

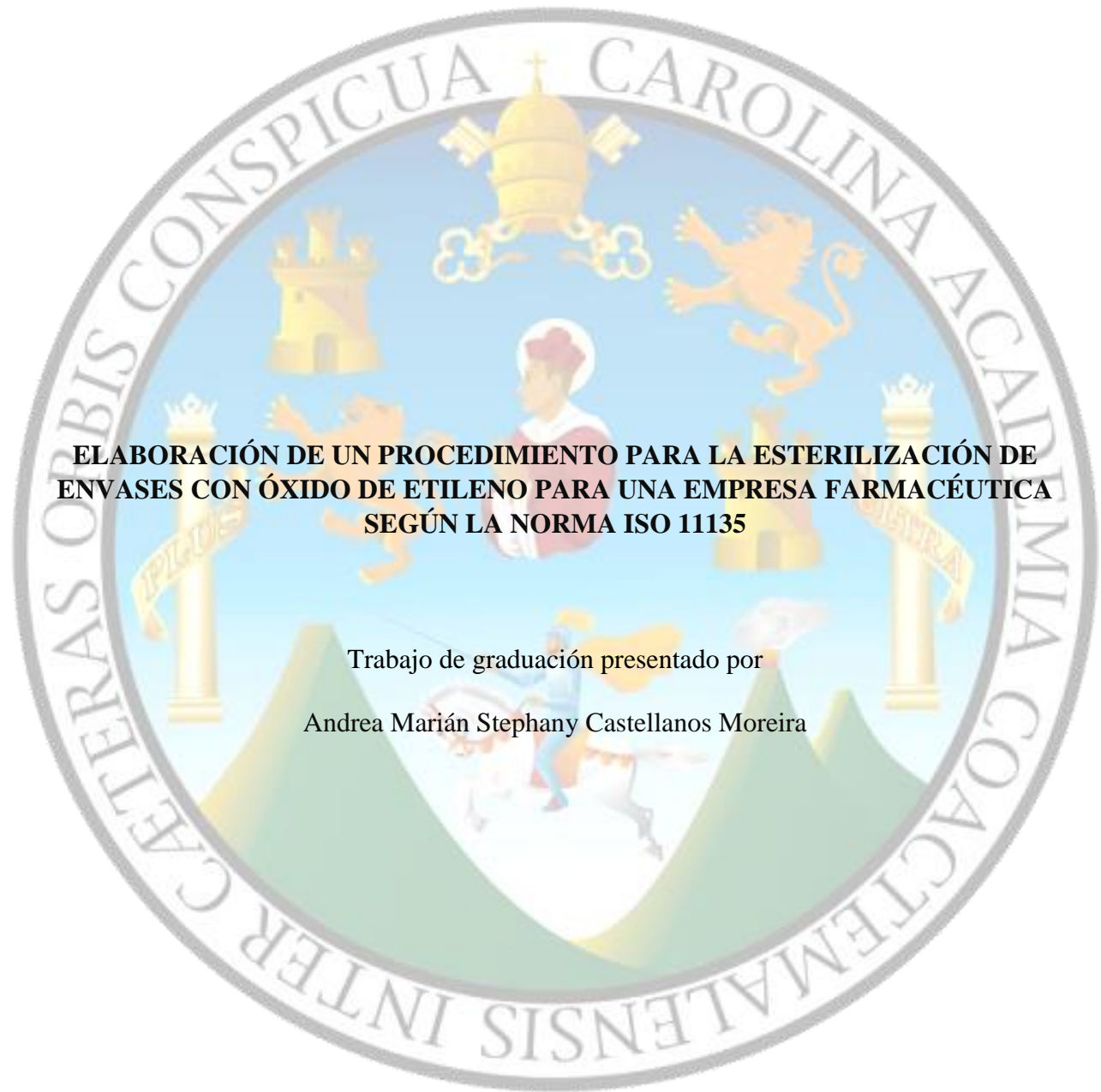
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



Maestría en Gestión de la Calidad con Especialización en Inocuidad de Alimentos

Guatemala, mayo de 2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



ELABORACIÓN DE UN PROCEDIMIENTO PARA LA ESTERILIZACIÓN DE ENVASES CON ÓXIDO DE ETILENO PARA UNA EMPRESA FARMACÉUTICA SEGÚN LA NORMA ISO 11135

Trabajo de graduación presentado por
Andrea Marián Stephany Castellanos Moreira

Para optar al grado de Maestra en Artes

Maestría en Gestión de la Calidad con Especialización en Inocuidad de Alimentos

Guatemala, mayo de 2019

JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

MA. Pablo Ernesto Oliva Soto	DECANO
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	SECRETARIA
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	VOCAL I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	VOCAL II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	VOCAL III
Br. Byron Enrique Pérez Díaz	VOCAL IV
Br. Pamela Carolina Ortega Jiménez	VOCAL V

CONSEJO ACADÉMICO
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.
Tamara Ileana Velásquez Porta, MSc.
Jorge Mario Gómez Castillo, MA.
Clara Aurora García González, MA.
Silvia Marisol Archila Jiménez, MA.

RESUMEN EJECUTIVO

La esterilización es un proceso que tiene por objetivo la destrucción o eliminación de microorganismos que están presentes en utensilios, preparaciones u otros objetos. La esterilización gaseosa con óxido de etileno (OE) es utilizada en la industria farmacéutica para la desinfección de objetos termolábiles tales como los envases primarios, los cuales a su vez se encuentran en contacto directo con los medicamentos. El presente estudio tuvo como objetivo realizar un procedimiento para la esterilización de envases primarios con OE, determinar las principales variables que influyen en el proceso y establecer registros asociados con dicho procedimiento, en una empresa farmacéutica según la norma ISO 11135 “Esterilización de productos sanitarios, óxido de etileno, requisitos para el desarrollo, la validación y el control de rutina de procesos de esterilización para productos sanitarios”. Los métodos empleados fueron encuestas relacionadas con la forma en que trabaja el personal e inspecciones en las áreas de trabajo donde se procesan los envases primarios. Se obtuvo un procedimiento con las fases necesarias para la esterilización de envases primarios para medicamentos con óxido de etileno según la norma antes mencionada, se determinó que la concentración del OE, la temperatura, el tiempo de exposición, la humedad relativa y la aireación son las principales variables que influyen en el proceso y se plantearon formatos de control para llevar un registro sobre las condiciones del equipo y el área de trabajo, sobre los parámetros que deben evaluarse en cada ciclo de esterilización y registros relacionados a la revisión de controles y liberación del producto. El procedimiento y los registros propuestos serán de utilidad para estandarizar la forma en que se esterilizan los envases primarios, llevar un control sobre los lotes de envases que van a ser procesados y que se han liberado para empacar medicamentos y para capacitar al personal.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO	2
A. Esterilización.....	2
1. Métodos térmicos	2
2. Métodos químicos	2
3. Métodos líquidos	3
4. Esterilización con peróxido de hidrógeno.....	4
B. Esterilización en la Industria Farmacéutica	4
1. Técnicas de esterilización.....	4
2. Importancia del óxido de etileno.....	5
3. Sistema de esterilización con óxido de etileno.....	6
4. Sistema de esterilización con formaldehído.....	6
C. Envases en la industria farmacéutica	7
1. Tipos de envases en la industria farmacéutica	7
D. Áreas para la elaboración de medicamentos	8
1. Clasificación de cuartos limpios	9
2. Instalaciones donde se utilizan y se fabrican los envases	10
E. Aseguramiento de la calidad en el proceso de esterilización.....	11
1. Crecimiento de Indicadores Biológicos	12
2. Mantenimiento de esterilizadores.....	13
3. Validación de métodos de esterilización	13
III. JUSTIFICACIÓN	14
IV. OBJETIVOS	15
A. General.....	15
B. Específicos	15
V. METODOLOGÍA.....	16
VI. RESULTADOS.....	18
A. Entrevistas a personal sobre procedimientos, organización, controles, mantenimiento y validación de la esterilización con óxido de etileno.....	36
B. Inspección del área de esterilización con óxido de etileno y cualificación de la instalación	23
C. Procedimiento para esterilización de envases con óxido de etileno	18

D. Principales variables	25
E. Formatos de control	26
VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	28
VIII. CONCLUSIONES	30
IX. RECOMENDACIONES	31
X. REFERENCIAS	32
XI. ANEXOS	36

I. INTRODUCCIÓN

Un proceso de esterilización tiene por objetivo la destrucción o eliminación de microorganismos que están presentes en utensilios, preparaciones u otros objetos, así como el aseguramiento de que dicha condición se cumpla con una alta probabilidad y de que el objeto o la preparación se encuentra libre de microorganismos. En la industria farmacéutica la esterilización se utiliza para el agua de proceso, los productos líquidos y sólidos, las zonas de procesamiento y los envases. Según el objetivo de la esterilización existe una amplia variedad de técnicas entre las que se encuentran los métodos térmicos como las autoclaves de calor húmedo y calor seco, los métodos líquidos como la inmersión de objetos en ácido peroxiacético o paracético y los métodos gaseosos como el formaldehído y el óxido de etileno que pueden penetrar a partes difíciles y además no requieren temperaturas elevadas (Block, 2001).

La esterilización gaseosa con óxido de etileno es utilizada para la esterilización de envases primarios los cuales se encuentran en contacto directo con el producto, debido a que gran parte de los envases primarios son termolábiles, el óxido de etileno resulta una alternativa viable para la eliminación de los microorganismos. Cabe resaltar que el óxido de etileno actúa en los microorganismos como un agente alquilante que daña el ácido desoxirribonucleico (ADN) y las proteínas esenciales para la reproducción celular. Asimismo el óxido de etileno es un agente mutagénico y carcinógeno además es un irritante cutáneo y de las mucosas y el contacto directo con esta sustancia puede producir quemaduras químicas y reacciones alérgicas. Debido a su toxicidad debe ser manipulado adecuadamente en sistemas de esterilización especiales (Mendes, Brandao, & Silvia, 2007).

En este trabajo se realizó un procedimiento para la utilización del óxido de etileno en un sistema de esterilización para envases en una empresa farmacéutica a través de los lineamientos de la norma ISO 11135 "Esterilización de productos sanitarios, Óxido de etileno, Requisitos para el desarrollo, la validación y el control de rutina de procesos de esterilización para productos sanitarios".

II. MARCO TEÓRICO

A. Esterilización

La esterilización puede definirse como un proceso que mata o elimina de forma efectiva microorganismos tales como hongos, bacterias y virus de superficies, equipos, alimentos, medicamentos, medios de cultivo o envases. En la práctica, la esterilidad se logra mediante la exposición del objeto para ser esterilizado a un agente químico o físico por un tiempo específico. Las técnicas utilizadas para la esterilización pueden ser varias, entre ellas puede mencionarse la temperatura, las radiaciones ionizantes y los químicos entre los que se encuentra la esterilización gaseosa. Asimismo, el éxito de la esterilización depende de la elección del método adecuado y del objeto que busca esterilizarse (Hidalgo, Quintana, Sánchez, Chiroles, & Villavicencio, 2002).

1. Métodos térmicos

La esterilización por calor es el método más utilizado y confiable que implica la destrucción de enzimas y otras células esenciales constituyentes. El proceso es más efectivo en estado hidratado donde se producen condiciones de alta humedad, hidrólisis y desnaturalización, esta metodología requiere de una menor entrada de calor. En la esterilización por calor seco se dan cambios oxidativos en los microorganismos por lo que se requiere de una mayor entrada de calor. El calor seco sólo puede utilizarse con productos termoestables y su aplicación es común en materiales que son sensibles a la humedad pero que resisten temperaturas de entre 160 y 180°C mientras que en la esterilización con calor húmedo la temperatura habitual es de 121 a 134°C (White, Burns, & Christensen, 2006).

La eficiencia con la que el calor es capaz de inactivar los microorganismos depende del grado de calor, el tiempo de exposición y la presencia de agua. La acción del calor se debe a la inducción de químicos letales mediados por la acción del agua y el oxígeno (White et al., 2006).

2. Métodos químicos

Los gases químicamente reactivos como el formaldehído y el óxido de etileno poseen actividad biocida. El óxido de etileno es un gas incoloro, inodoro e inflamable. Ambos gases ejercen una

acción esterilizante que elimina a los microorganismos a través de alquilaciones de grupos sulfhídrico, amino, hidroxilo y carboxilo, proteínas y grupos amino de los ácidos nucleicos. El rango de concentraciones (peso de gas por volumen del área a esterilizar) se encuentra usualmente de los 800 a los 1200 mg/L para el óxido de etileno y de 15 a 100 mg/L para el formaldehído, las temperaturas de aplicación oscilan entre los 45 y 63 °C y 70 a 75°C respectivamente. Ambos gases son agentes alquilantes y son potencialmente mutagénicos y carcinógenos. También producen toxicidad aguda que incluye irritación de la piel, la conjuntiva y la mucosa nasal (Moisan et al., 2001; Phillips & Kayne, 1949).

Se ha reportado que el óxido de etileno es un irritante cutáneo y de las mucosas, asimismo el contacto directo con esta sustancia puede producir quemaduras químicas y reacciones alérgicas. A nivel industrial, el óxido de etileno representa peligros de explosión, incendios, quemaduras cutáneas y dermatitis alérgica. Por otro lado existen dos tipos de intoxicación por óxido de etileno, la forma aguda y la forma crónica. La intoxicación aguda se puede producir según la intensidad de la exposición, irritación en los ojos, nariz y garganta, problemas gastrointestinales, neuralgias y cefaleas. Los síntomas aparecen después de un período de latencia de algunas horas, no se presentan señales de alarma durante la exposición como podría ser tos e irritación de las mucosas nasales. En la intoxicación crónica se han demostrado manifestaciones neurológicas, habiéndose descrito un caso de encefalopatía y tres casos de polineuritis entre los trabajadores que se ocupaban de un esterilizador defectuoso. Al cesar la exposición hubo una regresión progresiva de los síntomas, hasta la curación total (Taylor, 1977).

3. Métodos líquidos

Uno de los métodos más utilizados para la esterilización en la industria farmacéutica es el del ácido peroxiacético o paracético. Este ácido tiene acción esporicida en bajas concentraciones además de ser soluble en agua por lo que no deja residuos luego de enjuagar, asimismo se ha demostrado que no tiene efectos nocivos para la salud o el medio ambiente. El mecanismo de acción del ácido paracético es la interrupción de los enlaces en las proteínas y las enzimas y además puede afectar el transporte en la membrana celular a través de la ruptura de las paredes o puede favorecer la oxidación de enzimas esenciales y alterar las rutas bioquímicas vitales. La esterilización con ácido peracético sigue varios pasos para que sea efectivo: primero debe

realizarse una prelimpieza de las superficies o dispositivos donde se va aplicar, también debe verificarse que no existan fugas en los equipos ya que pueden resultar dañados o la esterilización podría no ser eficiente. Posteriormente debe establecerse la concentración en la cual se va aplicar, diluyéndolo en agua (Crow, 1992).

Una de las desventajas de esta metodología es que los equipos deben ser sumergidos en baños o recipientes con el ácido paracético por lo que deben ser resistentes y no poseer partes que puedan dañarse, asimismo deben alcanzarse temperaturas de 55°C para que la esterilización sea efectiva (Crow, 1992).

4. Esterilización con peróxido de hidrógeno

Es un método por esterilización líquida que consta en dispersar una solución de peróxido de hidrógeno en una cámara de vacío para crear una nube de plasma. Este agente ejerce una acción oxidativa en los componentes celulares clave lo que inactiva a los microorganismos. La nube de plasma se genera al encender una fuente de energía, al apagar dicha fuente se forma vapor de agua y oxígeno por lo que no se generan residuos tóxicos o emisiones nocivas. La temperatura de este método de esterilización es de 40–50°C lo que lo hace adecuado para dispositivos sensibles al calor. Los objetos a esterilizar deben ser envueltos previo a su esterilización (Jacobs & Lin, 1987).

B. Esterilización en la Industria Farmacéutica

1. Técnicas de esterilización

La esterilización con calor húmedo es el agente biocida más eficiente. En la industria farmacéutica esta metodología es utilizada para esterilizar vendajes quirúrgicos, sábanas, equipo quirúrgico y de diagnóstico, envases, cierres, inyecciones acuosas, preparaciones oftálmicas, fluidos de irrigación, entre otros. La esterilización con calor seco solo se puede usar para determinados productos farmacéuticos y medicinales que son sensibles o impermeables a la humedad tales como drogas en polvo seco, suspensiones de drogas en solventes no acuosos, aceites, grasas, ceras, parafina, silicona, inyecciones de aceite, implantes, ungüentos oftálmicos y

ungüentos bases. La esterilización gaseosa se usa para esterilizar sustancias termolábiles como hormonas, proteínas y algunos medicamentos sensibles al calor (Silindir & Özer, 2009).

Por otro lado, la luz UV es un método que también se utiliza para la esterilización, sin embargo es aplicado mayoritariamente a superficies y utensilios debido a que no es capaz de entrar en contacto con la parte interna de los objetos o las soluciones. Los rayos gamma pueden utilizarse para esterilizar antibióticos, hormonas, suturas, plásticos y catéteres. Finalmente, la esterilización por filtración se utiliza en el tratamiento de productos termo sensibles como inyecciones y soluciones oftálmicas (Silindir & Özer, 2009).

Cabe resaltar que el Reglamento Técnico Centroamericano sobre buenas prácticas de manufactura para la Industria Farmacéutica propone las directrices y los principios que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de productos farmacéuticos a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos. Este reglamento considera aspectos sobre las áreas de trabajo y qué nivel de esterilidad debe cumplirse para la fabricación de determinados medicamentos, asimismo propone categorías de producción y qué tipos de esterilización son aplicables (Reglamento Técnico Centroamericano [RTCA], 2007).

2. Importancia del óxido de etileno

Como se mencionó con anterioridad, el óxido de etileno es un gas incoloro e inodoro con propiedades químicas y físicas de interés como la difusión y absorción en materiales porosos, su bajo punto de ebullición que permite utilizarlo a bajas temperaturas y la capacidad de preservar las características del material durante y después de la esterilización que lo convierten en una alternativa para la esterilización. El óxido de etileno por lo tanto es ampliamente utilizado en la industria farmacéutica en objetos que son difíciles de esterilizar por su diseño, en objetos sensibles a altas temperaturas o en objetos que poseen envoltorios plásticos con porosidades donde el gas puede atravesar (Gilbert, Gambill, Spiner, Hoffman, & Phillips, 1964).

Entre las ventajas de la utilización del óxido de etileno se encuentra su capacidad de esterilizar objetos que no se pueden esterilizar con métodos térmicos tradicionales, la preservación de las características de materiales sensibles gracias a la baja temperatura de aplicación, su actividad

contra virus, bacterias y hongos, su alto coeficiente de difusión que le permite llegar a partes de difícil acceso como pliegues y a la preservación de cualidades físicas y estéticas del producto esterilizado (Gilbert et al., 1964).

A pesar de sus ventajas, el óxido de etileno es un gas tóxico, inflamable y mutagénico por lo que su aplicación debe realizarse cuidadosamente para que sea un proceso seguro. La aplicación del óxido de etileno debe considerar la seguridad del personal y los tiempos óptimos de aplicación, las variables a considerar en un ciclo de aplicación son: la concentración del gas, la presión, la humedad, la temperatura y el tiempo de exposición, si todas las variables son tomadas en cuenta puede llegarse al resultado esperado (Gilbert et al., 1964).

3. Sistema de esterilización con óxido de etileno

Un esterilizador de óxido de etileno consiste en una cámara de 100 a 300 litros de capacidad rodeada por una camisa de agua. El aire se elimina del esterilizador mediante evacuación y humidificación. El acondicionamiento de la carga se hace al pasar el vapor a presión subatmosférica, luego se realiza nuevamente una evacuación, se precalienta el óxido de etileno vaporizado y se pasa por el sistema de esterilización. Después del tratamiento los gases se evacuan directamente a la atmósfera exterior o a través de un sistema de escape especial, la figura 1 de los anexos muestra un esquema de un esterilizador de óxido de etileno. El óxido de etileno es utilizado ampliamente para procesar productos termosensibles aunque el tiempo para aireación hace que sea un método lento (Thorén & Aspenberg, 1995).

4. Sistema de esterilización con formaldehído

Al igual que la esterilización con óxido de etileno este tipo de gas es colocado dentro de una cámara a presión inferior a la atmosférica. El primer paso es evacuar la cámara por la eliminación del aire, posteriormente es inyectado el formaldehído gaseoso. El formaldehído es un gas altamente volátil y muy inflamable el cual en condiciones normales de presión y temperatura es un gas incoloro, de olor penetrante, muy soluble en agua y en ésteres. La acción esterilizadora del formaldehído se debe a que es un agente alquilante (Taylor, Barbeito, & Grmillion, 1969).

C. Envases en la industria farmacéutica

Los envases son recipientes en los cuales se encuentran contenidos productos de interés, tienen las características de proporcionar protección y permitir la conservación de las propiedades de los productos que contienen. Anteriormente los envases en la industria farmacéutica eran considerados simplemente como contenedores que brindaban una protección a los medicamentos, sin embargo en la actualidad el concepto abarca aspectos de importancia como los materiales con los que son fabricados, su aspecto, su resistencia y su esterilidad (Casamitjana, 2016).

Por otro lado, los materiales que conforman los envases deben cumplir criterios de calidad establecidos por normativas o por los clientes. De esta forma los envases pueden mantenerse en las mejores condiciones y ser estables durante toda su vida útil. Asimismo los envases deben ser adecuados para el uso que fueron diseñados en cuanto a dimensiones, espesor, resistencia, y que su forma permita un cómodo manejo. También los envases deben ser compatibles con los procesos industriales a los que se van a someter y debe tomarse en cuenta el medio ambiente a través de la utilización de materiales poco contaminantes en su composición y que en consecuencia tengan un menor impacto ecológico (Casamitjana, 2016).

1. Tipos de envases en la industria farmacéutica

Los envases utilizados en la industria farmacéutica cumplen múltiples propósitos, el envase inmediato o contenedor primario es el que contiene al medicamento y por lo tanto está en contacto directo con él. Este puede ser más o menos complejo e incluir diferentes piezas, tipos de cierre y accesorios para la administración o dosificación del fármaco. La farmacopea de los Estados Unidos lo define como el que está en contacto directo con la preparación farmacéutica o el medicamento. El propósito de este contenedor es el de proteger la preparación de peligros del ambiente durante su manufactura. En algunos casos, el contenedor primario tiene alguna función especial como los aerosoles o dispensadores. La mayoría de envases primarios para dosificación oral consisten en frascos con tapadera, blíster o bolsas que pueden ser fabricadas de diferentes materiales entre los que se incluyen vidrio, plástico o materiales laminados flexibles. Todos los componentes del contenedor primario deben cumplir con normativas como la 21 CFR sobre recipientes en contacto

directo con alimentos así como los requerimientos de la farmacopea para los distintos materiales de fabricación de contenedores (United States Pharmacopeial Convention [USP], 2002; United States Food & Drug, 2017).

El envase externo o contenedor secundario es el que tiene en su interior al contenedor primario puede ser de dos tipos, crítico y no crítico. La farmacopea de los Estados Unidos define el contenedor secundario crítico como el que no está en contacto directo con el producto, pero que provee protección esencial a la estabilidad. Por ejemplo el contenedor primario puede ser empacado en un contenedor secundario crítico como una bolsa para controlar la humedad, gas, luz o para brindar protección microbiana. Por otro lado el contenedor secundario no crítico, ni es indispensable y es el que contiene uno o más contenedores primarios. Al estar presente este contenedor, su principal función es para la venta del producto, este contiene las etiquetas o puede servir para mantener separados individualmente a los contenedores primarios. Asimismo, estos contenedores secundarios pueden proveer protección contra daño en el traslado y distribución. Los más utilizados son las cajas de cartón plegables (USP, 2002).

Existen otros tipos de envase como los de agrupación o cajas de embalaje, estos envases agrupa varias unidades y son utilizados para el aprovisionamiento de la distribución. Normalmente coincide con una caja de cartón de dimensiones variables, aunque hay determinados productos como los termolábiles que requieren de envases de agrupación más complejos (Karbowiak, Debeaufort, & Voilley, 2006).

D. Áreas para la elaboración de medicamentos

Al elaborar productos farmacéuticos debe considerarse la esterilidad del ambiente donde se trabaja. La contaminación puede ser ocasionada por las partículas presentes en el aire, las cuales pueden provenir del suministro del mismo, del personal y las desprendidas por los equipos y demás superficies del área de trabajo. Así, el aire que respiramos es el equivalente a un aerosol que contiene partículas de hasta 0.1 μm cuya composición varía según del lugar, clima y época del año (Beaney, 2010).

Las partículas pueden clasificarse en inertes, las cuales son objetos sólidos o líquidos cuyo tamaño oscila generalmente entre 1 nm y 1 mm y partículas viables que llevan uno o más microorganismos capaces de reproducirse. Los microorganismos no flotan libremente en el aire sino que son transportados de un sitio a otro unidos a partículas de polvo, escamas de piel, gotas de saliva, etc. La presencia de partículas inertes o viables en el aire donde se elabora un producto puede provocar la contaminación del mismo (Beaney, 2010).

La norma ISO 14644-1 define las áreas de trabajo estériles como cuartos limpios, estos son salas en las que se controla la concentración de partículas contenidas en el aire. Por otra parte, su construcción y utilización se lleva a cabo de forma que el número de partículas introducidas o generadas y existentes en el interior del local sean lo menor posible, y que, además se puedan controlar otros parámetros importantes como la temperatura, la humedad y la presión” (International Organization for Standardization [ISO], 2015).

1. Clasificación de cuartos limpios

La clasificación más utilizada a nivel mundial para los cuartos limpios o salas blancas la contempla la norma ISO 14644. En esta norma se contemplan los diámetros de partícula máximos que se permiten en el área de trabajo. Los cuartos limpios están diseñados para obtener niveles bajos de contaminación a través del control de partículas en el aire, temperatura, humedad, flujo de aire, presión interior del aire e iluminación (ISO, 2015).

La norma ISO 14644-1:1999 fue la primera norma básica del sector. Originalmente, esta norma se basaba en la Federal Standard 209 E del año 1988, que se ha modificado y ampliado regularmente desde su publicación. El comité técnico ISO 209 “Salas limpias y ámbitos correspondientes” es el responsable de definir las normas (ISO, 1999).

En la actualidad se utilizan con frecuencia otras normativas para la clasificación de cuartos limpios. El Reglamento Técnico Centroamericano sobre buenas prácticas de manufactura para la Industria Farmacéutica contempla el monitoreo microbiológico de las áreas y las clasifica en “Grados” A, B, C o D. La comparación entre los límites permitidos respecto a las normas más utilizadas se encuentra en la tabla 1 y 2 de los anexos.

2. Instalaciones donde se utilizan y se fabrican los envases

Al introducir materiales a las áreas de trabajo estos corren el riesgo de contaminarse, esta situación puede evitarse si se realiza de forma que se evite cualquier posible contaminación del entorno donde se preparará el medicamento. Con dicha finalidad se utilizan los cuartos limpios. Estas áreas reducen la concentración de microorganismos en el entorno y de potenciales partículas contaminantes. Como se mencionó anteriormente, existen cuatro tipos de salas limpias que van de la A hasta la D según el Reglamento Técnico Centroamericano, en función del número máximo de partículas permitidas en cada una de ellas. Las de clase A son las que presentan mayores controles y tienen menor concentración tanto microbiana como de partículas. En las salas de clases C y D se realizan las etapas menos críticas de la fabricación (ISO, 2015).

Al fabricar un envase en salas de clase C, la carga microbiana es menor y la cantidad de partículas se ve reducida en el envase inicial, esto permite aplicar menor dosis esterilizante. El establecimiento de la dosis esterilizante a la que se debe someter el envase en tratamiento de esterilización, se efectúa de acuerdo con las características del producto proporcionadas por el fabricante y por la cantidad de contaminantes que tenga en un inicio. Así, al utilizar cualquier método de esterilización debe establecerse la dosis máxima aceptable y la dosis mínima esterilizante que es necesaria para lograr un nivel de aseguramiento de esterilidad. La cantidad de muestras a ensayar y su análisis posterior tiene que demostrar que el proceso cumple con las especificaciones, en las condiciones previstas y con el tratamiento de esterilización adecuado (Casamitjana, 2016).

Mediante estos procesos de fabricación de envases en sala limpia, suministro en bolsa de protección del envase con triple envoltura o brickpack, y tratamiento de esterilización, pueden minimizarse los riesgos de contaminación durante su introducción en el área de fabricación de los productos, ya que se separa la bolsa exterior en zona sin contaminación antes de entrar el envase en la sala limpia (Casamitjana, 2016).

E. Aseguramiento de la calidad en el proceso de esterilización

La esterilización adecuada de los instrumentos y materiales es un aspecto crítico para evitar la contaminación del producto final. Históricamente, los expertos han buscado un método para esterilizar de manera efectiva y confiable al monitorear determinados parámetros necesarios para la esterilización (tiempo, temperatura y contacto de esterilizante). Dado que los microorganismos no se pueden ver a simple vista, la mayor dificultad en la esterilización es determinar cuándo un objeto se considera estéril. Anteriormente la verificación se realizaba con una patata cruda junto con los objetos a esterilizar y luego se examinaba para ver si estaba cocida. Si lo estaba, entonces los objetos se consideraban estériles. A medida que los procesos de esterilización se volvieron más sofisticados, más prácticas científicas de monitoreo reemplazaron este método. Hoy en día, un programa general de garantía de esterilidad implica el uso de herramientas de gestión (Crawford et al., 1991).

Los controles mecánicos o electrónicos son los más fáciles de usar e interpretar para el personal encargado de la esterilización, estos son capaces de mostrar de una forma rápida y visual si los objetos fueron esterilizados o no. Si bien la mayoría de los esterilizadores vienen con medidores de tiempo, temperatura y presión, estas lecturas son limitadas ya que solo nos dicen qué sucede en el sitio de la sonda (generalmente en el drenaje) y no dentro de los paquetes que se procesan. Las directrices de la Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) establecen que el personal encargado de la esterilización debe revisar y registrar estas lecturas después de cada ciclo de esterilización. La mayoría de los esterilizadores más antiguos usan controles analógicos (mecánicos), mientras que los esterilizadores más nuevos generalmente tienen controles digitales (electrónicos). En comparación con los controles analógicos, los controles digitales han demostrado ser mucho más confiables. También hay disponibles sistemas de monitoreo digital de nueva tecnología que monitorean todos los parámetros del proceso de esterilización a través de un sistema en tiempo real con alarmas ajustables para alertar al usuario de cualquier desviación. Estos sistemas grafican los parámetros físicos del proceso de esterilización y el usuario puede realizar un monitoreo (Crawford et al., 1991).

Otra herramienta utilizada son los controles biológicos, estas implican el uso de esporas bacterianas. Los indicadores biológicos (IB) se consideran el nivel más alto de garantía de esterilidad porque en realidad prueban la capacidad del esterilizador para matar cepas específicas de organismos altamente resistentes. Los IB comercialmente disponibles son no patógenos atenuados y son específicos para el tipo de proceso de esterilización que se monitorea (Leuenberger, 2001).

Los IB están disponibles como tiras de esporas en una variedad de concentraciones, lo que permite al usuario seleccionar un nivel específico de garantía de esterilidad. Viales autónomos que están disponibles como especies únicas o duales para su uso con procesos de gas, de vapor o de óxido de etileno. Estos constan de una ampolla de vidrio de medio estéril rodeada por un vial de plástico con una tira de esporas en el interior. Después del procesamiento, el usuario activa el IB al aplastar el vial (manualmente o con un dispositivo) para permitir que el medio entre en contacto con la tira de esporas. Si luego de la incubación no se produce ningún cambio en el color del medio, indica resultado negativo para el crecimiento de microorganismos (esterilidad). El tiempo de incubación varía de 24 horas a siete días según el fabricante (Leuenberger, 2001).

También existen ampollas de vidrio selladas con esporas de *Geobacillus stearothermophilus* para su uso en procesos de vapor. Esta forma tiene las esporas y los medios mezclados; por lo tanto, no se requiere trituración o activación del vial después del procesamiento. Ningún cambio en el color del medio o la turbidez visible del IB indica un resultados negativos para crecimiento microbiano. El crecimiento de esporas usualmente ocurrirá dentro de 8 a 12 horas; sin embargo, se recomiendan 48 horas de incubación. El crecimiento de esporas se evidencia por un cambio de color amarillo en los medios junto con turbidez visible en el fondo del vial (Riley & Li, 2011). En la figura 2 de los anexos puede encontrarse un ejemplo de IB biológico y físico.

1. Crecimiento de Indicadores Biológicos

Independientemente del tipo de IB que se utilice, si alguno da un resultado positivo (se observa un desarrollo microbiano), significa que la esterilización no se llevó a cabo correctamente, ya sea por un error del personal o por alguna falla del equipo. Al presentarse dicha situación el plan de calidad debe indicar que medidas tomar, entre ellas esta: informar los resultados al supervisor,

reesterilizar el lote de objetos en caso de ser viable, verificar el crecimiento microbiano a través de una tinción de Gram y buscar fallas en el equipo (Patiño-Marín, Loyola-Rodríguez, & Tovar-Reyes, 2001).

2. Mantenimiento de esterilizadores

Los fabricantes de los equipos proporcionan a los usuarios manuales que incluyen instrucciones detalladas del cuidado y del mantenimiento. De acuerdo con las pautas de la AAMI, todos los equipos de esterilización deben recibir mantenimiento periódico y de rutina para garantizar operaciones precisas y confiables. Por lo tanto debe realizarse un mantenimiento de rutina que incluya inspecciones y limpiezas diarias, un mantenimiento preventivo, uno programado que incluya la lubricación de las piezas apropiadas y el reemplado de las piezas fungibles, calibración de medidores de presión, temperatura, temporizadores por personal calificado (Stryker, 2017).

3. Validación de métodos de esterilización

Todos los procesos de esterilización (térmica, química, radiación y filtración) están diseñados para destruir o eliminar contaminantes microbiológicos presentes en el producto. El estándar de oro para evaluar la esterilidad del producto es la evaluación de la destrucción de todas las formas de vida microbiana en muestras determinadas. Por lo tanto, la tarea de probar que todas las unidades de un producto son estériles está basada en estadística de probabilidades. La estadística de probabilidades depende de varios parámetros tales como el tiempo y la concentración de exposición a la técnica de esterilización, el tipo y número de microorganismos presentes en el producto, el nivel deseado al que se presente llegar luego de la esterilización y la resistencia de los microorganismos a los métodos utilizados (Arkadievna & Lemus, 1999).

De realizarse el tratamiento de esterilización por óxido de etileno, método que solo deberá usarse al no poder aplicar ningún otro, debe tenerse presente que no es un sistema de esterilización autorizado por la Food and Drug Administration (FDA), y que, por tanto, no se puede adoptar para envases destinados a los Estados Unidos (Casamitjana, 2016).

III. JUSTIFICACIÓN

En la industria farmacéutica uno de los factores que determinan la estabilidad de un medicamento es su envase, por lo tanto en el proceso de fabricación debe ser considerada la calidad, diseño, así como factores de riesgo como la contaminación microbiana. La esterilización de los envases es compleja ya que depende del tipo de material del cual están compuestos, debido a esto algunos envases resultan afectados por procesos de esterilización a altas temperaturas por lo que se hace necesario buscar formas alternas de eliminación de los microorganismos.

El proceso de esterilización de envases primarios con óxido de etileno, es un método muy eficiente a baja temperatura con más de 60 años de existencia en el sector farmacéutico y está dirigido para productos termosensibles. Este se fundamenta en la difusión del gas óxido de etileno que destruye los microorganismos, sin embargo se debe considerar que el gas es explosivo y tóxico, por lo que es necesario la elaboración de procedimientos que sean adecuados al tipo de industria y que empleen medidas de seguridad al trabajar con dichos equipos de esterilización.

En la presente investigación se elaboró un procedimiento donde se especificó como llevar a cabo adecuadamente las fases de esterilización por óxido de etileno con los materiales, medidas de seguridad e indicadores biológicos para garantizar una esterilización correcta. Se determinó que la concentración del OE, la temperatura, el tiempo de exposición, la humedad relativa y la aireación son las principales variables que influyen en el proceso de esterilización y se plantearon formatos de control para llevar un registro sobre las condiciones del equipo y el área de trabajo, sobre los parámetros que deben evaluarse en cada ciclo de esterilización y registros relacionados a la revisión de controles y liberación del producto.

IV. OBJETIVOS

A. General

- Elaborar un procedimiento para esterilizar envases con óxido de etileno para una empresa farmacéutica según la norma ISO 11135 “Esterilización de productos sanitarios, Óxido de etileno, requisitos para el desarrollo, la validación y el control de rutina de procesos de esterilización para productos sanitarios”.

B. Específicos

- Sugerir un procedimiento con las fases necesarias para la esterilización de envases con óxido de etileno para medicamentos en una empresa farmacéutica según ISO 11135.
- Determinar las variables involucradas en cada una de las fases necesarias para la esterilización de envases farmacéuticos con óxido de etileno.
- Establecer los formatos de control de obtención de resultados de la esterilización con óxido de etileno durante el proceso.

V. METODOLOGÍA

A. Enfoque de la investigación

Este estudio posee un enfoque cualitativo, se obtuvieron descripciones de procedimientos, información sobre personal y técnicas de esterilización.

B. Tipo de investigación

Descriptivo

C. Métodos

1. Evaluación del procedimiento actual de esterilización de envases con óxido de etileno

Se recolectaron datos por medio de entrevistas al personal encargado del área de envasado sobre la utilización del óxido de etileno para la esterilización de envases de medicamentos. Se obtuvo información sobre los procedimientos, las prácticas del personal, la organización, la forma de preparar y almacenamiento de los reactivos, el mantenimiento y la verificación.

2. Inspecciones en las áreas de trabajo

Se realizaron dos visitas al área de esterilización de envases con la finalidad de conocer el procedimiento y verificar las prácticas de seguridad, instalaciones y formas de aplicación del óxido de etileno.

3. Elaboración de un procedimiento para esterilización de envases

Se elaboró un procedimiento para la esterilización de envases con óxido de etileno, dicho procedimiento está basado en la norma ISO 11135 y en la información recopilada en las entrevistas y visitas al área de esterilización.

4. Determinación de variables


Las variables más importantes que influyen en el proceso de esterilización se identificaron como los puntos críticos en el procedimiento, para ello se realizó un análisis de riesgos en el que se identificaron los puntos donde el envase puede contaminarse así como las etapas críticas del proceso de esterilización.

5. Establecimiento de los formatos de control

Se establecieron los formatos de control necesarios para registrar las condiciones del equipo y el área de trabajo, sobre los parámetros que deben evaluarse en cada ciclo de esterilización y registros relacionados a la revisión de controles y liberación del producto.

VI. RESULTADOS

A. Procedimiento para esterilización de envases con óxido de etileno

	Empresa farmacéutica	Código: P001
	Procedimiento para la esterilización de envases con óxido de etileno	Versión: 01
		Fecha: dd/mm/aa
		Páginas: 5

1. Objetivo

Esterilizar materiales de empaque que son termolábiles o sensibles a temperaturas superiores a los 50°C tales como tapas, pretapas y frascos plásticos, para evitar su desnaturalización o pérdida de propiedades de los materiales constituyentes.

2. Alcance

Este procedimiento es aplicable a envases que se desnaturalizan, se rompen o resultan dañados por otros procesos de esterilización que requieran de altas temperaturas tales como tapas, pretapas y frascos plásticos.

3. Definiciones

Aviso: Información importante para el operador acerca del uso funcional del esterilizador de óxido de etileno Steri-Vac™ 3M®.

Esterilización: La esterilización es un proceso donde se efectúa la destrucción o muerte de toda vida microbiana. Si hay duda sobre la esterilidad del lote, debe considerarse no estéril.

Indicador químico: Sugieren esterilidad por cambio de color, detectan cambios de temperatura, vapor, y tiempo de exposición.

Indicador biológico: Son indicadores que determinan la letalidad de un proceso de esterilización, es decir, indican si un material sometido a un proceso de esterilización está completamente libre de microorganismos vivos

Elaborado por: Andrea Castellanos	Autorizado por: Supervisor
	Revisado por: Gerencia

Limpieza: Se realiza para remover organismos y suciedad lo que garantiza la efectividad de los procesos de esterilización y desinfección.

Óxido de etileno: Gas inflamable de aroma fuerte. Se disuelve fácilmente en agua.

Peligro: Exposición potencial al gas de óxido de etileno es significativa (por encima del límite de exposición de 15 minutos establecido por la Occupational Health and Safety Assessment Series –OHSAS–), o la exposición a cualquier subproducto es significativa.

4. Documentos de referencia

- 1) OSHA 3325-01N 2007 Ethylene Oxide (EtO): Understanding OSHA's Exposure Monitoring Requirements.
- 2) 3M Manual de usuario Esterilizador/Aireador Steri-vac™ serie GS de 3M®
- 3) ISO 9001:2008 Sistemas de Gestión de la Calidad- Requisitos.
- 4) ISO 11135:2014 Esterilización de productos sanitarios, Óxido de etileno, Requisitos para el desarrollo, la validación y el control de rutina de un proceso de esterilización para productos sanitarios.

5. Responsabilidades

Personal	Tarea
Técnicos del área de esterilización	Llevar a cabo el procedimiento de esterilización, registrar la información en los formatos de control sobre las condiciones de esterilización
Supervisor producción	Generar las órdenes de esterilización, revisar los formatos de control, liberar los envases estériles.
Supervisor de microbiología	Llevar a cabo las pruebas de los indicadores biológicos, trasladar los resultados al área de producción.

6. Desarrollo



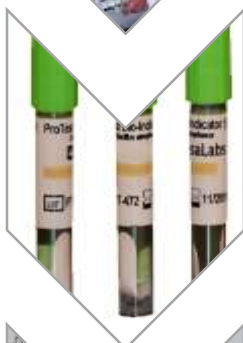
- **Verificación:**
Antes de comenzar el proceso de esterilización, el equipo y el área deberá verificarse. Debe observarse la presión del manómetro la cual debe estar en 60 PSI, los extractores del área deben estar encendidos, el dispensador de agua destilada debe encontrarse al menos a la mitad de lleno, el equipo debe encontrarse encendido.



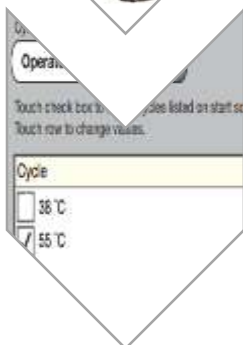
- Deberá colocarse en la parte interna del equipo una cartucho de óxido de etileno



- **Preparación de la carga:**
Revisar la cantidad de material que debe ser esterilizado, esta información se encuentra en la orden de producción.
El material que se va a esterilizar debe ser colocado en cajas plásticas especiales, estas cajas pueden contener un máximo de 100 tapas, pretapas o frascos plásticos. Una vez preparada la caja, debe colocarse una tira indicadora en la parte exterior de ésta.



- **Controles:**
Antes de iniciar el ciclo deberá colocarse en cada canasta y dentro de una bolsa de plástico, una cápsula de indicador biológico dentro de una jeringa de 20 mL, una tirilla multiparámetro y una tela de algodón de tamaño suficiente para cubrir la jeringa. Luego de preparadas las canastas deben colocarse en el interior del equipo, debe cerrarse la puerta y asegurar la manecilla.



- **Selección del ciclo:**
Seleccionar 55°C para tapas, pretapas y envases plásticos. Seleccionar 38°C cuando se especifique en la orden de producción.



7. Documentos

Documento	Codificación	Información que contiene
Controles de esterilización	C01	Resultados de controles físicos y biológicos
Orden de esterilización	C02	Cantidad de material que debe esterilizarse
Liberación de lote	C03	Información de lotes de productos estériles listos para ser utilizados.

8. Lista de distribución

Personal que posee el documento	Tipo de copia		Firma de recibido
	Electrónica	Papel	
Supervisor de producción	x		
Supervisor de microbiología	x		

9. Control de cambios

Primera versión del documento.

B. Inspección del área de esterilización con óxido de etileno y cualificación de la instalación

Respecto al área de esterilización con óxido de etileno esta es exclusiva para dicho proceso. Dentro del ambiente se encuentra el equipo Steri-Vac™ 3M®, un compresor, las tuberías para agua y vacío, una ventana para el ingreso de materiales, una puerta de ingreso y estanterías de acero inoxidable para colocar el material previo a esterilizar y ya esterilizado. Las características del área se describen en la Tabla 1.

Tabla 1

Características del área de esterilización con óxido de etileno

Parámetro	Descripción
Lugar donde se ubica el equipo	Ambiente de 5 mt ² Conexión de 220 Voltios Mesa de acero inoxidable Área individual, cerrada con una ventanilla para el suministro de materiales. Pintura epóxica Dos extractores en el techo Puerta de acceso con rejilla en la parte inferior
Normativos nacionales y locales de salud	No existentes
Equipo para detección de óxido de etileno en la atmósfera	No posee
Políticas y procedimientos	No disponibles en el área de trabajo
Capacitación del personal	El personal nuevo es capacitado por el personal con más experiencia (no se incluye en el programa de capacitación).
Auditorías	Auditorías internas anuales
Almacenamiento de reactivos	En bodega de reactivos, ésta es adecuada para contener reactivos de alta toxicidad.
Planos esquemáticos del área de esterilización y canalización	No disponibles
Controles en equipos críticos (compresor)	No se llevan a cabo
Software del equipo	Se actualiza anualmente

Fuente: datos obtenidos durante la inspección

El equipo para esterilizar utilizado es un Steri-Vac™ 3M® modelo GS8 con capacidad para 576 libras y un volumen de 224 litros, el equipo funciona con cápsulas de óxido de etileno. Luego de finalizar el proceso de esterilización se cataliza la conversión de óxido de etileno a CO₂ y vapor de agua (Tabla 2).

Tabla 2

Características del esterilizador Steri-Vac™ 3M®

Parámetro	Descripción
Documentación de soporte	Manual del equipo (incluye características físicas y de la utilización).
Construcción de la cámara y de la puerta	Acero inoxidable, cierre hermético
Sellos y conexiones	Cierres herméticos, mantiene valores extremos de presión y vacío.
Sistema de suministro de gases y líquidos	Aire Vapor de agua Óxido de etileno Agua
Sistema eléctrico	Conexión de 220 voltios Regulador de voltaje y batería
Sistemas de inyección de gas	Mangueras de plástico sostenidas por abrazaderas. Estas son reemplazadas según el deterioro que muestran.
Sistemas de inyección de gas	De acero inoxidable en el interior de la cámara.
Sistemas de vacío	Bomba de vacío conectada por una manguera plástica.
Sistemas de evacuación	Conexión por una manguera plástica hacia tubería con salida al exterior.
Sistemas de automatización	Equipo con ciclos digitales
Calibración del equipo	No disponibles indicadores de temperatura, humedad, presión y concentración de óxido de etileno.

Fuente: datos obtenidos durante la inspección

C. Principales variables

Los factores que influyen en el proceso de esterilización fueron obtenidos por revisión bibliográfica y documental de registros de la empresa farmacéutica.

Tabla 3. Variables que influyen en el proceso de esterilización

Parámetro	Descripción
Composición del material	La capacidad de los distintos materiales de absorber, retener y desprender el óxido de etileno varía considerablemente según las propiedades fisicoquímicas de los mismos.
Envasado	La capacidad de los materiales de envasado de permitir la penetración y liberación del OE gaseoso. La densidad del acondicionamiento y la densidad del contenedor de transporte.
Concentración de óxido de etileno	Variable más importante en el proceso de esterilización. En términos aproximados, puede afirmarse que al duplicar la concentración del gas, el tiempo de exposición se reduce a la mitad, para concentraciones comprendidas entre 22,1 y 884 mg/l.
Temperatura	Favorece la penetración de la mezcla gaseosa, lo que reduce el tiempo de exposición.
Tiempo de exposición	Tiempo en que el material se encuentra en contacto con el gas. Permite la acción del óxido de etileno sobre los microorganismos.
Humedad relativa de la cámara	Humedades relativas de entre 20% a 40% han sido demostradas eficaces en la esterilización con óxido de etileno.
Aireación	Fenómeno por el cual el óxido de etileno sale del material esterilizado al alcanzar cierta temperatura. Está relacionado también con de la densidad de carga, del flujo de aire, de las superficies de los materiales tratados y del tiempo de aireación.

D. Formatos de control

Antes de comenzar el proceso de esterilización, el equipo Steri-Vac™ 3M® y el área deberá verificarse, deberá revisarse los parámetros del equipo y los extractores del área donde se realice la esterilización (Figura 1).

REG001 – Control de condiciones del área de trabajo			
Fecha y hora	Parámetros	Acción a realizar si no se cumple con el parámetro	Responsable
	Presión del manómetro: ____ Dispensador de agua a la mitad o por encima del nivel: ____ Equipo encendido: ____ Extractores ambientales encendidos: ____		
	Presión del manómetro: ____ Dispensador de agua a la mitad o por encima del nivel: ____ Equipo encendido: ____ Extractores ambientales encendidos: ____		
	Presión del manómetro: ____ Dispensador de agua a la mitad o por encima del nivel: ____ Equipo encendido: ____ Extractores ambientales encendidos: ____		
	Presión del manómetro: ____ Dispensador de agua a la mitad o por encima del nivel: ____ Equipo encendido: ____ Extractores ambientales encendidos: ____		
	Presión del manómetro: ____ Dispensador de agua a la mitad o por encima del nivel: ____ Equipo encendido: ____ Extractores ambientales encendidos: ____		
	Presión del manómetro: ____ Dispensador de agua a la mitad o por encima del nivel: ____ Equipo encendido: ____ Extractores ambientales encendidos: ____		
Observaciones:			
Elaborado por:		Aprobado por:	
1.		1.	
2.		2.	
		Fecha de elaboración:	

Figura 1. Formato para el control de las condiciones del equipo y el área de trabajo

Asimismo, los ciclos de esterilización deben seguirse según la orden de producción y debe anotarse las condiciones de temperatura, tiempo de aireación y colocación de indicadores (Figura 2).

REG002 – Control del ciclo de esterilización			
Fecha y hora	Parámetros	Observaciones	Responsable
	Número de orden de producción: _____ Temperatura del ciclo: _____ Tiempo de aireación: _____ Controles colocados: tirilla multiparámetro: ___ indicador biológico: ___ Número de cartucho de óxido de etileno utilizado: _____		
	Número de orden de producción: _____ Temperatura del ciclo: _____ Tiempo de aireación: _____ Controles colocados: tirilla multiparámetro: ___ indicador biológico: ___ Número de cartucho de óxido de etileno utilizado: _____		
	Número de orden de producción: _____ Temperatura del ciclo: _____ Tiempo de aireación: _____ Controles colocados: tirilla multiparámetro: ___ indicador biológico: ___ Número de cartucho de óxido de etileno utilizado: _____		
	Número de orden de producción: _____ Temperatura del ciclo: _____ Tiempo de aireación: _____ Controles colocados: tirilla multiparámetro: ___ indicador biológico: ___ Número de cartucho de óxido de etileno utilizado: _____		
	Número de orden de producción: _____ Temperatura del ciclo: _____ Tiempo de aireación: _____ Controles colocados: tirilla multiparámetro: ___ indicador biológico: ___ Número de cartucho de óxido de etileno utilizado: _____		
Observaciones:			
Elaborado por:		Aprobado por:	
1.		1.	
2.		2.	
		Fecha de elaboración:	

Figura 2. Parámetros a evaluar sobre el ciclo de esterilización.

Posterior al proceso de esterilización deberán revisarse los indicadores biológicos, tira indicadora, tirilla multiparámetro y esperar los resultados de microbiología para poder liberar el producto (Figura 3).

REG003 – Revisión de controles y liberación de producto							
Fecha y hora	Número de lote de esterilización (orden de producción)	Parámetros			Aptitud para liberar		Responsable
		Tira indicadora	Tirilla multiparámetro	Indicadores biológicos	Si	No	
Observaciones:							
Elaborado por:				Aprobado por:			
1.				1.			
2.				2.			
				Fecha de elaboración:			

Figura 3. Revisión de controles y liberación del producto.

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El análisis del área de esterilización con óxido de etileno y su procedimiento mostraron falta de información para el personal respecto a las instrucciones, registros, definición del proceso y la validación de métodos. El procedimiento y formatos de control propuestos en esta investigación permiten dar a conocer al personal operativo de una forma clara las directrices de trabajo y llevar el control del proceso y la trazabilidad adecuada de los productos esterilizados. White (1991) sugirió que el desarrollo del recurso humano a través de capacitaciones y el proveer instrucciones claras sobre sus atribuciones o procedimientos es de vital importancia para los objetivos de las empresas. Además recomendó que el desarrollo del recurso humano y la capacitación para llevar a cabo procedimientos específicos debe colocarse como una prioridad ya que esto influye directamente en los resultados y en las metas establecidas. Por lo tanto con la documentación propuesta se espera que el personal posea las instrucciones adecuadas y desarrolle sus labores de forma estandarizada.

En base a la evaluación del área, fue planteado el procedimiento y los formatos de control para describir de forma detallada cómo se realiza la esterilización con óxido de etileno en el Steri-Vac™ 3M®, de esta forma el personal podrá homogenizar sus resultados y llevar un control sobre las condiciones en las que se realizó el procedimiento, además podrá mantener una trazabilidad de los materiales ya esterilizados. Asimismo el documentar el procedimiento permitirá la capacitación e integración de personal nuevo de una manera más rápida y efectiva, sin comprometer la calidad del producto final ni la seguridad del personal.

Para esterilizar correctamente los materiales sin poner en riesgo la seguridad del personal es de suma importancia y obligatorio la investigación del impacto de todas las variables del proceso, además debe comprobarse el efecto que este generará sobre el material (Mendes, Brandao, & Silva, 2007). Dado que existe un número de parámetros que controlan el proceso de esterilización se estableció que la composición del material y el envasado determinarán si el óxido de etileno podrá llegar a tener contacto con toda la superficie del material a esterilizar, mientras que la concentración de óxido de etileno, la temperatura, el tiempo de exposición y la humedad

relativa de la cámara determinarán la acción esterilizadora sobre los microorganismos y la aireación permitirá la eliminación del gas y la seguridad del personal (Tabla 3).

La composición del material y la forma en que es colocado dentro de la cámara son variables fundamentales ya que si el envase posee una superficie permeable y accesible y no se sobrecarga la cámara de esterilización, el óxido de etileno logrará estar en contacto con todas las superficies del material para ejercer la acción sobre los microorganismos y luego de finalizar el proceso de esterilización el gas se eliminara más fácilmente y se evitará que permanezcan residuos tóxicos. Respecto a las condiciones ambientales dentro de la cámara, la humedad determina la resistencia de los microorganismos a la desactivación por el óxido de etileno. A niveles bajos de humedad (inferiores a 30%), la resistencia microbiana puede aumentar mientras que a niveles altos de humedad el efecto del óxido de etileno puede disminuir (Gilbert, Gambill, Spiner, Hoffman, & Phillips, 1964). Por lo tanto se debe prestar especial atención a la humedad para garantizar que una humedad relativa baja o excesiva no afecten a la funcionalidad del procedimiento. Una de las formas de controlar la humedad en el producto es preacondicionarlo a una temperatura y humedad definidas. Tal preacondicionamiento puede reducir la duración del ciclo de esterilización (Tesařová, Capíková, Jeřábková, Čech, Ekielski, & Mishra, 2018).

A pesar de que el proceso de esterilización con óxido de etileno resulta ser un método muy efectivo para la esterilización, ha demostrado ser riesgoso para el personal que se expone directa o indirectamente, por periodos frecuentes y prolongados. La exposición a este gas puede producir efectos a corto, mediano y largo plazo sobre la salud de los operarios. Durante el procedimiento de esterilización el riesgo de entrar en contacto con óxido de etileno aumenta si no se sigue el procedimiento adecuado, no se da el mantenimiento apropiado o no se capacita al personal o si se pasa por alto las recomendaciones de manipulación sugeridas por los fabricantes convenidas en cuanto a su manipulación (Cervantes, Cuautle, Avila, Ruiz, & Valderrabano, 2018).

VIII. CONCLUSIONES

- Se elaboró un procedimiento con las fases necesarias para la esterilización de envases primarios para medicamentos con óxido de etileno según la norma ISO 11135.
- Se determinó que la composición del material a esterilizar, la forma en la que se empaca, la concentración del óxido de etileno, la temperatura, el tiempo de exposición, la humedad relativa y la aireación son las principales variables que influyen en el proceso de esterilización con óxido de etileno.
- Se establecieron formatos de control para llevar un registro sobre las condiciones del equipo y el área de trabajo, sobre los parámetros que deben evaluarse en cada ciclo de esterilización y relacionados a la revisión de controles y liberación del producto.

IX. RECOMENDACIONES

- Establecer procedimientos específicos para capacitar al personal respecto al proceso de esterilización con el Steri-VacTM 3M[®] e incluirlos en un plan de capacitación dentro de la empresa.
- Realizar validaciones para establecer las áreas críticas donde el óxido de etileno tiene poco alcance dentro del equipo de esterilización el Steri-VacTM 3M[®].
- Establecer procedimientos sobre la validación de tiempos de esterilización con óxido de etileno y temperatura para nuevos empaques que sean implementados en la empresa.
- Incluir los procedimientos y el manual de usuario en español del equipo en el área de esterilización para que el personal tenga acceso a la información relacionada al uso del equipo.

X. REFERENCIAS

- Acosta-Gnass, S. & Andrade, V. (2008). *Manual de esterilización para centros de salud*. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud.
- Arkadievna, E. & Lemus, M. (1999). Validación del proceso de esterilización a vapor de soluciones parenterales de gran volumen. *Tecnología Química*, 19(3), 87-92.
- Beaney, A. (2010). Preparation of parenteral medicines in clinical areas: how can the risks be managed - a UK perspective?. *Journal of Clinical Nursing*, 19(11), 1569-1577.
- Block, S. (2001). *Disinfection, sterilization, and preservation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Casamitjana, M. (2016). Envase farmacéutico, materiales de acondicionamiento primario. *Pharmatech*, 25, 90–94.
- Cervantes, S., Cuautle, L., Avila, I., Ruiz, A. L., & Valderrabano, I. (2018). *Application of Statistical Process Control to Guarantee the Safety in the Operation of a Sterilization Chamber with Ethylene Oxide Gas*. In M. Ferreira Advances in Safety Management and Human Factors (pp. 532-541). Cham, Springer.
- Crawford, S., Narducci, W., & Augustine, S. (1991). National survey of quality assurance activities for pharmacy-prepared sterile products in hospitals. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 48(11), 2398-2413.
- Crow, S. (1992). Peracetic Acid Sterilization: A Timely Development for a Busy Healthcare Industry. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 13(2), 111-113. doi:10.2307/30147071
- Fernández, C. & Agyre, S. (2014). *Postres Lácteos*. Madrid: IC Editorial.

- Gilbert, G., Gambill, V., Spiner, D., Hoffman, R., & Phillips, C. (1964). Effect of moisture on ethylene oxide sterilization. *Applied microbiology*, 12(6), 496-503.
- Guillamas, C., Gutiérrez, E., Hernando, A., Méndez, M., Sánchez-Cascado, G., & Tordesillas, L. (2009). *Higiene del medio hospitalario y limpieza de material*. Madrid: Editex.
- Hidalgo, R., Quintana, M., Sánchez, N., Chiroles, S., & Villavicencio, O. (2002). *El procedimiento de limpieza como garantía del proceso de esterilización*. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 40(3), 176-188.
- International Organization for Standardization. (1999). *Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 1: Classification of air cleanliness (ISO Standard No. 14644-1)*. Recuperado de <https://www.iso.org/standard/25052.html>
- International Organization for Standardization. (2014). *Sterilization of health-care products -- Ethylene oxide -- Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (ISO Standard No. 11135)*. Recuperado de <https://www.iso.org/standard/56137.html>
- International Organization for Standardization. (2015). *Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration (ISO Standard No. 14644-1)*. Recuperado de <https://www.iso.org/standard/53394.html>
- Jacobs, P. T., & Lin, S. M. (1987). U.S. Patent No. 4,643,876. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Karbowiak, T., Debeaufort, F., & Voilley, A. (2006). Importance of surface tension characterization for food, pharmaceutical and packaging products: a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 46(5), 391-407.

- Leuenberger, H. (2001). New trends in the production of pharmaceutical granules: batch versus continuous processing. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 52(3), 289-296.
- Mendes, C., Brandao, T., & Silva, C. (2007). Ethylene oxide sterilization of medical devices: A review. *American Journal of Infection Control*, 35, 574-581.
- Mendes, G., Brandao, T., & Silvia, C. (2007). Ethylene oxide sterilization of medical devices: a review. *American journal of infection control*, 35(9), 574-581.
- Moisan, M., Barbeau, J., Moreau, S., Pelletier, J., Tabrizian, M., & Yahia, L. (2001). Low-temperature sterilization using gas plasmas: a review of the experiments and an analysis of the inactivation mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, 226(1-2), 1 - 21.
- Patiño-Marín, N., Loyola-Rodríguez, J., & Tovar-Reyes, L. (2001). Uso y verificación con indicadores biológicos en esterilizadores de cirujanos dentistas de San Luis Potosí, México. *Salud Pública de México*, 43, 455-458.
- Phillips, C. & Kaye, S. (1949). The sterilizing action of gaseous ethylene oxide. *The American Journal of Hygiene*, 50(3), 280-288.
- Reglamento Técnico Centroamericano. (2007). Productos farmacéuticos, medicamentos de uso humano, buenas prácticas de manufactura para la Industria Farmacéutica (RTCA No. 11.03.42:07). Recuperado de http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/4558/RTCA11.03.42.07BPMMedicamentos_Final.pdf.
- Riley, B. & Li, X. (2011). Quality by design and process analytical technology for sterile products—where are we now?. *Aaps Pharmscitech*, 12(1), 114-118.
- Silindir, M. & Özer, Y.(2009). Sterilization methods and the comparison of E-Beam Sterilization with gamma radiation sterilization. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34, 43-53.

- Stryker. (2017) Instructions for cleaning, sterilization, inspection and maintenance. Alemania, Schönkirchen: Stryker. Recuperado de https://www.strykermeded.com/media/2647/ot-rg-1-rev-4_124002000-cleaning-guide.pdf.
- Taylor, J. (1977). Dermatologic hazards from ethylene oxide. *Cutis*, *19*(2), 189-192.
- Taylor, L., Barbeito, M., & Gremillion, G. (1969). Paraformaldehyde for Surface Sterilization and Detoxification. *Applied and Environmental Microbiology*, *17*(4), 614-618.
- Tesařová, D., Capíková, A., Jeřábková, E., Čech, P., Ekielski, A., & Mishra, P. (2018). Effect of ethylene oxide sterilization and accelerated ageing on the physical and mechanical properties of beech, oak, and elm wood: Part 1. *BioResources*, *13*(4), 8251-8262.
- Thorén, K. & Aspenberg, P. (1995). Ethylene oxide sterilization impairs allograft incorporation in a conduction chamber. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, *318*, 259-264.
- United States Food & Drug, 21 C.F.R. §§ 210 (2017).
- United States Pharmacopeial Convention. (2002). *The United States pharmacopeia: The national formulary* (26th ed.). Maryland: United States Pharmacopeial Convention.
- White, A., Burns, D., & Christensen, T. (2006). Effective terminal sterilization using supercritical carbon dioxide. *Journal of Biotechnology*, *123*(4), 504-515.
- White, D. (1991). The imperative of transcending routine HRD for OD in the health and human service sector. *Organization Development Journal*, *9*(3), 44-49.

XI. ANEXOS

Entrevistas a personal sobre procedimientos, organización, controles, mantenimiento y validación de la esterilización con óxido de etileno

A continuación se presenta una transcripción de los puntos más relevantes de las entrevistas a supervisores, operarios y personal de microbiología, sobre el procedimiento que se lleva a cabo en la empresa para la esterilización de envases primarios en un equipo Steri-VacTM 3M[®] con óxido de etileno.

- ¿Qué documentación se utiliza en el área de esterilización con óxido de etileno?

Se reciben órdenes de producción que indican la cantidad de envases que necesitan. Además se lleva un registro en el que se anota el lote de material que va ser esterilizado y las condiciones de temperatura y tiempo de exposición a las que va a ser sometido.

Otros documentos que se manejan en el área son los registros con los resultados de las pruebas de microbiología. Dichas pruebas determinan si se libera o no el lote de envases. También se utilizan registros con inventario de envases estériles y no estériles.

- ¿Cómo se controla el producto no conforme?

Los envases primarios que no cumplen los criterios del laboratorio se vuelven a esterilizar y se envían nuevamente a microbiología. Esto siempre sucede al no seguir adecuadamente algún paso del proceso de esterilización.

Los lotes de envases ya esterilizados permanecen en sus paquetes y estos a su vez en canastas hasta que microbiología envía los resultados favorables que permiten liberarlos.

- ¿Cómo se evalúa la eficacia, efectos sobre los materiales y los efectos al ambiente del óxido de etileno?

La eficacia de la esterilización se evalúa al colocar paquetes de prueba en cada canastilla, estos contienen una cápsula de indicador biológico dentro de una jeringa de 20 mL, una tirilla multiparámetro y una tela de algodón de tamaño suficiente para cubrir la jeringa, estos se colocan dentro de una bolsa de plástico. La bolsa de plástico se sella y se le coloca una tira indicadora. Al finalizar el proceso de esterilización, el indicador biológico es enviado a microbiología y los resultados de las tiras se anotan en los registros de esterilización.

Los materiales que se esterilizan son envases primarios compuestos por plástico y aluminio los cuales no sufren ningún daño durante el proceso. Los efectos al ambiente no se miden, los vapores residuales del proceso son descartados al ambiente sin tratamiento previo.

- ¿De qué manera se protege el personal del contacto con vapores tóxicos u otros riesgos asociados con la esterilización con óxido de etileno?

La esterilizadora es manipulada por cuatro técnicos en diferentes turnos. El equipo de seguridad que se debe utilizar es bata, guantes y cofia. Además debe cumplirse con el tiempo de esterilización para que el equipo elimine todo el óxido de etileno antes de abrirlo.

El etileno se mantiene en cartuchos sellados. Estos son colocados en el equipo y son abiertos automáticamente al iniciar el proceso de esterilización. El personal no debe tener exposición a dicho gas en ningún momento, los límites de exposición permitidos son 1 ppm en el ambiente si se está expuesto durante ocho horas o más y 5 ppm si la exposición es durante 15 minutos o menos.

- ¿Cómo se lleva a cabo la esterilización con óxido de etileno? ¿Está documentado?

El proceso se lleva a cabo en cinco pasos, limpieza, preparación de paquetes, esterilización de paquetes, almacenamiento y liberación. Primero se revisa la presión de la bomba, esta tiene que marcar 60 psi, también hay que revisar que los extractores del cuarto estén encendidos. Seguido se debe revisar que el dispensador de agua destilada se encuentre al menos a la mitad, si no hay

que llenarlo. Después se debe colocar el equipo en encendido, abrir la compuerta y colocar el cartucho de óxido de etileno dentro.

El material a esterilizar se prepara en canastillas, dentro de estas se colocan paquetes con un máximo de 100 envases primarios. Deben quedar espacios entre paquete y paquete para que el gas cubra completamente el material. Posteriormente se meten las canastillas y se asegura la puerta del equipo para esterilizar. Después debe encenderse el equipo y revisar que la temperatura este en 55°C y el tiempo de aireación en 3 horas, una vez colocados estos parámetros se presiona el botón de inicio. La esterilización a 55°C tarda aproximadamente 4 horas, si se coloca a 37°C el proceso es más largo, puede durar de 6 a 7 horas.

Al finalizar el proceso de esterilización, se gira la manecilla de la puerta y se deja así durante 10 minutos antes de abrirla completamente. Este procedimiento es realizado para que los extractores puedan eliminar las últimas trazas de óxido de etileno que pudieran haber quedado. Los envases permanecen en las canastas y una muestra es enviada a microbiología para que se hagan las pruebas de liberación, estas demoran aproximadamente 4 horas. Siempre se mantienen envases esterilizados para no detener el proceso.

- ¿Existen documentos sobre la utilización del equipo de esterilización?

Sí, existe un manual de usuario. En ese manual se encuentra información sobre las etapas del proceso de esterilización así como las causas de los errores que podrían darse durante el proceso de esterilización. Sin embargo, aunque existe el manual este no está disponible en el área de esterilizado y no se encuentra en español.

- ¿Qué productos se esterilizan con óxido de etileno? ¿Se encuentran definidos?

Actualmente sólo se esterilizan envases primarios, no se encuentran definidos en ningún documento.

- ¿Cómo se verifica que el producto cumple con la seguridad, calidad y funcionamiento, luego de la esterilización?

Los resultados de microbiología y las tirillas indicadoras dan los resultados de calidad y funcionamiento del equipo. El equipo recibe mantenimiento dos veces al año para asegurar que funcione correctamente de acuerdo con el plan de mantenimiento.

- ¿Existe algún documento que defina el proceso? (si es aplicable para el producto de interés, documentos y registros que apoyen la validez de los parámetros del proceso, velocidad de inactivación microbiana)

El procedimiento está definido en el manual de usuario (sin embargo la información no está disponible en el área), la esterilización se realiza exclusivamente a envases primarios. Para verificar que el método es aplicable a envases primarios, se han enviado muestras de dichos envases a microbiología y se ha verificado que no tengan contaminantes. La esterilidad se verifica también en el producto final, si este saliera contaminado debe revisarse en qué etapa del proceso hubo algún fallo.

- ¿Cómo se valida el método de esterilización con óxido de etileno?

No se cuenta con procedimientos para la validación. Se sigue el procedimiento recomendado en el manual de usuario. La única prueba que se realiza es la de labilidad del envase primario, se somete a un ciclo de esterilización a 55°C y si no soportará dicha temperatura se realiza a 37°C. Sin embargo actualmente todos los envases primarios resisten 55°C.

- ¿El equipo y las instalaciones son adecuados para realizar la esterilización con óxido de etileno?

Sí, el área donde está el equipo fue diseñada exclusivamente para esterilización con equipos de óxido de etileno. Posee espacio suficiente para manipular las canastillas, extractores en el techo y tuberías para que el equipo realice sus procesos de aireación.

- ¿Cómo se verifica que el equipo instalado es capaz de cumplir su especificación de funcionamiento (CO)?

Por medio del paquete de control que se coloca en cada canastilla. Su funcionamiento se revisa inmediatamente con el resultado de la tirilla y el indicador del paquete.

- ¿Cómo se verifica la efectividad de la esterilización tanto respecto a los criterios microbiológicos como a los criterios físicos del producto (CF)?

Los indicadores biológicos llevados a microbiología son leídos en un equipo de lectura rápida. Los indicadores biológicos poseen un caldo nutritivo, dicho caldo es mezclado con las bacterias control al romper el sello de la ampolla. Si a las cuatro horas hay turbidez el proceso de esterilización debe repetirse, si no los envases pueden liberarse. Los criterios físicos son leídos inmediatamente luego de finalizado el proceso de esterilización en las tirillas indicadoras, estos cambian de color luego de que son expuestos a un tiempo adecuado de exposición al óxido de etileno.

- ¿Cómo se monitorea que el proceso de esterilización validado se ha aplicado al producto?

El proceso no está validado

- ¿Cómo se sabe cuándo puede liberarse un producto?

Los envases pueden liberarse después de verificar las tirillas indicadoras y de que microbiología dé los resultados de los indicadores biológicos.

- ¿Cómo se garantiza que el procedimiento mantiene una eficacia a lo largo del tiempo?

Por medio de las verificaciones que se realizan en cada ciclo de esterilización y los paquetes de control que se colocan en cada lote de envases primarios. También por los mantenimientos que se le dan al equipo en los que se verifica todo su funcionamiento.

Tabla 1

Comparación de los diferentes sistemas de clasificación del aire para áreas limpias

WHO	United States 209e	United States customary	ISO 14644	EEC
Grado A	M 3.5	Clase 100	ISO 5	Grado A
Grado B	M 3.5	Clase 100	ISO 5	Grado B
Grado C	M 5.5	Clase 10000	ISO 7	Grado C
Grado D	M 6.5	Clase 100000	ISO 8	Grado D

Nota. Recuperado de Fernandes y Agyre 2014.

Tabla 2

Comparación de la norma ISO 14644 con el US Federal Standard 209E respecto a los tamaños de partícula permitidos

Cifra de clasificación según ISO (N)	Valor máximo de la concentración de partículas (partículas por metro cúbico de aire)						US Federal Standard 209 E
	0.1 µm	0.2 µm	0.3 µm	0.5 µm	1 µm	5 µm	
Clase ISO 1	10	2	-	-	-	-	-
Clase ISO 2	100	24	10	4	-	-	-
Clase ISO 3	1000	237	102	35	8	-	1
Clase ISO 4	10000	2370	1020	352	83	-	10
Clase ISO 5	100000	23700	10200	3520	832	29	100
Clase ISO 6	1000000	237000	102000	35200	8320	293	1000
Clase ISO 7	-	-	-	352000	83200	2930	10000
Clase ISO 8	-	-	-	3520000	832000	29300	100000
Clase ISO 9	-	-	-	35200000	83200000	293000	-

Nota. Recuperado de Fernandes y Agyre 2014.

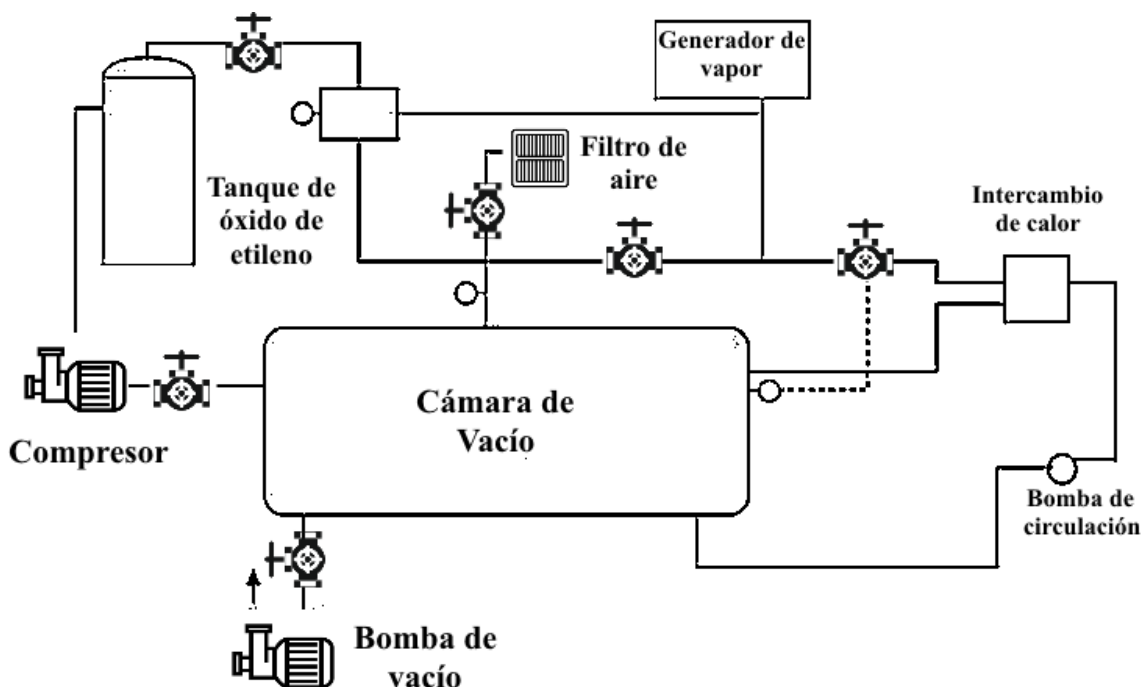
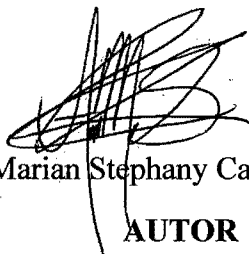


Figura 1. Sistema de esterilización de óxido de etileno. El procedimiento consiste en la generación de vacío en la cámara principal, posteriormente debe humidificarse con el generador de vapor, luego puede administrarse el gas de esterilización a la cámara (Guillamas et al., 2009).

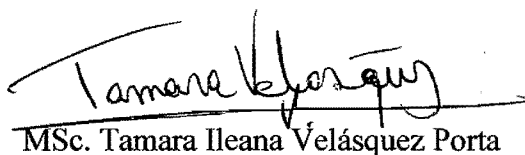


Figura 2. Indicadores biológicos y físicos para la verificación de la efectividad de la esterilización. A. Ampollas con *G. stearothermophilus*. B. Cinta para verificación de temperatura y tiempo (Acosta-Gnass & Andrade, 2008).



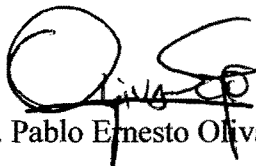
Andrea Marian Stephany Castellanos Moreira

AUTOR



MSc. Tamara Ileana Velásquez Porta

DIRECTORA



MA. Pablo Ernesto Oliva Sota

DECANO