavarse? ¿Qué tipo de tejido es apropiado para cada situación? Se reconoce que la función primaria de la

ropa en un cuarto limpio es actuar como una barrera que protege productos y procesos de la contaminación humana. El grado de adjuntar a un individuo es un proceso individual y el producto depende de esto. Podría hacerse con una bata de laboratorio simple o un traje del cuerpo totalmente rodeado con el dispositivo respiratorio mismo de apoyo.

La tercera área importante es “el personal”. Sólo personal propiamente especializado debe permitirse entrar en un cuarto limpio. Hacer esto es por otra parte crear un riesgo adicional. La higiene personal, los cosméticos y las joyas pueden causar problemas de contaminación. ¿Cuál es la política en estas áreas? ¿Cómo las personas deben entrar y debe dejar el espacio limpio? ¿Cuál es la respuesta del personal de emergencia a este procedimiento?

La cuarta área es la preocupación del impacto “del equipo estacionario”. ¿Cómo debe ser la limpieza de este equipo antes de que se ponga en un cuarto limpio? ¿Cómo debe pasarse a este espacio y cual debe ser el lugar? ¿Qué tipo de mantenimiento requerirá? ¿Qué tipo de servicios de apoyo continuados se necesitará? ¿Cuál será el impacto de estos factores en el control de contaminación?

La quinta área importante de preocupación cubre “el equipo portátil y los materiales” que es, los artículos que se transportan fácilmente dentro y fuera del cuarto limpio. ¿Qué procedimientos se necesitan para el control de estos artículos en un cuarto limpio? ¿Algunos materiales requieren almacenamiento proteccionista y aislamiento? ¿Cómo se hace esto? ¿Cómo se clasifican los materiales desechados, como se identifican y se eliminan de un cuarto limpio? ¿Debe haber un juego separado de herramientas contenido en el cuarto limpio? ¿Qué artículos requieren esterilización? ¿Qué artículos en el cuarto limpio tienen las propiedades gaseosas de fuera? ¿Qué artículos causan la estática? ¿Porque todos los artículos consumibles en un cuarto limpio son fuentes potenciales de contaminación, qué hace usted para controlarlos de la entrada a través del uso a la disposición?

La ultima área de preocupación es “limpiar el cuarto limpio”, también conocido como “el gobierno de la casa”. Resumido, se detallan métodos de limpieza y procedimientos junto con las responsabilidades del personal. Aquí de nuevo, el entrenar personal es importante. ¿Cómo usted limpia propiamente, y con qué frecuencia y qué chequeos de contaminación se requieren? ¿Usted tiene un sistema de evaluación en el lugar para evaluar sus tareas domesticas? ¿Qué requisitos especiales se requieren, particularmente en áreas de riesgo debido al equipo y material arriesgado, la localización del equipo, y así sucesivamente? ¿Qué tan agresivos son sus compuestos de limpieza? ¿Cómo evita usted la contaminación de la adición por sus propios procedimientos de limpieza?

- **ISO 14644-7:** Cuartos Limpios y los Ambientes Controlados Asociados
Parte 7: Los Cercamientos de Separación (las Capuchas de Aire Limpio, Cajas de Guante, aisladores y Mini Ambientes).

ALCANCE: Especifica los requisitos mínimos para el diseño, construcción, instalación, comprobación y aprobación de cercamientos de separación respecto dónde ellos difieren de la limpieza de espacios.

Un “cercamiento de separación” es un cuarto limpio sin alguna persona dentro. Normalmente es relativamente pequeño en el tamaño, pero no necesariamente para que. Los ejemplos son capuchas de aire limpias, cajas de guantes, aisladores y mini-ambientes- condición que, en muchos casos, es la industria en específico. Por ejemplo, cómo la industria del cuidado de la salud se refiere a un aislador, cómo la industria de la micro-electrónica se refiere a un mini-ambiente. Sin embargo, el usuario de la salud tiene a menudo que esterilizar su cercamiento, considerando que el usuario micro-electrónico no lo hace. Esto lleva al diseño significantes y diferencias de la construcción.

Por vía de la clarificación, antes de mayo de 2000, ISO 14644-7 era llamado “Refuerzo de los Dispositivos Limpios”. Los escritores de esta ISO documentan no estaban satisfechos con su título, y se cambió al término actual “Cercamientos de Separación” porque este término es más descriptivo y definitivo para estos tipos de ambientes limpios.

El término “Cercamientos de Separación” es genérico, como es la materia cubierta en ISO 14644-7. Los cercamientos de Separación abarcan una gama amplia de configuraciones que se abren por encima del derramamiento de aire sin restricción a los recipientes de la pared totalmente contenidos. Ellos proporcionan el nivel apropiado de protección de la partícula no deseada, microbiológicamente, la contaminación gaseosa y líquida, así como la seguridad y comodidad del obrero.

Ellos mantienen atmósferas especiales de bio-desinfección, así como la manipulación remota de procesos industriales adjuntos.

Escribiendo la norma ISO-14644-7, todos los factores de un ambiente limpio tuvieron que ser considerados en miniatura. Cosas así emiten el ingreso y egreso de material, interface del personal, instalación y mantenimiento, servicios de apoyo, la comprobación y certificación tuvo que ser considerada para un estilo muy diferente de cercamiento limpio que se requiere para un típico cuarto limpio.

ISO 14644-7 es recomendada para aquéllos que fabrican o usan capuchas de limpiar-aire, cajas de guantes, aisladores, mini-ambientes o cercamientos no-dispuestos. Tales cercamientos pueden ser ningún muro, muro blando o muro duro, pero ellos comparten un concepto continuo unificándose; en la separación que existe entre el operador y el funcionamiento.

La Norma abarca cosas así como diseño y construcción, análisis de riesgo, el concepto de control de contaminación, la valoración de influencias externas, los dispositivos de acceso, transferencia de dispositivos, instalación y comprobación, y procedimientos de la aprobación, incluso la prueba de brecha del guante, prueba de la gotera, prueba de diferencial de presión y requisitos rutinarios de alarma.

Hay muchos otros aspectos de estos cercamientos de separación que proporciona orientación detallada que se mantiene en los anexos de ISO 14644-7.

Probablemente el más valioso es el Anexo A de ISO 14644-7 que recientemente describimos como “El Concepto Continuo de Separación”. Ésta es la llave para

definir un cercamiento de separación particular. Pese a que la separación significa (de aerodinámico a físico) contra la convicción de mantener la separación (de bajo a alto). En las condiciones simples, algo de una cortina de la corriente de aire a una pared de acero limpia puede usarse, reconociendo el aspecto más físico de la barrera, o el más alto de la convicción de separación.

La dirección adicional de los anexos de ISO 14644-7 que expresa cosas así como el manejo aéreo y sistemas de gas, opciones de dispositivo de acceso en detalle, las opciones de transferencia del dispositivo en detalle, el descubrimiento de la gotera y prueba de métodos, la integridad de presión de cercamientos y dispositivos de apoyo, así como el diseño y parámetros de la construcción.

- **ISO 14644-8:** Cuartos Limpios y los Ambientes Controlados Asociados Parte 8: La clasificación de Contaminación Molecular Aerotransportada.

ALCANCE: Cubre la clasificación de la contaminación molecular por lo que se refiere a las concentraciones aerotransportadas de compuestos específicos o químicos y proporciona un protocolo que incluye métodos de la prueba y análisis para las concentraciones entre 10 y 10⁻¹² g/cm³.

ISO 14644-8 Es el documento base para controlar la contaminación molecular en los cuartos limpios y los ambientes controlados asociados. Incluye los requisitos especiales de cercamientos del separación (vea ISO 14644-7) como los mini-ambientes, aisladores, cajas de guantes y capuchas limpias.

La contaminación molecular aerotransportada (AMC) es la presencia de químicos en la atmósfera del cuarto limpio (no-partícula) en el estado gaseoso, estado de vapor o estado líquido que pueden tener un efecto deletéreo en un producto, proceso o instrumento analítico.

La contaminación de la superficie molecular (SMC) en un cuarto limpio esta presente en la superficie de un producto o instrumento analítico o de químicos (no-partícula) en el estado gaseoso, estado de vapor o estado de líquido que pueden tener un efecto deletéreo.

La contaminación con gas ocurre cuando se sueltan los productos gaseosos de un material bajo las condiciones especificadas de temperatura y presión.

ISO 14644-8 proporciona un sistema de la clasificación formal de AMC. Este sistema tiene un descriptor de ISO como el siguiente:

AMC. ISO Clase N:a:b; (c); (d)

Donde:

N = el índice logarítmico de concentración expresado en g/cm³
a = el tipo de compuesto (ácido, bajo, orgánico, inorgánico)
b = el método de la medición especificado (probando y analítico)
c = la extensión óptica para una especie particular

d = la extensión optativa para incluir tiempo pasado

ISO 14644-8 actualmente bajo el desarrollo se ha organizado bien para dar la orientación para desarrollar un procedimiento legítimo para evaluar los parámetros que afectan en el aire y en la superficie la contaminación molecular en un cuarto limpio u otro ambiente controlado.

El AMC y clasificaciones SMC para la contaminación molecular son completamente separadas de la clasificación de limpieza de aire encontrada en La ISO 14644-1 para la limpieza de partículas del aire.

Las fuentes de contaminación molecular pueden ser del aire exterior, materiales de construcción, contaminación enfadada dentro de una instalación, y de la operación diaria de limpieza de espacios y el mantenimiento, incluyendo prendas, líquidos limpiadores, materiales de embalaje y el equipo portátil.

La ISO 14644-8 Proporciona una lista de comprobación detallada de potencial relacionado con limpieza de espacios de fuentes de contaminación moleculares. Además, esto cataloga sustancias químicas de contaminación típicas y sustancias. Hay también un listado de métodos típicos para la medida y el análisis de contaminación molecular tanto pasivo como dinámico. Muestran cinco instrumentos de muestreo diferentes y 16 métodos de análisis diferentes, y estos no son en ningún caso todas las opciones disponibles. Sin embargo, los instrumentos y métodos deben ser mensurables, comprobables y repetibles.

Las idiosincrasias de tecnología de barrera, como encontrado en aisladores, mini ambientes, guanteras, capuchas limpias y el impacto de contaminación molecular allí, son dirigidas en la ISO 14644-8.

Las 18 últimas páginas de este documento claramente explican métodos de evaluación detalladamente estándar para ácidos, bases, orgánicos (condensables) e inorgánicos (dopantes). Esta sección proporciona una guía valiosa para medir la concentración de contaminación molecular.

El control de contaminación molecular es un campo todavía en su primera infancia, pero creciendo y cambiando rápidamente. Es importante para nuestro futuro. La ISO 14644-8 no recomienda ningún programa de control específico o dispositivo. Más bien esto proporciona el medio para identificar y evaluar la cantidad presente de contaminación molecular. Como este es mejor controlado debe ser determinado por la complicada instalación de determinación de la fuente, el portador, y las interacciones de resultado sobre el producto, el proceso y la producción, etc. La eliminación en la fuente es el mejor lugar para comenzar. El establecimiento de los niveles de aceptación es otro parámetro clave.

- **ISO 14698-1:** Limpieza de espacios asociados con Control de Ambientes-Biocontaminación Controlada Parte 1: Principios Generales y Métodos.

ALCANCE: Describe los principios y la metodología básica para un sistema formal para evaluar y controlar la biocontaminación en limpieza de espacios.

Las buenas prácticas de higiene se han hecho cada vez más importantes en la sociedad moderna. Como nosotros el comercio internacional aumenta en productos sensibles a higiene, hay una exigencia fuerte para productos estables y seguros, en particular en el campo de atención de salud.

Alcanzar esta estabilidad y seguridad requiere el buen control de biocontaminación en el diseño, la especificación, la operación y el control de limpieza de espacios y ambientes asociados controlados.

La ISO 14698-1 Proporciona directrices para establecer y mantener un sistema formal para evaluar y controlar la biocontaminación en estos ambientes especiales. Esto no es un estándar general que cubre todos los aspectos de control de biocontaminación. Es específico a limpieza de espacios y ambientes asociados controlados.

Un sistema formal de control de biocontaminación evaluará y controlará los factores que pueden afectar la calidad microbiológica de un proceso o el producto. Hay un número de sistemas formalizados para alcanzar esto, como el Análisis Arriesgado del Punto de Control Crítico (HACCP), el Análisis del Árbol de Causa (FTA), el Modo de Fracaso y el Análisis de Efecto (FMEA) y otros.

La ISO 14698-1 está enfocada sólo con un sistema formal para dirigir peligros microbiológicos en limpieza de espacios. Tal sistema debe tener el medio de identificar peligros potenciales, determinar la probabilidad de resultado de ocurrencia, designar zonas de riesgo, establecer las medidas de prevención o control, establecer límites de control, establecer la supervisión y programas de observación, establecer acciones correctivas, establecer procedimientos que se entrenan, y proporcionar la documentación apropiada.

Un sistema formal requiere un procedimiento de muestreo para la detección y la supervisión de biocontaminación en zonas de riesgo. La biocontaminación puede ser aerotransportada, sobre superficies, sobre la ropa, en líquidos, aún en el lavado de textil de limpieza de espacios como prendas y limpiadores.

El objetivo, la alarma y niveles de acción deben ser determinados para una zona de riesgo dada. Tales niveles determinarán el esfuerzo de nueva mediación requerido. Todo esto impacta sobre la calidad del producto.

Un programa de muestreo de biocontaminación debe ser establecido para el aire de limpieza de espacios, paredes, pisos, techos, el equipo de proceso, materias primas, líquidos de proceso y gases, muebles, contenedores de almacenaje, el atavío personal y la ropa protectora. La frecuencia de muestreo, la ubicación de sitio, la identificación de la muestra, cultura de métodos y criterios de evaluación debe ser la cazuza de este sistema formal para el control de biocontaminación.

La ISO 14698-1 proporciona una fundación para desarrollar un sistema formal para el control de biocontaminación en limpieza de espacios. Esto provee la dirección detallada sobre como medir la biocontaminación aerotransportada, como validar el aire y como medir la biocontaminación de superficies, el textil de arena líquido usado en limpieza de espacios; esto también proporciona la dirección para validar procesos de lavado y como proporcionar el entrenamiento apropiado del personal.

- **La ISO 14698-2:** Limpieza de espacios y Ambientes-Biocontaminación Asociados Controlados Parte 2 de Control: Evaluación e Interpretación de Biocontaminación Datos.

ALCANCE: Da la dirección sobre principios básicos y exigencias de metodología para toda la evaluación de datos microbiológicamente obtenida del muestreo para partículas viables en zonas de riesgo especificadas en limpieza de espacios.

La ISO 14698-2 es diseñada para ser usada en conjunción con la ISO 14698-1. Esto proporciona directrices de como estimar y evaluar datos de biocontaminación de la supervisión microbiana de zonas de riesgo. Determinar la presencia de biocontaminación y su importancia es una tarea multipaso. Técnicas de muestreo, factores de tiempo, culturización de técnicas, el método de análisis de estimaciones cuantitativas todos tienen que ser planificados con cuidado. El objetivo, la alarma y niveles de acción tienen que ser determinados para cada zona de riesgo basada sobre una inicial biocontaminación en el plan de evaluación y la colección de datos.

Cada técnica de enumeración debe ser validada considerando las partículas viables complicadas. La colección buena de datos y la documentación de evaluación son necesarias para determinar el análisis de tendencia y la calidad de zonas riesgo. Los resultados de especificación requieren la verificación. "¿Teníamos nosotros un resultado verdadero o esto es un error de laboratorio?"- ISO 14698-2 proporciona la orientación para contestar esta pregunta con exactitud.

- **ISO 14698-3:** Limpieza de espacios y Ambientes Asociados Controlados – Control de Biocontaminación Parte 3: Medida de la Eficacia de los Procesos de Limpieza y/o Desinfección de Superficies Inertes que Llevan Biocontaminación de tierra mojada.

ALCANCE: Describe la dirección para un método de laboratorio para medir la eficacia de limpiar una superficie inerte.

ESTADO: ISO/TC209, la ISO el Comité Técnico sobre limpieza de espacios y Asociados - Ambientes Controlados, ' utiliza a más de 1,000 voluntarios de 37 países para crear normas realistas para el empleo práctico en la comunidad global de limpieza de espacios.

La ISO 14644-1 es la llave máxima de la serie ISO de normas globales en limpieza de espacios. El empleo de este documento se hizo obligatorio en la Unión europea el 1 de noviembre de 1999. En otras partes del mundo también han adoptado ISO 14644-1 como su línea de fondo de limpieza de espacios (limpian el espacio) como documento clasificado. Requieren la ISO organizaciones 9000-certificadas para utilizar ISO 14644-1 en la definición de su espacio limpio.

- **Estándares de Biocompatibilidad.** Las normas ISO/FDA han sido adoptadas para dispositivos médicos y proporcionan la información adicional y la dirección. El estándar del FDA'S proporciona una carta de defecto y la matriz que está útil en la determinación de los tipos, números, y las clases de las pruebas que son

necesarios. El estándar del FDA'S incluye mas pruebas que criterios de ISO, pero ligeramente menos que el Estándar anterior Tripartito de Biocompatibilidad.

En el tema de los envases plásticos, que es material objeto de esterilización en nuestra investigación, en cuanto a biocompatibilidad, se tiene que en muchas ocasiones existen sustancias químicas presentes en el material polimérico, que migran desde el material al producto medico (sustancia sólida o líquida), causando daño a la salud y generando un estado de incompatibilidad entre el material y el paciente.

Lista de referencia

AAMI/ANSI/ISO 10993, evaluación Biológica de dispositivos médicos. 1192:

- Parte 1 Evaluación y Pruebas
- Parte 2 Exigencias de Bienestar animal
- Parte 3 Pruebas para Genotoxicidad, Carcinogenicidad, y Toxicidad Reproductiva
- Parte 4 Selección de Pruebas para Interacciones con Sangre
- Parte 5 Pruebas para Cito toxicidad: Métodos *In Vitro*
- Parte 6 Prueba de Efectos Locales después de Implantación
- Parte 7 Esterilización de Residuales con Óxido de Etileno
- Parte 8 Investigación Clínica
- Parte 9 Degradación de Materiales Relacionados con Pruebas Biológicas
- Parte 10 Pruebas para Irritación y Sensibilización
- Parte 11 Pruebas para Toxicidad Sistémica
- Parte 12 Preparación De la muestra y Material de Referencia
- Parte 13 Productos de Degradación de Polímeros
- Parte 14 Productos de Degradación de Cerámica
- Parte 15 Productos de Degradación de Metal Cubierto e Incubierto y Aleaciones
- Parte 16 Toxico cinética Diseño de Estudio para Productos de Degradación y Lixiviados de Dispositivos Médicos
- Parte 17 Métodos para el establecimiento de límites aceptables para sustancias lixivadas que se usan basada en la evaluación de riesgo en la salud
- Parte 18 Caracterización química de Materiales
- Parte 19 Caracterización fisicoquímica, Mecánica, Morfológica y Topográfica de Materiales.

Y la lista es más larga que esta.

En 1995, la FDA y CDRH comenzaron a usar la ISO 10993, en la Evaluación Biológica de Dispositivos Médicos Parte 1: Evaluación y Pruebas, el Memorando G95-1 del programa general, Rockville, MD, EE.UU⁸.

⁸ *Ibíd.*, p. 48-64.

6.2.1.4 ISO Estándares de esterilización. Algunas normas de esterilización ISO para productos para el cuidado de la salud se relacionan en el Anexo A.

6.2.1.5 CEN Estándares de Esterilización. Algunos de los muchos estándares CEN de esterilización son dados en el Anexo B.

En evaluaciones microbiológicas, todos los métodos de esterilización están preocupados con la demostración de inactivación o eliminación de microorganismos viables en condiciones de subproceso (ver el Anexo B).

6.2.2 Normas ICONTEC. Las normas descritas a continuación, fueron adquiridas en el ICONTEC, con el fin de acoplarlas al proceso para su continua práctica. Son nueve normas que fueron cuidadosamente seleccionadas; sólo aquellas que aplicarán para nuestro caso en particular. Aquí se recopilaron y se resumieron para facilitar su identificación y accesibilidad, conforme a su aplicabilidad dentro del proceso, y al sector al cual pertenece la empresa para la cual se desea diseñar el proceso de esterilización de los envases.

ICONTEC pone a disposición de sus clientes por medio de su Centro de Información, normas de carácter internacional, nacional y regional.

Algunas de estas normas, son relacionadas o corresponden a ciertas normas ISO en la sección anterior.

▪ **Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores químicos. Requisitos generales (NTC 4887)**

CORRESPONDENCIA Esta norma es una adopción equivalente de la ISO 11140-1: 1995, con desviaciones técnicas menores en los numerales 3.3 y 5.6.

INTRODUCCION Esta norma especifica los requisitos para indicadores químicos destinados para usos con procesos de esterilización que emplean vapor, óxido de etileno, radiación γ o β , vapor-formaldehído o calor seco.

Los requisitos adicionales para indicadores destinados para uso con otros métodos de esterilización (por ejemplo: otras formas de esterilización con calor húmedo, esterilización con peróxido de hidrogeno) no se presentan específicamente en esta norma; sin embargo, los requisitos generales se aplican.

Los requisitos para indicadores de ensayo específicos (por ejemplo: indicadores para el ensayo Bowie Dick) se tratarán en otras normas.

La conformidad con los requisitos de desempeño presentados en este documento se pueden establecer usando los métodos de ensayo y equipo descritos en la norma ISO 11140-2.

OBJETO La presente norma especifica requisitos de desempeño para indicadores que presentan exposición a procesos de esterilización por medio de un cambio físico o químico de sustancias*.

Esta norma define criterios de aceptación, usados para establecer si un indicador cumple o no con ella*.

CLASIFICACIÓN DE LOS INDICADORES QUÍMICOS

CLASE 1: INDICADORES DE PROCESO

Los indicadores de proceso están destinados para uso con unidades individuales (por ejemplo: paquetes, recipientes, etc.) para demostrar que la unidad ha estado expuesta al proceso de esterilización y para distinguir entre unidades procesadas y sin procesar.

CLASE 2: INDICADORES PARA USO EN ENSAYOS ESPECÍFICOS

Estos indicadores están diseñados para uso en procedimientos de ensayo específicos como se definen en las normas de esterilizadores y esterilización*.

INDICADORES DE PARÁMETRO UNICO

Un indicador de parámetro único debe estar diseñado para uno de los parámetros críticos (véanse los numerales 3.5 y 5.1) y debe indicar exposición a un ciclo de esterilización a un valor establecido del parámetro escogido.

CLASE 4: INDICADORES MULTIPARÁMETRO

Un indicador multiparámetro debe estar diseñado para dos o mas parámetros críticos (véanse los numerales 3.5 y 5.1) y debe indicar exposición a un ciclo de esterilización a los valores establecidos de los parámetros escogidos.

CLASE 5: INDICADORES INTEGRADORES

* Nota 1. Estos indicadores se usan para hacer el monitoreo de la presencia o logro de uno o mas de los parámetros requeridos para un proceso de esterilización satisfactorio, o se usan en ensayos específicos de equipos de esterilización.

* Nota 2. Los métodos de ensayo y equipos pertinentes se describen en la norma ISO 11140-2

Nota 3. Los requisitos adicionales para indicadores del ensayo de penetración (clase 2) se presentan en las

* Nota 5. Los requisitos para los indicadores de ensayo específicos (indicadores clase 2) se suministrarán en las normas de la serie ISO 11140

Son indicadores diseñados para reaccionar frente a todos los parámetros críticos a lo largo de un intervalo especificado de ciclos de esterilización. Los valores establecidos son los requeridos para lograr una inactivación establecida con relación a un organismo de ensayo establecido con valores D y si son aplicables, z (como se describe para indicadores biológicos con relación a esterilización con óxido de etileno, en la NTC 4426-2 y para indicadores biológicos, con relación a esterilización con calor húmedo, en la NTC 4426-3).

CLASE 6: INDICADORES EMULADORES (indicadores de verificación de ciclo)

Estos son indicadores diseñados para reaccionar frente a todos los parámetros críticos durante un intervalo especificado de ciclos de esterilización, para lo cual los valores establecidos están basados en los valores de los ciclos de esterilización seleccionados.

INDICADORES DE PROCESO PARA ESTERILIZACION CON VAPOR

Después de exposición a una condición previamente estabilizada de calor seco a $140^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante $30 \text{ min} \pm 1 \text{ min}$, el indicador no debe presentar cambio, o si lo presenta, no debe ser notablemente diferente del cambio que ocurre después de exposición a un proceso de esterilización con vapor.

El punto final que indica exposición a un proceso de esterilización con vapor no debe ocurrir sino hasta que el indicador haya estado expuesto a un vapor saturado durante 3 min como mínimo, a $121^{\circ}\text{C}^{+3}_{0^{\circ}\text{C}}$, o durante 30 s a $134^{\circ}\text{C}^{+3}_{0^{\circ}\text{C}}$.

El indicador debe brindar evidencia visual clara de exposición al proceso, después de haber sido sometido a vapor saturado seco máximo durante 10 min a $121^{\circ}\text{C}^{+3}_{0^{\circ}\text{C}}$ y máximo 2 min a $134^{\circ}\text{C}^{+3}_{0^{\circ}\text{C}}$ ⁹.

▪ **Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores químicos. Guía para la selección, uso e interpretación de resultados GTC 134.**

CORRESPONDENCIA Este documento es una adopción modificada respecto a su documento de referencia la ISO 15882:2000.

INTRODUCCION Los requisitos de desempeño para los fabricantes de indicadores de indicadores químicos están incluidos en la serie ISO 11140. Esta guía internacional brinda orientación concerniente a la selección, uso e interpretación de resultados de indicadores químicos usados para hacer el monitoreo de los procesos de esterilización que emplean vapor, óxido de etileno, radiación γ o β , vapor

⁹ INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores químicos. Requisitos generales. NTC 4887. Bogotá D.C., ICONTEC, 2000. p. 11.

formaldehído o calor seco como se documenta en la ISO 11140-1:1995, modificada en 1998 (NTC 4878:2000). Los procedimientos descritos en este documento son de naturaleza general y no constituyen por si mismos un programa de monitoreo amplio con relación a la esterilización de productos sanitarios. La intención de este documento no es ordenar el uso de indicadores químicos en proceso, sino proporcionar directrices sobre su selección y uso apropiados. Se recomienda consultar las normas nacionales para información sobre el uso de indicadores químicos, al igual que la frecuencia de su uso.

La complejidad de la tecnología medica moderna y la amplia variedad de técnicas de procesamiento para esterilización y los equipos disponibles en las instituciones de salud actuales han hecho que los programas de aseguramiento de una esterilidad efectiva sean más desafiantes que nunca antes. La necesidad de medios convenientes, baratos y rápidos para detectar problemas de esterilización ha generado el desarrollo de monitores de esterilización de procesos, denominados en general como “indicadores químicos”.

En este documento el usuario encontrara orientación sobre la selección del indicador químico correcto para el proceso de esterilización particular y los parámetros críticos, por ejemplo, la selección de un indicador químico adecuado, al igual que orientación sobre su uso adecuado. Los requisitos de desempeño para fabricantes de indicadores químicos se encuentran en la serie ISO 11140.

Este documento posee una modificación aprobada por el comité de Dispositivos medico quirúrgicos en Colombia, la cual consiste en la inclusión de la clasificación alfabética de la UNE EN 867 para las clases de los indicadores químicos en el numeral 4.1. Adicionalmente se introducen las referencias normativas NTC de las adopciones a las normas técnicas ISO 11140-1 e ISO 11138 (Partes 2 y 3).

OBJETO Este documento brinda orientación para la selección, uso e interpretación de resultados de los indicadores químicos usados en la definición, validación del proceso y en los procesos de monitoreo y controles rutinarios de la esterilización. Este documento se aplica a indicadores químicos para los cuales existen normas nacionales e Internacionales (véase la serie ISO 11140) [NTC 4887].

Este documento no considera los procesos que dependen de la eliminación física de los microorganismos, por ejemplo, filtración.

Este documento no esta previsto para su aplicación a procesos combinados, por ejemplo, lavado desinfección o purgado y circulación de vapor en canalizaciones¹⁰.

▪ **Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Requisitos para**

¹⁰ INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores químicos. Guía para la selección, uso e interpretación de resultados. GTC 134. Bogotá D.C.: ICONTEC, 2006. p. 22.

validación y rutina de control. Esterilización por calor húmedo industrial NTC 4543.

CORRESPONDENCIA Esta norma es una adopción equivalente de la ISO 11134:1994.

ALCANCE Esta norma especifica los requisitos para el uso de calor húmedo en el desarrollo de procesos de esterilización, validación de procesos de esterilización y control de esterilización de rutina*.

La norma cubre todos los procesos de calor húmedo, incluyendo vapor saturado y mezclas de aire-vapor, y se aplica a todos los fabricantes industriales y todos los que realizan contratos de esterilización con calor húmedo.

Esta norma no cubre el sistema de aseguramiento de calidad que es necesario para controlar todos los pasos de fabricación, incluyendo el proceso de esterilización¹¹.

▪ **Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Requisitos generales para la caracterización de un agente esterilizante y el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización para dispositivos médicos NTC 5153.**

CORRESPONDENCIA Esta norma es modificada con relación a la norma ISO 14937:2000.

INTRODUCCION En esta norma se han hecho algunas modificaciones de acuerdo con requisitos legales nacionales e internacionales. Estas desviaciones se relacionan a continuación.

(Ver Cuadro No. 13, página siguiente).

* Nota 1. Mientras que los requisitos generales de esta norma se pueden aplicar a la esterilización de farmacéuticos, también se pueden aplicar otros requisitos técnicos o regulatorios.

¹¹ INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Requisitos para validación y rutina de control. Esterilización por calor húmedo industrial. NTC 4543. Bogotá D.C.: ICONTEC, 1998. p. 34.

Cuadro 13. Modificaciones de la norma NTC 5153

NTC 5153	Norma ISO 14937:2000	Sustentación
<p>Numeral 1.6 La presente norma no reemplaza ni modifica normas internacionales publicadas para procesos de esterilización particulares...</p> <p>NOTA 2 No se debería suponer que los procesos de esterilización validados y controlados de acuerdo con los requisitos de la presente norma son eficaces para inactivar los agentes causantes de neuroaxopatías espongiformes, tales como Scrapie lumbar, encefalopatía espongiforme bovina y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el kurú. En algunos países se ha hecho recomendaciones específicas para el procesamiento de materiales potencialmente contaminados con estos agentes.</p>	<p>Numeral 1.6 la presente norma no reemplaza ni modifica normas internacionales publicadas para procesos de esterilización particulares...</p> <p>NOTA 2 No se debería suponer que los procesos de esterilización validados y controlados de acuerdo con los requisitos de la presente norma son eficaces para inactivar los agentes causantes de encefalopatías espongiformes, tales como Scrapie lumbar, encefalopatía espongiforme bovina y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En algunos países se ha hecho recomendaciones específicas para el procesamiento de materiales potencialmente contaminados con estos agentes.</p>	<p>La razón para cambiar encefalopatías por neuroaxopatías es que dentro de las enfermedades de origen probablemente priónico esta incluido el "scrapie" lumbar, que se localiza en la medula espinal, a diferencia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la encefalitis espongiforme bovina y el kurú, que se localizan solamente en el encéfalo.</p>
<p>Numeral 3.2 indicador biológico: sistema de esterilización específico. La resistencia del control biológico al proceso de esterilización es el llamado valor D, el cual se define como el tiempo en minutos, necesario para reducir una determinada población microbiológica a un 10%.</p>	<p>Numeral 3.2 indicador biológico: sistema de prueba microbiológica que brinda una resistencia definida a un proceso de esterilización específico.</p>	<p>Se incluyó para dar más claridad y exactitud al concepto.</p>
<p>Numeral 3.11 dispositivo medico: cualquier instrumento, aparato, artefacto, equipo biomédico u otro artículo, utilizado solo o...</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cuidado de seres humanos durante el embarazo o el nacimiento. O después del mismo, incluyendo el cuidado del recién nacido. - Consoladores y vibradores de uso humano. 	<p>Numeral 3.11 dispositivo medico: cualquier instrumento, aparato, material de un equipo u otro artículo...</p> <ul style="list-style-type: none"> - Investigación, reemplazo o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico - Control de la concepción 	<p>El cambio se realizo para estar de acuerdo con la definición de dispositivo medico, del Ministerio de Salud</p>

Cuadro 13. (Continuación)

NTC 5153	Norma ISO 14937:2000	Sustentación
Numeral 3.32. Procedimiento documentado para la obtención, registro e interpretación de los datos requeridos para demostrar que un proceso cumple en forma consistente con las especificaciones predeterminadas (concepto establecido por la FDA).	Numeral 3.32. Procedimiento documentado para obtener, registrar e interpretar los resultados requeridos para determinar que un proceso generara productos que cumplen en forma consistente con especificaciones predeterminadas.	En el proceso de esterilización, la puesta en servicio debe demostrar que el equipo de esterilización, los medios que se le suministran (Electricidad, vapor, agua, aire comprimido), el entrono y los accesorios, cumplen con las especificaciones pertinentes.

Fuente: INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Requisitos generales para la caracterización de un agente esterilizante y el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización para dispositivos médicos NTC 5153. Bogotá D.C.: ICONTEC, 1998. p. 1-2.

OBJETO La presente norma especifica los requisitos generales para la caracterización de un agente esterilizante y el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización para dispositivos médicos.

La presente norma se aplica a procesos de esterilización en los cuales los microorganismos se inactivan por medios físicos y/o químicos.

La presente norma no se aplica a procesos que cuentan únicamente con la eliminación física de los microorganismos (por ejemplo, filtración).

La presente norma describe procedimientos de ensayo detallados para evaluar la inactivación microbiana.

La presente norma esta prevista para aplicación por parte de quienes desarrollan procesos, fabricantes de equipos de esterilización, fabricantes de dispositivos médicos que se esterilizan y la organización responsable de esterilizar dispositivos médicos*.

* Nota 1 Aunque el alcance de esta norma se limita a los dispositivos médicos, los principios descritos también se pueden aplicar a otros productos para el cuidado de la salud.

Nota 2 No se debería suponer que los procesos de esterilización validados y controlados de acuerdo con los requisitos de la presente norma son eficaces para inactivar los agentes causantes de neuroaxopatías espongiformes, tales como Scrapie lumbar, encefalopatía espongiforme bovina y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el kurú. En algunos países se ha hecho recomendaciones específicas para el procesamiento de materiales potencialmente contaminados con estos agentes.

La presente norma no reemplaza ni modifica normas internacionales publicadas para procesos de esterilización particulares¹².

▪ **Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Requisitos para la validación y el control de rutina de la esterilización al calor húmedo en instituciones de salud (NTC 4618).**

INTRODUCCION Las personas responsables de los productos seguros y esterilizados para el cuidado de la salud deben conocer los procesos de esterilización disponibles, los métodos de control y las características físicas del producto a esterilizar. Los productos producidos bajo condiciones controladas tienen microorganismos y, por definición, no están esterilizados. El propósito de la esterilización es destruir dichos contaminantes microbiológicos. Sin embargo, después de la esterilización existe una probabilidad finita de que un microorganismo sobreviva sin importar el tratamiento utilizado. Como consecuencia, la esterilización de un elemento se define en términos de la probabilidad de que un microorganismo viable pueda sobrevivir.

ALCANCE

Inclusiones

Esta norma especifica los requisitos para el uso del calor húmedo en el desarrollo, validación y control de rutina del proceso de esterilización en una institución de salud o en una institución controlada por una organización de salud*.

Esta norma cubre todos los procesos al calor húmedo en instituciones de salud en las que el agente esterilizador es vapor, una mezcla de vapor/aire o agua presurizada.

Esta norma contiene una guía referente a la calificación, entrenamiento y educación del personal, al igual que los criterios mínimos para la salud del personal, la higiene y la ropa adecuada. Estos son elementos claves para reducir al mínimo la biocarga que contiene contaminación y garantizar un proceso efectivo de esterilización.

Exclusiones

Esta norma no describe el sistema de aseguramiento de calidad para el control de todas las etapas de producción**.

¹² INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Requisitos generales para la caracterización de un agente esterilizante y el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización para dispositivos médicos NTC 5153. Bogotá D.C.: ICONTEC, 1998. p. 43.

* Nota. Mientras que los requisitos generales de esta Norma se pueden aplicar a la esterilización de productos farmacéuticos, existen otros requisitos técnicos o reguladores que también se aplican.

Excepto los requisitos generales, esta norma no suministra los requisitos detallados para todos los equipos utilizados dentro de un sistema de esterilización (por ejemplo equipos de lavado).

Esta norma no enfoca los procesos de esterilización que utilizan una mezcla química/vapor como agente esterilizador.

Esta norma no se aplica a la esterilización industrial al calor húmedo, incluida en la norma NTC 4543¹³.

▪ **Esterilización de productos para la salud. Indicadores biológicos. Guía para la selección, el uso y la interpretación de resultados (GTC 130).**

CORRESPONDENCIA Este documento es una adopción modificada (MOD) respecto a su documento de referencia, la norma ISO 14161

INTRODUCCION Es responsabilidad de los usuarios seleccionar, usar, recuperar e interpretar los resultados según sea apropiado para el proceso de esterilización empleado en particular.

Los indicadores biológicos siempre deberán emplearse en combinación con medidas físicas y/o químicas, para demostrar la eficacia de un proceso de esterilización. Cuando una variable física y/o química de un proceso de esterilización esta por fuera de los límites especificados, deberán evaluarse los parámetros del ciclo.

El desempeño de un indicador biológico puede ser afectado negativamente por las condiciones de almacenamiento y transporte antes de su uso, la utilización del indicador biológico, los parámetros de operación del esterilizador o las técnicas empleadas después de utilizarlo en el proceso. Después de usarlos, los indicadores biológicos deberán trasladarse bajo condiciones de asepsia y someterse a las condiciones de recuperación válidas, según las especificaciones del fabricante.

Los indicadores biológicos se utilizan para verificar la efectividad de un proceso de esterilización dado y del equipo empleado, mediante la evaluación de la capacidad para eliminar microorganismos, de acuerdo con el concepto del nivel de aseguramiento de esterilidad.

** Nota. La Norma Internacional para sistemas de Calidad (ISO 13485 o ISO 13488) controla todas las etapas de producción, incluido el proceso de esterilización. No es un requisito de esta Norma tener un sistema de Calidad completo durante la producción, pero se requieren ciertos elementos de dicho sistema y se hace referencia a ellos en ciertas partes del texto.

¹³ INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Requisitos para la validación y el control de rutina de la esterilización al calor húmedo en instituciones de salud. NTC 4618. Bogotá D.C.: ICONTEC, 1999. p. 37.

OBJETO Este documento es una guía para la selección, el uso y la interpretación de resultados que se obtengan de la aplicación de indicadores biológicos, cuando se usan en el desarrollo, la validación y monitoreo de rutina de procesos de esterilización. Esta guía se aplica a indicadores biológicos para los cuales existen normas internacionales*.

Esta guía no considera aquellos procesos que se basan únicamente en la remoción física de microorganismos, por ejemplo, la filtración.

Esta guía no esta dirigida para aplicarla en procesos combinados que usan, por ejemplo, desinfectantes lavadores o lavado y vaporización de tuberías.

Esta guía no esta dirigida para aplicarla en procesos de esterilización de líquidos¹⁴.

- **Materiales y sistemas de empaque para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados. Parte 2. Envolvederas para esterilización. Requisitos y métodos de ensayo (NTC 4778-2).**

CORRESPONDENCIA Esta norma es una adopción equivalente (EQV) de la norma BS EN 868-2:1999 con desviaciones técnicas menores.

INTRODUCCION La parte uno de esta serie de normas especifica los requisitos generales y métodos de ensayo para todos los materiales y sistemas de empaque destinados para empacar dispositivos médicos los cuales serán sometidos a esterilización Terminal.

OBJETO Esta parte de la serie de normas NTC 4778 suministra ejemplos de requisitos particulares y métodos de ensayo para las envolvederas destinadas a empacar dispositivos médicos sometidos a esterilización Terminal**.

Esta parte de la serie de normas no incluye requisitos adicionales a los generales de la parte 1 pero brinda una guía basada en varios elementos de las normas pertinentes de otros países publicadas anteriormente.

Como tal, los requisitos particulares de los numerales 4.2 a 4.5 se pueden usar para demostrar el cumplimiento con uno o más requisitos de la parte 1 pero no de todos¹⁵.

* Nota 1 véase por ejemplo la serie de normas ISO 11138.

Nota 2 la información general suministrada en esta guía puede tener una aplicación útil para procesos e indicadores biológicos, que en la actualidad no se tratan en Normas existentes; por ejemplo, procesos de esterilización nuevos y en desarrollo.

¹⁴ INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores biológicos. Guía para la selección, el uso y la interpretación de resultados. GTC 130. Bogotá D.C.: ICONTEC, 2005. p. 51.

** Nota. Si el uso propuesto especificado por el fabricante incluye la posibilidad de que el material sea usado para otras aplicaciones (por Ej.: áreas estériles, filtros de recipientes o como una envolvedera interior para recipientes) entonces se podrán aplicar requisitos adicionales u otros.

▪ **Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores biológicos. Parte 1. General NTC 4426-1¹⁶.**

OBJETO Esta parte de la norma especifica la producción general, el rotulado y los requerimientos de manufactura para la producción de indicadores biológicos y de las suspensiones que se utilizan en la validación y monitoreo de los ciclos de esterilización*.

Esta parte de la norma no contiene requerimientos para productos que se inoculan directamente en microorganismos de prueba o procedimientos de recuperación para este tipo de productos. Tampoco especifica requerimientos para indicadores biológicos que utilicen más de una cepa o especie de organismo en un soporte.

▪ **Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores biológicos. Parte 3. Indicadores biológicos para la esterilización con calor húmedo (NTC 4426-3).**

CORRESPONDENCIA Esta norma es una adopción equivalente de la ISO 11138-38 de 1995.

INTRODUCCION Los indicadores biológicos no se deben utilizar en procesos que el fabricante no especifique en la etiqueta. El uso de un indicador biológico inadecuado puede dar resultados erróneos.

Los indicadores biológicos se deben utilizar siempre en combinación con algún control físico y/o químico para demostrar la eficiencia de un proceso de esterilización. Cuando la variable físico – química de un proceso de esterilización esta por fuera de los límites especificados, siempre se debe considerar insatisfactorio el ciclo de esterilización, sin tener en cuenta los resultados de los indicadores biológicos.

Los indicadores biológicos se deben colocar en las condiciones especificadas de recuperación lo más pronto posible después de su exposición al proceso. Los indicadores biológicos no se deben utilizar después de pasada la fecha de vencimiento establecida por el fabricante.

ALCANCE Esta parte de la NTC 4426 indica los requisitos específicos para organismos de prueba e indicadores biológicos utilizados para la evaluación

¹⁵ INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Materiales y sistemas de empaque para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados. Parte 2. Envolvederas para esterilización. Requisitos y métodos de ensayo. NTC 4778-2. Bogotá D.C.: ICONTEC, 2001. p. 22.

¹⁶ INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores biológicos. Parte 1. NTC-4426-1. Bogotá D.C.: ICONTEC, 1998. p. 21.

* Nota 1. Las partes que le siguen a esta norma especifican los requerimientos particulares de los procesos de esterilización definidos para los indicadores biológicos.

del funcionamiento de esterilizadores al calor húmedo en temperaturas de esterilización por encima de los 100 °C¹⁷.

6.2.3 Normas BPM (Buenas Practicas de Manufactura). Las normas BPM son una forma básica, de obtener productos para consumo humano con los mejores y más rigurosos procedimientos de limpieza y manejo de dichos productos. Estas normas contienen especificaciones de la forma como se debe mantener al interior de una planta en cuanto a la higiene personal, limpieza y desinfección de las instalaciones, normas de fabricación, control de plagas, equipo e instalaciones y manejo de bodegas.

E)

○ **TITULO I DISPOSICIONES**

CAPITULO 1 OBJETIVO Y DEFINICIONES

Art. 1 El objetivo del presente reglamento es establecer LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA que regulen todos los procedimientos involucrados en la manufactura, control y manejo de productos farmacéuticos a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos. La revisión del reglamento de Buenas Prácticas de Manufactura deberá hacerse al menos cada dos años y en consenso con las partes.

Art. 2 Para los efectos de este reglamento se establecen las siguientes definiciones:

2.1 AUTORIDAD COMPETENTE. Es la autoridad sanitaria reguladora de cada uno de los miembros de la Unión Aduanera.

2.2 AIRE, CLASES: Criterio número de partículas individuales por volumen de aire.

•Clase 100 = Conteo de partículas, no es mayor de 100/pie cúbico de aire de un tamaño mayor o igual a 0.5 micras.

•Clase 10,000 = Conteo de partículas no es mayor de 10,000/ pie cúbico de aire, de un tamaño mayor o igual a 0.5 micras y no más de 70 mayores o iguales a 5.0 micras.

•Clase 100,000 = Conteo de partículas, no es mayor de 100,000/ pie cúbico de aire de un tamaño mayor o igual a 0.5 micras y no más de 700 partículas mayores o iguales de 5.0 micras.

¹⁷ INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores biológicos. Parte 3. Indicadores biológicos para la esterilización con calor húmedo NTC 4426-3. Bogotá D.C.: ICONTEC, 1999. p. 7.

2.3 AREA ESTERIL: Área limpia que cumple con los requisitos de aire clase 100.

2.4 AREA LIMPIA: Área en la que puede ser debidamente controlado el número de partículas, gérmenes, humedad y temperatura. Los controles son ajustados para cada situación particular.

2.5 ASEGURAMIENTO O GARANTIA DE CALIDAD: Vigilancia continua destinada a garantizar en todo momento la manufactura uniforme de lotes de medicamentos que cumplan con las especificaciones de calidad asignadas.

2.6 AUDITORIA TECNICA O INSPECCION: Revisión efectuada por personal externo al fabricante, para asegurar el fiel cumplimiento de las Buenas Practicas de Manufactura Vigentes.

2.7 AUTOINSPECCIÓN: Inspección efectuada por personal técnico calificado propio de la Empresa; que evalúa periódicamente la aplicabilidad y efectividad de las buenas prácticas de manufactura.

2.8 AUTORIDAD COMPETENTE. Es la autoridad sanitaria reguladora de cada uno de los miembros de la Unión Aduanera.

2.9 BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA: Conjunto de normas y procedimientos relacionadas entre sí destinados a garantizar que los productos farmacéuticos tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas durante su periodo de vida útil.

2.10 CERTIFICADO DE ANALISIS: Documento relativo a las especificaciones del producto o de las materias primas, donde se anotan los resultados de los análisis realizados a las materias primas y materiales empleados en la elaboración del producto, así como los resultados de los análisis practicados al producto en proceso, a granel o terminado para asegurar el ajuste del mismo a las especificaciones.

2.11 CERTIFICADO DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES: Documento extendido por la autoridad competente del país en donde esta localizado el fabricante, en el cual se indica que las instalaciones donde se fabrican los productos, son sometidos a inspecciones regulares, y que cumplen con Buenas Practicas de Manufactura Vigentes.

2.12 CONCENTRACIÓN: Es la cantidad de principio activo presente en el medicamento, como: peso / peso (masa / masa), peso / volumen (masa / volumen), o unidad de dosis / volumen ó peso (masa).

2.13 CONTAMINACIÓN: Es la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables en el producto.

2.14 CONTAMINACIÓN CRUZADA: Contaminación de materia prima, producto intermedio o final con otra materia prima o producto intermedio o final durante la producción.

2.15 CONTROL DE CALIDAD: Es la parte de las buenas prácticas de manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones, metodología, procedimientos de organización, documentación y aprobación de tal forma que los materiales sean autorizados para su uso y los productos aprobados para su distribución y venta hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.

2.16 CONTROLES EN PROCESO: Medios por los cuales los procesos de manufactura son limitados, monitoreados o ajustados, de tal forma que exista una alta probabilidad de obtener un producto de calidad reproducible y homogénea.

2.17 CUARENTENA: Situación de aislamiento de materiales tales como materias prima, material de acondicionamiento, productos semi elaborados, a granel o terminados. La cuarentena es una situación en la que dichos materiales se encuentran separados del resto, mientras se espera la decisión del departamento de control de calidad para su aprobación, rechazo o reprocesamiento.

2.18 ENVASE/EMPAQUE PRIMARIO: Es todo recipiente que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación. También se designa simplemente como "envase".

2.19 ENVASE/EMPAQUE SECUNDARIO: Es todo recipiente que tiene contacto con uno o más envases/empaques primario, con el objeto de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final. El envase/empaque secundario es usado habitualmente para agrupar en una sola unidad de expendio uno o varios envases/empaques primarios.

2.20 ESPECIFICACION: Es la descripción de cada material o sustancia que incluye la definición de sus principales propiedades y características, así como la descripción de todas las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades.

2.21 EXCIPIENTE, VEHICULO O INGREDIENTE INACTIVO: Toda sustancia que se incluye en la formulación de los medicamentos y actúe como conservados o modificador de algunas de sus características, para favorecer su eficacia, seguridad, administración, estabilidad, apariencia o aceptación.

2.22 PUREZA: Grado en el cual las materias primas, los graneles y los productos terminados se encuentran respecto a un nivel de calidad farmacéutico, que podrá ser dado por farmacopeas o por estándares internos.

2.23 RENDIMIENTO INTERMEDIO: Cantidad producida en una fase cualquiera del proceso de manufactura de un producto en particular referido al rendimiento teórico.

2.24 RENDIMIENTO NORMAL Ó ESTÁNDAR: Rendimiento esperado al tomar en cuenta las mermas inherentes al proceso.

2.25 RENDIMIENTO REAL O FINAL: Cantidad comprobada de un producto terminado, obtenida al final del proceso de manufactura.

2.26 RENDIMIENTO TEORICO: Cantidad de producto que deberá obtenerse a través de un proceso de manufactura basado en la cantidad de materias primas empleadas, y contemplando pérdida del proceso en sí.

2.27 REPROCESO: Operaciones realizadas sobre un lote de material defectuoso, para adecuarlo a los estándares de calidad establecidos.

2.28 TOLERANCIA O CRITERIO DE ACEPTACION: Variación dentro de cierto límite de los parámetros de calidad de materias primas, productos y materiales.

2.29 VALIDACION: comprobación y verificación de la efectividad, reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso.

CAPITULO II REQUISITOS

Art. 3 Los requisitos necesarios para el funcionamiento de los establecimientos que se dediquen a la manufactura, control y manejo de productos farmacéuticos son:

- a) Autorización de funcionamiento extendida por la autoridad competente del Estado Parte.
- b) Nombramiento del farmacéutico responsable, de conformidad con la legislación de cada uno de los Estados Parte.
- c) Planos actualizados de las instalaciones del edificio, debidamente autorizado por la autoridad competente de cada uno de los Estados Parte.
- d) Certificado o tarjeta de salud del personal directamente involucrado en las operaciones de manufactura.
- e) Expediente de registro sanitario de cada producto.
- f) Cualquier otra información o documento que se considere conveniente para el funcionamiento.

o TITULOII PERSONAL Y ORGANIZACION

CAPITULO I ORGANIZACIÓN

Art. 4 Habrá un organigrama de la empresa donde se indique claramente:

- a) Que los responsables de la producción y del control de calidad no se reportan Uno al otro.
- b) Que existe el número adecuado de personal calificado para realizar y supervisar las funciones operativas: producción, empaque, almacenamiento y control de calidad de cada producto farmacéutico. Para cada uno de los puestos se

especificarán los conocimientos y habilidades que el personal deberá poseer para ocupados, así como sus obligaciones, su nivel de autoridad, responsabilidad y línea de reporte.

Art. 5 Cada persona dedicada a la producción, empaque y almacenamiento de un producto farmacéutico deberá tener educación, adiestramiento, experiencia, o cualquier combinación de éstas, que le permitan realizar las funciones asignadas. Todo el personal debe conocer las buenas prácticas de manufactura que le competen y debe recibir formación inicial y continua.

Art. 6 Cada persona responsable de supervisada producción, empaque o almacenamiento y control de calidad de un producto farmacéutico deberá tener la educación, adiestramiento y experiencia, o cualquier combinación de estas, para realizar las funciones asignadas, de tal manera que pueda proveer garantía de que el producto farmacéutico tenga la seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza que pretende tener o que se asegura posee.

Art. 7 Los responsables de producción y control de calidad deben ser los profesionales idóneos de acuerdo a la legislación de cada país

Art. 8 La experiencia que deben poseer los profesionales en la manufactura y control de calidad de los medicamentos pueden adquirirse durante un periodo preparatorio en el que ejerzan sus funciones bajo la dirección de un profesional idóneo.

Deberán poseer la experiencia práctica y los conocimientos científicos para poder formarse un juicio objetivo, basado en principios científicos y el conocimiento de los problemas prácticos que plantea la manufactura y control de calidad de los medicamentos.

Art. 9 Debe establecerse por escrito, las obligaciones, responsabilidades y autoridad suficiente para el desempeño del puesto. Debiéndose informar oportunamente al personal involucrado.

CAPITULO II RESPONSABILIDADES

Art. 10 Los responsables de los departamentos de Manufactura y Control de Calidad deben tener conocimiento de los métodos y procedimientos empleados en ambos Departamentos.

Art. 11 El personal dedicado a la manufactura, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico, deberá usar vestimenta limpia, adecuada para los deberes que realiza, no deberá usar joyas, ni maquillaje en áreas de riesgo para el producto. Deberá usarse vestimenta de protección como gorros que cubran la totalidad del cabello, mascarillas, guantes y zapatos especiales según sea necesario para proteger los productos farmacéuticos de contaminación. Los requerimientos de indumentaria para cada tipo de área se definirán por escrito.

Art. 12 El personal observará buenos hábitos de higiene y salud. Será obligación del personal lavarse las manos antes de ingresar a las áreas de manufactura especialmente después de usar los servicios sanitarios y después de comer.

Art. 13 Solamente el personal autorizado entrará a aquellas áreas de los edificios e instalaciones designadas como áreas de acceso limitado.

Art. 14 Para efecto de este reglamento las responsabilidades del Departamento de Manufactura son:

- a) Manufacturar productos dentro de especificaciones.
- b) Cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura.
- c) Elaborar los métodos de producción.
- d) Elaborar las especificaciones para los materiales conjuntamente con el departamento de Control de Calidad y/o Departamento de investigación y desarrollo.
- e) Mantener el equipo en buenas condiciones de operación.
- f) Elaborar los procedimientos de limpieza para el equipo y áreas de trabajo.
- g) Supervisar los hábitos de higiene, el orden y la limpieza del personal.
- h) Todas las responsabilidades y procedimientos aplicables al Departamento de manufacturase harán constar por escrito.

Art. 15 Para efectos de este reglamento la responsabilidad del departamento de Control de Calidad son:

- a) Aprobar o rechazar, según procede las materias primas, productos intermedios, a granel y terminado y material de acondicionamiento.
- b) Revisar los registros de manufactura a fin de asegurarse que no hubiesen ocurrido errores, o si han ocurrido que estos hubiesen sido investigados plenamente.
- c) Aprobar o rechazar productos farmacéuticos fabricados por otra compañía.
- d) Autorizar los procedimientos o especificaciones que garanticen la identidad, potencia, calidad y pureza del producto farmacéutico.
- e) Todas las responsabilidades y procedimientos aplicables al departamento de control de calidad se harán constar por escrito.
- f) Vigilar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- g) Aprobar las especificaciones, instrucciones de muestreo o métodos de ensayo y demás procedimientos de Control de Calidad.
- h) Comprobar el mantenimiento de locales y equipo del departamento.
- i) Garantizar que se da la formación inicial y continúa para el personal de su departamento y que dicha formación sea adecuada a las necesidades.

CAPITULO III ENTRENAMIENTO

Art. 16 Deberá existir un programa escrito de entrenamiento para el personal en las funciones asignadas y en lo referente a las Buenas Practicas de Manufactura. Se dará especial atención al entrenamiento del personal que trabaje en áreas

estériles o con materiales potencialmente peligrosos.

Art. 17 El desarrollo, implementación y seguimiento de los programas de entrenamiento del personal serán responsabilidad del Departamento en el que labore dicho personal.

CAPITULO IV HIGIENE Y SALUD DEL PERSONAL

Art. 18 El personal nuevo pasara examen médico antes de poder ingresar a laborar en la planta, cuyo alcance será establecido por cada empresa de acuerdo a la naturaleza de su producción. Dicho examen tendrá por objeto determinar la presencia o ausencia de problemas de salud, tales como infecciones o enfermedades contagiosas que pudieran afectar adversamente a los productos o al resto del personal.

Art. 19 Anualmente se hará el mismo examen médico a todo el personal de planta. Dicho examen tendrá el mismo objetivo establecido en el artículo anterior Artículo No. 21 Cualquier persona de quien se demuestre en cualquier momento (ya sea por examen médico u observación por los supervisores.) que tengan una enfermedad aparente o lesiones abiertas que puedan afectar adversamente la seguridad o calidad de productos farmacéuticos será excluida del contacto directo con materias primas, envases para productos farmacéuticos, cierres materiales en proceso y productos terminados hasta que la condición sea corregida o se determine por personal medico competente de que no se pone en peligro la seguridad o calidad de los productos farmacéuticos.

Se instruirá a todo el personal que deberá informar al personal de supervisión cualesquiera condiciones de salud que puedan tener un efecto adverso sobre los productos farmacéuticos.

Art. 20 Hay que establecer programas escritos y detallados de higiene y adaptarlos a las diferentes necesidades de la fabrica. Estos programas deben incluir procedimientos relativos a la salud, prácticas higiénicas y ropa del personal. El personal que desarrolle su trabajo en las zonas de producción y control deben comprender y seguir estrictamente dichos procedimientos. La dirección de la empresa debe fomentar estos programas de higiene y discutirlos ampliamente durante las sesiones de formación.

o TITULO III EDIFICIOS E INSTALACIONES

CAPITULO I CARACTERÍSTICAS

Art. 21 La planta física de un laboratorio de manufactura de productos farmacéuticos, en lo posible, deber ser diseñada por un equipo integrado por los responsables de las distintas áreas; esto permitirá que de acuerdo a la capacidad de la producción y a la diversidad de productos que se manufacturen, puedan planificarse todas las áreas apropiadas. Los planos deberán ser autorizados por la

autoridad competente.

Art. 22 El edificio o edificios usados en la manufactura, empaque y almacenamiento de un producto farmacéutico, será de tamaño, construcción y ubicación apropiadas para facilitar la limpieza, mantenimiento y operaciones para los cuales fueron diseñados. Podrán utilizarse locales diseñados originalmente para otros fines, previamente adaptados para que cumplan con lo señalado en este título, y cuyo uso será exclusivo para manufactura farmacéutica. Los planos para una remodelación de este tipo deberán ser autorizados por la autoridad competente.

Art. 23 Cualquier edificio tendrá espacio para la colocación adecuada y el flujo de equipo y materiales para impedir que se mezclen las distintas materias primas, envases de productos farmacéuticos, cierres, rotulación, materiales en proceso o productos terminados para impedir la contaminación.

Estos edificios se caracterizarán por:

- a) Los pisos, paredes y techos de las áreas de manufactura serán lisos y estarán contruidos de materiales que no desprenda polvo, que sea impermeable y sin grietas. Se tomarán medidas para impedir el acceso de insectos, roedores y otras plagas.
- b) Existirán áreas específicas para las diferentes etapas de manufactura, tomando en cuenta la. compatibilidad de estas operaciones con otras que puedan llevarse acabo en el mismo local o en otros locales adyacentes.
- c) Habrá una separación física entre las áreas de bodega, producción y el laboratorio de análisis. Estas áreas serán restringidas al paso de personas ajenas al proceso de fabricación.
- d) Las instalaciones destinadas para la residencia de animales de laboratorio o bioterio se aislarán de las áreas de manufactura.

CAPITULO II AREAS

Art. 24 Las operaciones se realizarán dentro de áreas específicamente definidas de tamaño, espacio, iluminación y ventilación adecuada, a fin de prevenir la contaminación.

Habrá las siguientes áreas:

1. Bodegas: Estas serán de tamaño, espacio, iluminación y ventilación adecuados.

Tendrán tarimas, o estanterías para evitar que los materiales o productos se encuentren directamente sobre el piso. Contará con las siguientes áreas:

1.1 Recepción y cuarentena.: Deberán ser áreas claramente delimitadas para el almacenamiento de materia prima, de envase y empaque, cuyo propósito será

evitar su uso antes que sea aprobado o rechazado por el departamento de control de calidad.

1.2 Almacenamiento de materia prima, material de envase y empaque: Será un área aislada, diseñada y construida, de tal forma que evite el riesgo de contaminación cruzada de los materiales que allí se guardan. Deberá tener tarimas y/o estanterías para evitar que los materiales se encuentren sobre el piso.

1.3 Almacenamiento de materias primas sujetas a control especial: En caso que se manejen materias primas sujetas a control especial, de acuerdo a reglamentaciones oficiales vigentes, existirá un área cerrada y adecuada para las mismas.

1.4 Pesado de materias primas. Será un área cerrada y debidamente acondicionada para evitar la contaminación cruzada. Contando con sistemas de inyección y extracción de aire y extracción puntual de polvos, así como con balanzas adecuadas para el tamaño de pesajes que se efectúen.

Cuando sea necesario podrá haber un área de pre pesado, adecuada de manera que se evite la contaminación cruzada.

1.5 Bodega de materias primas y materiales para destrucción. Esta es un área definida donde se colocan aquellas materias primas, materiales de acondicionamiento, producto en proceso y producto terminado que no cumplan con las especificaciones establecidas y que están destinadas a ser destruidos.

1.6 Devoluciones. Área definida donde se colocarán los productos devueltos al establecimiento y que se encuentran pendientes de la decisión correspondiente por parte del departamento de control de calidad.

1.7 Almacenamiento de productos inflamables. En caso de que se manejen productos o materiales inflamables, éstos se almacenarán en un área debidamente ventilada, protegida y separado del resto de la bodega, a fin de evitar incendios.

1.8 Almacenamiento de materiales en proceso. Es el área definida para almacenar productos en forma de granel o semi terminados.

1.9 Almacenamiento en cuarentena de productos terminados. En esta área se localizarán los productos farmacéuticos pendientes de la decisión final del departamento de control de calidad para autorizar su distribución en el mercado.

1.10 Almacenamiento de Productos Terminados Aprobados. Esta es un área definida para almacenar los productos farmacéuticos autorizados para su distribución en el Mercado.

1.11 Áreas Especiales. Si se manejan productos que por sus características requieran condiciones ambientales especiales de almacenamiento, deberá existir un área destinada a ellos Ejemplo: Cuartos fríos.

2.0 Áreas de fabricación o manufactura.

2.1 Operaciones de fabricación o manufactura

- a) De acuerdo a las formas farmacéuticas que se fabrican, se contará con áreas que posean el tamaño, diseño, construcción y servicios adecuados para efectuar los procesos de manufactura correspondientes.
- b) El conjunto de las áreas de fabricación tendrá espacio suficiente y funcional a fin de facilitar el flujo de los materiales. Las áreas de fabricación serán seguras y de acceso restringido. Todas las áreas deben estar construidas de manera que faciliten la limpieza y la desinfección.
- c) Cuando las operaciones de pesado se hagan en la bodega, ésta contará con un área de pesado debidamente acondicionada y equipada para evitar la contaminación cruzada.
- d) Cuando sea necesario se adoptarán las medidas de seguridad y protección especiales en las áreas que por su naturaleza así lo requieren.

2.2 Operaciones de empaque. Deberán contar con áreas separadas físicamente de las que se utilizan para otro tipo de operaciones, a fin de evitar mezclas y contaminaciones.

2.3 Operaciones de Control y Laboratorio. De acuerdo a los procesos de control y pruebas analíticas que se realicen dentro de las instalaciones, existirá un área específicamente definida con las instalaciones y equipos requeridos y adecuados para realizar estas operaciones.

2.4 Producción aséptica. Es un área que incluye, adecuados:

- a) Pisos, paredes y techos de superficies lisas y duras, fáciles de limpiar. Las uniones entre pisos, paredes y techos deben tener curvas sanitarias.
- b) Controles de temperatura y humedad.
- c) Un suministro de aire filtrado a través de filtros de alto rendimiento con presión positiva, independientemente de que el flujo sea laminar o no.
- d) Un procedimiento de monitoreo de las condiciones ambientales.
- e) Procedimientos para limpiar y desinfectar áreas y equipos a fin de producir condiciones asépticas.
- f) Un procedimiento para mantener en óptimas condiciones cualquier equipo que se use para controlar las condiciones asépticas.
- g) Un área para el lavado y esterilización de uniformes.
- h) En el caso de productos farmacéuticos que deben ser estériles pero que no se pueden esterilizar en sus envases definitivos se dispondrá de un área independiente, cerrada, especialmente construida para este fin y accesible por puertas especiales para este tipo de áreas (exclusas neumáticas). Deberán estar

libres de polvo y ventilados con aire inyectado a través de filtros antimicrobianos con presión positiva.

El buen funcionamiento de los filtros deberá comprobarse en el momento de la instalación y después a intervalos periódicos. Antes de iniciarse el proceso de producción y en el curso de éste se harán regularmente recuentos microbianos en muestras tomadas de los locales donde sea necesario.

Los resultados de estos recuentos deberán registrarse en forma adecuada.

i) Para la fabricación de productos farmacéuticos que si pueden esterilizarse en su envase definitivo son también esenciales los parámetros descritos en el inciso anterior.

Los locales deben disponerse de manera que se excluya la posibilidad de que los productos ya esterilizados se puedan mezclar o confundir con los productos que se van a esterilizar. Con este fin pueden utilizarse aparatos de esterilización cuya entrada y salida se encuentren en locales distintos e incommunicados entre sí. Todos los recipientes que contengan lotes de productos que se van a esterilizar deberán identificarse claramente.

j) Un sistema para la revisión de productos inyectables (viales y ampollas).

Art. 25 Las operaciones relacionadas con la producción y empaque de productos betalactámicos, biológicos, hormonas, citotóxicos y radiofármacos se realizaran en áreas separadas de aquellas usadas para otros productos farmacéuticos para el consumo humano.

Art. 26 Debe existir un área destinada a la Administración debidamente separada del área de producción, organizada en tal forma que permita un ágil flujo de recepción, manejo y egreso de documentos relacionados con la producción. El archivo de documentos debe realizarse adecuadamente por el personal capacitado. Deberán existir inventarios actualizados.

Art.27 Deben planificarse áreas para preparación y consumos de alimentos separadas del área de producción, clínica de primeros auxilios, áreas de lavandería que garantice la adecuada limpieza de la indumentaria del personal y evite riesgos de contaminación si se producen productos penicilínicos debe existir un área de lavandería específica para lavar la indumentaria utilizada y así evitar contaminación cruzada.

CAPITULO III ILUMINACION

Art. 28 Se proveerá iluminación adecuada que no afecten negativamente directa o indirecta a los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, ni a la precisión de funcionamiento del equipo. Las lámparas deberán contar con protectores de fácil limpieza que impidan la acumulación de polvo y otros contaminantes

CAPITULO IV VENTILACIÓN, FILTRACIÓN, CALENTAMIENTO Y ENFRIAMIENTO DE AIRE

Art. 29 Se proveerá ventilación adecuada

Art. 30 Se proveerá equipo para el control de la presión del aire, microorganismos, polvo, humedad y temperatura de acuerdo a los requerimientos del tipo de producto que se elabora.

Art. 31 Se usarán sistemas de filtración de aire, incluyendo pre-filtros y filtros de aire para partículas, en los suministros de aire de las áreas de producción. Si se recircula el aire a las áreas de producción debe tomarse medidas para controlar la recirculación de polvo, vapores y contaminantes derivados de la producción. En las áreas donde ocurra contaminación del aire durante la producción, habrá sistemas adecuados de escape u otros sistemas apropiados para controlar los contaminantes.

Art. 32 Los sistemas de manejo de aire para la fabricación y empaque de productos Betalactámicos, biológicos, hormonas, citotóxicos y radiofármacos deben ser independientes para garantizar la no contaminación de otros productos farmacéuticos y del ambiente.

CAPITULO V TUBERÍAS Y CAÑERÍAS

Art.33 Todas las tuberías y cañerías fijas serán identificadas adecuadamente respecto al material que conducen. Para ellos se recomienda emplear letreros, código de colores, o la combinación de ambos y en todo caso dichas tuberías o cañerías serán construidas con materiales adecuados para proteger el fluido que conduzcan y prever que una eventual fuga no perjudique todas las áreas, además deberán estar libres de defectos que pudieran aportar contaminación a cualquier producto farmacéutico.

Art. 34 Los desagües serán de tamaño adecuado y cuando están conectados directamente a una alcantarilla, estarán provistos de una salida de aire, una trampa o algún dispositivo mecánico que evite el sifoneo (retro - sifonaje) Estos deben terminar en tal forma que no contaminen el ambiente y deben incorporarse al sistema general de desagües o una fosa séptica

Art. 35 Cualquier canal abierto será poco profundo para facilitar su limpieza.

CAPITULO VI AGUAS NEGRAS Y DESECHOS

Art. 36 Las aguas negras, basura y otros desechos en y desde el edificio y las áreas vecinas serán recolectados y eliminados en forma segura y sanitaria para evitar contaminar el medio ambiente, de acuerdo a la legislación vigente (Ley de Protección del Medio Ambiente).

CAPITULO VII FACILIDADES DE LAVADO Y SERVICIOS SANITARIOS

Art. 37 Deberá contarse con facilidades adecuadas de lavado, provistas de agua fría y caliente así como toallas de papel, y/o secadores de aire, jaboneras con jabón o detergente líquido, papel sanitario.

Art. 38 Los servicios sanitarios deberán ser de fácil limpieza y accesibles a las áreas de trabajo.

Art. 39 Es necesario que los sanitarios estén provistos solamente de artículos de limpieza desechables. Por ello, resulta inadecuada la utilización de objetos tales como toallas para uso colectivo, jabones en pastilla, etc.

Art. 40 Deberá contarse con rótulos o afiches que enfatizen la higiene personal.

CAPITULO VIII. SANEAMIENTO

Art. 41 Cualquier edificio que se use; en la producción, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico, será mantenido en una condición limpia y sanitaria. Deberá mantenerse libre de infestación por roedores, aves, insectos y otras plagas, se retendrá la basura y desperdicios orgánicos y se dispondrá de ellos en forma adecuada y sanitaria.

Art. 42 Las áreas adyacentes, vecinas o circundantes al edificio deberán permanecer limpias, convertirse en áreas verdes o recubrirse de material apropiado para evitar contaminaciones de polvo, deben estar libres de basura, desechos, plagas y otros focos de contaminación.

Art. 43 Las áreas estériles, deben contar con exclusas de vestuario para el cambio de ropa, el ambiente de trabajo en estas áreas deberá ser tratado en forma conveniente, para eliminar al máximo la presencia de microorganismos.

Art. 44 En las áreas de manufactura no se permitirá comer, ni fumar y se prohibirá toda practica antihigiénica.

Art. 45 Los alimentos deben guardarse, prepararse y comerse sólo en lugares especialmente designados para ese propósito, fuera del área de producción.

Art. 46 Deberán establecerse y seguirse procedimientos escritos que asignen la responsabilidad para el saneamiento y que describan con suficiente detalle los horarios de limpieza, métodos, equipo y materiales que se utilizarán en limpieza de los edificios e instalaciones.

Art. 47 Se establecerán y seguirán procedimientos escritos para el uso de raticidas, insecticidas, fungicidas, agentes fumigadores, agentes de limpieza y saneamiento adecuados.

Estos procedimientos escritos deben estar regulados y diseñados para prevenir la contaminación de equipo, materia prima, envases de productos farmacéuticos,

cierres, empaques, materiales de rotulación o productos farmacéuticos terminados. Los raticidas, insecticidas y fungicidas que se utilizaran deben estar registrados y autorizados de acuerdo con la legislación nacional vigente debiéndose llevar registro de su uso.

CAPITULO IX MANTENIMIENTO

Art. 48 Cualquier edificio e instalaciones empleados en la producción, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico deberán recibir un mantenimiento adecuado. Debe destinarse un local especial para guardar todo el equipo que sea necesario para dar a todas las instalaciones un mantenimiento continuo y programado. Existirán instrucciones precisas de seguridad, con el fin de evitar accidentes.

o TITULO IV EQUIPO

CAPITULO I DISEÑO, TAMAÑO Y UBICACIÓN

Art. 49 El equipo usado en la manufactura, empaque o almacenamiento de un producto farmacéutico será de diseño apropiado, tamaño y ubicación adecuados, para facilitar las operaciones y el uso a que esta destinado, así como para su limpieza y mantenimiento.

CAPITULO II CONSTRUCCIÓN

Art. 50 El equipo se construirá de tal manera que las superficies en contacto con las materias primas, materiales en proceso, deberán ser de acero inoxidable; si se requiere otro material, este no deberá ser reactivo, aditivo o absorbente para asegurar que no se alterará la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto farmacéutico mas allá de los requisitos oficiales u otros establecidos.

Art. 51 El diseño del equipo será el adecuado, a fin de eliminar el riesgo de contaminación para el personal que opere o haga tareas de mantenimiento. La contaminación por ruido debe estar debajo de los decibeles permisibles de acuerdo a la legislación vigente, así como la vibración, emisión de gases y calor.

CAPITULO III LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO

Art. 52 La limpieza y mantenimiento del equipo incluyendo utensilios deberá realizarse a intervalos adecuados para impedir el mal funcionamiento o contaminación que pudiera alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto farmacéutico, mas allá de los requisitos oficiales u otros establecidos.

Art. 53 Se establecerán procedimientos escritos para la limpieza y mantenimiento del equipo, incluyendo utensilios usados en la producción, empaque o almacenamientos de un producto farmacéutico. Estos procedimientos incluirán, como mínimo pero no necesariamente los siguientes datos:

- a) Nombre del equipo o instrumento.
- b) Descripción clara y simple de la operación.
- c) Nombre del responsable del equipo por parte de producción y del técnico de mantenimiento que ejecuto las operaciones.
- d) Frecuencia de las operaciones de limpieza, lubricación, y revisiones preventivas.
- e) Programa de verificación y calibración.
- f) Remoción de la identificación del lote anterior.
- g) Protección del equipo limpio de contaminación antes de usarse.
- h) Inspección del equipo para determinar que este limpio inmediatamente antes de usarse.

Art. 54 Deberán mantenerse registros escritos del mantenimiento, limpieza, saneamiento e inspección de los equipos, a través de una bitácora de equipo técnico la cual debe incluir como mínimo:

- a) Nombre y código del equipo técnico.
- b) Modelo y marca.
- c) Numero correlativo de página.
- d) Hora y fecha de inicio de la operación.
- e) Descripción breve o código de operación realizada.
- f) Hora y fecha de finalizada la operación.
- g) Firma de la persona que realizo la operación.
- h) Firma de la persona que superviso la correcta realización de la operación.
- i) Lista de los códigos de operaciones, si existiera.
- j) Nombre y número de lote del producto fabricado.

CAPITULO IV EQUIPO, DISTRIBUCION y MANEJO

Art. 55 Todo equipo empleado en la producción, empaque o almacenaje de productos farmacéuticos se ubicara de manera que:

1. No obstaculice los movimientos del personal.
2. Se asegure el orden durante los procesos y se minimice el riesgo de confusión, omisión de alguna etapa del proceso.
3. Se faciliten las operaciones para las cuales será utilizado, así como su limpieza y mantenimiento.
4. Esté físicamente separado y cuando sea necesario, aislado de cualquier otro equipo, para evitar el congestionamiento de las áreas de producción; así como la posibilidad de contaminación cruzada.
5. Todo equipo empleado en la producción, empaque o almacenaje de productos farmacéuticos deberá contar con anexo, o bien un documento donde se especifiquen en forma clara las instrucciones y precauciones para su manejo.

6. Todo equipo que por su naturaleza requiera de precauciones especiales durante su manejo será operado únicamente por personal capacitado para ello.

CAPITULO V EQUIPO AUTOMATICO, MECANICO Y ELECTRONICO.

Art. 56 El equipo automático, mecánico o electrónico usado en la producción empaque y manejo de productos farmacéuticos será periódicamente calibrado e inspeccionado de acuerdo a un programa establecido por escrito esto será registrado y archivado.

Art. 57 Se llevarán los controles apropiados sobre computadoras y sistemas relacionados para asegurar que los cambios en los registros maestros de producción y control solo sean realizados por personal autorizado.

Art. 58 El estado de funcionamiento de todo aparato de esterilización se verificará por medio de diversos dispositivos de registro, que se calibrarán previamente y que después se comprobarán a intervalos adecuados, valiéndose de métodos apropiados. Para comprobar la eficacia del proceso de esterilización pueden usarse indicadores microbiológicos estandarizados.

Art. 59 Todo el equipo empleado para la elaboración de los productos al igual que las balanzas e instrumentos de medición utilizados en producción y control de calidad se calibrarán y comprobarán a intervalos adecuados. Todas las calibraciones deben quedar registradas por escrito.

CAPITULO VI FILTROS

Art. 60 Todos los filtros empleados en el manejo de fluidos en el proceso de elaboración de productos farmacéuticos no deberá desprender fibras en dichos productos.

Art. 61 Todo filtro empleado en la esterilización de un producto deberá contar con pruebas de integridad antes y después de realizar el proceso de filtración.

Art. 62 No podrán utilizarse filtros que liberen fibras en la elaboración o empaque de productos farmacéuticos inyectables, a menos que no fuera posible fabricar tales productos sin el uso de estos.

Art. 63 Si resulta necesario el uso de un filtro que libere fibras deberá utilizarse un filtro adicional que no libere fibras de 0.22 micrones de porosidad y máxima de 0.45 micrones, si así lo requieren las condiciones de fabricación para reducir el contenido de partículas en el producto farmacéutico inyectable.

Art.64 No está permitido el uso de filtros de asbesto y de candelas de sílice¹⁸.

¹⁸ MOLINA GONZÁLEZ, Yohana y PÉREZ ARONNA, Maira Alejandra. Estudio de factibilidad del montaje de una planta piloto de esterilización de envases de base polimérica para la industria

6.3 PRUEBAS DE ESTERILIDAD

En esta sección se determina inicialmente una biocarga típica hallada con los muestreos correspondientes en algunas áreas de una empresa farmacéutica de la ciudad de Cali, la cual se tomó como referencia ya que en la empresa en donde se quiere implementar un proceso de esterilización, aun no cuenta con las condiciones básicas para determinar un nivel de biocarga puesto que la empresa solo cuenta con los procesos de manufactura de envases, y no con las condiciones mínimas para una área limpia.

6.3.1 Determinación de la Biocarga. En una empresa dedicada a la manufactura de envases plásticos, para la industria farmacéutica, debe fabricar sus productos con las mejores condiciones de limpieza y sanidad. Los organismos de control velan por el estricto cumplimiento del marco legal dentro del cual se encuentran las normas BPM (Buenas Practicas de Manufactura), en donde se detalla paso a paso lo que una empresa manufacturera debe cumplir para garantizar buenos niveles de higiene y saneamiento.

Antes de someter el producto al proceso de esterilización, es necesario conocer y determinar los niveles de carga bacteriana en las diferentes áreas de la planta que intervienen a lo largo del proceso de fabricación del producto, analizando los factores que entran en contacto con el mismo como lo son las personas, el agua, el aire y los equipos, ya que este aspecto debe ser controlado continuamente, y así tratar de introducir al proceso de esterilización un producto con bajos niveles de biocarga para hacer mas eficiente el proceso.

Para tener cierto conocimiento acerca de estos niveles de biocarga se tomará como referencia las pruebas realizadas en una planta farmacéutica ubicada en la ciudad de Cali, en donde se hicieron muestreos al producto antes de entrar a ser esterilizados, correspondientes a las áreas y factores que entraron en contacto con el mismo durante su elaboración. Se tomaran las áreas comprendidas dentro del contexto del proceso propio y único de la producción de envases plásticos, y no de producción de medicamentos la cual es actividad central de la empresa de referencia.

farmacéutica tomando como base la empresa Prom Ltda. Trabajo de grado. Ingeniería Industrial. Cali: Universidad Autónoma de Occidente. Facultad de Ingeniería. Departamento de Sistemas de Producción, 2009. p. 155-159.

▪ **Muestréos para analizar en nivel microbiano en una planta farmacéutica.** Según el autor Lurio Bedoya:

Para obtener el perfil microbiológico de una planta farmacéutica en la ciudad de Cali, se realizaron muestréos en áreas productivas, al producto antes de esterilizar y al personal en contacto con el producto. Cuando la muestra excedió los criterios de aceptación establecidos, se procedió a la identificación de cada bacteria, inicialmente con la Tinción de Gram. para la caracterización inicial, y luego mediante el método BBL Cristal para determinar la especie. Se realizo siembra por vertido en placa y se incubaron las muestrsas por un periodo de 7 días a 35-45 °C.

La frecuencia de muestreo fue diaria cada lote de producción durante junio-diciembre de 2007 y enero-junio d 2008. los límites de alerta fueron de 30 unidades formadoras de colonias por muestra. A continuación se muestran los resultados de identificación de bacterias cuando la muestra estuvo por fuera de los límites de alerta. La columna frecuencia indica las veces que fue necesaria la identificación de la bacteria por condición fuera de límites. Esto permitirá establecer el perfil microbiológico de la planta farmacéutica.

- **Resultados de muestreo en aguas.** Se realizó el muestreo en el suministro de agua para torres de enfriamiento (no destilada).

Cuadro 14. Resultados de muestréos en aguas

AGUA NO DESTILADAS		
MICROORGANISMOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	1	16.7
<i>Burkholderia Gladoli</i>	1	16.7
<i>Corynebacterium Aquaticum</i>	1	16.7
<i>Cedecea davisae</i>	1	16.7
<i>Cedcea lapagei</i>	1	16.7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	16.7
TOTAL	6	100.0

Fuente: BEDOYA, Lurio G. Análisis del proceso de esterilización con calor húmedo para productos de la salud [CD ROM]. Trabajo de grado. Ingeniería Industrial. Cali: Universidad Autónoma de Occidente. Facultad Ingeniería Industrial. Departamento de Sistema de Producción, 2008. p. 50. 1 CD ROM

Estos microorganismos son típicos de ambientes húmedos. No se observa presencia d organismos formadores de esporas. Siete conteos fuera de límites.

- **Resultados de muestreo en área de plásticos.** En esta área se realizan procesos de extrusión, inyección y sellado de plásticos. La materia prima es PVC grado medico. El personal tiene contacto directo con las bolsas¹⁹.

Cuadro 15. Resultados de muestreo en área de plásticos

SUPERFICIES DE NO CONTACTO		
MICROORGANISMOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Actinomyces pyogenes</i>	1	50.0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	50.0
TOTAL	2	100.0

Fuente: BEDOYA, Lurio G. Análisis del proceso de esterilización con calor húmedo para productos de la salud [CD ROM]. Trabajo de grado. Ingeniería Industrial. Cali: Universidad Autónoma de Occidente. Facultad Ingeniería Industrial. Departamento de Sistema de Producción, 2008. p. 51. 1 CD ROM

En el área de plásticos se tienen diversos controles como presión positiva, ingreso controlado de materiales, indumentaria especial para el personal y lavado de manos previo al ingreso. Los monitoreos ambientales en esta área son estrictos para controlar el nivel de partículas. Esto contribuye a que los conteos de biocarga en esta área sean muy bajos. No hay presencia de esporas. Solamente dos conteos fuera de límites en superficies de no contacto directo con el producto como suelos y paredes.

- **Resultados de muestreo en área de impresión.** Esta área se divide en tres zonas.

(Ver Cuadro No. 16, página siguiente).

¹⁹ BEDOYA, Lurio G. Análisis del proceso de esterilización con calor húmedo para productos de la salud [CD ROM]. Trabajo de grado. Ingeniería Industrial. Cali: Universidad Autónoma de Occidente. Facultad Ingeniería Industrial. Departamento de Sistema de Producción, 2008. p. 50-51.

Cuadro 16. Resultados de muestreo en área de impresión 1

MICROORGANISMOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Klebsiella oxytoca</i>	13	26.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	24.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	10.2
<i>Enterobacter sakazakkii</i>	4	8.2
<i>Micrococcus sedantarius</i>	3	6.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	4.1
Otras con frecuencia 1	10	20.4
TOTAL	49	100.0

Fuente: BEDOYA, Lurio G. Análisis del proceso de esterilización con calor húmedo para productos de la salud [CD ROM]. Trabajo de grado. Ingeniería Industrial. Cali: Universidad Autónoma de Occidente. Facultad Ingeniería Industrial. Departamento de Sistema de Producción, 2008. p. 55. 1 CD ROM

El resultado es de 49 muestreos fuera de límites todos en manos del personal.

- **Resultados consolidados de muestreos.** Los resultados consolidados indican que los puntos de muestreo con mayor índice de fuera de límites son las manos del personal.

La siguiente tabla muestra que el consolidado total de muestreos fuera de límites es de 63 muestreos²⁰.

Cuadro 17. Consolidado total por punto de muestreo

MUESTRA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Manos Personal</i>	49	77.8
<i>Superficies de NO Contacto</i>	7	11.1
<i>Aguas NO destiladas</i>	7	11.1
TOTAL	63	100.0

El cuadro que se presenta a continuación muestra el consolidado total por especie de microorganismos para todas las áreas muestreadas.

²⁰ *Ibíd.*, p. 55.

Cuadro 18. Consolidado total por especie de microorganismo

MICROORGANISMO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	20.0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	13	21.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	8.33
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	3.33
<i>Enterobacter sakazakii</i>	4	6.66
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1.66
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	1	1.66
<i>Micrococcus sedantarius</i>	6	10.0
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	1.66
<i>Corynebacterium Aquaticum</i>	1	1.66
<i>Lactococcus lactis</i>	1	1.66
Otras bacterias	13	21.6
TOTAL	60	100.0

- Comentarios sobre la biocarga típica hallada.** Las características de los microorganismos hallados en la “Planta Farmacéutica Cali” indican que no hay presencia de organismos formadores de esporas, lo cual permite concluir que la resistencia de la biocarga típica para los productos de la “Planta Farmacéutica Cali” es muy baja. Si no se identifican esporas, se puede considerar un valor D_T del orden de 0.001 minutos a 121° C, entre Junio de 2007 a Junio de 2008 se realizaron aproximadamente 4000 muestreos, teniendo 63 fuera de límites, lo que significa un porcentaje de 6.67%. El límite de alerta para muestreos fue de 30 microorganismos por muestra, y el conteo máximo de microorganismos en una muestra en ensayos fuera de límites fue de 65, con un promedio de 49 microorganismos por muestra, lo que significa una biocarga inicial aproximada de 0.5×10^2 .

Teniendo en cuenta que las condiciones de operación de una planta certificada en Buenas Prácticas de Manufactura son lo suficientemente adecuadas para mantener conteos típicos de biocarga bajos, es muy difícil que una unidad de producto no estéril tenga conteo mayor a 100 organismos antes de ser sometida al ciclo de esterilización.

Es importante fortalecer las campañas para un lavado de manos adecuado y el control de la humedad en las áreas para mantener conteos de biocarga bajos y mejorar los indicadores de muestreo²¹.

²¹ *Ibíd.*, p. 62-63.

6.3.2 Bioindicadores. Para hablar acerca de un nivel de seguridad de esterilidad, es necesario el uso de Bioindicadores, para garantizar ese nivel de letalidad requerida de los microorganismos. Aquí se presentan los Indicadores Biológicos apropiados según el método de esterilización, y algunas recomendaciones para verificar la efectividad del método de esterilización empleado.

6.3.2.1 Niveles de Seguridad de Esterilidad (SAL). Una de las mayores preocupaciones en procesos de esterilización y calificación/validación es el aseguramiento que el producto o el artículo siendo esterilizado son estériles. Para apreciar totalmente el papel que juega la estadística en el aseguramiento de esterilidad, déjenos comenzar desde el principio y comenzar con la palabra, estéril.

Estéril es definido como la libertad completa de toda la vida u organismos de reproducción o entidades. El término implica una condición: todo "o nada". Todos los microorganismos son eliminados. Allí hay una tendencia de vez en cuando, equivocadamente a usar estéril en el contexto incorrecto. Por ejemplo, en la temprana práctica médica estéril queriendo decir para destruir sólo organismos de enfermedad. En la casa, los biberones que fueron hervidos fueron considerados estériles.

La esterilización debe ser diferenciada de no ser solo la gran importancia de los modos de destrucción o eliminar microbios. Los términos y técnicas como la desinfección, sanitización, pasteurización y limpio, no son los sinónimos de estéril y usarlos o aplicarlos como tal únicamente conduce al abuso y el malentendido de esterilización. Cuando la Casa de Representantes en EE.UU. fue esterilizada con el dióxido de cloro para eliminar el Bacilo del ántrax, no fue querido para significar o pensar que la esterilización o completa inactivación de microbios eliminaría todos los agentes terroristas biológicos.

Si fuera estéril, esto no comprometería la seguridad y la salud de los habitantes, usuarios, u otras personas pasando por esto sería libre no sólo del Bacilo del ántrax, sino liberado de todos los microorganismos.

Para determinar la esterilidad debe ser probado para saber que medios son estériles.

Estéril es definido como la libertad del 100 % de todo microorganismo viable durante una prueba.

Cuando probamos que para ser estéril no debe haber ninguna prueba de crecimiento microbiano: En general hay dos modos básicos de probar la esterilidad:

- (1) Muestreo de producto y esterilidad de producto o pruebas de sub-esterilidad
- (2) El uso y empleo de Indicadores Biológicos.

En breve, las pruebas de esterilidad de producto son realizadas colocando una muestra de un producto esterilizado en los medios de comunicación bacteriológicos de recuperación convenientes y supervisando el crecimiento de bacterias. O bien, el lumen de un dispositivo o las partes de un producto puede ser aclarado o enrojecido (limpiado con agua) con un fluido de recuperación de la membrana retentiva de una bacteria o una medicina (droga) por medio de un filtro. Estos filtros entonces son puestos en el medio de recuperación. Las pruebas de esterilidad de producto para productos de atención de salud son descritas en la ISO 11737-2 o un compendio oficial como la Farmacopea de los EU / el Formulario Nacional.

En la prueba de esterilidad de producto, hay una relación estadística entre el tamaño de la muestra y la probabilidad de pasar el producto in estéril en niveles de contaminación diferentes.

Cuadro 19. Probabilidad de pasar producto in estéril en niveles de contaminación diferentes

Tamaño De la muestra	Probabilidad de muestra no que contiene ningunas unidades no estériles		
	50%	5%	0.5%
Unidades totales probadas			
10	6.7*	25.9	41.1
20	3.4	13.9	23.3
30	2.3	9.5	16.2
40	1.7	7.2	12.4
60	1.1	4.9	8.5

*Tarifa de contaminación

Fuente: WAYNE, Roger. Sterilization of Polymer Healthcare Products. Esterilización de productos poliméricos para el cuidado de la salud. Reino Unido: Rapra Technology Limited Shawbury, Shrewsbury, Shropshire, SY4 4NR, Reino Unido, 2005. p. 70.

Si mucho contuvo el 3.4 % el producto contaminado, y sólo 20 unidades eran la esterilidad probada hay una posibilidad del 50 % que el crecimiento ocurra y el lote no pasará. Si hubiera contaminación del 13.9 %, hay sólo una posibilidad del 5 % que ningún crecimiento ocurra y la parte pasará.

Otro problema inherente en pruebas de esterilidad es la contaminación accidental. Cuando el tamaño de la muestra es aumentado para descubrir bajo la contaminación de nivel, la posibilidad de contaminación adventicia aumentará proporcionalmente, en particular cuando el producto es difícil de manejar, manipular o transferir asépticamente. Pruebas de esterilidad, según el tipo de producto a ser

esterilizado, típicamente requiere manipulación aséptica cuidadosa y la técnica de esterilidad rigurosa.

6.3.2.2 Indicadores biológicos. Es más fácil realizar las pruebas de esterilidad por Indicadores Biológicos. Los Indicadores Biológicos consisten típicamente en altas esporas resistentes en que se ponen antes del producto esterilizado. Estos indicadores tienen las poblaciones microbianas más altas que si ocurrieran naturalmente en el producto. La combinación de población microbiana alta y la resistencia alta hace una herramienta bastante fiable a estos indicadores para la determinación y desarrollo de esterilización y esterilidad.

El tipo de indicador biológico u organismo del desafío se empareja al método del esterilización específico usado.

Cuadro 20. Métodos de esterilización y algunos indicadores biológicos apropiados para el organismo del desafío

Métodos de esterilización y algunos indicadores biológicos apropiados para el organismo del desafío	
Vapor saturado	<i>Geobacillus stearothermophilus</i> ATCC 7953 ar ATCC 12980
	<i>Clostridium sporogenes</i> PA 3679 or ATCC 11437
	<i>Bacillus coagulans</i> FRR B666 or ATCC 51232
	<i>Bacillus subtilis</i> 5230 ar ATCC 35021
Calor seco	<i>Bacillus atrophaeus</i> ATCC 9372 or NCTC 10073
Oxido de Etileno	<i>Bacillus atrophaeus</i> ATCC 9372 al' NCTC 10073
Radiación (Cuando sea aplicado)	<i>Bacillus pumilus</i> E601 ATCC 27142 <i>Deinococcus radiodurans</i> ATCC 13939
Filtración	<i>Brevundimonas diminuta</i> ATCC 19146

Fuente: WAYNE, Roger. Sterilisation of Polymer Healthcare Products Rapra Technology Limited Shawbury, Shrewsbury, Shropshire, SY4 4NR, Reino Unido, 2005. p. 71.

Similar a la prueba de esterilización del producto, el Indicador Biológico para el desafío se pone en un medio de la recuperación bacteriológica conveniente y se observa el crecimiento. Probando con un Indicador Biológico es más fácil de realizar, y los resultados erróneos pueden recogerse determinando si el microorganismo superviviente es el organismo del indicador o algo más. Sin embargo, la gran confianza en el IB como la prueba de esterilidad a veces puede estar desencaminando. Por ejemplo, los micro-organismos del indígenous a veces

pueden emparejar o pueden exceder la resistencia del IB usado, bajo las condiciones de suciedad excesiva o debido a que atrapó u ocluyó las bacterias adelante o en el producto. Por ejemplo se ha observado que un producto de celulosa tenía varios microbios que sobreviven después de un proceso de Oxido Etileno donde el IB determinaba que había sido matado. Además este producto había sido preesterilizado por irradiación.

En la identificación, algunos de los microbios se identificaron como resistentes a los microbios de la radiación, el Oxido de Etileno ha estado llamado a proporcionar una in activación por radiación tipo veneno. Raramente, se ha encontrado que es el micro-organismo con la resistencia mayor a un proceso que el organismo del indicador, pero ha ocurrido.

Sin tener en cuenta que prueba de esterilidad se usa, es, necesario para saber lo que es el bioburden en el producto y para entender la cinética de in activación microbiana, para que puedan aplicarse las estadísticas en el plan y aprobación del producto y el proceso de esterilización para que elimine la preocupación de pasar una porción no-estéril erróneamente.

Si hay sobrevivientes fuera de los límites estadísticos puede ocurrir como perturbaciones paralelas o perturbaciones entre ciclos de proceso de rutina dentro del mismo periodo de tiempo y ambiente, entonces puede ser por casualidad los únicos y/o por la variación del IB que ellos ocurren. Si el plan de experimentos (la GAMA) no revela o demuestra cualquier dato para la causa directa del IB sobrevivir más allá del 1 a 10⁶ margen de seguridad, entonces puede ser debido a otras causas relacionadas, por ejemplo, el tipo de esterilización.

Nota: la variación puede ocurrir en la base que los esterilizan de OE no pueden ser controlables, reproducibles o predecibles como la esterilización por vapor y el calor seco, y algunas otras metodologías tradicionales. Hay algunos micro-organismos que tienen una extraordinaria resistencia a la radiación, y no puede encontrarse a modelos proporcionados sin el trabajo extenso.

Cualquier esfuerzo por entender que el *outliers* revela la inmensidad de incertidumbres que pueden existir potencialmente entre las esporas y el IB. Los esfuerzos se han hecho completamente a siegas limpie y lave la espora y las poblaciones a librar de esporas y el IB que se comportarán en un primer orden o el orden logarítmico, pero en la naturaleza, las bacterias enfrentan todos los tipos de barreras naturales (las oclusiones, la incrustación orgánica, etc.) limitando el agente de esterilización químico.

Si el uso de GAMA no revela que cualquier causativo directo o exterior razona para la esterilización ciclo paramétrica de inconsistencias o desviaciones, entonces que restos son macroscópicamente los desconocidos. Estos desconocidos existen como alguna otra condición de ambiente de macro, (por ejemplo, la humedad alta, los químicos entrelazados), o algo que las influencias del IB o el micromovimiento de microbios a las condiciones de esterilización) y/o otro universo intrínseco de diversidad de la espora desafiando el estado microbiano y población, por ejemplo,

el diploide contra el haploide ADN, las mutaciones microbianas como con el radiodurans de *Deinococcus*.

Descubrir un mundo de resistencia del bioburden muy intrínseca que podría superar la cinética del exceso, los resultados divergiendo los caminos, uno que el proceso de esterilización debe ser sensible y debe aumentar; y el otro que la resistencia intrínseca de la población del IB debe ser inmensa y debe remediarse aumentando el IB rutinariamente.

Este fallo técnico en el sistema de la esterilización detiene el uso incesante de un acercamiento de la esterilización interna, cuando el acercamiento está fallando y está comportándose comparado incoherentemente a parámetros del ciclo que han sido científicamente y metódicamente desarrollados y se validó. En los bioburden y dosimetría o acercamientos paramétricos, la pregunta de alto exceso de spora o la resistencia microbiana generalmente no se busca, a menos que los fracasos a la aprobación que se acercan ocurran. Si más esterilización o radiación se exige conseguir una spora o la inactivación microbiana, entonces pueden requerirse nuevos materiales para dispositivos o productos de la salud. La pregunta es: ¿cómo esterilizar las porciones que ocurren previamente en el fracaso, cuándo ningún exceso o la prueba de esterilidad se realizan rutinariamente?

Posiblemente existe un bajo-nivel de la población heterogénea resistente; eso normalmente no se observa estadísticamente. Quizás la spora se ocluye en la materia orgánica, cristales o grupos. El plan de experimentos no busca encontrar estas respuestas por el, sino uno que involucra un cambio en parámetros del ciclo o el cambio asociado en los ambientes del macro a investigar o evaluar.

Pero el uso de un plan de experimentos podría intentar hacer una determinación fuera de las estadísticas. Se ha sugerido previamente que el IB pueda tener un resultado fuera de las estadísticas en alguna parte en el rango de 1 a 10,000 o 1 a 100,000 de tiras de spora. Esto podría sugerir que una inactivación mínima acabe el punto en alguna parte fuera en el rango de 10^{10} a 10^{11} . Si la causa del IB, la spora, o el *outlier* microbiano es debido a las barreras, como la no-penetración de OE gas moléculas, o el vapor húmedo, o falta de difusión de temperatura, etc., entonces el uso de GAMA puede cambiar el enfoque en determinar cómo evaluar la variación. Si el IB *outlier* fenómeno es debido intrínsecamente a diferencias heterogéneas en la resistencia de las poblaciones de esporas en el IB, entonces la GAMA a través de la comprobación de la muestra puede determinar su existencia.

¿Se necesitarían cuántas tiras de esporas del IB y cuántas carreras debe evaluar la probabilidad y posibilidad de *outliers*? ¿Y si ellos ocurren, ellos ocurren al azar? ¿Cual es la oportunidad de que dos *outliers* no está ocurriendo en la misma carrera, pero estrechamente separado por sólo carreras paralelas idénticas?

¿Se ha dicho que todos nosotros tenemos un gemelo virtual en alguna parte en el universo, pero cual es la probabilidad de que dos esporas del *outlier* están teniendo tal expresión?

Para superar la ocurrencia de *outliers*, puede juzgarse necesario para desarrollar el IB con el exceso adicional factorizando, con resistencia el exceso que asegura un factor 10¹² de inactivación por lo menos. También, crear ambientes de esterilización o condiciones que minimizan la ocurrencia de *outliers* de la expresión durante la supervisión.

En Europa el Nivel de Seguridad de Esterilidad mínimo absoluto es 10⁻⁶, como esta declarado en EN 556. Hay un NSE dual esencialmente normal de 10⁻³ para los productos tópicos y 10⁻⁶ en EE.UU. para los productos del invasivo. El NSE alternativo es esencialmente una necesidad económica para la esterilización por radiación, porque permite muchos materiales a ser irradiados sin el efecto deletéreo. Cumplir los requisitos de esterilización mundiales es un problema importante. Esta armonización siempre va a ser difícil. Prueba la comunidad mundial, pero al final de la prueba, nosotros estaremos bien, cuando hay un sentido de certeza de que para anticiparse hay que esperar.

La calificación del material no puede pasarse por alto. Esto ha evolucionado de la inspección simple del producto acabado para diseñar la aprobación de los materiales a la aceptación por fabricar.

Una reciente norma para la calificación del material lejana es la Información Técnica de AAMI Informe (TIR) 15, ' Calificación del Material.

6.3.2.3 Consideraciones generales de productos. Los Polímeros, y Materiales para Esterilización. Los materiales que son sometidos a los diferentes métodos de esterilización, sufren ciertas modificaciones en sus características físicas debido a los cambios de temperatura, tiempos de exposición, contacto con ciertas sustancias, radiaciones etc. Aquí se detalla la razón por la cual dichos materiales, cambian sus características y de que modo lo hacen. Lo anterior se toma en cuenta para lograr ajustar el material apropiado al método de esterilización que se quiera implementar en un proceso.

Los procesos capaces de esterilizar productos, polímeros o material sin afectar sus atributos, calidad o compatibilidad adversamente varían y está limitado. No hay ninguna panacea para todos los polímeros y materiales. Algunos ejemplos son: Químicos (OE, plasma, peróxido de agentes-hidrógeno de oxidación, dióxido del cloro, ácido peracético, hipoclorito y soluciones de yodo), radiación (irradiación gamma y viga del electrón), y esterilización de calor (el calor de vapor seco). Los Fabricantes son muy selectivos en los materiales que ellos usan cuando los componentes arteros y dispositivos que se expondrán a la esterilización. Ellos deben ser conscientes de cómo los materiales actúan recíprocamente con los diferentes procesos de esterilización. La preocupación para la fisicoquímica, biocompatibilidad y la estabilidad es mantener los ciclos más largos de vida y bien el costo-efectividad para el usuario.

Una variedad de factores debe ser considerada cuidadosamente seleccionando un proceso de esterilización de plásticos. Por ejemplo, vapor o la esterilización por calor secos fundirán y degradarán algunos plásticos, pero para esterilizar jeringas de vidrio o polvos el calor seco puede ser óptimo. OE tiene los residuos tóxicos, y ha limitado la penetración, pero puede esterilizar casi cada plástico. La radiación puede destruir algunos plásticos, biomateriales, vidrio, y electrónica, pero tiene la penetración excelente, y ningún residuo.

- **Deformación y degradación.** Agentes Esterilizantes que predictivamente y repetitivamente matan todos los micro-organismos de los virus a las esporas, es el proceso asombroso las balas mágicas pero no sin las complicaciones y limitaciones. El calor puede deformar en serio y puede fundir; las radiaciones pueden deteriorar y pueden dañar, los químicos pueden dejar los residuos; y muchas alternativas no pueden penetrar ciertos plásticos y las superficies dadas, e incluso no demuestra buena cinética de la letalidad microbiana.

El vapor fundirá muchos plásticos; el calor seco, no sólo fundiría más el plástico si no que lo tuerce, decolora, deforma entre otros. La radiación degrada un plástico, en la sola exposición, al descolorarlo daña muchos de los plásticos esterilizado con la radiación.

La esterilización química como el formaldehído, el glutaraldehído, OE y dióxido del cloro son excelentes métodos de esterilización por el calor de los polímeros sensibles y materiales, pero ellos dejarán residuos o derivado, y no penetrará todas los diseños, configuraciones, plásticos, empaquetamiento, componentes, o productos de la salud.

Los electrones de la radiación de viga de electrón no pueden penetrar metales, mientras gamma o radiografías penetrarán muchos metales, pero puede tener los efectos más adversos en la electrónica, los polímeros, los biomateriales de la viga del electrón. El vapor puede corroer ciertos metales, puede dejar las marcas de agua en otros materiales, y puede ser incompatible con los polvos, pero es excelente para esterilizar gran cantidad de líquido, las drogas, etc.,

La distorsión y fundición de plásticos con el calor es una limitación común de vapor y el calor seco con plásticos que tienen transición de temperatura baja y ablandando los puntos. El calor húmedo puede fundir, mojar algunos materiales; el calor seco puede torcer, la radiación puede degradar, los químicos pueden dejar los residuos tóxicos y limitar la penetración.

La deformación y degradación de polímeros son características comunes de calor alto y la irradiación de ionización alta como gamma o vigas del electrón. Mientras ellos tienen penetración excelente en la mayoría de los polímeros, ellos o pueden atacar el espinazo del plástico por ionización o cambio del químico de polímeros que son sensible a su alta energía y fuerzas físicas, ej., calor y radiación.

Nuevos métodos de esterilización de nicho: hipoclorito, peróxido de hidrógeno, plasma de gas, ácido peracético y plasma tienen los efectos materiales específicos.

Entre el más popular y exitoso de ellos el Esterilizador de STERRAD esta, se desarrolló por los Productos de esterilización Avanzados (ASP), la compañía Johnson & Johnson. Este esterilizador aplica una combinación de vapor de peróxido de hidrógeno y plasma de gas de baja temperatura para esterilizar muchos instrumentos médicos y materiales rápidamente sin dejar cualquier residuo tóxico. Esta tecnología puede usarse para esterilizar una gama amplia de dispositivos médicos esterilizada en el vapor, OE, glutaraldehído, o el formaldehído de vapor bajo actualmente y puede satisfacerse particularmente la esterilización de calor - y los instrumentos sensibles a la humedad desde que las temperaturas de carga no exceden 50°C, y la esterilización ocurre en un ambiente de humedad bajo. El proceso puede tomar sólo 55 minutos.

- **Deterioración, descoloramiento y estética.** La deterioración, descoloramiento, causan daño visual y estos defectos visuales producen una calidad negativa de los materiales. Los productos del hospital podrían ser totalmente esterilizados con el fuego o un golpe de viento nuclear pero ellos no tendrían valor útil después. Los métodos de esterilización buenos no deterioran, decoloran o crean impacto negativo al usuario.

Los productos de hospital estériles por la mayor parte hoy se considera que están limpios, sanos, y como nuevos. Guantes de caucho que se irradian no son aceptables si ellos tienen el olor, y el plástico que se ponen amarillo después de que se considera que la irradiación es envejecida o vencida. El teflón y acetatos que se vuelven a empolvar después de la irradiación son de ningún valor porque la irradiación de ionización los ha deteriorado. Los productos de Celulosa: algodón, papel, toallas, preparaciones de muselina, materiales orgánicos, agua y guata no son compatibles con peróxido de hidrógeno o plasma. Estos materiales de la celulosa pueden absorber el esterilizante la cual lleva a una esterilización incompleta.

Los biomateriales son el resultado de adelantos tecnológicos de materiales, y reemplazará los polímeros, y refuerza el crecimiento y creatividad de nuevos y futuros métodos de esterilización.

- **Vida del estante.** La vida del estante es otro atributo que necesita ser considerado cuando se va a esterilizar un producto de hospital si es una droga o el material funcional de un dispositivo médico. En la industria farmacéutica es común realizar la aceleración de su vejez y vida del estante que prueba en las drogas para determinar su fecha de expiración. También se aplican las fechas de expiración a otros productos disponibles del hospital, para que ellos también deban evaluarse a través de la aceleración de su vejez y comprobación de vida del estante. La comprobación similar se aplica para empaquetar o para el mantenimiento de esterilidad e integridad, y materiales que se han irradiado. También se evalúan las muestras funcionales.

- **Residuos y extractos.** Los residuos y extractos son un problema con algunos métodos de esterilización. OE es un tóxico gas muy reactivo que pueden dejar los residuos en los dispositivos.

El calor e irradiación pueden crear tóxico o extractables desventajosos o lixiviados como el pH bajo, partículas, y las sustancias no-volátiles.

- **Biocompatibilidad.** Un dispositivo médico debe diseñarse para estar seguro para su uso del extremo intencional adecuadamente e intencional del paciente. Simplemente, la biocompatibilidad es la habilidad de un dispositivo de llevarse bien con el paciente. El dispositivo no debe infligir el daño en su organizador y ese organizador no debe afectar la función del dispositivo. El dispositivo no debe soltar ninguna sustancia dañosa al paciente que podría llevar a un efecto adverso. El rango de riesgos biológicos es ancho. Las fuentes de riesgos pueden ser de los nuevos materiales y cambios en la formulación, proceso, la fabricación, la esterilización, etc.,

Cuando se esta diseñando a un contorno de prueba de biocompatibilidad, un profesional consciente y conocedor o toxicólogo tendrá a menudo que ser consultados y repasados, otras publicaciones aplicables y disponibles, las fuentes de información investigaron (las normas y farmacopea internacionales, Medline, Toxline, MSDS, etc.). Donde se piensa que el material actúa recíprocamente con el tejido para que el dispositivo pueda realizar su función, la evaluación generalmente no asume dimensiones dirigidas en las normas y políticas para fechar.

La Biocompatibilidad es un requisito específico de productos de la salud, y variará o avisará al cuerpo, mientras este dependiendo en la entrada, duración, y tipo de esterilización.

ISO 10993-1 los residuos de EO pueden producir irritación, hemólisis, sensibilización, o carcinogenicidad potencial o genotoxicidad, si no se usan los niveles bajos específicos. La exposición puede causar Carcinogenicidad y/o genotoxicidad directamente a muchos esterilizadores al personal que los usa, así como materiales que se tratan, incluso la radiación, [por ejemplo, dietilhexilftalato del (DEHP) del irradiado plastificaron el cloruro del policloruro de vinilo (PVC), acetal formaldehído]. Otros ejemplos son: esterilización por vapor de ciertos poliuretanos pueden producir un derivado del hidrolítico tóxico llamado la anilina del dimetil. La irradiación de Teflón puede producir la generación de polvo virtual, materia particulada significativa que puede causar la embolia en el sistema circulatorio.

La irradiación de PVC suave puede llevar a la migración y descargo de plastificados tóxicos como DEHP.

La Biocompatibilidad todavía está evolucionando. Mientras hay los ASTM tradicionales, Farmacopea de biocompatibilidad de acercamientos Unido que todavía puede aplicar para narcotizar los recipientes, para la seguridad biológica y a los contratos de la defensa, así como los numerosos gobiernos internacionales, se han adoptado las más nuevas normas de ISOI, FDA para los dispositivos médicos.

Estas nuevas normas tendrán un impacto en los dispositivos médicos, en las sumisiones internacionales, y FDA las sumisiones domésticas, tipos, y cantidad de probar eso necesitan ser realizadas.

Desde 1987, los FDA americanos, y las Secciones de Salud en el Reino Unido, y Canadá han aplicado la Guía de Biocompatibilidad Tripartita para los Dispositivos Médicos con las normas de seguridad.

En 1992 ANSI/AAMI adoptó ISO 10993-1, una norma internacional que proporciona los principios que gobierna la evaluación biológica de dispositivos médicos (no los cosméticos) y materiales, la definición de categorías, y selección mayor de pruebas. La Guía de ISO en los requisitos normales es similar a aquellos del FDA la Guía Tripartita y memorando del cuaderno de exámenes #G95-1, pero la norma de ISO abarca partes más definidas que también incluirán una sección en la preparación, categoría de prueba específico, y materiales de la referencia.

En 1995, el Dr. Susan Alpert, Director de Oficina de Evaluación del Dispositivo del FDA anunció que el FDA había reemplazado la Guía de Biocompatibilidad Tripartita adoptando la Parte 1 de la norma ISO 10993-1 para que se modifiquen las consideraciones, bajo un nuevo memorando de libro azul #G95-1, la Evaluación Biológica de Dispositivos Médicos. La norma ISO 10993-1 tendrá un impacto en las sumisiones internacionales, y FDA domos sumisiones, los tipos, que las cantidades de probar requirieron para los dispositivos médicos.

La información de Toxicología sobre la toxicidad potencial de materiales es útil; sin embargo, la mayoría de las pruebas de toxicología clásica se desarrollan para un agente puro químico y no aplica a la biocompatibilidad que prueba para los dispositivos médicos.

Los dispositivos médicos son un asunto de la prueba de la comprobación de toxicidad. A menudo un biomaterial es una entidad compleja (la formulación), y la toxicidad de los materiales es medida por las propiedades físicas y " químicas. La información de Toxicología sobre el material y su composición química raramente está disponible y las posibles interacciones entre los componentes en cualquiera dado el sistema de la prueba biológica raramente son conocidas.

✓ **Evaluando Riesgos.** El riesgo presentado por una sustancia con su potencial tóxico inherente sólo puede manifestarse cuando es totalmente expuesto en un paciente. Por consiguiente arriesgarse es el daño real o potencial una función de riesgo tóxico y exposición. Las seguridades de cualquier acercamiento que tuvieron con en el dispositivo o en la superficie puede evaluarse determinando la cantidad total de sustancia dañosa potencial, mientras estimando la cantidad alcanzando los tejidos del paciente, evaluando el riesgo de exposición, y realizando el riesgo contra el análisis de beneficio. Cuando se identifica el daño potencial del uso de biomateriales de las pruebas del biocompatibilidad que este potencial puede

compararse contra la disponibilidad de un material alternado y/o test para la valoración de su seguridad y efectividad²².

6.4 DISEÑO DEL PROCESO CON VAPOR HÚMEDO PARA UNOS PARÁMETROS MAS ELEVADOS Y CON UN MATERIAL QUE RESISTE MEJOR A ALTAS TEMPERATURAS

6.4.1 Estandarización del proceso. La estandarización del proceso que a continuación se diseña, se hace mediante la narración detallada de sus fases con una carta de proceso. Luego se procede a realizar un cursograma analítico o diagrama de flujo del proceso, el cual se usa para analizar las actividades implícitas en un proceso. Finalmente se elabora el diagrama de recorrido que muestra la secuencia o recorrido de los materiales, personas y maquinas en la planta.

6.4.1.1 Carta del proceso de esterilización de envases. El proceso de esterilización inicia, cuando ingresan los envases por referencia en un número y disposición definido a la bodega de materia prima de la planta. Posteriormente son llevados a la zona de esterilización. Allí los envases se disponen organizadamente en unos estantes rodantes de tal manera que el vapor rodee a todos y cada uno de ellos. Se carga la autoclave con el material y una termocupla puesta en el centro y en los extremos de cada panel del estante*. Estas termocuplas se encargan de testear la temperatura dentro del esterilizador, para asegurar que esta sea uniforme dentro de la autoclave.

A continuación se pone el Bioindicador (*Geobácellus stearothermophilus* para vapor saturado) en los estantes para probar y verificar el nivel de esterilidad del material de acuerdo a las orientaciones establecidas, siendo este el primer control de calidad que se le hace al material esterilizado. Luego se procede a programar la maquina con los parámetros establecidos para el proceso de acuerdo al material (el tiempo determinado teóricamente mas adelante, a una temperatura de 142 °C, y con una presión de vapor entre 15-18 psi).

Cuando se cumple el ciclo de esterilización, se saca el material de la autoclave y se verifica la temperatura dentro del esterilizador con la termocupla que se introdujo al inicio del proceso. Después se toma el Bioindicador y se pone en un medio de cultivo que general y preferiblemente debe ser un agar sangre, ya que

²² WAYNE, Roger. Op cit. p. 69-78.

* Método para el control del proceso observado a las instalaciones de la empresa BAXTER en junio 25 de 2008.

este es un medio rico en nutrientes para los microorganismos. Aquí se observa si estos forman colonias, lo cual quiere decir que el proceso de esterilización no ha sido efectivo. En este caso el material debe someterse de nuevo a ser esterilizado y se repite el proceso con las termocuplas y los Bioindicadores. De esta manera se garantiza que se haya eliminado todo tipo de vida en los envases.

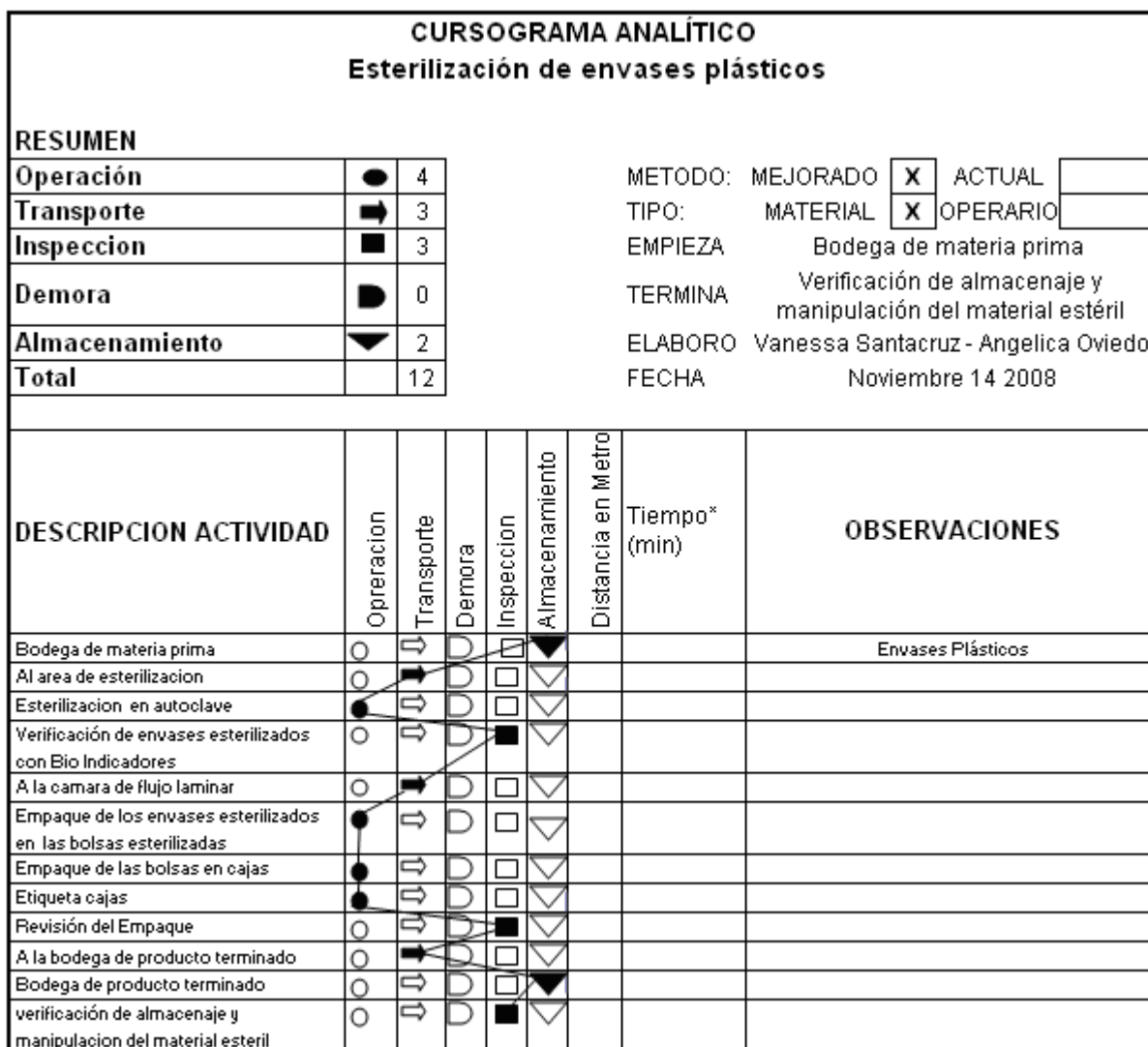
Una vez revisado el nivel de esterilidad, se llevan los envases a la cámara de flujo laminar para ser empacados en bolsas plásticas (estas bolsas ingresan al proceso previamente esterilizadas). Este empacado del material se hace en doble bolsa. A continuación se introducen las bolsas con los envases en cajas de cartón; estas son etiquetadas, como paso final del empaque del material. Después de etiquetar las cajas, se hace una revisión del empaque, para evitar que pase un producto defectuoso (mal empacado) a causa de cualquier avería o daño del embalaje durante el proceso de empacado.

Finalmente el producto es trasladado a la bodega de producto terminado situada dentro del área limpia, para evitar su contaminación (post esterilización). Dentro de la bodega de producto terminado, se mantiene el material estéril almacenado dentro de las normas establecidas para su almacenamiento y manipulación. Cumpliendo con las normas de área restringida, cumplimiento de los requisitos de almacenaje y verificación de normas de manipulación del material estéril. En este momento el material queda listo para ser distribuido y utilizado.

6.4.1.2 Cursograma Analítico del proceso de esterilización de envases plásticos.

(Ver Figura No.4 página siguiente)

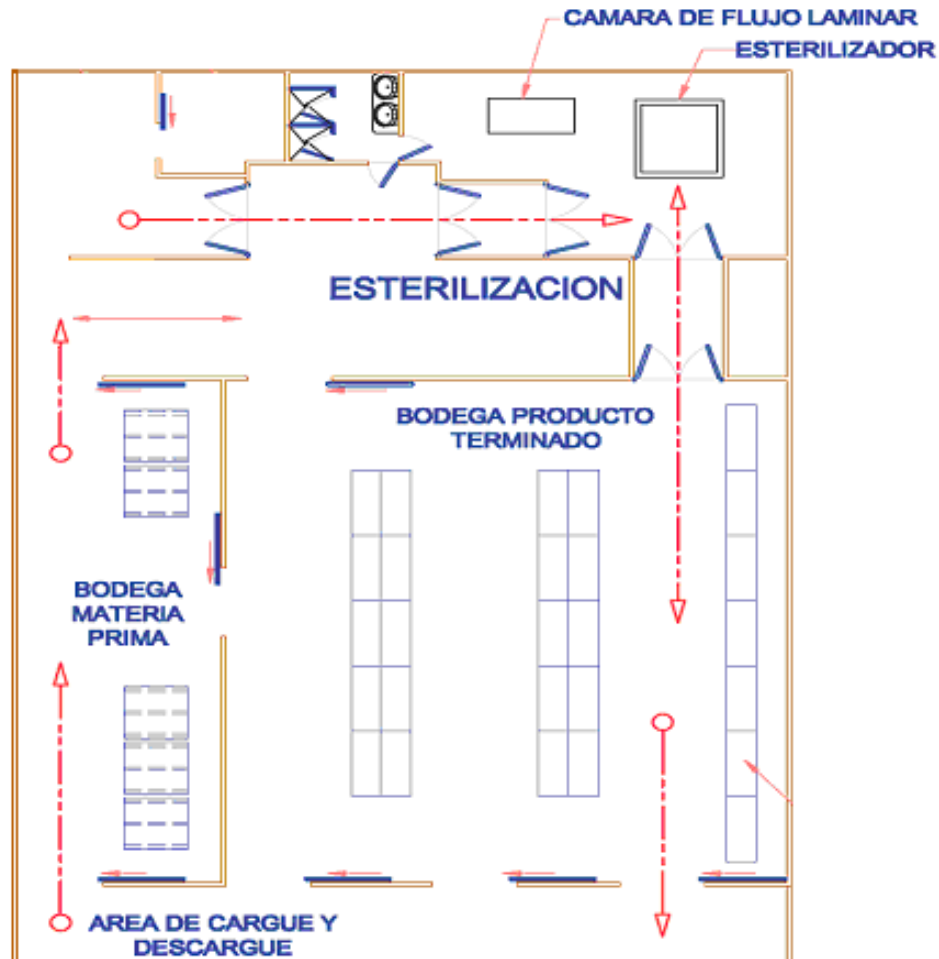
Figura 4. Cursograma Analítico. Esterilización de envases plásticos



*El tiempo de duración de cada actividad se determina tomando tiempos reales durante el proceso. Teniendo en cuenta que este es un proyecto piloto, no se tienen dichos tiempos determinados, ya que se necesitaría poner en marcha el proyecto para conocer cual es el tiempo que lleva realizar cada actividad.

6.4.1.3 Diagrama de Recorrido del proceso de esterilización de envases plásticos

Figura 5. Diagrama de recorrido del proceso de esterilización de envases plásticos



Fuente: MOLINA GONZÁLEZ, Yohana y PÉREZ ARONNA, Maira Alejandra. Estudio de factibilidad del montaje de una planta piloto de esterilización de envases de base polimérica para la industria farmacéutica tomando como base la empresa Prom. Ltda. Trabajo de grado. Ingeniería Industrial. Cali: Universidad Autónoma de Occidente. Facultad de Ingeniería. Departamento de Sistemas de Producción, 2009. p. 215.

6.4.2 Material. El envase que será utilizado en la implementación del proceso en mención, está hecho en un material especialmente mejorado, para resistir mayores temperaturas en comparación con el material que se utiliza convencionalmente para tal fin. Dicho material fue mezclado en una proporción de 50/50 PP/PA 6.6 (polipropileno/poliamida 6.6), compatibilizado con PP *g* MA (polipropileno injerto con anhídrido maléico).

Fundamentalmente lo que hace el PP en el material es lograr una buena procesabilidad, alta resistencia al impacto y una buena tensión del fundido. Por otra parte, la PA 6.6 logra una mejor resistencia mecánica y térmica del material. Las principales características del PP son las siguientes:

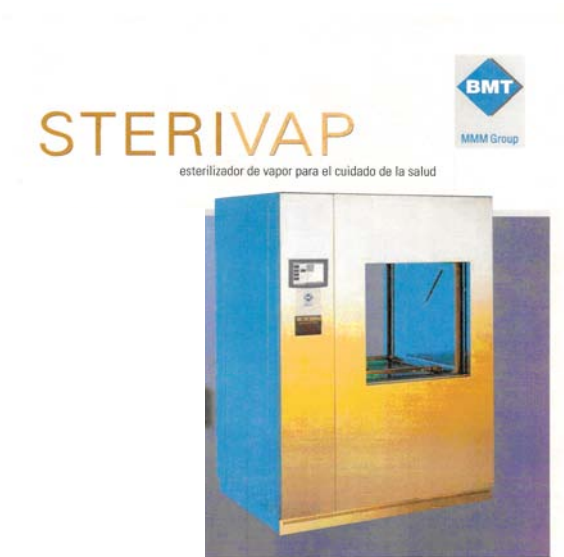
- Rígido, sólido y duradero como envase o tapón.
- Opaco, de color natural amarillo grisáceo.
- Excelente resistencia a impactos o "stress cracking".
- Baja densidad = 0,9. gr/cm³
- Excelente barrera a la humedad, buena barrera frente al aceite o alcohol y pobre frente a los gases. Buena resistencia química a la temperatura, lo que le hace ser especialmente indicado para usos farmacológicos y médicos.
- Apto para esterilización por vapor, con óxido de etileno o autoclave
- Código de reciclado número 5.

6.4.3 Máquinas y equipos. Las máquinas y los equipos utilizados en el proceso en mención, fueron cuidadosamente seleccionados, de tal forma que cumplan con la normatividad establecida para su uso, instalación y operación de los mismos. Para el caso del esterilizador y la cámara de flujo laminar, se escogieron de tal forma que logren satisfacer la demanda que se tiene de producción de los envases. En el caso del sistema de filtración de aire, se tomó en cuenta que éste cumpla con los requerimientos actuales para áreas limpias y así garantizar y asegurar la calidad dentro del proceso de esterilización de los envases.

6.4.3.1 Esterilizador. Para el proceso de esterilización de los envases plásticos se seleccionó el esterilizador de vapor *STERIVAP 9618-2 ED PARA 18 STE*, que cumple con todos los requerimientos necesarios respecto al método de calor húmedo, y de acuerdo a la demanda actual que se tiene de los envases.

(Ver Figura No 6. página siguiente).

Figura 6. Esterilizador de vapor STERIVAP 9618-2 ED PARA 18 STE



Fuente: Esterilizador de vapor Sterivap 9618-2 Ed Para 18 Ste. C4 Contaminación, Departamento de Ventas. Cali, 2008. p. 1.

- **Descripción general del esterilizador.** Este equipo es de acero inoxidable y tiene dos microprocesadores el cual está dividido en: un microprocesador maestro que tiene la información y uno esclavo que supervisa el desempeño del maestro. Cuando estos microprocesadores presentan alguna falla de inmediato se activa una señal de alarma para indicar que algo no está funcionando correctamente, pero esto no significa que el autoclave deje de funcionar.

Además tiene un calderín interno que se encarga del sistema de vapor del autoclave, una puerta vertical y una pantalla táctil que muestra las condiciones del equipo y arroja la impresión del reporte del ciclo en el que se ha trabajado, del mismo modo se cuenta con unos sensores los cuales nos muestran la presión y la temperatura.

Dentro del control que se le realiza al autoclave diariamente, antes de comenzar el primer ciclo de la máquina, se deben revisar por medio de unos Bioindicadores las condiciones iniciales de temperatura, para garantizar que sean las requeridas dentro de cada ciclo de trabajo. Anualmente el equipo requiere ser validado y se debe realizar un mantenimiento preventivo con el fin de detectar posibles fallas operativas y técnicas, garantizando el ciclo de vida de la máquina.

Cuadro 21. Dimensiones del autoclave

	Exterior	Internas
Alto	1918 mm	1000 mm
Ancho	2050 mm	650 mm
Fondo	2240 mm.	1940 mm

Fuente: Esterilizador de vapor Sterivap 9618-2 Ed Para 18 Ste. C4 Contaminación, Departamento de Ventas. Cali, 2008. p. 1.

- **Descripción de las partes del esterilizador**

- **Puertas de la cámara de esterilización:** Las puertas de la cámara de esterilización tienen un deslizamiento horizontal y muy suave por el mecanismo de contrapesos, cuenta con seguros de protección contra apertura simultánea de los dos lados. Según el autor

Las puertas están construidas en solidó acero de nicromolibdeno No. 1.4404 (AISI 316L), con espesor de 6 mm, reforzado. El exterior de las puertas con aislamiento térmico y cubierta de acero inoxidable de nicromolibdeno.

La operación de las puertas es automática actuada por un motor trifásico, está acondicionada con una barra de seguridad y un clutch de seguridad para prevenir accidentes y daños al usuario en caso de presencia de obstáculos en el carril de las puertas.

- **Sistema de control automatizado y seguro:** El esterilizador cuenta con un control automatizado y seguro, para lo cual tiene sensores de presión absoluta para un preciso registro y control de la presión y vació de la cámara y de la chaqueta de vapor. Los sensores de temperatura de tipo PT 100 de alta precisión y larga duración de su calibración, son usados para el control, registro y evaluación de los ciclos térmicos. Posee sensores independientes adicionales para el registro del proceso.

La operación es completamente automática con doble procesador con programas almacenados. Control de los valores preseleccionados y regulación del vacío, temperatura y presión. Existe una indicación digital de temperatura y presión de la cámara de esterilización y de la chaqueta, así como del generador de vapor en pantalla TOUCH SCREEN DE 8,2", al igual que una indicación gráfica de las curvas de esterilización en temperatura y presión para validación rápida del proceso y máxima garantía de calidad.

La revisión y validación de todos los parámetros de proceso se realiza por dos microprocesadores independientes de última generación operados desde un tablero de tipo *Touch Screen* (pantalla táctil) que indica el programa seleccionado, las etapas del programa, e información adicional en texto, toda la información permanece hasta el final del proceso. El software posee sistema de auto diagnóstico.

Posee un sistema de control de seguridad para verificación de todos los parámetros de esterilización, menú de servicio para mantenimiento con gráfica de indicación de componentes de la autoclave en un sencillo menú, diagramas esquemáticos del sistema interactivo con sistema de auto calibración. También incluye un sistema de claves de acceso para evitar cambios por personal no autorizado, con diferentes niveles de acceso. La potencia requerida es de 3NPE, 50/60 Hz \pm 5%, 400 V \pm 10%

- **Características de seguridad:** Como una de sus principales características, esta el uso de dos diferentes microprocesadores para verificación independiente del sistema de control y datos de proceso. Incluye unas válvulas de seguridad de alta calidad marca HEROSE Alemanas calibradas y con certificación TOV tanto para la cámara como para el generador de vapor. Sus switches de presión impiden la apertura de puertas en caso de presión o vacío dentro de la cámara. De igual forma tiene microswitches con barra de seguridad que protegen la mano del operario al accionar la puerta.

Su sistema de clutch de puerta protege en segunda instancia la mano del operario al accionar la puerta. Del mismo modo cuenta con protección mecánica contra agua, vapor y calor al operario.

- **Programas de esterilización básicos:** Entre los programas de esterilización básicos con los cuales cuenta el esterilizador están el programa de precalentamiento de la cámara antes de la primera esterilización del día; el programa P2 134⁰ C de 7 a 10 minutos de secado para textiles, instrumentos etc., empacados, pulsos de prevacío con fase de secado; el programa P3 134⁰ C de 7 a 20 minutos de secado para instrumentos pesados, empacados, pulsos de prevacío con programa de "extra-secado"; el programa P4 121⁰ C de 20 minutos de secado para vidriería, elementos plásticos o sintéticos resistentes al calor o caucho, con pulsos de prevacío y fase de secado y el programa P7 134⁰ C de 4 minutos de secado corto para instrumentos con empaque sencillo o sin empaque (proceso rápido en cirugía) con prevacío y secado corto.

- **Programas de prueba:** Los programas de prueba que tiene el esterilizador son básicamente dos: uno es el Programa VT, que es una prueba de vacío para verificar la hermeticidad del esterilizador. El otro es el Programa BD: Especial para la prueba de Bowie-Dick (penetración del vapor). A este se le pueden incluir hasta 14 programas adicionales.

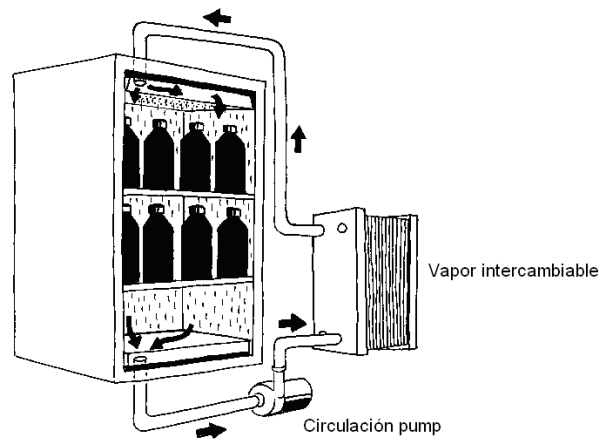
- **Impresora térmica integrada:** Para la impresión de las curvas de temperatura

y presión y de los protocolos del proceso de esterilización en todas sus fases (tiempo, temperatura y presión) con mecanismo de Spool para evitar confusión. La medición se hace mediante termo resistencia de alta precisión tipo PT 100.

- **Descripción de los componentes incluidos.**

- **Generador de vapor:** El esterilizador incluye un generador de vapor propio para garantizar alta calidad de vapor durante todo el proceso. Completamente automático de 36, 63 kW - fabricado totalmente de acero inoxidable. DIN 1.4571 (AISI316Ti)

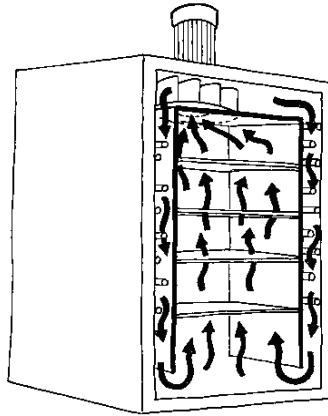
Figura 7. Circulación de agua en la autoclave



Fuente: RANSTORP, Matts. Contamination Control in practice. Filtration and sterilization. Prácticas de control de contaminación. Filtración y esterilización. Estados Unidos: Wiley – VCH GmbH & Co. KGaA, 2006. p. 148.

(Ver Figura No. 8 página siguiente)

Figura 8. Ventilación en la autoclave



Fuente: RANSTORP, Matts. Contamination Control in practice. Filtration and sterilization. Prácticas de control de contaminación. Filtración y esterilización. Estados Unidos: Wiley – VCH Gmbtl & Co. KGaA, 2006. p. 149.

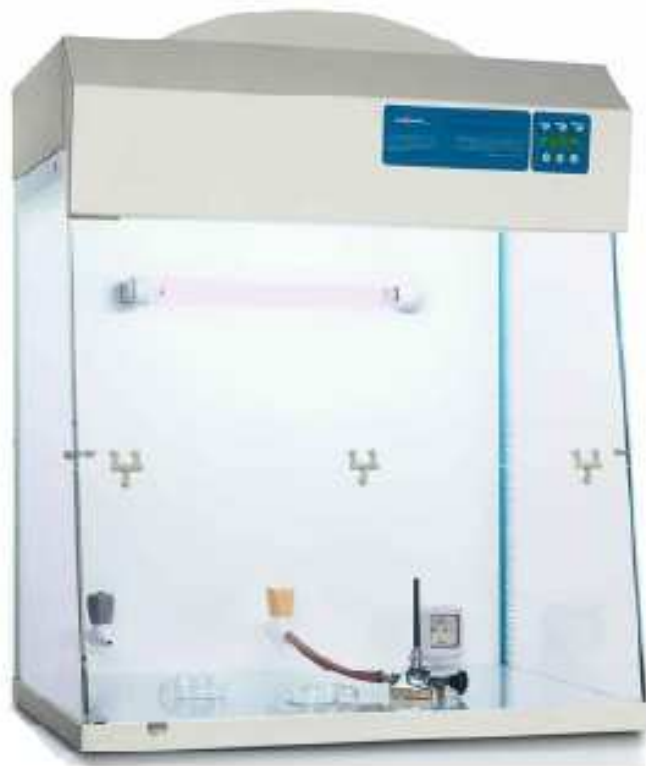
- **Marco para carros de carga:** El esterilizador posee rieles en la cámara para fácil ubicación de carros de carga y sus estantes. Los rieles son fabricados de perfiles tubulares sólidos de alta resistencia mecánica y alta capacidad de carga. Los rieles están equipados con un mecanismo fijo de acero inoxidable para recibir el carro de carga. Producido en acero inoxidable DIN 1.4404 (1\181 316L)

Tiene dos tipos de carros de carga uno es el carro de transporte TW 9618 -2, para carga rápida del autoclave. El otro es el carro de carga BW 9618-2, (estantes del autoclave) para el transporte de los elementos a ser esterilizados y para dejarlos al interior del autoclave con un simple movimiento, haciendo más rápida la operación de cargue y así tener más ciclos por día²³.

6.4.3.2 Cabina de flujo laminar. Para el proceso de esterilización de los envases plásticos se seleccionó **la Cabina de Flujo Laminar vertical 870 FL con filtro absoluto HEPA H-14 con una eficacia mínima del 99.995% para partículas de 0.3 µm**, que cumple con todos los requerimientos necesarios respecto al sistema de filtración de aire del proceso de esterilización. (Ver Anexo C)

²³. Esterilizador de vapor Sterivap 9618-2 Ed Para 18 Ste. C4 Contaminación, Departamento de Ventas. Cali, 2008. p. 1.

Figura 9. Cabina de flujo laminar vertical 870 FL con filtro absoluto HEPA H-14



Fuente: Cabina de flujo laminar 870 FL [en línea]. España: Cruma, 2007. [Consultado 6 enero de 2009]. Disponible en Internet: <http://www.cruma.es/cruma/camara-cabina-flujo-laminar-870FL>

De acuerdo con la ficha técnica del Anexo C, se describe la información correspondiente a la cabina de flujo laminar.

- **Revisiones y validaciones.** Las normas internacionales que tratan del diseño y operación de vitrinas de gases con filtros y cabinas de flujo laminar como la BS 7989:2001, la EN-12469 y la EN-ISO-14644 entre otras, recomiendan que las vitrinas y cabinas sean revisadas una vez al año como mínimo. Estas revisiones deben ser en realidad validaciones o cualificaciones, es decir, deben realizarse con arreglo a un protocolo elaborado por la empresa (Protocolo de Cualificación Operacional PCO 001/03 y PCO 002/03) a partir de lo establecido por las normas anteriormente citadas.

- **Filtración del aire. Flujo laminar**

- ◆ **Zona de trabajo estéril**

- **Contaminación presente en el aire:** Nuestro medioambiente contiene grandes cantidades de agentes contaminantes tanto gaseosos como sólidos (partículas). La aplicación de sistemas de “aire limpio”, basados en el flujo de aire en régimen laminar, y las tecnologías de contención de contaminantes son esenciales para abordar la problemática de la contaminación por partículas. Los contaminantes gaseosos pueden ser controlados mediante el uso de vitrinas de aspiración con sistemas de filtración por carbón activo.

Muchas aplicaciones críticas en el campo de la ciencia, industria o sanidad requieren entornos tales como salas limpias que se encuentren libres de partículas y/o bacterias. Un adulto ataviado con ropa normal emite alrededor de 9 millones de partículas por minuto en un rango de tamaño comprendido entre las 0,5 y las 100 mm. Las personas son, por tanto, la mayor fuente de contaminación en salas limpias, siendo responsables de aproximadamente el 80% del total de partículas suspendidas.

- **Filtración HEPA:** Los filtros HEPA son el componente más importante de las cabinas de flujo laminar, con un amplio abanico de aplicaciones en campos como la microelectrónica, investigación científica y sanidad. También conocidos como filtros “absolutos”, fueron desarrollados durante la II Guerra Mundial para la eliminación de partículas radiactivas en la industria nuclear. Desde entonces, se han producido continuos avances con el fin de satisfacer la demanda de mayores eficacias contra partículas más pequeñas.

Un filtro HEPA convencional consiste en una lámina continua de una fibra de vidrio especial plegada en forma de “V” con separadores de aluminio corrugado entre los pliegues. La técnica con la que se disponen estos pliegues es la que confiere la eficacia de separación de estos filtros. Los filtros HEPA empleados son de clase H-14 según norma EN-1822, presentando una eficacia mínima, para partículas de 0,3 mm del 99,995% según test DOP. La categoría H-14 es la de mayor parte constituye el elemento filtrante que se encastra en un marco rígido utilizando un compuesto especial de poliuretano.

Los filtros de alta calidad como los incluidos en la 870-FL son testados para determinar su eficiencia contra partículas submicrónicas así como para determinar la pérdida de carga (resistencia al flujo) que provocan. El método más común para la determinación de la eficiencia es el test DOP (tal como se establece en la norma EN-1822, cumplida por los filtros de la 870-FL).

- **Clases de pureza de aire:** Las clases de pureza de aire que definen la limpieza del aire, en términos del número de partículas de un tamaño dado por unidad de volumen que se encuentran en él, se han desarrollado y recogido en varias normas internacionales. La US Federal Standard 209 (ya en desuso y obsoleta) fue la primera y después se editaron otras como la Australian Standard AS1386 y la British Standard BS5295, hasta la aparición en 1999 de la más reciente, la EN-ISO-14644-1 que establece las siguientes categorías²⁴.

Cuadro 22. Clasificación ISO pureza del aire

Clasificación ISO	0.1µm	0.2µm	0.3µm	0.5µm	1µm	1µm
Clase ISO 1	10	2	0	0	0	0
Clase ISO 2	100	24	10	4	0	0
Clase ISO 3	1.000	237	102	35	8	0
Clase ISO 4	10.000	2.370	1.020	352	83	0
Clase ISO 5	100.000	23.700	10.200	3.520	832	29
Clase ISO 6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8.320	293
Clase ISO 7	10.000.000	2.370.000	1.020.000	352.000	83.200	2.930
Clase ISO 8	100.000.000	23.700.000	10.200.000	3.520.000	832.000	29.300
Clase ISO 9	1.000.000.000	237.000.000	102.000.000	35.200.000	8.320.000	293.000

Fuente: Filtración del aire. Flujo laminar [en línea]. España: Cruma, 2007. [Consultado 6 enero de 2009]. Disponible en Internet: <http://www.cruma.es/filtracion/filtracion+aire>

Esta tabla representa los valores máximos de concentración de partículas por m³ de igual o mayor tamaño al expresado en el encabezamiento de cada columna.

La clase ISO 5 es exactamente la pureza de aire que proporciona el filtro HEPA de clase H-14 (EN -1822) que equipan la cabina de flujo laminar CRUMA modelo 870-FL.

6.4.4 Equipos. El equipo que se necesita para un área limpia, es el sistema de filtración. A continuación se detallará como funciona dicho sistema, para comprender que hace un filtro en un área limpia y que calidad de aire se debe manejar al interior del área, según la normatividad establecida para este tema.

²⁴ Filtración del aire. Flujo laminar [en línea]. España: Cruma, 2007. [Consultado 6 enero de 2009]. Disponible en Internet: <http://www.cruma.es/filtracion/filtracion+aire>

Existen distintos tipos de procesos en la industria farmacéutica que tienen distintas exigencias y preocupaciones con respecto a los sistemas de filtración. Si comparamos, la industria microelectrónica tiene un modo de fabricación estándar, mientras que en la industria farmacéutica las salas limpias son únicas la mayoría de las veces, salvo que se trate del mismo propietario o del mismo proceso.

En la industria farmacéutica, existen numerosos problemas en materia de filtración:

- Normas internacionales y locales.
- Ahorros producidos por los filtros.
- Eficacia de los filtros.
- Colocación de los filtros.
- Efectos de los filtros usados en el medio ambiente.
- Clasificación de salas limpias.
- Pruebas de filtros.

In situ, son muchos los motivos de la ineficacia de los filtros. Mal embalaje, daños debidos al transporte, personal sin experiencia y, probablemente, el motivo más común sea la elección errónea del tipo o de las especificaciones del filtro. Esto se explica por las distintas normas y exigencias vigentes.

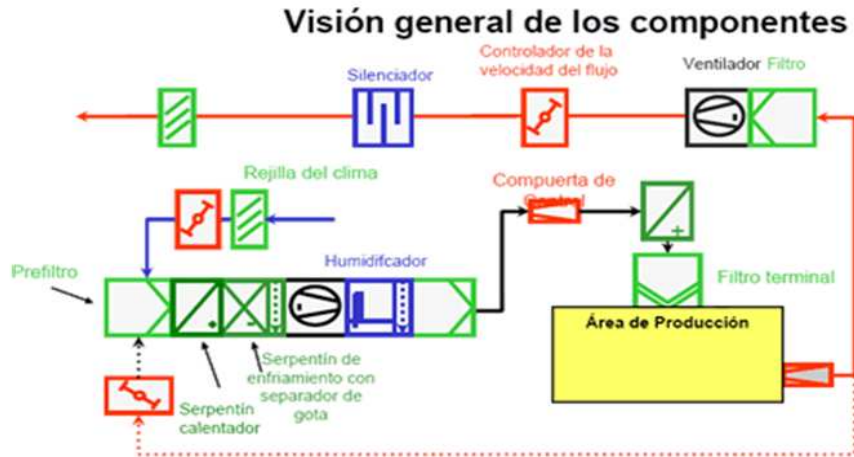
6.4.4.1 Sistema de Filtración de Aire

▪ **Funcionamiento del sistema de aire dentro en un área limpia.** El aire que ingresa a la planta de esterilización debe cumplir los requisitos de la norma EN-ISO-14644-1; ISO Clase 6-1000 y utilizando cabinas de flujo laminar, se deben empacar los envases bajo la norma EN-ISO-14644-1; ISO Clase 5-100.

El aire que ingresa del exterior a través de una rejilla de control y válvulas *dampers*, tal como se observa en la figura xxxx, es atemperado por medio de un serpentín calentador o enfriamiento con gota de agua y humidificado o deshumificado de acuerdo a las condiciones del clima exterior y a las condiciones de temperatura y humedad que deben existir en la planta 23°C y HR (humedad relativa) 60 %, para ser regulado al interior del filtro purificador por una compuerta de control. El aire debe ingresar a la planta con presión positiva de aire²⁵.

²⁵ Microorganismo en el área de producción [en línea]. Colombia: Quiminet, 2008. [Consultada el 3 de septiembre de 2008] Disponible en internet: http://www.quiminet.com/ar3/ar_B%258Cp%25E3%25FC%25BC%25D8V.htm

Figura 10. Visión general de los componentes de un sistema de filtración de aire



Fuente: Microorganismo en el área de producción [en línea]. Colombia: Quiminet, 2008. [Consultada el 3 de septiembre de 2008] Disponible en internet: http://www.quiminet.com/ar3/ar_B%258Cp%25E3%25FC%25BC%25D8V.htm

6.4.4.2 Filtro para áreas limpias. Conociendo perfectamente las exigencias técnicas de la industria farmacéutica sobre recintos de bioseguridad y de flujo laminar, se ha elegido el filtro HEPA MEGALAM. El filtro MEGALAM permite maximizar el flujo de aire, reducir la pérdida de carga y así reducir los costes de energía importantes según la altura de plegado de los filtros seleccionados.

Cuando el flujo de aire unidireccional es obligatorio, los recintos de seguridad son conocidos por su elevado nivel de exigencias en términos de laminaridad. Algunos de esos recintos de seguridad requieren un caudal de sólo $0,45 \text{ m/s} \pm 10\%$. El uso de la tecnología de plegado CMS (Controlled Media Spacing) y opcionalmente del 'laminador' durante la producción permite responder fácilmente a las exigencias más estrictas.

Los filtros de panel MEGALAM permiten controlar la contaminación por partículas finas transportadas por el aire. Pretende responder a las exigencias actuales de las salas limpias, zonas de trabajo estériles y aparatos de filtración de aire de alta tecnología. El panel MEGALAM, que ofrece una gran flexibilidad de prestaciones y configuraciones, garantiza el más alto nivel de protección de las personas y de los procedimientos de producción.

Los filtros de panel MEGALAM ofrecen:

- Microfibras de vidrio para una eficacia que va del 95% en 0,3 micras al 99,99995% en el tamaño de partícula de mayor penetración (MPPS). El material se

ha plegado gracias a la tecnología Controlled Media Spacing™ (CMS). La tecnología CMS™ garantiza una optimización de la profundidad del elemento filtrante y del espaciamiento de los pliegues para reducir las pérdidas de configuración al mínimo y obtener una baja resistencia al flujo de aire. Los separadores continuos de filamento de vidrio garantizan un espaciamiento uniforme de los pliegues y forman un bloque rígido autoportante. Se ha eliminado el contacto entre medias y la ruptura de fibras asociadas.

- Marco de aluminio anodizado, ligero y robusto para una resistencia y una facilidad de instalación mejoradas. Las esquinas del marco están fijadas mediante el mecanismo Klip-Lok™ con el fin de optimizar la duración del módulo y su integridad a largo plazo.
- El bloque filtrante está sellado por los cuatro costados gracias a un revestimiento de poliuretano CamPure™. CamPure es un revestimiento elastomérico de poliuretano ignífugo, térmica y químicamente estable, que absorbe los golpes y garantiza la integridad del producto, la ausencia de fugas y una baja emanación gaseosa.
- Fabricación en una sala limpia ISO Clase 7 (M 5.5, Clase 10.000) y probada en una zona estéril ISO Clase 5 (M 3.5, Clase 100). Prueba mediante un sistema automatizado de detección de fugas AUTO-SCAN™. Los filtros llevan un número de serie y un código de barras y todos los datos aparecen en una etiqueta pegada al filtro.
El bloque está disponible en un espesor de 53 mm, 70 mm ó 100 mm. MPPS, tamaño de partícula de mayor penetración²⁶.

6.4.4.3 Normas relativas a los laboratorios para filtración de aire. Los filtros MEGALAM se fabrican con tres profundidades estándar: 45, 68 y 90 mm. Todos los filtros cumplen la normativa EN 1822, han sido comprobados individualmente y son objeto de una trazabilidad completa con el fin de liberar permanentemente el aire más limpio posible con la mejor rentabilidad en los entornos más exigentes.

Norma relativa a los recintos de seguridad EN 12469

Las tres clases de recintos de seguridad son las siguientes:

- Clase I: recinto de seguridad parcialmente abierto por delante para que el operador pueda manipular el recinto, construido para proteger al operador. La fuga de partículas contaminadas en suspensión en el aire generadas en el recinto se

²⁶ Filtros de paneles Megalam para salas limpias [en línea]. España: Camfil Farr, 2009. [Consultada 6 enero de 2009 a las 19:38] Disponible en Internet: http://www.camfilfarr.com/cou_espana/products/vhigheff/megalam.cfm

controla mediante un flujo de aire que entra por la abertura practicada en la parte delantera y mediante la filtración del aire expulsado.

- Clase II: recinto de seguridad parcialmente abierto por delante para que el operador pueda manipular el recinto, construido para proteger al operador. El riesgo de contaminación cruzada y de contaminación del producto es bajo y la fuga de partículas contaminadas en suspensión en el aire generadas en el recinto se controla mediante un flujo de aire interno filtrado y mediante la filtración del aire expulsado. Observación: para ello se suele utilizar un flujo de aire laminar unidireccional proyectado hacia abajo en el interior del recinto y una cortina de aire para la abertura delantera.
- Clase III: recinto de seguridad en el que la zona de trabajo está completamente cerrada; el operador está separado de esta zona por una barrera física (guantes instalados en el recinto). El recinto está continuamente alimentado por aire filtrado y el aire evacuado se trata para evitar la liberación de microorganismos.

▪ **Manual de seguridad biológica en laboratorios de la OMS**

Elaborado con el fin de prevenir cualquier exposición a microorganismos peligrosos, este documento define los niveles de riesgo de 1 a 4. El nivel 1 corresponde al mínimo y el nivel 4 al máximo. Los niveles 1 y 2 no se tienen en cuenta en los laboratorios de confinamiento, aunque sí los niveles 3 y 4. El apartado Código de buenas prácticas trata los accesos, la protección de las personas, los procedimientos, las zonas de trabajo y la gestión de la bioseguridad.

El apartado Configuración y acondicionamiento del laboratorio trata los diferentes aspectos de la configuración. El apartado Aparatos y equipamiento de laboratorio trata los equipamientos de bioseguridad esenciales. El apartado de Vigilancia medico-sanitaria, trata el seguimiento de los empleados encargados de la manipulación de microorganismos de diferentes niveles de riesgo. Además, se tratan los aspectos concernientes a la Formación, el Tratamiento de residuos y la Seguridad química, eléctrica, de incendios y la radioprotección.

Del manual:

El laboratorio de confinamiento – seguridad biológica, nivel 3, está diseñado y previsto para los trabajos en los que intervienen microorganismos del grupo de riesgo 3 y en gran volumen, o fuertes concentraciones de microorganismos del grupo de riesgo 2, en el que la manipulación corre el riesgo de provocar la difusión por aerosoles. El grado de confinamiento que implica el nivel de seguridad 3 exige el refuerzo de programas de trabajo y de seguridad en cuanto a los laboratorios de base – seguridad biológica niveles 1 y 2.

- El sistema de ventilación debe construirse de forma que el aire que salga del laboratorio de confinamiento - seguridad biológica de nivel 3, no sea reciclado en otras zonas del edificio. El aire puede filtrarse a través de un filtro de partículas de alta eficacia (HEPA), reacondicionado y reciclado en el interior del laboratorio. El

aire expulsado del laboratorio (distinto del que sale de los recintos de seguridad biológica) será expulsado directamente al exterior del edificio para dispersarse lejos de los edificios ocupados y de las tomas de aire. Será posible expulsar este aire a través de los filtros HEPA de alta eficacia.

- Los recintos de seguridad biológica deben estar situados fuera de las zonas de paso y de las corrientes de aire entre las puertas y los sistemas de ventilación (cf. Capítulo 7).
- El aire que sale de los recintos de seguridad de las clases I y II (cf. Capítulo 7), después de pasar a través de los filtros HEPA, debe ser evacuado sin perturbar el flujo de aire ni dentro del recinto ni en el sistema de aireación del edificio. Todos los filtros HEPA deben instalarse de forma que permitan efectuar la descontaminación gaseosa y las pruebas de funcionamiento.

El laboratorio de confinamiento de alta seguridad – seguridad biológica de nivel 4, ha sido concebido para los trabajos con microorganismos del grupo de riesgo 4. Antes de construir y de poner en funcionamiento un laboratorio de estas características, conviene entablar relaciones con las instituciones que tengan experiencia en el funcionamiento de este tipo de instalaciones. Los laboratorios operacionales de confinamiento de alta seguridad, seguridad biológica de nivel 4, deben estar controlados por las autoridades sanitarias competentes, nacionales o no²⁷.

6.4.4.4 Regulación de la ventilación. Los locales deben mantenerse en depresión. El aire debe filtrarse a través de los filtros HEPA tanto a la entrada como a la salida. Un laboratorio con recintos biológicos de seguridad de clase III y un laboratorio para trabajos de combinación presurizada se dotarán de sistemas de ventilación sensiblemente diferentes:

- Laboratorio con recintos de clase III. El aire destinado a los recintos de seguridad biológica de clase III puede introducirse en la sala a través de un filtro HEPA instalado sobre el recinto o bien ser llevado directamente por el sistema de ventilación. Antes de evacuarlo al exterior, el aire de los recintos de seguridad biológica de clase III debe pasar por dos filtros HEPA. El recinto deberá estar siempre en depresión con respecto a la sala. El laboratorio debe disponer de un sistema especial de ventilación sin reciclaje.
- Laboratorio para trabajos de combinación presurizada. Este laboratorio debe disponer de un sistema especial de ventilación y la evacuación del aire viciado. La alimentación y la evacuación han de regularse de forma que el flujo de aire que circula en la zona donde se transportan las combinaciones de protección se dirija desde la zona de menor peligro hacia la zona de riesgo máximo. Es necesario que haya ventiladores de extracción de más, de manera que la instalación esté constantemente en depresión.

²⁷ Ibíd., Disponible en Internet: http://www.camfilfarr.com/cou_espana/products/vhigheff/megalam.cfm

Las diferencias de presión en el propio laboratorio y entre el laboratorio y los locales contiguos deben estar constantemente vigiladas. Lo mismo debe ocurrir con el aire que circula en los circuitos de alimentación y evacuación del sistema de ventilación. También deberá instalarse un dispositivo de regulación apropiado para evitar el exceso de presión en el interior del laboratorio.

El aire distribuido en la zona donde se transportan las combinaciones de protección, la ducha de descontaminación y las cámaras o salas de descontaminación debe pasar a través de un filtro HEPA. El aire evacuado del laboratorio debe pasar a través de dos filtros HEPA sucesivos antes de ser expulsado al exterior. Otra posibilidad consiste en reciclar el aire evacuado después de esta doble filtración, pero únicamente en el interior del laboratorio.

El aire evacuado del laboratorio de confinamiento – seguridad biológica de nivel 4, no deberá reciclarse en ningún caso hacia otros locales. Deberá aplicarse la mayor prudencia si se opta por un reciclaje de aire en un laboratorio donde se ha impuesto un puerto de combinaciones presurizadas. Es conveniente considerar la naturaleza de las investigaciones realizadas, el equipo, los equipamientos, los productos químicos y otras sustancias así como las especies animales utilizadas para tales investigaciones.

Todos los filtros HEPA deben controlarse y certificarse una vez al año. Sus fundas están diseñadas para permitir descontaminar el filtro in situ antes de quitarlo. También se podrá retirar el filtro colocándolo en un contenedor sellado hermético a los gases para su futura descontaminación o su destrucción mediante incineración²⁸.

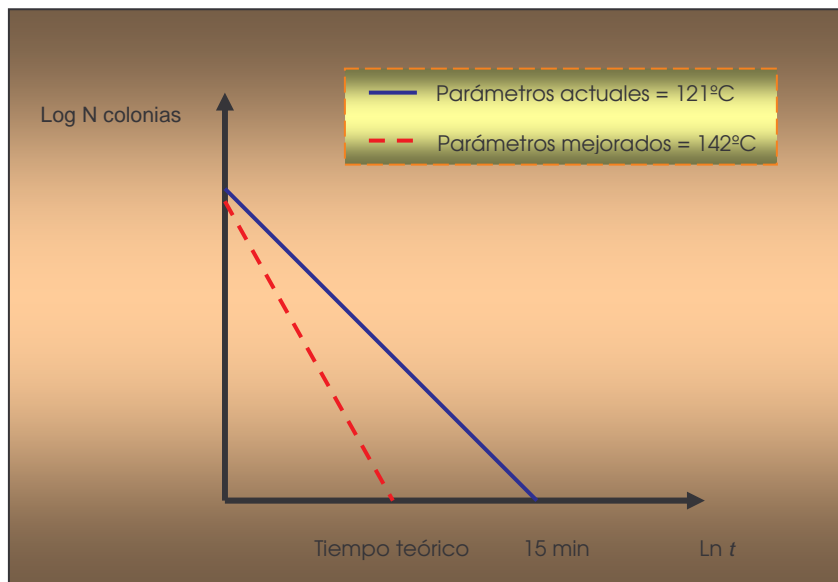
6.4.5 Parámetros del proceso de esterilización con vapor. El vapor es el método de esterilización más antiguo, seguro y con un mejor costo-efectividad. Ha sido usado desde principios del siglo XX y continuará siendo utilizado en el futuro.

Cuando el vapor es colocado bajo presión y se eleva la temperatura, el vapor húmedo produce cambios en las proteínas de las células, haciéndolas inofensivas en un período determinado de tiempo. La relación entre temperatura, presión y tiempo de exposición es el factor crítico en la destrucción de los microbios. A continuación se describirán los parámetros críticos que controlan el proceso de esterilización con vapor.

²⁸ Ibíd., Disponible en Internet: http://www.camfilfarr.com/cou_espana/products/vhigheff/megalam.cfm

6.4.5.1 Temperatura. Para esta investigación se obtuvo el parámetro de la temperatura aumentado a 142°C, debido a que se mejoró la resistencia térmica del material (resistencia a altas temperaturas), lo cual le proporciona a este proceso el valor agregado de esterilizar los envases en menos tiempo de lo normal; por lo que hace más eficiente y eficaz el proceso de esterilización.

Gráfico 1. Influencia de la temperatura de esterilización en el tiempo de letalidad microbiana



Para un número N de colonias de bacterias, al aumentar la temperatura (T), se obtiene su eliminación en un tiempo (t) mucho más corto.

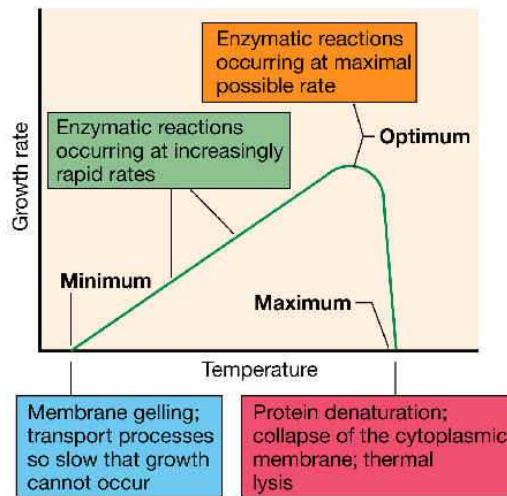
- **Efecto de la temperatura sobre el crecimiento:**

La temperatura es uno de los parámetros ambientales más importantes que condicionan el crecimiento y la supervivencia de los microorganismos.

La temperatura afecta a la velocidad de crecimiento (y, por lo tanto al tiempo de generación, **g**). Cada bacteria (y suponiendo que el resto de condiciones ambientales se mantienen constantes) muestra una **curva característica** de tasa de crecimiento en función de la temperatura, donde podemos distinguir tres puntos característicos llamados **temperaturas cardinales**²⁹:

²⁹ Agentes físicos [en línea]. España: Universidad de Granada, 2005. [Consultada 8 enero de 2009] Disponible en Internet: <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/13agfisicos.htm>

Gráfico 2. Curva característica de tasa de crecimiento en función de la temperatura



Fuente: Agentes físicos [en línea]. España: Universidad de Granada, 2005. [Consultada 8 enero de 2009] Disponible en Internet: <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/13agfisicos.htm>

- Temperatura máxima: por encima de ella tampoco existe crecimiento;
- Temperatura mínima: por debajo de ella no hay crecimiento;
- Temperatura óptima: permite la máxima tasa de crecimiento (o sea, μ máximo).

El margen entre la temperatura mínima y la máxima se suele llamar margen de crecimiento, y en muchas bacterias suele comprender unos 40 grados.

La temperatura mínima se puede explicar en función de un descenso de la fluidez de la membrana, de modo que se detienen los procesos de transporte de nutrientes y el gradiente de protones.

Por encima de la temperatura mínima la tasa de crecimiento va aumentando proporcionalmente hasta alcanzar la temperatura óptima, debido a que las reacciones metabólicas catalizadas por enzimas se van aproximando a su óptimo. En dicha temperatura óptima las enzimas y reacciones se dan a su máxima tasa posible.

A partir de la temperatura óptima, si seguimos subiendo la temperatura se produce un descenso acusado de la tasa de crecimiento hasta alcanzar la temperatura máxima. Dicha temperatura refleja desnaturalización e inactivación de proteínas enzimáticas esenciales, colapsamiento de la membrana citoplásmica y a veces lisis térmica de la bacteria.

Obsérvese en la figura No. 12 que la temperatura óptima está más cerca de la máxima que de la mínima³⁰.

▪ **Efecto letal del calor.** Al subir la temperatura por encima de la temperatura máxima de crecimiento, se dejan sentir los efectos sobre la viabilidad: la pérdida de viabilidad significa que las bacterias dejan de ser capaces de crecer y dividirse, aún cuando las transfiramos a un medio idóneo. La muerte por calor es una función exponencial de primer orden:

$$dN/dt = -K_T \cdot N$$

O sea, y como se puede constatar en el gráfico adjunto, la acción del calor supone la muerte de una fracción constante (K_T) de la población sobreviviente en cada momento.

La cinética de primer orden sugiere que no existen efectos acumulativos, sino que la muerte se debe a la destrucción o inactivación irreversible de una molécula o estructura esencial (como p. ej. el ADN cromosómico o por creación de un daño irreparable en la membrana).

¿Cómo podemos caracterizar o medir en la práctica la inactivación por calor de una suspensión bacteriana? He aquí algunos parámetros utilizados:

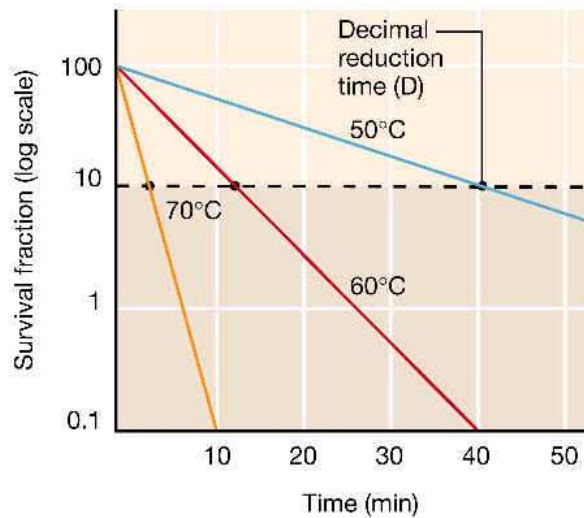
- **tiempo térmico mortal:** es el tiempo mínimo requerido para que mueran todas las bacterias de una determinada suspensión a una determinada temperatura;
- **tiempo de reducción decimal:** es el tiempo requerido para reducir al 10% la densidad de la suspensión, a una determinada temperatura (también llamado valor D);
- **punto térmico mortal:** es la temperatura mínima que mata a todas las bacterias en un tiempo determinado (normalmente el tiempo de referencia empleado es de 10 min)³¹.

(Ver Grafico No. 3 página siguiente)

³⁰ Agentes físicos [en línea]. España: Universidad de Granada, 2005. [Consultada 8 enero de 2009] Disponible en Internet: <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/13agfisicos.htm>

³¹ Ibíd., Disponible en Internet: <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/13agfisicos.htm>

Gráfico 3. Efecto letal del calor sobre un microorganismo



Fuente: Agentes físicos [en línea]. España: Universidad de Granada, 2005. [Consultada 8 enero de 2009] Disponible en Internet: <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/13agfisicos.htm>

Cuadro 23. Ejemplos punto térmico mortal

Punto térmico mortal	Especies
55°C	<i>Escherichia coli</i>
60°C	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
120°C	endosporas de especies muy resistentes de <i>Bacillus</i> .

Fuente: Agentes físicos [en línea]. España: Universidad de Granada, 2005. [Consultada 8 enero de 2009] Disponible en Internet: <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/13agfisicos.htm>

Es importante tener claro que, dependiendo de la temperatura y el tiempo a que sometamos un material a tratamiento térmico, lograremos *inactivación parcial* de la población microbiana (es decir, queda una fracción de células viables) o bien *esterilización (=inactivación total)*.

La inactivación (total o parcial) por calor se debe a la desnaturalización de proteínas y a la fusión de lípidos de membrana, debido a que se rompen muchos enlaces débiles, sobre todo los puentes de hidrógeno entre grupos $-C=O$ y H_2-N- . Estos enlaces se rompen más fácilmente por calor húmedo (en atmósfera saturada de

vapor de agua), debido a que las moléculas de agua pueden desplazar a los puentes de hidrógeno³².

6.4.5.2 Tiempo. Del tiempo, temperatura y presión usados en la esterilización depende el éxito alcanzado. Generalmente los datos presión y temperatura son fijados, y el único factor que se varía es el tiempo. Los materiales necesitan diferentes tiempos de esterilización dependiendo de su textura, porosidad, y otras características propias de cada material.

Para determinar el tiempo teóricamente se realiza mediante la siguiente ecuación:

$$D_{\text{value}} = t / (\log N_0 - \log N_t)$$

Donde:

D_{value} = tiempo necesario a una temperatura determinada para lograr la desactivación de un 90% de una población de microorganismos.

t = tiempo de calentamiento en minutos.

N_0 = número de microorganismos originalmente presentes.

N_t = número de supervivientes después de el tiempo de exposición.

Para el desarrollo de este modelo matemático es necesario saber cada una de las cual es el número de supervivientes después del tiempo de exposición, este se lleva a cabo mediante lo colocación de un bioindicador en el momento de llevar a cabo la esterilización y al finalizar esta se realiza una prueba de agar para saber si hay microorganismos que sobrevivieron a la esterilización. El tiempo de calentamiento t se da al ingresar la carga al esterilizador, se da inicio al ciclo e ingresa vapore la cámara, este tiempo se realiza mediante unos controladores para permitir que el producto tenga el tiempo necesario para acondicionarse. Como se había mencionado en la sección 6.3.1 (Ver Determinación de la Biocarga, numeral 6.3.1 página 99) el $N_0 = 0.5 \times 10^2$. Debido a que no se pudo realizar las pruebas de laboratorio y muchas de las variables no las conocemos no podemos desarrollar este modelo matemático para saber cual es el tiempo de esterilización a una temperatura de 142°C.

³² Ibíd., Disponible en Internet: <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/13aqfisicos.htm>

6.4.5.3 Presión de vapor. La autoclave emplea vapor de agua saturado, a una presión de 15-18 psi lo que permite que la cámara alcance la temperatura requerida. Solo cuando el vapor se coloca bajo presión, es cuando su temperatura aumenta por encima de los 100°C y esto permite alcanzar las temperaturas de esterilización deseadas (142°C).

- **Producción de vapor.** Muchos de nosotros estamos familiarizados con el término de humedad relativa mirando el reporte del tiempo. Humedad relativa es la cantidad de vapor de agua expresada en porcentaje del total que la atmósfera puede tener a una temperatura determinada. A mayor temperatura, mayor es la cantidad de vapor que puede contener. Si el aire se enfría, se transforma en supersaturado y parte del vapor se condensará como líquido (agua). Cuando la humedad del aire en un día de verano se enfría durante la tarde, se transforma en supersaturado, se condensa, formando niebla o rocío.

El vapor saturado es parecido al aire con un 100% de humedad relativa. Si el vapor saturado es enfriado, el agua se condensará y se transformará en líquido. El vapor saturado tiene otra propiedad importante, la presión ejercida por el vapor saturado es constante para una determinada temperatura y va a variar en directa relación con esta temperatura; esto es, a mayor temperatura habrá mayor presión y viceversa. La presión envuelta en esta relación es presión absoluta generada por el vapor. Cuando un esterilizador está en operación, uno debe controlar la temperatura en la cámara del esterilizador y el manómetro de presión.

La presión absoluta se expresa en libras por pulgada cuadrada (psia) que se refiere a la lectura de la presión de vapor en relación a un vacío perfecto y que ocurre dentro de la cámara del esterilizador. La presión indicada en el manómetro es la presión del manómetro, no la presión absoluta. La presión del manómetro (psig) es igual a la presión absoluta menos la presión atmosférica o presión barométrica.

$$\text{Psig} = \text{psia} - \text{P atmosférica}$$

La presión atmosférica es alrededor de 15 psi a nivel del mar. De esta forma la presión del manómetro, es la presión dentro de la cámara del esterilizador en relación a la presión atmosférica de la pieza en la cual está ubicado el esterilizador. Cuando la puerta del esterilizador se abre, la presión del manómetro es cero. Cuando la puerta se cierra, el vapor que entra primero empuja el aire hacia fuera. En seguida, la presión sube hasta que iguala alrededor de una atmósfera (15 psi) de "sobrepresión" o presión del manómetro. Esto es equivalente a 121°C.

Los esterilizadores más rápidos usan mayores temperaturas de 134°C, que requieren una presión de 45 psia, que a nivel del mar corresponden a 30 psig de presión. Esta relación entre la presión total y la presión del vapor saturado es constante y es una propiedad física del vapor de agua. La tabla de vapor muestra la relación de las condiciones comúnmente encontrada en los hospitales.

Debido a que la presión a nivel del mar es siempre de 15 psi más baja que la presión absoluta, uno puede usar la presión del manómetro y la temperatura equivalente para evaluar la operación del esterilizador. Si el vapor es saturado, la temperatura y presión de la cámara van a estar correlacionadas. Si la presión excede a la temperatura, esto significa que el vapor contiene aire. Si la presión es más baja que lo que indica la tabla, indica un sobrecalentamiento, lo que significa que el vapor está "seco" y que la transferencia del calor está siendo poco efectiva y será muy ineficiente como esterilizante.

Tabla 19. Temperaturas y presiones del vapor saturado.

Temperatura	Presiones		
	psia	psig	kPa
121 °C	29.8	15.1	205.8
132 °C	41.9	27.2	288.6
135 °C	45.4	30.7	313.2
140 °C	53.3	38.6	367.6

- **Características del vapor:** Si las características del vapor son menos que óptimas, disminuye la eficiencia en la transferencia del calor y por lo tanto falla el proceso de esterilización. La pureza del vapor, la saturación y la disponibilidad del vapor son importantes variables del proceso. Otras impurezas que puede contener el vapor incluyen óxido, sarro producido por la dureza del agua entre otros. Existen opiniones diversas si estas influyen en forma significativa en el resultado de la esterilización. Se sabe que estas impurezas pueden oxidar el instrumental.

- **Pureza del vapor:** El vapor puro no contiene gases, ni agua en forma líquida, ni tampoco partículas sólidas u otros contaminantes. Estos gases pueden condensarse y pueden estar compuestos por dióxido de carbono, nitrógeno, oxígeno o en combinación formando aire. Desde el punto de vista de la esterilización, estos gases y el aire representan un problema de impureza importante.

Otro aspecto importante en la pureza del vapor, es la calidad del vapor o saturación. Esto se refiere a la cantidad de humedad en el vapor. La calidad del vapor es medida en términos de presencia de agua como mezcla sobresaturada versus el vapor seco o sobrecalentado. Los Standard actuales sugieren una calidad de vapor mayor a 97% (97% a 100%), esto quiere decir que el vapor usado para esterilizar debe contener menos de un 3% de agua líquida. Los valores generalmente se expresan 0.97, lo que significa que el vapor es 97% puro y un 3% de agua.

- **Vapor sobresaturado:** Si la presión del vapor es muy alta con respecto a la temperatura, nos entregará un vapor sobresaturado, esta calidad de vapor, produce "carga mojada". El vapor sobresaturado puede resultar por la llegada de vapor sobresaturado al esterilizador o también puede producirse localmente dentro de la cámara cuando el vapor entra en contacto con la carga fría. Puede haber agua líquida en forma de gotas o niebla. El vapor sobresaturado se condensará al ponerse en contacto con superficies frías interfiriendo con el proceso de esterilización impidiendo la transferencia de calor a los artículos a esterilizar.
- **Vapor sobrecalentado:** Si al vapor saturado, que es el vapor en equilibrio entre la presión y temperatura que resulta en un porcentaje correcto de humedad, se le disminuye considerablemente la presión, manteniendo la temperatura, se transforma en vapor sobrecalentado.

Si al vapor saturado en un 100%, se le agrega más calor, la temperatura aumenta en cambio la presión casi no se modifica. Esto se debe a que no existe líquido que se pueda vaporizar y de esta forma aumentar la presión. Se necesita muy poca energía calórica para aumentar la temperatura del vapor cuando no hay líquido presente. El vapor que se encuentra a una temperatura mayor que el vapor saturado, se le llama sobrecalentado.

Debido a que este vapor no es capaz de condensarse, el vapor sobrecalentado no es capaz de transmitir la energía calórica a los artículos a esterilizar, que normalmente están más fríos, a pesar que su temperatura actual es mayor que la del ciclo de esterilización. También interfiere con la hidratación de los microorganismos, condición necesaria para su destrucción. Pequeñas cantidades de vapor sobrecalentado, generalmente no detectables por los monitores del esterilizador, no interfieren significativamente con la esterilización.

El vapor sobrecalentado puede ser producido en esterilizadores con pre- vacío, cuando en la chaqueta, la presión del vapor está muy alta. No es infrecuente ver temperaturas altas como 149°C en el centro de la cámara de un esterilizador vacío durante el pre-vacío de un ciclo de 132°C. Una vez que el esterilizador es cargado, una pequeña cantidad de energía es transferida a los artículos, lo que hace bajar la temperatura y rápidamente transforma el vapor sobrecalentado en vapor saturado a 132°C.

El sobrecalentamiento también puede ocurrir cuando se esterilizan paquetes de ropa que han sido almacenados en lugares calientes y secos previo a la esterilización. Otro error es el preesterilizar paquetes sin haberlos lavado previamente. Cualquier material que sea capaz de absorber gran cantidad de humedad, va a entregar calor lo que causará un aumento de la temperatura y llevará al vapor a un sobrecalentamiento. El vapor sobresaturado no sólo interfiere con el proceso de esterilización, sino que, en casos extremos daña las telas.

La eficiencia del vapor sobrecalentado es similar a la eficiencia del esterilizador por calor seco (pupinel). La esterilización por calor seco requiere de temperaturas más altas y tiempos prolongados que la esterilización a vapor.

- **Suministro de vapor:** Las variaciones en la presión de vapor pueden afectar el tiempo que demora la cámara en alcanzar una temperatura uniforme. Las variaciones de la presión pueden deberse a filtros tapados, deficiencia en el diseño de las líneas o excesiva demanda de vapor. Pueden presentarse problemas cuando empieza el clima frío y el vapor se ocupa para calefaccionar el edificio.

- **Aire de la cámara:** La eficiencia de la esterilización con vapor está relacionada con la rapidez y la eficacia con que se remueve el aire de la cámara. Los esterilizadores que remueven el aire por gravedad, son menos eficientes que los esterilizadores con pre-vacío. Casi todo el aire es removido de la cámara y es reemplazado por vapor, el que entra en contacto con los artículos a esterilizar por un determinado período de tiempo. Con el fin de detectar fallas en la remoción del aire dentro de la cámara, apareció el test de Bowie-Dick.

El aire atrapado dentro de la cámara del esterilizador es uno de los problemas más serios en el proceso de esterilización. Las fluctuaciones de la temperatura dentro de la cámara, son frecuentemente signos de que el aire ha sido removido en forma incompleta. Las bolsas de aire no son detectadas por el control normal de la temperatura, debido a que la temperatura por lo general se mide solamente en la línea de drenaje.

La ineficiencia en la remoción del aire de la cámara hace que algunos artículos dentro de la cámara demorarán mucho en alcanzar la temperatura deseada, lo que normalmente no es detectada por las termocuplas que miden la temperatura. Casi todas las cargas en un esterilizador dejan sitios más fríos, lo que varía con la composición de la carga y la cantidad de carga. Como una forma de compensar las posibles pequeñas fallas que puedan presentarse, el fabricante del esterilizador diseña los ciclos de esterilización con un tiempo de exposición que es el doble del requerido. El análisis del conjunto de los controles mecánicos, biológicos y químicos ayudan a evaluar la efectividad del ciclo³³.

6.4.5.4 Ciclo de la maquina. Resumen de un ciclo esterilización en autoclaves:

El ciclo de esterilización de las autoclaves puede resumirse de la siguiente forma:

1. Se abre la válvula de admisión de vapor a la camisa precalentando la cámara.

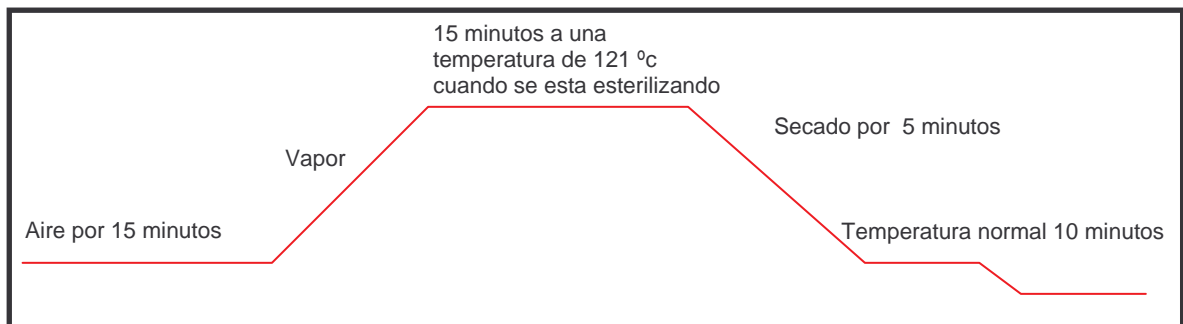
³³ RIVEROS, Sandra. Esterilizadores a vapor I [en línea]. Chile:. Enfermeras pabellón y esterilizacion, 2009. [Consultada 8 enero de 2009]. Disponible en Internet: <http://www.enfermeraspabellonyesterilizacion.cl/trabajos/vapor.pdf>

2. Al terminar de salir el aire de la camisa, se abre la válvula que comunica camisa y cámara permitiendo la entrada de vapor a la cámara.
3. Cuando el vapor ocupa totalmente la cámara y el termómetro marca la temperatura establecida empieza el ciclo de esterilización.
4. Al terminar el ciclo se expulsa el vapor de acuerdo a necesidades: lentamente si se trata de líquidos para evitar una descompresión rápida o rápidamente si se trata de otras cargas.
5. Una vez expulsado el vapor se abre la válvula que comunica la camisa con la atmósfera. Se produce presión negativa y se realiza el secado por medio de la succión de aire en la cámara.

En las autoclaves de desplazamiento por gravedad que son los primeros modelos fabricados, el tiempo de penetración es prolongado por una incompleta penetración de aire y por lo tanto los tiempos de esterilización también son mayores. En la actualidad aún cuando funcionan con el mismo principio, facilitan su operación y aumentan el nivel de seguridad por medio de la incorporación de controles automáticos, bomba de vacío y microprocesadores

El ciclo de esterilización en una autoclave depende de la temperatura que se utiliza, por ejemplo: Si la temperatura usada es de 121°C el tiempo del ciclo es de 45 minutos, pero si la temperatura usada es de 134°C el tiempo del ciclo es de 38 minutos³⁴.

Figura 11. Pasos del ciclo de esterilización



Fuente: MOLINA GONZÁLEZ, Yohana y PÉREZ ARONNA, Maira Alejandra. Estudio de factibilidad del montaje de una planta piloto de esterilización de envases de base polimérica para la industria farmacéutica tomando como base la empresa Prom. Ltda. Trabajo de grado. Ingeniería Industrial. Cali: Universidad Autónoma de Occidente. Facultad de Ingeniería. Departamento de Sistemas de Producción, 2009. p. 141.

³⁴ MINISTERIO DE SALUD. Manual Normas Esterilización y Desinfección. Bogotá D.C: MINSALUD, 1995. Anexo p. 5.

6.4.6 Control de calidad del proceso de esterilización. En las plantas de esterilización, se hacen mucho más críticos los controles de calidad de sus procesos, debido al estricto régimen de limpieza y asepsia de las áreas limpias. Todas las áreas de esterilización necesitan un procedimiento mediante el cual se garantice y mejore la eficacia del proceso de esterilización, para estar seguros de que cada producto que ha sido procesado se encuentra estéril.

Ya que la presente investigación hace parte de una prueba técnica (proyecto en vía de desarrollo), hemos diseñado un procedimiento para el control de calidad que se debe tener en cuenta dentro del proceso de esterilización. Todo lo anterior, basándonos y teniendo en cuenta los requerimientos del cliente, quien finalmente juzgará la calidad del producto que llega a sus manos:

➤ **Durante el proceso de esterilización.**

- Evaluar donde se encuentran instalados las maquinas para la esterilización.
- Verificar el cumplimiento del cursograma analítico del proceso de esterilización.
- Inspeccionar la organización del material dentro de la autoclave.
- Verificar que se dan los parámetros establecidos para la esterilización (*tiempo, temperatura, presión de vapor*).
- Comprobar el correcto funcionamiento y operación de los equipos.
- Realizar control de los paquetes de prueba según indicadores para el control del nivel de seguridad de esterilización.
- Comprobar el mantenimiento periódico de las autoclaves por medio de tarjetas de control de visitas.

➤ **En el área de almacenamiento.**

- Comprobar si el área estéril cumple con los requisitos de almacenaje.
- Evaluar condiciones del almacenaje del material estéril.
- Verificar el tiempo de almacenaje del producto.
- Verificar el cumplimiento de las normas de área restringida.
- Realizar un muestreo del material estéril, para verificar posibles contaminaciones.
- Inspeccionar normas de manipulación de material estéril.

El siguiente análisis permitirá diseñar el producto, partiendo de la identificación de las necesidades del cliente, hasta finalizar con el control del proceso que es a lo que se quiere llegar en este capítulo. Esto se hará mediante unas matrices que permitirán y facilitarán el registro de la información. Esta es una herramienta para analizar y organizar la información en cuanto a la planeación de la calidad.

◆ **Identificación de las necesidades de los clientes**

Para llevar a cabo un correcto control de calidad del proceso, se debe tener claro cuales son las necesidades que tienen los clientes, respecto del producto que desean. Mediante la siguiente matriz, se definirán cuales son esas necesidades, para aclarar el panorama de lo que se debe controlar durante el proceso de esterilización.

◆ **Matriz de necesidades del cliente:** Esta matriz relaciona los clientes con las necesidades.

Figura 12. Matriz de necesidades del cliente

MATRIZ DE NECESIDADES DEL CLIENTE					
CLIENTES	NECESIDADES				
	Que cumpla con las medidas estándar del envase	Que asegure su estado de esterilidad, a través de el estricto cumplimiento de BPM y normas técnicas durante el proceso	Que su proceso de empaque garantice la conservación como material estéril, hasta su destino final	Que el material conserve las características físicas (que no varien sus dimensiones)	Que su embalaje y transporte hasta el cliente sea adecuado
Plantas industriales farmacéuticas	●	●	●	●	●
Laboratorios clínicos, Clínicas y Hospitales	○	●	●	●	●

Muy fuerte ●
Fuerte ○
Débil ▲

♦ **Matriz análisis de necesidades:** Análisis de las necesidades, desagregándolas hasta un nivel en que se puedan medir

Figura 13. Matriz de análisis de necesidades

MATRIZ DE ANALISIS DE NECESIDADES		
PRIMERA NECESIDAD	SEGUNDA NECESIDAD	TERCERA NECESIDAD
Que cumpla con las medidas estándar del envase	Que el envase se adapte a todo tipo de proceso	Que el envase cumpla cualquier función para la cual se desee adaptar
Que asegure el estado de esterilidad del envase, a través de el estricto cumplimiento de BPM y normas técnicas durante el proceso	Que se garantice el nivel de seguridad de esterilidad del producto	Que el proceso de esterilización del envase sea riguroso y seguro
Que el proceso de empaque del envase garantice la conservación como material estéril, hasta su destino final	Que al empaquetar se mantengan las condiciones ideales (aire, temperatura, personal)	Que sea un producto seguro y estéril al ser empaquetado
Que el material conserve las características físicas (que no varíen sus dimensiones)	Que el material no se deforme al ser esterilizado con el vapor	Que el material siempre sea el mismo
Que su embalaje y transporte hasta el cliente sea adecuado	Que se vigile y se verifique la manera y el medio en el cual se transporta el producto	Que tenga un proceso de distribución controlado

◆ **Matriz expectativas del cliente:** Determina el nivel de importancia de las necesidades de los clientes ya desagregadas.














Figura 14. Matriz expectativas del cliente




MATRIZ DE EXPECTATIVAS DEL CLIENTE					
NECESIDADES DE LOS CLIENTES	NIVEL 1-5				
	1	2	3	4	5
Que el envase cumpla cualquier función para la cual se desee adaptar					●
Que el proceso de esterilización del envase sea riguroso y seguro					●
Que sea un producto seguro y estéril al ser empacado				●	
Que el material siempre sea el mismo				●	
Que tenga un proceso de distribución controlado				●	

◆ **Matriz diseño del producto:** Relaciona las necesidades del cliente con las características del producto

(Ver Figura No. 15, página siguiente):

Figura 15. Matriz diseño de producto

MATRIZ DISEÑO DE PRODUCTO			CARACTERISTICA			
NECESIDADES	UNIDADES DE MEDIDA	SENSORES	Compatibilidad	Seguridad y Confiabilidad	Buena manipulación del material estéril	Buena resistencia del material
Que el envase cumpla cualquier función para la cual se desee adaptar	Longitud (dimensiones)	Personal				
Que el proceso de esterilización del envase sea riguroso y seguro	Concentración de partículas por m3 (aire), °C (T), minutos (t), psi (presión), nivel de seguridad de esterilidad	Personal, Indicadores biológicos				
Que sea un producto seguro y estéril al ser empacado	Concentración de partículas por m3(aire)	Filtros				
Que el material siempre sea el mismo	Longitud (dimensiones)	Pruebas de tensión del fundido				
Que tenga un proceso de distribución controlado	Mantenimiento técnico del vehículo	Personal				
Objetivos			5	5	4	4

Muy fuerte 
 Fuerte 
 Débil 

(Ver Figura No. 16, página siguiente).

◆ **Matriz diseño del proceso:** Relaciona las características del producto con las características del proceso

Figura 16. Matriz diseño del proceso

		MATRIZ DISEÑO DEL PROCESO				
		CARACTERÍSTICAS DEL PROCESO				
CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO	METAS DE LAS CARACTERÍSTICAS	Control de Limpieza (Programa de Sanetización)	Proceso regido por Normas Técnicas y BPM	Escogencia de Materia Prima	Optimización de los recursos (mejoramiento de parámetros)	Almacenamiento adecuado del producto
Compatibilidad	Proporcionar al cliente un producto compatible con todos sus procesos y necesidades.					
Seguridad y Confiabilidad	Brindar tranquilidad y certeza al cliente de que consume un producto limpio y completamente estéril.					
Buena manipulación del material estéril	Dar certeza al cliente de que el producto a salido de la planta y ha llegado a su destino completamente controlado.					
Buena resistencia del material	Otorgar al cliente un material estable, que brinde las mejores opciones de procesabilidad.					

Muy fuerte

Fuerte

Débil

- ◆ **Matriz control del proceso:** Establece los controles que se deben tener en cuenta en el proceso.

Figura 17. Matriz control del proceso

MATRIZ DE CONTROL DEL PROCESO							
CARACTERÍSTICA DEL PROCESO	CONTROLES DEL PROCESO						
	SUJETO DEL CONTROL	SENSOR	META	FRECUENCIA DE MEDIDA	TAMAÑO DE MUESTRA	CRITERIO	RESPONSABLE
Carga del esterilizador con los envases, termocuplas y Bioindicadores	Disposición organizada de los envases, temperatura, microorganismos viables	Inspección, Termocupla, Bioindicadores	De acuerdo a la capacidad de la autoclave y a las dimensiones del envase	Continua	N/A	Variables y atributos	Operario
Programación del autoclave con parámetros apropiados para la carga procesada	Temperatura, tiempo, presión de vapor	Sensores de presión, temperatura y registro del tiempo de la autoclave	142° C, tiempo teórico, 15-18 psi	Continua	N/A	Variables	Operario
Medición del nivel de seguridad de esterilidad y verificación de la temperatura	Nivel de esterilidad, homogenización del calor dentro de la cámara	Bioindicadores y medio de cultivo, termocupla	Cero organismos viables o formadores de colonias, temperatura homogénea de 142° C	Continua	N/A	Variables	Analista de laboratorio
Empaque de los envases	Aire dentro de la cámara de flujo laminar	Cámara de flujo laminar (pureza del aire en el interior)	Aire Clase ISO 5	Continua	De acuerdo a la Militar estándar	Variables y atributos	Operario Jefe de Calidad
Almacenaje	Verificación de normas y requisitos de almacenaje y área restringida	Normas Técnicas y BPM	Sistema de filtración de aire Clase ISO 6	Continua	De acuerdo a la Militar estándar	Variables y atributos	Operario Jefe de Calidad

Cuadro 24. Tipos de característica de calidad de productos y servicios

* Tipo de característica	Tipo de especificación	Criterios de aceptación	Ejemplo de especificación
Variable	Cuantitativa	Límite superior	Máximo 50
		Límite inferior	Mínimo 50
		Rango	50 ± 5 (Tolerancia)
Atributo	Cualitativa	Pasa – No pasa	Debe corresponder con un patrón o estándar de comparación

Fuente: DÍAZ, María Isabel. Apuntes de clase. Gerencia de la calidad. Cali, Universidad Autónoma de Occidente, 2008.

7. CONCLUSIONES

- En las visitas realizadas a las diferentes empresas farmacéuticas, se pudieron observar los métodos de esterilización que cada una de ellas emplean, lo cual condujo a la comparación de los parámetros de sus procesos, y de esta manera analizar la viabilidad de la implementación de un método de esterilización para el diseño del proceso y a partir de ello emplear el método que mejor se ajuste a las especificaciones del envase mejorado a esterilizar.
- Mediante la metodología de análisis de decisión multicriterio como: AHP (analytic Hierarchy Process), Proceso Analítico de Jerarquización, se seleccionó el método de esterilización con vapor húmedo, de acuerdo a las opciones existentes y a los criterios que rigen las diferentes opciones, haciendo mas fácil su selección y aplicación al proceso.
- Existen normas a nivel mundial que rigen los procesos de esterilización a través de organismos de control asignados en cada región del mundo, para lograr la armonización de las mismas y así tratar que todos los procesos que tienen que ver con esterilidad, se hagan de la misma forma en todas partes.
- Al igual que el diseño del proceso de esterilización es de gran importancia saber cuales son las normas que rigen el proceso de esterilización con vapor húmedo, ya que de la implementación adecuada que se le de a estas normas dependerá que tan confiable sea el proceso.
- En los procesos de esterilización se debe tener en cuenta que el criterio biológico va de la mano del criterio de ingeniería, ya que el hecho de saber acerca de microbiología no basta para el diseño de un proceso de esterilización altamente efectivo.
- El nivel de seguridad de esterilidad, se debe determinar con base en Indicadores Biológicos adecuados para el método empleado, los cuales proporcionan el nivel de letalidad requerida para los microorganismos y aseguran la efectividad del proceso de esterilización.
- Mejorando la composición del material a esterilizar, se logra que este resista mayores temperaturas, lo cual disminuye el tiempo de esterilización y se consigue un ciclo de proceso más corto y efectivo.
- Controlando los parámetros del proceso de esterilización, se puede garantizar una mayor eficacia y calidad del producto. Para esto es fundamental saber que el correcto funcionamiento de los equipos, suma importancia en la consecución del nivel de seguridad de esterilidad deseado.

8. RECOMENDACIONES

Es necesario que el proceso se ajuste a las características del producto que se desea esterilizar. Es recomendable establecer previamente la resistencia que ofrece el producto al calor, antes de definir el diseño para el ciclo de esterilización.

Los procesos de esterilización de productos para el cuidado de la salud, debe ser asignado a personal debidamente capacitado y calificado para que al momento de presentarse situaciones complejas tomen la decisión apropiada.

Cualquier cambio que afecta al proceso de esterilización obliga a verificar en forma completa el proceso para determinar si se deben aplicar nuevos parámetros al proceso. Los cambios que requieren lo anterior pueden ser: (cambio en el material de empaque que se estaba usando, Iniciar el uso de contenedores, Cambios en el contenido de la carga, etc.)

Todas las áreas de esterilización necesitan un procedimiento mediante el cual se garantice y mejore la eficacia del proceso de esterilización, para estar seguros de que cada producto que ha sido procesado se encuentre estéril.

En los procesos de esterilización es de gran importancia mantener un balance entre la esterilización y la seguridad del proceso para los usuarios del producto, las normas que rigen el proceso a implementar y el factor económico. Para que un proceso sea efectivo en términos de letalidad es importante que cumpla con las normas locales o internacionales relacionadas con el proceso de esterilización.

BIBLIOGRAFÍA

Agentes físicos [en línea]. España: Universidad de Granada, 2005. [Consultada 8 enero de 2009] Disponible en Internet: <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/13agfisicos.htm>

BEDOYA, Lurio G. Análisis del proceso de esterilización con calor húmedo para productos de la salud [CD ROM]. Trabajo de grado. Ingeniería Industrial. Cali: Universidad Autónoma de Occidente. Facultad Ingeniería Industrial. Departamento de Sistema de Producción, 2008. 1 CD ROM

Cabina de flujo laminar 870 FL [en línea]. España: Cruma, 2007. [Consultado 6 enero de 2009]. Disponible en Internet: <http://www.cruma.es/cruma/camara-cabina-flujo-laminar-870FL>

DÍAZ, María Isabel. Apuntes de clase. Gerencia de la calidad. Cali, Universidad Autónoma de Occidente, 2008.

Esterilizador de vapor Sterivap 9618-2 Ed Para 18 Ste. C4 Contaminación, Departamento de Ventas. Cali, 2008. p. 1.

Filtración del aire. Flujo laminar [en línea]. España: Cruma, 2007. [Consultado 6 enero de 2009]. Disponible en Internet: <http://www.cruma.es/filtracion/filtracion+aire>

Filtros de paneles Megalam para salas limpias [en línea]. España: Camfil Farr, 2009. [Consultada 6 enero de 2009 a las 19:38] Disponible en Internet: http://www.camfilfarr.com/cou_espana/products/vhigheff/megalam.cfm

INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores químicos. Requisitos generales NTC 4887. Bogotá D.C.: ICONTEC, 2000. 11 p.

_____. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores químicos. Guía para la selección, uso e interpretación de resultados GTC 134. Bogotá D.C.: ICONTEC, 2006. 22 p.

_____. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Requisitos para validación y rutina de control. Esterilización por calos húmedo industrial. Bogotá D.C.: ICONTEC, 1998. 34 p.

_____. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Requisitos generales para la caracterización de un agente esterilizante y el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización para dispositivos médicos NTC 5153. Bogotá D.C.: ICONTEC, 1998. 43 p.

_____. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Requisitos para la validación y el control de rutina de la esterilización al calor húmedo en instituciones de salud. NTC 4618. Bogotá D.C.: ICONTEC, 1999. 37 p.

_____. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores biológicos. Guía para la selección, el uso y la interpretación de resultados. GTC 130. Bogotá D.C.: ICONTEC, 2005. 51 p.

_____. Materiales y sistemas de empaque para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados. Parte 2. Envolvederas para esterilización. Requisitos y métodos de ensayo (NTC 4778-2). Bogotá D.C.: ICONTEC, 2001. 22 p.

_____. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores biológicos. Parte 1. NTC-4426-1. Bogotá D.C.: ICONTEC, 1998. 21 p.

_____. Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Indicadores biológicos. Parte 3. Indicadores biológicos para la esterilización con calor húmedo (NTC 4426-3). Bogotá D.C.: ICONTEC, 1999. 7 p.

MADIGAN, M.T.; MARTINKO, J. Biología de los microorganismos. 8 ed. Bogota: Prentice Hall, 1999. 172 p.

Microorganismo en el área de producción [en línea]. Colombia: Quiminet, 2008. [Consultada el 3 de septiembre de 2008] Disponible en internet: http://www.quiminet.com/ar3/ar_B%258Cp%25E3%25FC%25BC%25D8V.htm

MINISTERIOS DE SALUD. Manual Normas Esterilización y Desinfección. Bogotá D.C: MINSALUD, 1995. p. 5.

MOLINA GONZÁLEZ, Yohana y PÉREZ ARONNA, Maira Alejandra. Estudio de factibilidad del montaje de una planta piloto de esterilización de envases de base polimérica para la industria farmacéutica tomando como base la empresa Prom Ltda. Trabajo de grado. Ingeniería Industrial. Cali: Universidad Autónoma de Occidente. Facultad de Ingeniería. Departamento de Sistemas de Producción, 2009. 253 p.

OTERO, Juan Carlos. Apuntes de clase. Diseño de Productos. Cali, Universidad Autónoma de Occidente, 2007.

RANSTORP, Matts. Contamination Control in practice. Filtration and sterilization. Prácticas de control de contaminación. Filtración y esterilización. Estados Unidos: Wiley – VCH GmbH & Co. KGaA, 2006. 148 p.

RIVEROS, Sandra. Esterilizadores a vapor I [en línea]. Chile: Enfermeras pabellón y esterilización, 2009. [Consultada 8 enero de 2009]. Disponible en Internet: <http://www.enfermeraspabellonyesterilizacion.cl/trabajos/vapor.pdf>

STANIER, Roger Y., et al. Microbiología. 2 ed. España: Editorial Reverte S.A., 1996. p. 1.

Vía de administración de medicamentos [en línea]. Colombia: fisterra, 2008. [Consultado mayo 2008]. Disponible en Internet: <http://www.fisterra.com/material/tecnicas/parenteral/conceptos.asp>

WAYNE, Roger. Sterilization of Polymer Healthcare Products. Esterilización de productos poliméricos para el cuidado de la salud. Reino Unido: Rapra Technology Limited Shawbury, Shrewsbury, Shropshire, SY4 4NR, Reino Unido, 2005. 326 p.

ANEXOS

Anexo A. Algunos estándares de esterilización ISO

Numero estándar	Titulo
ISO 11134: 1994	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - Requerimientos de validación y rutina de control - <i>esterilización industrial con calor húmedo.</i>
ISO 11135:1994 Corr 1:1194	Dispositivos médicos - Validación y rutina de control de <i>esterilización con óxido de etileno.</i>
ISO 11137:1995 Amd 1:2001	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - Requerimientos de validación y rutina de control - <i>esterilización por radiación.</i>
ISO 11138-1:1994	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - <i>indicadores biológicos - Parte 1: General.</i>
ISO 11138-2:1994	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - <i>indicadores biológicos - Parte 2: Indicadores biológicos para esterilización con óxido de etileno.</i>
ISO 11138-3:1995	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - <i>indicadores biológicos - Parte 3: Indicadores biológicos para esterilización con calor húmedo.</i>
ISO TS 11139:2001	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - <i>Vocabulario.</i>
ISO 11140-1:1995 Ap1d	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - <i>indicadores químicos - Parte 1: Requerimientos generales.</i>
ISO 11140-2:1998	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - <i>indicadores químicos - Parte 2: Equipo de ensayo y métodos.</i>
ISO 11140-3 :2000	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - <i>indicadores químicos - Parte 3: Clase 2 indicadores para la penetración de vapor ensayo de hojas.</i>
ISO 11140-4:2001	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - <i>indicadores químicos - Parte 4: Clase 2 indicadores para la penetración de vapor ensayo de paquetes.</i>
ISO 11140-5:2000	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - <i>indicadores químicos - Parte 5: Clase 2 indicadores para eliminar con aire, ensayo de hojas y paquetes.</i>
ISO 11607:2003	Empaque para dispositivos médicos esterilizados en fase Terminal.

Numero estándar	Titulo
ISO 11737-1:1995	Esterilización de dispositivos médicos- métodos Microbiológicos Parte 1: Estimación de población de microorganismos sobre productos.
ISO 11737-2:1998	Esterilización de dispositivos médicos- métodos Microbiológicos Parte 2: Ensayos para esterilidad realizada en la validación de un proceso de esterilización.
ISO 13408-1:1998	Tratamiento aséptico de productos para el cuidado de la salud - Parte1: Requerimientos generales
ISO 13408-2:2003	Tratamiento aséptico de productos para el cuidado de la salud -Parte 2: filtración
ISO TS 13409:2002	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - esterilización por Radiación - La sustentación de 25 kGy como una esterilización medica para batches de producción pequeños o infrecuentes.
ISO 13683:1997	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - Requerimientos para validación y control rutinario de esterilización con calor húmedo en instalaciones de atención de salud.
ISO 14160:1998	Esterilización donde se emplean solo dispositivos médicos que incorporan materiales de origen animal- validación y control rutinario de esterilización por líquido esterilizado.
ISO 14161:2000	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - indicadores biológicos – Orientación para la selección, uso e interpretación de resultados.
ISO 14937:2000	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - Requerimientos generales para la caracterización de un agente de esterilización y el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización para dispositivos médicos.
ISO/TS 15843:2000 Corr 1:2003	Esterilización de productos para el cuidado de la salud – Esterilización por radiación-Las familias de producto y el muestreo planificados para dosis de experimentos de verificación y revisiones de cuentas de dosis de esterilización, y la frecuencia de revisiones de cuentas de dosis de esterilización.
ISO/TR 15844:1998	Esterilización de productos para el cuidado de la salud – Esterilización por radiación - Selección de esterilización para una solo batch de producción.
ISO 13408-2:2003	Tratamiento aséptico de productos para el cuidado de la salud - Parte 1: Requerimientos generales

Fuente: WAYNE, Roger. Sterilization of Polymer Healthcare Products (Esterilización de productos poliméricos para el cuidado de la salud). Reino Unido: Rapra Technology Limited Shawbury, Shrewsbury, Shropshire, SY4 4NR, Reino Unido, 2005. p. 66-69.

Anexo B. Algunas normas de esterilización de CEN

Numero Estándar	Titulo
EN 285:1996 Corr 1998	Esterilización- Esterilización a vapor – Esterilización larga
EN 550:1994	Esterilización de dispositivos médicos – Validación y control rutinario de esterilización con óxido de etileno
EN 552:1994 amd 2: 2000	Esterilización de dispositivos médicos - Validación y control rutinario de esterilización por irradiación
EN 554:1994	Esterilización de dispositivos médicos - Validación y control rutinario de esterilización por calor húmedo
EN 556-1:2001	Esterilización de dispositivos médicos - Requerimientos para dispositivos médicos para ser etiquetados 'Estéril' – Parte 1: Requerimientos para dispositivos médicos en fase terminal esterilizados
EN 866-1:1997	Sistemas biológicos para probar esterilizadores y procesos de esterilización. - Parte 1: requerimientos generales
EN 866-2:1997 Corr 1998	Sistemas biológicos para probar esterilizadores y procesos de esterilización - Parte 2: Sistemas particulares para empleo de óxido de etileno en esterilizadores.
EN 866-3:1997	Sistemas biológicos para probar esterilizadores y procesos de esterilización Parte 3: Sistemas particulares para empleo de esterilizadores de calor húmedo
EN 866-4:1999	Sistemas biológicos para probar esterilizadores y procesos de esterilización -parte 4: Sistemas particulares para empleo esterilizadores de irradiación
EN 866-5:1999	Sistemas biológicos para probar esterilizadores y procesos de esterilización - Parte 5: Sistemas particulares para empleo de esterilizadores de vapor bajo de temperatura y formaldehído.
EN 866-6:1999	Sistemas biológicos para probar esterilizadores y procesos de esterilización - Parte 6: Sistemas particulares para empleo de esterilizadores de calor seco
EN 866-7:1999	Sistemas biológicos para probar esterilizadores y procesos de esterilización - Parte 7: Requerimientos particulares para sistemas auto – contenedores de indicadores biológicos para el empleo de esterilizadores de calor húmedo

Numero Estándar	Titulo
EN 866-8:1999	Sistemas biológicos para probar esterilizadores y procesos de esterilización Parte 8: Requerimientos particulares para sistemas auto - contenedores de indicadores biológicos para el empleo de esterilizadores de óxido de etileno
EN 867-1:1997	Sistemas no biológicos para empleo en esterilizadores - Parte 1: Requerimientos generales
EN 867-2:1997	Sistemas no biológicos para empleo en esterilizadores - Parte 2: Indicadores de proceso (Clase A)
EN 867-3:1997 Corr 1998	Sistemas no biológicos para empleo en esterilizadores - Parte 3: Especificación para indicadores de Clase B para empleo en el Bowie y prueba de Dick
EN 867-4:2000	Sistemas no biológicos para empleo en esterilizadores - Parte 4: Especificación para indicadores como una alternativa para la prueba Bowie y Dick para la detección de penetración de vapor
EN 867-5:2001	Sistemas no biológicos para empleo en esterilizadores - Parte 5: Especificación para sistemas de indicador y proceso desafía dispositivos esterilizados para el empleo en pruebas de funcionamiento para la de Tipo pequeña B de y la S de Tipo
EN 868-1:1997	Materiales de empaque y sistemas para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados - Parte 1: Requerimientos generales y métodos de ensayo
EN 868-2:1999	Materiales de empaque y sistemas para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados - Parte 2: Abrigo de esterilización- Requerimientos y métodos de ensayo
EN 868-3:1999	Materiales de empaque y sistemas para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados - Parte 3: Papel para empleo en la fabricación de bolsas de papel (especificado en EN 868-4) y en la fabricación de bolsas y carretes (especificado en EN 868-5) - Requerimientos y métodos de ensayo
EN 868-4:1999..	Materiales de empaque y sistemas para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados - Parte 4: Bolsas de papel - Requerimientos y métodos de ensayo
EN 868-5:1999 Corr 2001	Materiales y sistemas de empaque para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados Parte 5: Calor y auto - bolsas sellables y carretes de papel y construcción de carretes plásticos - Requerimientos y métodos de ensayo
EN 868-6:1999	Materiales y sistemas de empaque para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados - Parte 6: Papel para la fabricación de paquetes para empleo médico para esterilización por óxido de etileno o irradiación- Requerimientos y métodos de ensayo

Numero Estándar	Titulo
EN 868-7:1999	Materiales y sistemas de empaque para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados Parte 7: El pegamento del papel cubierto para la fabricación de sellables con calor embalada para el empleo medico para la esterilización por oxido de etileno o radiación - Requerimientos y métodos de ensayo
EN 868-8: 1999	Materiales y sistemas de empaque para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados - Parte 8: Contenedores de esterilización reutilizables para esterilizadores al vapor conformando a EN 285 - Requerimientos y métodos de ensayo.
EN 868-9:2000	Materiales de empaque y sistemas para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados - Parte 9: Los materiales incubiertos no tejidos de poliolefinas para el empleo en la fabricación de calor bolsas sellables, se tambalean y tapas - Requerimientos y métodos de ensayo
EN 868-10:2000	Materiales de empaque y sistemas para dispositivos médicos los cuales van a ser esterilizados Parte 10: El pegamento que cubre los materiales de poliolefinas para el empleo de calor en la fabricación de bolsas sellables, carretes y tapas - Requerimientos y métodos de ensayo
EN 980:2003	Símbolos gráficos para empleo en el etiquetaje de dispositivos médicos
EN 1174-1:1996	Esterilización de dispositivos médicos – Valoración de la población de microorganismos en el producto - Parte 1: Requerimientos
EN 1174-2:1996	Esterilización de dispositivos médicos - Valoración de la población de microorganismos en el producto - Parte 2: Orientación
EN 1174-3:1996	Esterilización de dispositivos médicos - Valoración de la población de microorganismos en el producto - Parte 3: Guía a los métodos para validación de técnicas microbiológicas
EN 1422:1997 Corr 2002	Esterilizadores para objetivos médicos – esterilizadores de óxido de Etileno - Requerimientos y métodos de ensayo
DIN EN 13060: 2004	Esterilizadores pequeños de vapor

Numero Estándar	Titulo
ISO 14160:1998	Esterilización de solo empleo de dispositivos médicos que incorporan los materiales de origen de animal - Validación y control rutinario de esterilización por líquido esterilizante.
EN ISO 14161:2000	Esterilización de productos para el cuidado de la salud - indicadores biológicos - orientación para la selección, uso e interpretación de resultados
Todos los documentos y normas en esta tabla están continuamente obligados a cambios, la puesta al día, y adiciones.	

Fuente: WAYNE, Roger. Sterilization of Polymer Healthcare Products (Esterilización de productos poliméricos para el cuidado de la salud). Reino Unido: Rapra Technology Limited Shawbury, Shrewsbury, Shropshire, SY4 4NR, Reino Unido, 2005. p.64-65.

Anexo C. Ficha Técnica


- Ficha técnica cabina de flujo laminar



870 Cabina Flujo Laminar

Descripción	Aplicaciones
<p>Cabina de flujo laminar vertical con filtro absoluto HEPA H-14 con una eficacia mínima del 99,995% para partículas de 0,3 µm y superior en el resto de tamaños tanto superiores como inferiores. Asegura la fiabilidad de los ensayos creando un ambiente estéril de Clase ISO 5 (antigua Clase100) en pureza de aire, garantizando la descontaminación después de cada trabajo gracias a la acción de a lámpara germicida UV. Todo ello en cumplimiento con las actuales normas: EN-1822, DIN-24184, US St-209, ISO-14644, UNE-EN-ISO 90001:2000.</p>	<p>Manipulaciones en las que se requiera protección del producto para evitar contaminaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis clínicos • Laboratorios de Industrias lácteas, cárnicas y alimentarias en general • Laboratorios farmacéuticos y de investigación • Trasvase de medicamentos en servicio de farmacia • Hematología • Análisis microscópico • Fabricación y montaje de dispositivos electrónicos • Cultivo de tejidos • Llenado de antibióticos y de fármacos inyectables (excepto citostáticos)

Especificaciones técnicas								
	Volumen medio de aire tratado/hora (m³/h) 810*							
	Velocidad media del aire en fachada (m/s) 0,40							
	Volumen interior de la vitrina (m³) 0,287							
	Consumo eléctrico total (W) 258							
	Voltaje-periodos (V-Hz) 220-50							
	Iluminación: kit Philips PLL (W) 36							
	Lámpara Germicida UV (W) 15							
	Nivel sonoro (dB) 52							
	Tiempo medio de montaje (min.) 20-30							
	Cableado normalizado CE y toma de tierra SI							
	Dimensiones en mm.							
	Interiores	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Longitud</th> <th>Anchura</th> <th>Altura</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">775</td> <td style="text-align: center;">560</td> <td style="text-align: center;">740</td> </tr> </tbody> </table>	Longitud	Anchura	Altura	775	560	740
	Longitud	Anchura	Altura					
	775	560	740					
	Exteriores	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Longitud</th> <th>Anchura</th> <th>Altura</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">800</td> <td style="text-align: center;">600</td> <td style="text-align: center;">1125</td> </tr> </tbody> </table>	Longitud	Anchura	Altura	800	600	1125
Longitud	Anchura	Altura						
800	600	1125						
Embalaje								
*Flujo de aire ajustable	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Volumen</th> <th>P. bruto**</th> <th>P. neto**</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0,45 m³</td> <td style="text-align: center;">75 Kg</td> <td style="text-align: center;">52 Kg</td> </tr> </tbody> </table>	Volumen	P. bruto**	P. neto**	0,45 m³	75 Kg	52 Kg	
Volumen	P. bruto**	P. neto**						
0,45 m³	75 Kg	52 Kg						
**Peso del filtro no incluido								

Equipo opcional	Equipamiento de serie	
<ul style="list-style-type: none"> • Movilair • Soporte con ruedas • 125 V-60 Hz 	<ul style="list-style-type: none"> • Iluminación • Lámpara germicida UV • Toma de vacío • Toma de gas • Toma de electricidad • Cubeta de retención de líquidos • Plano de trabajo securizado • Alarma de parada accidental del ventilador • Alarma de apertura de puerta • Prefiltro ignífugo Clase G4 • 3 años de garantía 	



www.cruma.es



Fuente: Artículo Cabina de flujo laminar 870 FL [en línea]. España: Cruma, 2007. [Consultado 6 enero de 2009]. Disponible en Internet: <http://www.cruma.es/cruma/camara-cabina-flujo-laminar-870FL>