

Abril 2015

TÍTULO

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

(ISO 11135:2014)

Sterilization of health-care products. Ethylene oxide. Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (ISO 11135:2014).

Stérilisation des produits de santé. Oxyde d'éthylène. Exigences de développement, de validation et de contrôle de routine d'un processus de stérilisation pour des dispositifs médicaux (ISO 11135:2014).

CORRESPONDENCIA

Esta norma es la versión oficial, en español, de la Norma Europea EN ISO 11135:2014, que a su vez adopta la Norma Internacional ISO 11135:2014.

OBSERVACIONES

Esta norma anulará y sustituirá a las Normas UNE-EN ISO 11135-1:2007 y UNE-CEN ISO/TS 11135-2:2009 EX antes de 2017-08-01.

ANTECEDENTES

Esta norma ha sido elaborada por el comité técnico AEN/CTN 111 *Aparatos y dispositivos médicos y quirúrgicos* cuya Secretaría desempeña FENIN.

Versión en español

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
(ISO 11135:2014)

Sterilization of health-care products.
Ethylene oxide. Requirements for the
development, validation and routine
control of a sterilization process for
medical devices (ISO 11135:2014).

Stérilisation des produits de santé. Oxyde
d'éthylène. Exigences de développement,
de validation et de contrôle de routine d'un
processus de stérilisation pour des
dispositifs médicaux (ISO 11135:2014).

Sterilisation von Produkten für die
Gesundheitsfürsorge. Ethylenoxid.
Anforderungen an die Entwicklung,
Validierung und Lenkung der Anwendung
eines Sterilisationsverfahrens für
Medizinprodukte (ISO 11135:2014).

Esta norma europea ha sido aprobada por CEN el 2014-06-28.

Los miembros de CEN están sometidos al Reglamento Interior de CEN/CENELEC que define las condiciones dentro de las cuales debe adoptarse, sin modificación, la norma europea como norma nacional. Las correspondientes listas actualizadas y las referencias bibliográficas relativas a estas normas nacionales pueden obtenerse en el Centro de Gestión de CEN, o a través de sus miembros.

Esta norma europea existe en tres versiones oficiales (alemán, francés e inglés). Una versión en otra lengua realizada bajo la responsabilidad de un miembro de CEN en su idioma nacional, y notificada al Centro de Gestión, tiene el mismo rango que aquéllas.

Los miembros de CEN son los organismos nacionales de normalización de los países siguientes: Alemania, Antigua República Yugoslava de Macedonia, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, Croacia, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Islandia, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Rumanía, Suecia, Suiza y Turquía.

CEN
COMITÉ EUROPEO DE NORMALIZACIÓN
European Committee for Standardization
Comité Européen de Normalisation
Europäisches Komitee für Normung
CENTRO DE GESTIÓN: Avenue Marnix, 17-1000 Bruxelles

Prólogo

El texto de la Norma EN ISO 11135:2014 ha sido elaborado por el Comité Técnico ISO/TC 198 *Esterilización de productos sanitarios* en colaboración con el Comité Técnico CEN/TC 204 *Esterilización de productos sanitarios*, cuya Secretaría desempeña BSI.

Esta norma europea debe recibir el rango de norma nacional mediante la publicación de un texto idéntico a ella o mediante ratificación antes de finales de enero de 2015, y todas las normas nacionales técnicamente divergentes deben anularse antes de finales de julio de 2017.

Se llama la atención sobre la posibilidad de que algunos de los elementos de este documento estén sujetos a derechos de patente. CEN y/o CENELEC no es(son) responsable(s) de la identificación de dichos derechos de patente.

Esta norma anula y sustituye a la Especificación Técnica CEN ISO/TS 11135-2:2008, y la Norma EN ISO 11135-1:2007.

Esta norma europea ha sido elaborada bajo un Mandato dirigido a CEN por la Comisión Europea y por la Asociación Europea de Libre Comercio, y sirve de apoyo a los requisitos esenciales de las Directivas europeas.

La relación con las Directivas UE se recoge en los anexos informativos ZA, ZB, que forma parte integrante de esta norma.

De acuerdo con el Reglamento Interior de CEN/CENELEC, están obligados a adoptar esta norma europea los organismos de normalización de los siguientes países: Alemania, Antigua República Yugoslava de Macedonia, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, Croacia, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Islandia, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Rumanía, Suecia, Suiza y Turquía.

Declaración

El texto de la Norma ISO 11135:2014 ha sido aprobado por CEN como Norma EN ISO 11135:2014 sin ninguna modificación.

Índice

Prólogo.....	7
0 Introducción	8
1 Objeto y campo de aplicación.....	9
1.1 Inclusiones	9
1.2 Exclusiones	10
2 Normas para consulta.....	10
3 Términos y definiciones.....	11
4 Sistemas de gestión de la calidad.....	18
4.1 Documentación	18
4.2 Responsabilidad de la dirección	18
4.3 Realización del producto	19
4.4 Medición, análisis y mejora. Control del producto no conforme.....	19
5 Caracterización del agente esterilizante.....	19
5.1 Generalidades.....	19
5.2 Agente esterilizante	19
5.3 Eficacia microbica.....	19
5.4 Efectos sobre los materiales.....	19
5.5 Seguridad y el medio ambiente	20
6 Caracterización del proceso y del equipo.....	20
6.1 Generalidades.....	20
6.2 Caracterización del proceso	20
6.3 Caracterización del equipo.....	21
7 Definición del producto	22
7.1 Generalidades.....	22
7.2 Seguridad, calidad y funcionamiento del producto	22
7.3 Calidad microbiológica.....	23
7.4 Documentación	23
8 Definición del proceso.....	23
9 Validación.....	24
9.1 Generalidades.....	24
9.2 Cualificación de la instalación, CI.....	24
9.3 Cualificación operacional, CO	25
9.4 Cualificación del funcionamiento, CF	25
9.5 Revisión y aprobación de la validación	27
10 Monitorización y control de rutina	29
11 Liberación del producto después de la esterilización.....	31
12 Mantenimiento de la eficacia del proceso.....	31
12.1 Generalidades.....	31
12.2 Mantenimiento del equipo.....	32
12.3 Recualificación	32
12.4 Evaluación del cambio.....	32
12.5 Evaluación de la equivalencia	33

Anexo A (Normativo)	Determinación de la velocidad de inactivación letal del proceso de esterilización – Método del indicador biológico/carga biológica.....	34
Anexo B (Normativo)	Determinación conservadora de la velocidad de inactivación letal del proceso de esterilización – Método de la sobreletalidad.....	35
Anexo C (Informativo)	Sensores de temperatura, sensores de HR y números de indicadores biológicos.....	37
Anexo D (Informativo)	Orientaciones sobre la aplicación de los requisitos normativos.....	40
Anexo F (Normativo)	Liberación de un único lote	85
Bibliografía		87

Prólogo

ISO (Organización Internacional de Normalización) es una federación mundial de organismos nacionales de normalización (organismos miembros de ISO). El trabajo de preparación de las normas internacionales normalmente se realiza a través de los comités técnicos de ISO. Cada organismo miembro interesado en una materia para la cual se haya establecido un comité técnico, tiene el derecho de estar representado en dicho comité. Las organizaciones internacionales, públicas y privadas, en coordinación con ISO, también participan en el trabajo. ISO colabora estrechamente con la Comisión Electrotécnica Internacional (IEC) en todas las materias de normalización electrotécnica.

En la parte 1 de las Directivas ISO/IEC se describen los procedimientos utilizados para desarrollar esta norma y para su mantenimiento posterior. En particular debería tomarse nota de los diferentes criterios de aprobación necesarios para los distintos tipos de documentos ISO. Esta norma se redactó de acuerdo a las reglas editoriales de la parte 2 de las Directivas [ISO/IEC. www.iso.org/directives](http://www.iso.org/directives).

Se llama la atención sobre la posibilidad de que algunos de los elementos de este documento puedan estar sujetos a derechos de patente. ISO no asume la responsabilidad por la identificación de cualquiera o todos los derechos de patente. Los detalles sobre cualquier derecho de patente identificado durante el desarrollo de esta norma se indican en la introducción y/o en la lista ISO de declaraciones de patente recibidas. www.iso.org/patents.

Cualquier nombre comercial utilizado en esta norma es información a la atención de los usuarios y no constituyen una recomendación.

Para obtener una explicación sobre el significado de los términos específicos de ISO y expresiones relacionadas con la evaluación de la conformidad, así como información de la adhesión de ISO a los principios de la OMC (Organización Mundial del Comercio) respecto a los obstáculos técnicos al comercio (TBT), véase la siguiente dirección: http://www.iso.org/iso/home/standards_development/resources-for-technical-work/foreword.htm.

El comité responsable de esta norma es el ISO/TC 198, *Esterilización de productos sanitarios*.

La Norma ISO 11135:2014 anula y sustituye a la Norma ISO 11135-1:2007 y la Especificación Técnica ISO/TS 11135-2:2008, ambas han sido revisadas técnicamente y agrupadas en una sola norma.

0 Introducción

Un producto sanitario estéril es aquél que está exento de microorganismos viables. Los productos sanitarios producidos en condiciones de fabricación estándar de acuerdo con los requisitos de los sistemas de gestión de la calidad (véase por ejemplo la Norma ISO 13485) pueden, antes de la esterilización, tener microorganismos sobre los mismos, aunque su número sea pequeño. Tales productos no son estériles. El propósito de la esterilización es inactivar los contaminantes microbiológicos y de ese modo transformar los productos no estériles en estériles.

La cinética de inactivación de un cultivo puro de microorganismos mediante agentes físicos y/o químicos utilizados para esterilizar los productos sanitarios se puede describir generalmente de forma óptima por una relación exponencial entre el número de microorganismos supervivientes y el alcance del tratamiento con el óxido de etileno (OE); inevitablemente esto significa que existe siempre una probabilidad finita de que un microorganismo pueda sobrevivir sea cual fuere el alcance del tratamiento aplicado. Para un tratamiento dado, la probabilidad de supervivencia se determina por el número y resistencia de los microorganismos y por el entorno en el que existen los microorganismos durante el tratamiento. En consecuencia, no se puede garantizar la esterilidad de un producto sanitario concreto en una población sometida al proceso de esterilización y la esterilidad de una población procesada se define en función de la probabilidad de que exista un microorganismo viable presente en un producto sanitario.

La Norma ISO 11135 describe los requisitos que, si se cumplen, proporcionarán un proceso de esterilización por óxido de etileno previsto para esterilizar productos sanitarios, que tenga una actividad microbicida apropiada. Además, la conformidad con los requisitos garantiza que las validaciones efectuadas de conformidad con esta norma internacional proporcionarán productos que cumplen los requisitos definidos para productos estériles con un alto grado de confianza. La especificación de esta probabilidad compete a las autoridades reglamentarias y puede variar de país a país (véase por ejemplo la Norma EN 556-1 y la ANSI/AAMI ST67).

Los requisitos genéricos de los sistemas de gestión de la calidad para el diseño y desarrollo, la producción, la instalación y la prestación del servicio se dan en la Norma ISO 9001 y los requisitos particulares para los sistemas de gestión de la calidad para la producción de productos sanitarios se dan en la Norma ISO 13485. Las normas para los sistemas de gestión de la calidad reconocen que, para ciertos procesos utilizados en la fabricación o en el reprocesado, la eficacia del proceso no se puede verificar totalmente mediante la inspección y el ensayo subsiguientes del producto. La esterilización es un ejemplo de tal proceso. Por esta razón, se validan los procesos de esterilización para su uso, se controla el funcionamiento del proceso de esterilización de forma rutinaria y se mantiene el equipo.

La exposición a un proceso de esterilización apropiadamente validado y exactamente controlado no es el único factor asociado con la provisión de un aseguramiento fiable de que el producto es estéril y, en este sentido, adecuado para su utilización prevista. Se presta atención por tanto a un número de consideraciones que incluyen:

- el estado microbiológico de las materias primas y/o componentes de entrada;
- la validación y el control de rutina de cualquier procedimiento de limpieza y desinfección utilizado en el producto;
- el control del ambiente en el que se fabrica o reprocesa, ensambla y envasa el producto;
- el control del equipo y de los procesos;
- el control del personal y su higiene;
- la manera y los materiales en que se envasa el producto;
- las condiciones en las que se almacena el producto.

El tipo de contaminación sobre un producto a esterilizar varía y esto afecta a la eficacia de un proceso de esterilización. Los productos que han sido utilizados en un entorno sanitario y que se presentan para reesterilización de acuerdo con las instrucciones del fabricante (véase la Norma ISO 17664) constituyen un caso especial. Existe el potencial de que tales productos posean un espectro amplio de microorganismos contaminantes y contaminación inorgánica y/u orgánica residual a pesar de la aplicación de un proceso de limpieza. Por lo tanto, es importante prestar una atención particular a la validación y al control de los procesos de limpieza y desinfección utilizados durante el reprocesado. Las cargas de productos mezclados son comunes en las instalaciones sanitarias con volúmenes de reprocesado dictados por la demanda histórica y predicha para el producto estéril.

Los requisitos son las partes normativas de la Norma ISO 11135 con las que se reivindica la conformidad. Las orientaciones dadas en los anexos informativos no son normativas y se proporcionan como una lista de comprobación para los auditores. Las orientaciones en el anexo D proporcionan las explicaciones y los métodos que se consideran como un medio adecuado para cumplir los requisitos para la industria y las instalaciones sanitarias.

Las orientaciones en el anexo D están previstas para las personas que poseen un conocimiento básico de los principios que rigen la esterilización por OE. Se pueden utilizar otros métodos diferentes de aquéllos dados en las orientaciones si son eficaces para lograr la conformidad con los requisitos de la Norma ISO 11135.

El desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización comprenden un número de actividades discretas pero interrelacionadas, por ejemplo, la calibración, el mantenimiento, la definición del producto, la definición del proceso, la cualificación de la instalación, la cualificación operacional, y la cualificación del funcionamiento. Si bien las actividades requeridas por la Norma ISO 11135 se han agrupado conjuntamente y se presentan en un orden particular, la Norma ISO 11135 no requiere que las actividades se realicen en el orden en que se presentan. Las actividades requeridas no son necesariamente secuenciales, dado que los programas de desarrollo y validación pueden ser iterativos. Es posible que la realización de estas actividades diferentes implique a un número de individuos y/u organizaciones distintas, y que cada una de las cuales se encargue de una o más de estas actividades. Esta norma internacional no especifica los individuos u organizaciones particulares que realizan las actividades.

Es importante contemplar la seguridad del paciente minimizando la exposición al OE y a sus productos residuales durante la utilización normal del producto. La Norma ISO 10993-7 especifica los límites para el OE y la etilenclorhidrina (ECH); sin embargo, no se establecen los límites de exposición para el etilenglicol (EG) porque la determinación del riesgo indica que cuando se controlan los residuos de OE, es poco probable que existan presentes residuos biológicamente significativos de EG.

1 Objeto y campo de aplicación

1.1 Inclusiones

Esta norma internacional especifica los requisitos para el desarrollo, la validación y el control de rutina de un proceso de esterilización por óxido de etileno para productos sanitarios, tanto para entornos industriales como de instalaciones sanitarias, y reconoce las similitudes y diferencias entre las dos aplicaciones.

NOTA 1 Entre las similitudes se encuentran la necesidad común de los sistemas de la calidad, la formación del personal, y las medidas de seguridad apropiadas. Las diferencias más notables se refieren a las condiciones físicas y organizativas exclusivas en las instalaciones sanitarias, y a la condición inicial de los productos sanitarios reutilizables que se presentan para su esterilización.

NOTA 2 Las instalaciones sanitarias difieren de los fabricantes de productos sanitarios en el diseño físico de las áreas de procesado, en el equipo utilizado, y en la disponibilidad de personal con niveles adecuados de formación y experiencia. La función principal de la instalación sanitaria es proporcionar el cuidado del paciente; el reprocesado de los productos sanitarios es meramente una entre un gran número de actividades que se realizan en apoyo de tal función.

NOTA 3 Respecto a la condición inicial de los productos sanitarios, los fabricantes de los mismos esterilizan generalmente un gran número de productos sanitarios similares que se han fabricado a partir de materia prima virgen. Por el contrario, las instalaciones sanitarias deben manipular y procesar tanto productos sanitarios nuevos como productos sanitarios reutilizables de descripciones diferentes y con niveles diversos de la carga biológica. Se enfrentan por tanto al desafío adicional de limpiar, evaluar, preparar y envasar un producto sanitario antes de su esterilización. En esta norma internacional, se identifican como tales las orientaciones y enfoques alternativos específicos de las instalaciones sanitarias.

NOTA 4 El OE y sus mezclas son agentes esterilizantes eficaces que se utilizan principalmente para productos sanitarios sensibles al calor y/o a la humedad que no se pueden esterilizar por calor húmedo.

NOTA 5 Aunque el objeto y campo de aplicación de esta norma internacional está limitado a los productos sanitarios, especifica los requisitos y proporciona las orientaciones que se pueden aplicar a otros productos para asistencia sanitaria.

1.2 Exclusiones

1.2.1 Esta norma internacional no especifica los requisitos para el desarrollo, la validación y el control de rutina de un proceso para inactivar los agentes causantes de encefalopatías espongiformes tales como la tembladera (*scrapie*), la encefalopatía espongiforme bovina y la enfermedad de *Creutzfeld-Jakob*. Se han dado orientaciones específicas en los países particulares para el procesado de los materiales contaminados potencialmente con estos agentes.

NOTA Véanse las Normas ISO 22442-1, ISO 22442-2 e ISO 22442-3.

1.2.2 Esta norma internacional no detalla un requisito específico para designar a un producto sanitario como estéril.

NOTA Se llama la atención sobre los requisitos nacionales o regionales para designar a los productos sanitarios como "estériles". Véase por ejemplo, la Norma EN 556-1 o la ANSI/AAMI ST67.

1.2.3 Esta norma internacional no especifica un sistema de gestión de la calidad para el control de todas las etapas de la producción de productos sanitarios.

NOTA Es necesaria la implementación eficaz de procedimientos definidos y documentados para el desarrollo, la validación y el control de rutina de un proceso de esterilización para productos sanitarios. Se considera normalmente que tales procedimientos son elementos de un sistema de gestión de la calidad. No es un requisito de esta norma internacional tener un sistema de gestión de la calidad completo durante la fabricación o el reprocesado. En los lugares apropiados del texto se hace referencia normativa a los elementos necesarios (véase, en particular, el capítulo 4). Se llama la atención sobre las normas aplicables a los sistemas de gestión de la calidad (véase la Norma ISO 13485) que controlan todas las etapas de producción o reprocesado de los productos sanitarios. La reglamentación nacional y/o regional para la provisión de productos sanitarios puede requerir la implementación de un sistema de gestión de la calidad completo y la evaluación de tal sistema por una tercera parte.

1.2.4 Esta norma internacional no especifica los requisitos de seguridad ocupacional asociados con el diseño y funcionamiento de las instalaciones de esterilización por óxido de etileno.

NOTA 1 Para información adicional sobre la seguridad, véanse los ejemplos en la bibliografía. Puede también existir reglamentación nacional o regional.

NOTA 2 El óxido de etileno es tóxico, inflamable y explosivo. Se llama la atención sobre la posible existencia en algunos países de reglamentación sobre los requisitos de seguridad para la manipulación del óxido de etileno y para las instalaciones en las que se utiliza.

1.2.5 Esta norma internacional no cubre la esterilización por inyección de óxido de etileno o de mezclas que contengan óxido de etileno directamente en los embalajes o en una cámara flexible.

NOTA Véase la Norma ISO 14937 para estos tipos de procesos por OE.

1.2.6 Esta norma internacional no cubre los métodos analíticos para determinar los niveles de óxido de etileno residual y/o de sus productos de reacción.

NOTA 1 Para información adicional véase la Norma ISO 10993-7.

NOTA 2 Se llama la atención sobre la posible existencia de reglamentación nacional o regional que especifique los límites para el nivel de los residuos de OE presentes en el interior o exterior de los productos sanitarios.

2 Normas para consulta

Los documentos indicados a continuación, en su totalidad o en parte, son normas para consulta indispensables para la aplicación de este documento. Para las referencias con fecha, sólo se aplica la edición citada. Para las referencias sin fecha se aplica la última edición (incluyendo cualquier modificación de ésta).

ISO 10012, *Sistemas de gestión de las mediciones. Requisitos para los procesos de medición y los equipos de medición.*

ISO 10993-7, *Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 7: Residuos de la esterilización por óxido de etileno.*

ISO 11138-1:2006, *Esterilización de productos sanitarios. Indicadores biológicos. Parte 1: Requisitos generales.*

ISO 11138-2:2009, *Esterilización de productos sanitarios. Indicadores biológicos. Parte 2: Indicadores biológicos para procesos de esterilización por óxido de etileno.*

ISO 11140-1, *Esterilización de productos sanitarios. Indicadores químicos. Parte 1: Requisitos generales.*

ISO 11737-1, *Esterilización de productos sanitarios. Métodos microbiológicos. Parte 1: Determinación de la población de microorganismos en los productos.*

ISO 11737-2, *Esterilización de productos sanitarios. Métodos microbiológicos. Parte 2: Ensayos de esterilidad efectuados para la definición, validación y mantenimiento de un proceso de esterilización.*

ISO 13485:2003/Cor 1:2009, *Productos sanitarios. Sistemas de gestión de la calidad. Requisitos para fines reglamentarios. Corrigendum Técnico 1.*

3 Términos y definiciones

Para los fines de este documento, se aplican los términos y definiciones siguientes:

3.1 aireación:

Parte del proceso de esterilización durante el cual el óxido de etileno y/o sus productos de reacción se desorben del producto sanitario hasta que se alcanzan los niveles predeterminados.

NOTA 1 Esto se puede efectuar dentro del esterilizador y/o en una cámara o sala separada.

3.2 zona de aireación:

Ya sea una cámara o una sala en la que ocurre la aireación.

3.3 carga biológica:

Población de microorganismos viables sobre el producto o dentro del mismo y/o en el sistema de barrera estéril.

[FUENTE: Definición 2.2 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.4 indicador biológico:

Sistema de ensayo que contiene microorganismos viables que proporcionan una resistencia definida a un proceso de esterilización especificado.

[FUENTE: Definición 2.3 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.5 calibración:

Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores de una magnitud indicada por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medida del material o un material de referencia, y los valores correspondientes obtenidos mediante patrones.

[FUENTE: Definición 2.4 de la especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.6 indicador químico:

Sistema de ensayo que revela un cambio en una o más variables del proceso predefinidas basado en un cambio químico o físico resultante de la exposición a un proceso.

[FUENTE: Definición 2.6 de la especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.7 acondicionamiento:

Tratamiento del producto dentro del ciclo de esterilización, pero antes de la admisión del óxido de etileno, para alcanzar una temperatura y humedad relativa predeterminadas.

NOTA 1 Esta parte del ciclo de esterilización se puede efectuar ya sea a presión atmosférica o a vacío.

NOTA 2 Véase la definición 3.27, preacondicionamiento.

3.8 valor D ; valor D_{10} :

Tiempo o dosis requerida para alcanzar la inactivación del 90% de una población del microorganismo del ensayo en las condiciones indicadas.

[FUENTE: Definición 2.11 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

NOTA 1 Para los fines de esta norma internacional, el valor D es el tiempo de exposición requerido para alcanzar el 90% de inactivación de la población de organismos del ensayo.

3.9 desarrollo:

Acto de elaborar una especificación.

[FUENTE: Definición 2.13 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.10 punto de rocío:

La temperatura a la cual la presión de saturación del vapor de agua es igual a la presión parcial del vapor de agua en la atmósfera.

NOTA 1 Cualquier enfriamiento de la atmósfera por debajo del punto de rocío produciría la condensación de agua.

3.11 establecer:

Determinar por evaluación teórica y confirmar por experimentación.

[FUENTE: Definición 2.17 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006].

3.12 tiempo de inyección del óxido de etileno, OE:

Duración de la etapa que comienza con la primera introducción del OE (mezcla) en la cámara y que finaliza cuando cesa esa inyección.

3.13 tiempo de exposición:

Periodo durante el cual se mantienen los parámetros del proceso dentro de sus tolerancias especificadas.

[FUENTE: Definición 2.18 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006].

NOTA 1 A los efectos del cálculo de la letalidad del ciclo, es el periodo de esterilización entre el final de la inyección de OE y el comienzo de la eliminación de OE.

3.14 fallo:

Uno o más de los parámetros del proceso que se halla(n) fuera de su(s) tolerancia(s) especificada(s).

[FUENTE: Definición 2.19 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006].

3.15 purgado:

Procedimiento mediante el cual el óxido de etileno se elimina de la carga y de la cámara ya sea mediante admisiones alternas múltiples de aire, gas inerte o vapor de agua filtrados seguidas de evacuaciones de la cámara, o mediante el paso continuo de aire, gas inerte o vapor de agua filtrados a través de la carga y de la cámara.

3.16 ciclo fraccionario:

Un ciclo en el cual el tiempo de exposición al OE se reduce comparado con el especificado en el proceso de esterilización.

3.17 medio ciclo:

Ciclo de esterilización en el cual el tiempo de exposición a OE se reduce un 50 % comparado con el especificado en el proceso de esterilización.

3.18 instalación sanitaria, (HCF, *Health Care Facility*):

Organizaciones e instituciones gubernamentales y privadas dedicadas al cuidado y mantenimiento de la salud, y a la prevención y el tratamiento de enfermedades y lesiones.

EJEMPLO Una instalación sanitaria puede ser un hospital, un hogar de ancianos, un centro de cuidados prolongados, un centro quirúrgico independiente, una clínica, un consultorio médico, o una clínica dental.

3.19 producto de asistencia sanitaria:

Producto(s) sanitario(s) que incluyen producto(s) sanitario(s) para diagnóstico *in vitro*, o medicamento(s), que incluyen los biomedicamentos.

[FUENTE: Definición 2.20 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006].

3.20 cualificación de la instalación, CI:

Proceso de obtención y documentación de la evidencia de que el equipo ha sido proporcionado e instalado según su especificación.

[FUENTE: Definición 2.22 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.21 producto sanitario:

Cualquier instrumento, aparato, dispositivo, máquina, equipo, implante, reactivo o calibrador para diagnóstico *in vitro*, programa informático, material u otro artículo similar o relacionado, utilizado sólo o en combinación, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de:

- diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad;
- diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una deficiencia;
- investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico;
- regulación de la concepción;
- desinfección de productos sanitarios;
- proporcionar información para fines médicos mediante análisis *in vitro* de muestras derivadas del cuerpo humano;

y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o en la superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios.

[FUENTE: Definición 3.7 de la Norma ISO 13485:2003]

3.22 microorganismo:

Entidad de tamaño microscópico, que incluye las bacterias, los hongos, los protozoos y los virus.

NOTA 1 Una norma específica podría no requerir la demostración de la eficacia del proceso de esterilización para inactivar todos los tipos de microorganismos identificados en la definición arriba indicada para la validación y/o control de rutina del proceso de esterilización.

[FUENTE: Definición 2.26 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.23 cualificación operacional, CO:

Proceso de obtención y documentación de la evidencia de que el equipo instalado funciona dentro de los límites predefinidos cuando se utiliza según sus procedimientos operacionales.

[FUENTE: Definición 2.27 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.24 método de sobreletalidad (*overkill*):

Método que utiliza un proceso de esterilización que aplica al menos una reducción logarítmica de esporas (SLR, *Spore Log Reduction*) de 12 a un indicador biológico cuya resistencia es igual o superior a la carga biológica del producto.

3.25 liberación paramétrica:

Declaración de que un producto es estéril, basada en los registros que demuestran que los parámetros del proceso se alcanzaron dentro de las tolerancias especificadas.

[FUENTE: Definición 2.29 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

NOTA 1 Este método de liberación del proceso no incluye la utilización de indicadores biológicos.

3.26 cualificación del funcionamiento, CF:

Proceso de obtención y documentación de la evidencia de que el equipo, instalado y utilizado de acuerdo con los procedimientos operacionales, funciona de forma coherente de acuerdo con criterios predeterminados y por tanto, genera producto que cumple su especificación.

[FUENTE: Definición 2.30 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.27 preacondicionamiento:

Tratamiento del producto, antes del ciclo de esterilización, en una sala o cámara para alcanzar los límites especificados de temperatura y humedad relativa.

3.28 dispositivo de desafío del proceso, DDP:

Producto diseñado para constituir una resistencia definida a un proceso de esterilización y utilizado para evaluar el funcionamiento del proceso.

[FUENTE: Definición 2.33 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

NOTA 1 A los efectos de esta norma internacional, un DDP puede ser producto, producto simulado u otro dispositivo que es inoculado directa o indirectamente. Véanse los apartados 7.1.6 y D.7.1.6.

NOTA 2 En esta norma internacional se hace una distinción entre un DDP interno y un DDP externo. Un DDP interno se utiliza para demostrar que se alcanza el límite SAL requerido para el producto. Un DDP situado dentro de los confines del producto o de la caja de envío del producto es un DDP interno, mientras que un DDP situado entre las cajas de envío o sobre las superficies exteriores de la carga es un DDP externo. Un DDP externo es un artículo designado para la monitorización microbiológica de los ciclos de producción de rutina.

3.29 parámetro del proceso:

Valor especificado para una variable del proceso.

NOTA 1 La especificación para un proceso de esterilización incluye los parámetros del proceso y sus tolerancias.

[FUENTE: Definición 2.34 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.30 variable del proceso:

Condición dentro de un proceso de esterilización, cuyos cambios alteran la eficacia microbicida.

EJEMPLO El tiempo, la temperatura, la presión, la concentración y la humedad.

[FUENTE: Definición 2.35 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006].

3.31 categoría de procesado:

Conjunto de productos o familias de productos diferentes que se pueden esterilizar conjuntamente.

NOTA 1 Se ha determinado que todos los productos dentro de una categoría presentan una resistencia igual o inferior al proceso de esterilización que la del dispositivo de desafío del proceso para ese grupo.

3.32 producto:

Resultado de un proceso.

[FUENTE: Definición 3.4.2 de la Norma ISO 9000:2005]

NOTA 1 Para el propósito de las normas de esterilización, el producto es tangible y puede(n) ser materia(s) prima(s), producto(s) intermedio(s), subensamblado(s) y producto(s) para asistencia sanitaria.

3.33 familia de productos:

Grupo de productos que poseen características que les permite ser esterilizados utilizando condiciones del proceso definidas.

3.34 volumen de la carga del producto:

Espacio definido dentro del volumen útil de la cámara ocupado por el producto.

3.35 colección de cultivo reconocida:

Autoridad depositaria según el Tratado de Budapest que posee el reconocimiento internacional para el depósito de microorganismos para el registro de patentes y el cumplimiento de reglamentación (*The International Recognition of the Deposit of Microorganisms for the Purpose of Patent and Regulation*).

[FUENTE: Definición 2.38 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.36 microorganismo de referencia:

Cepa microbiana obtenida a partir de una colección de cultivo reconocida.

[FUENTE: Definición 2.39 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.37 recualificación:

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

[FUENTE: Definición 2.40 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.38 producto sanitario reutilizable:

Producto sanitario diseñado o previsto por el fabricante como adecuado para el reprocesado y la reutilización.

NOTA 1 Esto no es un producto sanitario que está diseñado o previsto por el fabricante exclusivamente para un solo uso.

3.39 servicios:

Suministros provenientes de una fuente externa, necesarios para el funcionamiento correcto del equipo.

EJEMPLO La electricidad, el agua, el aire comprimido, el drenaje.

[FUENTE: Definición 2.41 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006].

3.40 producto sanitario para un solo uso:

Producto sanitario diseñado o previsto por el fabricante exclusivamente para un solo uso.

3.41 especificar:

Estipular en detalle dentro de un documento aprobado.

[FUENTE: Definición 2.42 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006].

3.42 reducción logarítmica de esporas, SLR (*Spore-log-reduction*):

Logaritmo decimal de la población inicial de esporas, N_0 , menos el logaritmo decimal de la población final, N_u .

[FUENTE: Definición 3.19 de la Norma ISO 14161:2009].

NOTA 1 Describe la reducción del número de esporas sobre un indicador biológico o un portador inoculado producida por la exposición a condiciones especificadas.

Para el método de enumeración directa:

$$SLR = \log N_0 - \log N_u$$

donde

N_0 es la población inicial;

N_u es la población final.

Para el método de la fracción negativa:

$$SLR = \log N_0 - \log [\ln (q/n)]$$

donde

N_0 es la población inicial;

q es el número de muestras de réplica ensayadas;

n es el número de muestras que no exhiben ningún crecimiento.

Si no existen supervivientes, no se puede calcular la SLR verdadera. Si se supone un organismo superviviente, la SLR se puede notificar como "mayor de" $\log N_0$.

3.43 estéril:

Exento de microorganismos viables.

[FUENTE: Definición 2.43 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.44 sistema de barrera estéril:

Envase mínimo que impide el ingreso de microorganismos y permite la presentación aséptica del producto en el punto de utilización.

[FUENTE: Definición 2.44 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.45 esterilidad:

Estado exento de microorganismos viables.

NOTA 1 En la práctica, no se puede demostrar tal declaración absoluta respecto a la ausencia de microorganismos.

NOTA 2 Véase la definición 3.47, esterilización.

[FUENTE: Definición 2.45 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.46 nivel de aseguramiento de la esterilidad, SAL (*Sterility Assurance Level*):

Probabilidad de que exista un único microorganismo viable en un producto después de la esterilización.

NOTA 1 El término SAL toma un valor cuantitativo, generalmente 10^{-6} o 10^{-3} . Cuando se aplica este valor cuantitativo al aseguramiento de la calidad, un SAL de 10^{-6} tiene un valor más bajo pero proporciona un aseguramiento de la esterilidad mayor que un SAL de 10^{-3} .

[Definición 2.46 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.47 esterilización:

Proceso validado utilizado para obtener un producto exento de microorganismos viables.

NOTA 1 En un proceso de esterilización, la naturaleza de la inactivación microbiana se describe mediante una función exponencial. Por ello, la presencia de un microorganismo viable sobre cualquier artículo individual se puede expresar en términos de probabilidad. Esta probabilidad se puede reducir hasta un número muy bajo, pero nunca se puede reducir a cero.

NOTA 2 Véase la definición 3.46, nivel de aseguramiento de la esterilidad.

[FUENTE: Definición 2.47 de Especificación Técnica ISO/TS 11139:2001]

3.48 ciclo de esterilización:

Tratamiento en una cámara sellada que comprende la eliminación del aire, el acondicionamiento (si se utiliza), la inyección de óxido de etileno, gas inerte (si se utiliza), la exposición al óxido de etileno, la eliminación del óxido de etileno y el purgado (si se utiliza), y la admisión de aire/gas inerte.

3.49 carga de esterilización:

Producto a esterilizar, o que se ha esterilizado conjuntamente utilizando un proceso de esterilización dado.

[FUENTE: Definición 2.48 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.50 proceso de esterilización:

Serie de acciones u operaciones necesarias para alcanzar los requisitos especificados para la esterilidad.

[FUENTE: Definición 2.49 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

NOTA 1 Esta serie de acciones u operaciones incluye el tratamiento previo (si es necesario), la exposición al óxido de etileno en las condiciones definidas, y cualquier tratamiento posterior necesario para la eliminación del OE y sus productos de reacción. No incluye ninguna operación que preceda al proceso de esterilización, tal como la limpieza, la desinfección o el embalaje.

3.51 especialista de esterilización:

Persona con el conocimiento técnico de la tecnología de esterilización que se está utilizando y de sus efectos sobre los materiales y los microorganismos.

3.52 agente esterilizante:

Entidad física o química, o combinación de entidades, que tienen actividad microbicida suficiente para alcanzar la esterilidad en condiciones definidas.

[FUENTE: Definición 2.50 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.53 curva de supervivientes:

Representación gráfica de la inactivación de una población de microorganismos frente al aumento de la exposición a un agente microbicida en las condiciones indicadas.

[FUENTE: Definición 2.51 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.54 determinación de la esterilidad:

Operación técnica definida en una farmacopea efectuada sobre producto después de haber sido expuesto a un proceso de esterilización.

[FUENTE: Definición 2.53 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.55 ensayo de esterilidad:

Operación técnica efectuada como parte del desarrollo, validación o recualificación para determinar la presencia o ausencia de microorganismos viables en un producto o porciones del mismo.

[FUENTE: Definición 2.54 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.56 volumen útil de la cámara:

Espacio definido dentro de la cámara del esterilizador, que no está restringido por partes fijas o móviles y que está disponible para aceptar la carga de esterilización.

NOTA 1 El volumen permitido para la circulación del gas alrededor de la carga dentro de la cámara no se incluye como espacio útil.

3.57 validación:

Procedimiento documentado para obtener, registrar e interpretar los resultados requeridos para establecer que un proceso producirá de forma coherente producto conforme con las especificaciones predeterminadas.

[FUENTE: Definición 2.55 de la Especificación Técnica ISO/TS 11139:2006]

3.58 material virgen:

Material que no ha sido utilizado previamente, ni sometido a ningún procesado que no sea el de su producción original.

4 Sistemas de gestión de la calidad

4.1 Documentación

4.1.1 Se deben especificar los procedimientos para el desarrollo, la validación, el control de rutina, y la liberación del producto después de la esterilización.

4.1.2 El personal designado debe revisar y aprobar los documentos y los registros que requiere esta parte de la Norma ISO 11135 (véase 4.2.1). Los documentos y los registros se deben controlar conformes con los capítulos aplicables de la Norma ISO 13485.

4.2 Responsabilidad de la dirección

4.2.1 Se deben especificar la responsabilidad y la autoridad para implementar y cumplir los requisitos descritos en esta norma internacional. La responsabilidad se debe asignar a personas competentes conforme con los capítulos aplicables de la Norma ISO 13485.

4.2.2 Si organizaciones diferentes con sistemas de gestión de la calidad separados se encargan de los requisitos de esta parte de esta norma internacional, se deben especificar las responsabilidades y la autoridad de cada parte.

Cuando una instalación sanitaria contrata externamente la esterilización de productos sanitarios reutilizables, la validación y la liberación del producto esterilizado son responsabilidad de la instalación sanitaria.

4.3 Realización del producto

4.3.1 Se deben especificar los procedimientos para la compra. Estos procedimientos deben cumplir los capítulos aplicables de la Norma ISO 13485.

4.3.2 Se deben especificar los procedimientos para la identificación y la trazabilidad del producto. Estos procedimientos deben cumplir los capítulos aplicables de la Norma ISO 13485.

4.3.3 Se debe especificar un sistema que cumpla el(los) capítulo(s) aplicable(s) de la Norma ISO 13485 o ISO 10012 para la calibración de todo el equipo, incluyendo la instrumentación con fines de ensayo, utilizada para cumplir los requisitos de esta norma internacional.

4.4 Medición, análisis y mejora. Control del producto no conforme

Se deben especificar los procedimientos para el control del producto designado como no conforme y para la corrección, las acciones correctivas y las acciones preventivas. Estos procedimientos deben cumplir los capítulos aplicables de la Norma ISO 13485.

5 Caracterización del agente esterilizante

5.1 Generalidades

El propósito de esta actividad es definir el agente esterilizante, demostrar su eficacia microbiológica, identificar los factores que influyen sobre la eficacia microbiana, evaluar los efectos de la exposición al agente esterilizante sobre los materiales, e identificar los requisitos para la seguridad del personal y la protección del medioambiente. Esta actividad se puede llevar a cabo en un sistema de ensayo o de prototipo. Cuando esto tiene lugar, la especificación del equipo final (véase 6.3) debe guardar relación con los resultados de los estudios experimentales efectuados en el equipo de ensayo o del prototipo. A los efectos de esta norma internacional, el agente esterilizante es OE.

5.2 Agente esterilizante

La especificación del agente esterilizante debe incluir, si procede, las condiciones de almacenamiento para mantener el OE dentro de su especificación durante toda la vida útil indicada.

5.3 Eficacia microbiana

Se deben desarrollar los datos de la eficacia microbiana si se propone la utilización de OE fuera del rango de las composiciones ampliamente reconocidas o si se va a utilizar un diluyente novedoso.

NOTA La inactivación de microorganismos por OE se ha documentado extensamente en la literatura. Estas publicaciones proporcionan el conocimiento de la forma en que las variables del proceso afectan a la inactivación microbiana. Esta norma internacional no requiere indicar ninguna referencia a estos estudios generales sobre la inactivación microbiana.

5.4 Efectos sobre los materiales

Se han documentado exhaustivamente los efectos del OE sobre una amplia variedad de materiales utilizados para fabricar productos sanitarios y tal documentación es valiosa para quienes diseñan y desarrollan productos sanitarios que se han de esterilizar por OE. Esta norma internacional no requiere la realización de estudios específicos de los efectos sobre los materiales, pero sí requiere la realización de estudios de los efectos del OE sobre el producto (véase el capítulo 7).

5.5 Seguridad y el medio ambiente

5.5.1 Debe suministrarse una hoja de datos de la seguridad de los materiales (MSDS) o una información análoga sobre la seguridad para el OE y sus diluyentes (si se utilizan). Se deben identificar las medidas necesarias para proteger la salud y la seguridad del personal.

5.5.2 Se debe evaluar el efecto potencial sobre el medioambiente de la realización del proceso de esterilización y se deben identificar las medidas de protección ambiental. Se debe documentar esta evaluación, incluyendo el impacto potencial y las medidas de control.

5.5.3 Los usuarios del OE deben cumplir los requisitos locales, nacionales e internacionales sobre las emisiones y desecho del OE y sus diluyentes incluyendo cualquier producto de reacción.

6 Caracterización del proceso y del equipo

6.1 Generalidades

6.1.1 El propósito de esta actividad es definir el proceso de esterilización completo y el equipo necesario para efectuar el proceso de esterilización de forma segura y reproducible.

6.1.2 Si se ha utilizado un proceso existente para esterilizar el producto, esta actividad no se requiere; sin embargo, el proceso y el equipo deberían revisarse para garantizar que las variables identificadas en los apartados 6.2 y 6.3 se han incluido en la especificación del proceso para la producción de rutina.

6.2 Caracterización del proceso

6.2.1 La caracterización del proceso debe incluir como mínimo:

- a) identificar las fases que son necesarias para un proceso de esterilización por OE;
- b) identificar las variables del proceso para cada fase;
- c) documentar las variables del proceso.

NOTA Los datos desarrollados en la definición del producto (véase capítulo 7) pueden afectar la caracterización del proceso de esterilización.

6.2.2 Las fases del proceso de esterilización incluyen:

- a) el acondicionamiento (si se utiliza);
- b) el ciclo de esterilización;
- c) la aireación (si se utiliza).

6.2.3 Las variables del proceso para el acondicionamiento (si se utiliza) incluyen como mínimo:

- a) la duración;
- b) la temperatura;
- c) la humedad;
- d) el tiempo de transferencia.

6.2.4 Las variables del proceso para el ciclo de esterilización incluyen:

- a) el tiempo de exposición;
- b) la temperatura;
- c) la humedad;
- d) la concentración de OE;
- e) la presión.

6.2.5 Las variables del proceso para la aireación (si se utiliza) incluyen como mínimo:

- a) la duración;
- b) la temperatura.

NOTA En la aireación, estos parámetros se consideran variables del proceso solamente si la aireación se considera que contribuye a garantizar la eficacia microbicida del proceso de esterilización (véase 5.1.3.3 del informe AAMI TIR16:2009).

6.3 Caracterización del equipo

6.3.1 Se debe desarrollar y documentar la especificación para el equipo a utilizar. Esta especificación debe incluir:

- a) la zona de preacondicionamiento (si se utiliza);
- b) el esterilizador;
- c) la zona de aireación (si se utiliza).

NOTA Algunos aspectos del diseño del equipo pueden estar influenciados por los requisitos reglamentarios o las normas nacionales y regionales.

6.3.2 Como mínimo, la especificación debe incluir:

- a) la descripción del equipo, junto con cualquier producto auxiliar necesario, incluyendo los materiales de construcción;
- b) la descripción del medio mediante el cual se suministra a la cámara el agente esterilizante;
- c) la descripción del medio mediante el cual se suministra a la cámara cualquier otro gas, incluido el vapor de agua;
- d) la descripción de la instrumentación para la monitorización, el control y el registro del proceso de esterilización, incluyendo las características de los sensores y su ubicación;
- e) el (los) fallo(s) reconocido(s) por el equipo de esterilización;
- f) las características de seguridad, incluyendo aquéllas para la protección del personal y del medioambiente;
- g) los requisitos de la instalación, incluyendo las especificaciones para los servicios requeridos y los requisitos para el control de las emisiones.

6.3.3 El software utilizado para controlar y/o monitorizar el proceso se debe preparar y validar conforme con los elementos de un sistema de la calidad que proporcione evidencia documentada de que el software cumple su especificación de diseño.

NOTA Para información adicional, se llama la atención sobre la Norma ISO/IEC 90003.

6.3.4 Se deben determinar y especificar los medios para monitorizar y controlar las variables del proceso.

6.3.5 Se deben dotar los medios para asegurar que el fallo en una función de control no origina el fallo en el registro de las variables del proceso de forma que un proceso ineficaz pueda parecer eficaz.

NOTA Este se puede conseguir ya sea utilizando sistemas independientes para el control y la monitorización o mediante una comprobación cruzada entre el control y la monitorización que identifique cualquier discrepancia o indique un fallo.

7 Definición del producto

7.1 Generalidades

7.1.1 El propósito de esta actividad es definir el producto a esterilizar, incluyendo la calidad microbiológica del producto antes de la esterilización y la forma en que se envasa y presenta el producto para la esterilización.

7.1.2 La definición del producto se debe efectuar antes de la introducción de un producto, envase o configuración de la carga nueva o modificada. Se debe considerar una demostración de la equivalencia (con referencia al desafío del proceso de esterilización) por comparación con un producto, envase o configuración de la carga validada previamente, para cumplir el requisito de efectuar la definición del producto. Se debe documentar cualquier demostración de la equivalencia.

7.1.3 El producto se debe diseñar para permitir la eliminación del aire, si procede, y la transferencia de calor, la penetración de humedad y de OE durante el proceso de esterilización, y la eliminación de OE al final del proceso.

7.1.4 El embalaje se debe diseñar para permitir la eliminación de aire y la transferencia de calor, la penetración de humedad y de OE durante el proceso de esterilización, y la eliminación de OE al final del proceso.

7.1.5 La configuración de la carga se debe diseñar para permitir la eliminación de aire y la transferencia de calor, la penetración de humedad y de OE durante el proceso de esterilización, y la eliminación de OE al final del proceso.

7.1.6 Se debe demostrar que el proceso de esterilización especificado es eficaz para esterilizar la ubicación más difícil de esterilizar dentro del producto. Esto se puede lograr efectuando la definición del proceso y la validación de un producto nuevo, o mediante una demostración de la equivalencia con un producto o dispositivo de desafío del proceso (DDP) validado previamente que se utilice para cualificar el SAL del producto cuando se expone al proceso de esterilización especificado (véanse 8.6 y D.8.6).

7.2 Seguridad, calidad y funcionamiento del producto

7.2.1 Se debe confirmar que el producto y su embalaje cumplen los requisitos especificados de seguridad, calidad y funcionamiento después de la aplicación del proceso de esterilización definido utilizando las tolerancias de los parámetros del proceso que se haya determinado que representan el mayor desafío para el producto/envase.

NOTA El control del diseño en un aspecto contemplado en la Norma ISO 14971.

7.2.2 Si se permiten ciclos de esterilización múltiples, se deben evaluar los efectos de tal procesado sobre el producto.

7.2.3 Se debe establecer la seguridad biológica del producto después de la exposición al proceso de esterilización de acuerdo con las partes aplicables de las normas de la serie ISO 10993.

7.2.4 Se deben establecer los medios para reducir los niveles de los residuos de OE de forma que los productos procesados cumplan los requisitos de la Norma ISO 10993-7.

7.3 Calidad microbiológica

7.3.1 Se debe especificar y mantener un sistema para garantizar que se controlan la calidad y el grado de limpieza microbiológica del producto presentado para esterilización y que el sistema no compromete la eficacia del proceso de esterilización.

NOTA El proceso de esterilización por OE no destruye las endotoxinas bacterianas. Las orientaciones sobre los ensayos de determinación de endotoxinas bacterianas se dan en la Norma ANSI/AAMI/ST72 y en la farmacopea aplicable.

7.3.2 Para los productos sanitarios de un solo uso, se debe efectuar una estimación de la carga biológica en un intervalo definido de acuerdo con la Norma ISO 11737-1. Para los productos sanitarios reutilizables, se debe efectuar una evaluación de la eficacia del proceso de limpieza especificado y, si procede, del proceso de desinfección.

NOTA Los requisitos para la información a proporcionar para el reprocesado de productos reesterilizables se dan en la Norma ISO 17664. La información para la evaluación de la eficacia de los procesos de limpieza y desinfección se da en las partes aplicables de las normas de la serie ISO 15883.

7.4 Documentación

El fabricante del producto debe documentar los resultados de la definición del producto.

8 Definición del proceso

8.1 El propósito de esta actividad es obtener una especificación del proceso que se pueda aplicar para la esterilización del producto definido (véase el capítulo 7) durante los estudios de validación.

8.2 Se debe establecer el proceso de esterilización aplicable para el producto definido. El producto definido incluye los productos, los embalajes o las configuraciones de la carga, tanto los nuevos como los modificados.

8.3 Las actividades de definición del proceso se deben efectuar en una cámara de esterilización (cámara de investigación o cámara de producción) que haya pasado los procedimientos de cualificación de la instalación (CI) y cualificación operacional (CO) (véanse 9.2 y 9.3).

8.4 La documentación y los registros deben apoyar la validez de los parámetros del proceso y de las variables del proceso asociadas definidas en la caracterización del proceso (véase 6.2).

8.5 Se debe determinar la velocidad de inactivación microbiológica que proporciona el ciclo de esterilización especificado para un desafío microbiológico específico, utilizando uno de los métodos descritos en los anexos A o B o mediante un método alternativo que demuestre que el producto ha alcanzado el nivel de aseguramiento de la esterilidad requerido (SAL).

8.6 Los indicadores biológicos (IB) utilizados como parte del establecimiento del proceso de esterilización deben:

- a) cumplir el capítulo 5 y el apartado 9.5 de la Norma ISO 11138-2:2006,
- b) demostrar tener al menos una resistencia al OE igual a la de la carga biológica del producto a esterilizar, y
- c) estar ubicados dentro de un DDP apropiado.

Se debe determinar la idoneidad del DDP utilizado para la definición, validación o monitorización y control de rutina del proceso. El DDP debe presentar un desafío al proceso de esterilización que sea equivalente o superior al desafío presentado por la carga biológica natural en la ubicación del producto que sea más difícil de esterilizar dentro del producto.

NOTA Para la información sobre la selección, uso e interpretación de los indicadores biológicos, véase la Norma ISO 14161.

8.7 Los indicadores biológicos suministrados comercialmente utilizados en la definición del proceso de esterilización deben cumplir los requisitos del apartado 8.6 y todos los capítulos aplicables de la Norma ISO 11138-1.

8.8 Si se utilizan indicadores químicos como parte de la definición del proceso de esterilización, deben cumplir la Norma ISO 11140-1.

Los indicadores químicos no se deben utilizar como el único medio de establecer el proceso de esterilización y no se deben utilizar como un indicador de que se ha alcanzado el SAL requerido.

8.9 Si se efectúan ensayos de esterilidad durante la definición del proceso de esterilización, deben cumplir la Norma ISO 11737-2.

9 Validación

9.1 Generalidades

9.1.1 El propósito de la validación es demostrar que el proceso de esterilización establecido en la definición del proceso (véase el capítulo 8) se puede aplicar de forma eficaz y reproducible al producto dentro de la carga de esterilización. La validación comprende un número de etapas identificadas: la cualificación de la instalación (CI), la cualificación operacional (CO) y la cualificación del funcionamiento (CF). Los ensayos no deben comenzar hasta que han sido aprobados los procedimientos y/o los protocolos.

9.1.2 La CI se efectúa para demostrar que el equipo de esterilización y cualquier producto auxiliar se han suministrado e instalado de acuerdo con su especificación.

9.1.3 La CO se efectúa para demostrar la capacidad del equipo para cumplir los requisitos de funcionamiento de su especificación del diseño.

9.1.4 La CF es la etapa de la validación que utiliza producto para demostrar que el equipo funciona sistemáticamente de acuerdo con los criterios de aceptación predeterminados y que el proceso genera producto que es estéril y cumple los requisitos especificados.

La CI y la CO pueden constituir un ejercicio puntual para el equipo específico a utilizar para un proceso de esterilización. La CF se debería efectuar para cada proceso y/o producto nuevo a validar para demostrar que el proceso cumple los criterios de aceptación identificados y es capaz de que se alcance el SAL requerido para el producto.

9.2 Cualificación de la instalación, CI

9.2.1 Equipo

9.2.1.1 El equipo a utilizar en el proceso de esterilización, incluyendo cualquier elemento auxiliar, debe cumplir estas especificaciones de diseño.

9.2.1.2 El equipo de esterilización debe cumplir las normas de seguridad aplicables.

9.2.1.3 Se deben especificar los procedimientos operacionales para el equipo. Estos procedimientos operacionales deben incluir entre otros aspectos los siguientes:

a) las instrucciones de funcionamiento paso a paso;

- b) las condiciones de fallo, la forma en que se indican y las acciones a emprender;
- c) las instrucciones para el mantenimiento y la calibración; y
- d) la información sobre los contactos para el soporte técnico.

9.2.2 Cualificación de la instalación

9.2.2.1 La instalación del equipo y todos los servicios asociados deben cumplir los esquemas arquitectónicos y técnicos. La instalación debe cumplir toda la reglamentación nacional, regional y local pertinente.

9.2.2.2 Se deben especificar las instrucciones para la instalación y deben incluir las instrucciones pertinentes para la salud y seguridad del personal.

9.2.2.3 Se deben especificar las condiciones para el almacenamiento seguro del OE para garantizar que su calidad y composición permanecen dentro de su especificación.

9.2.2.4 Antes de la CI, se debe confirmar el estado de calibración de cualquier instrumentación de ensayo utilizada durante la CI.

9.2.2.5 Los planos del equipo instalado, de los esquemas de las canalizaciones y de otros equipos auxiliares se deben finalizar durante la CI.

9.2.2.6 Se deben evaluar los cambios introducidos en los sistemas durante la CI para determinar su influencia sobre el diseño y la especificación del proceso y se deben documentar en el archivo del historial del diseño.

9.3 Cualificación operacional, CO

9.3.1 Antes de la CO, se debe confirmar la calibración de toda la instrumentación (incluyendo cualquier instrumento de ensayo) utilizada para la monitorización, control, indicación o registro del proceso de esterilización (véase 4.3.3).

9.3.2 La CO debe demostrar que el equipo instalado es capaz de cumplir su especificación del funcionamiento.

9.4 Cualificación del funcionamiento, CF

9.4.1 Generalidades

9.4.1.1 La CF abarca ambas cualificaciones microbiológica y física y se efectúa con el equipo utilizado para esterilizar el producto.

9.4.1.2 La CF se debe efectuar después de la introducción de productos, embalajes, configuraciones de la carga, equipos o parámetros del proceso, tanto sean nuevos o modificados, a menos que se haya documentado la equivalencia con un producto, embalaje, configuración de la carga, equipo o parámetro del proceso validado previamente. (Véanse 7.1.2, 7.1.6 y 12.5).

9.4.1.3 La CF debe utilizar producto, o material representativo del producto a esterilizar de forma rutinaria, para demostrar que el equipo funciona de forma coherente de acuerdo con los criterios de aceptación y que el proceso produce producto que cumple el SAL previsto.

9.4.1.4 Se debe especificar la forma de presentar el producto para su esterilización, incluyendo la configuración de la carga de un producto.

NOTA Si se ha utilizado producto apto para la venta durante la validación, el apartado 7.2 proporciona información relativa a la calidad del producto para su utilización en pacientes y el apartado 11.4 proporciona información relativa a los requisitos para la liberación de producto estéril.

9.4.1.5 La carga utilizada para la CF debe ser representativa de la carga a esterilizar de forma sistemática y se debe definir basada en la carga sistemática más difícil de esterilizar.

9.4.1.6 Para las instalaciones cuyas configuraciones de la carga varíen ampliamente, se debe evaluar cómo afecta al proceso de esterilización el alcance de la variación. Se debe demostrar que todo el producto expuesto a un proceso de esterilización alcanza el SAL requerido.

9.4.1.7 Si se utiliza otro material que no sea producto, el desafío a presentar al proceso de esterilización debe ser al menos igual al del producto.

9.4.1.8 Si se reutilizan cargas para los ciclos de validación, se deberían airear entre las sucesivas exposiciones para cumplir la reglamentación de seguridad para los trabajadores y para garantizar que los residuos del OE en la carga no afectan al desafío biológico en el siguiente estudio de CF microbiológica.

9.4.1.9 Si se utilizan indicadores químicos como parte de la CF, deben cumplir la Norma ISO 11140-1, y se deben utilizar conjuntamente con la monitorización microbiológica y física.

9.4.1.10 Los indicadores biológicos utilizados en la CF deben cumplir los capítulos y apartados aplicables de la Norma ISO 11138-1:2006 y el capítulo 5 y apartado 9.5 de la Norma ISO 11138-2:2009.

9.4.2 Cualificación del funcionamiento. Microbiológica

9.4.2.1 La CF microbiológica (CFM) debe demostrar que, tras la aplicación del proceso de esterilización, se cumplen los requisitos especificados para la esterilidad. Se deben efectuar estudios en la cámara de producción utilizando los parámetros del proceso definidos seleccionados para aplicar una letalidad menor que la del proceso de esterilización especificado.

9.4.2.2 La CFM debe confirmar la eficacia del proceso definido para la combinación del producto/carga en una cámara de producción.

9.4.2.3 La letalidad del ciclo se debe determinar utilizando uno de los métodos descritos en el anexo A o anexo B o mediante un método alternativo que demuestre que se alcanza el SAL requerido.

9.4.2.4 Si la definición del proceso se determinó en una cámara de investigación, la CFM debe incluir al menos tres ciclos fraccionarios o tres medios ciclos en la cámara de producción para confirmar los datos de la cámara de investigación.

9.4.2.5 Si se utiliza el método de sobreletalidad de medio ciclo [véase el punto a) de B.1.2], ningún DDP interno de las series experimentales de medio ciclo debe ser positivo.

Los DDP externos con resultado positivo durante el medio ciclo son aceptables si han demostrado una resistencia mayor que la de los DDP internos proporcionando un "desafío del caso más desfavorable" para el proceso de rutina. Sin embargo, el ensayo de todos los DDP internos debería arrojar un resultado negativo.

9.4.2.6 Si se utiliza el método de cálculo de sobreletalidad del ciclo [véase el punto b) de B.1.2], o el método del IB/carga biológica [véase el anexo A], pueden existir algunos DDP internos supervivientes, pero el SAL calculado debe cumplir el valor especificado (véase la Norma ISO 14161).

9.4.3 Cualificación del funcionamiento. Física

9.4.3.1 La CF física (CFF) debe demostrar

- a) que los criterios de aceptación especificados se cumplen en cualquier punto de la carga durante el transcurso completo de la especificación del proceso de rutina propuesto, y
- b) la reproducibilidad del proceso.

La CFF debe incluir un mínimo de tres ciclos de cualificación planificados, consecutivos en el mismo estudio, en los que se cumplan todos los criterios de aceptación especificados. La CFF se puede efectuar durante la CFM. Si la CFF se efectúa en paralelo con al menos tres series experimentales de CFM, se debe efectuar un mínimo de una serie experimental de CFF adicional utilizando la especificación del proceso de rutina completo.

Si un fallo se puede atribuir a factores no pertinentes a la eficacia del proceso que se está validando, esto se puede documentar como no relacionado con la realización del proceso sin que requiera tres series con éxito consecutivas adicionales. Ejemplos de este tipo de fallo pueden incluir, entre otros, fallos del suministro eléctrico, otras pérdidas de servicios, o un fallo del equipo de monitorización externo.

9.4.3.2 La CFF debe confirmar el proceso de forma que:

- a) se debe establecer la temperatura mínima del producto que va a iniciar un proceso de esterilización y/o las condiciones definidas requeridas para completarlo con éxito;
- b) al final del tiempo de preacondicionamiento definido (si se utiliza), se hayan establecido la temperatura y la humedad de la carga de esterilización;
- c) el tiempo transcurrido máximo especificado entre el final del preacondicionamiento (si se utiliza) y el comienzo del ciclo de esterilización sea apropiado;
- d) al final del tiempo de acondicionamiento definido, si se utiliza, se hayan establecido la temperatura y la humedad de la carga de esterilización;
- e) se registra la humedad de la cámara si se va a utilizar la liberación paramétrica;
- f) se ha producido la admisión de OE gaseoso en la cámara del esterilizador;
- g) se han establecido el aumento de presión y la cantidad de OE utilizada en la cámara del esterilizador [véase el punto f) de 9.5.4]. Si se va a utilizar la liberación paramétrica, véase también el punto b) del apartado 9.5.5;
- h) durante el ciclo de esterilización, se hayan establecido la temperatura y la humedad (si se registra) de la cámara y, cuando proceda, otros parámetros del proceso;
- i) se haya establecido la temperatura de la carga del producto durante la exposición;
- j) durante la aireación (si se utiliza), se haya establecido la temperatura de la carga de esterilización.

9.5 Revisión y aprobación de la validación

9.5.1 El propósito de esta actividad es efectuar y documentar una revisión de los datos de validación para confirmar la aceptabilidad frente a los procedimientos/protocolo aprobados para el proceso de esterilización y para aprobar la especificación del proceso.

9.5.2 Se debe registrar y revisar la aceptabilidad de la información recogida o producida durante la definición del producto, la definición del proceso, la CI, la CO y la CF, incluyendo los resultados de la incubación de los indicadores biológicos. Se deben registrar los resultados de esta revisión.

9.5.3 Se debe preparar un informe de la validación. La(s) persona(s) responsable(s) designadas debe(n) revisar y aprobar el informe.

9.5.4 El informe de validación debe describir o hacer referencia al producto cualificado específico, las configuraciones de la carga definidas y la especificación documentada para el proceso de esterilización por OE y debe contemplar lo siguiente:

NOTA A efectos prácticos, las tasas de cambio se pueden determinar como el tiempo transcurrido (con las tolerancias) para que se alcance un cambio de presión especificado.

- a) la temperatura mínima del producto que va a iniciar un proceso de esterilización y/o las condiciones definidas requeridas para alcanzar la temperatura requerida mínima;
 - b) el preacondicionamiento (si se utiliza):
 - 1) el tiempo en la cámara/zona, la temperatura y la humedad de la cámara/zona;
 - 2) la temperatura y la humedad de la carga de esterilización;
 - 3) el tiempo máximo transcurrido entre la retirada de la carga desde el preacondicionamiento y el comienzo del ciclo de esterilización;
 - c) las presiones de vacío y la velocidad de evacuación (si se utiliza):
 - 1) el tiempo de mantenimiento del vacío (si se utiliza);
- NOTA La velocidad de evacuación se especifica comúnmente como un tiempo de evacuación mínimo permitido, o un tiempo de evacuación máximo permitido o como un rango aceptable de las duraciones de evacuación, más que como una duración específica para cada serie experimental.
- d) el purgado con gas inerte (si se utiliza):
 - 1) la presión (ΔP o la presión terminal) y la velocidad (ΔP /tiempo) en alcanzar la presión asociada con el gas inerte/vapor de agua;
 - 2) la presión subatmosférica (ΔP o la presión terminal) y la velocidad (ΔP /tiempo) en alcanzar el vacío;
 - 3) el número de veces de repetición y cualquier variación en las repeticiones sucesivas;
 - e) el acondicionamiento y/o las fases de residencia de la humedad (si se utiliza):
 - 1) los valores de la presión y/o la velocidad en alcanzar los niveles de vacío o de humedad relativa (aquellos niveles que se controlen y se monitoricen);
 - 2) el número de inyecciones de vapor de agua/aplicaciones de vacío (si se utilizan);
 - 3) el tiempo de duración;
 - 4) la temperatura de la cámara;
 - 5) la temperatura y la humedad de la carga de esterilización al final del acondicionamiento;
 - f) inyección de OE y exposición al mismo:
 - 1) el aumento de la presión de inyección de OE (ΔP), la duración de inyección de OE y la presión terminal de la fase de inyección de OE;
 - 2) la evidencia de que se ha producido la admisión de OE en la cámara de esterilización por el aumento de la presión y por uno de los medios siguientes:
 - i) Masa de OE utilizada [véase el punto i) de D.10.2];
 - ii) Medición directa de la concentración de OE;
 - iii) Volumen de OE utilizado.

- 3) la temperatura de la cámara del esterilizador;
 - 4) el tiempo de exposición;
 - 5) la temperatura de la carga de esterilización;
 - 6) una indicación del funcionamiento satisfactorio del sistema de circulación de gas en la cámara (si se utiliza) durante la exposición;
- g) el purgado después de la exposición (si se utiliza):
- 1) la presión subatmosférica (ΔP o la presión terminal) y la velocidad (ΔP /tiempo) en alcanzar el vacío;
 - 2) la presión (ΔP o la presión terminal) y la velocidad (ΔP /tiempo) en alcanzar la presión asociada con el gas inerte/vapor de agua;
 - 3) el número de veces de repetición y cualquier variación en las repeticiones sucesivas;
- h) la aireación (si se utiliza):
- 1) la duración y la temperatura dentro de la cámara y/o sala;
 - 2) los cambios de presión (si existen) dentro de la cámara y/o sala;
 - 3) la velocidad de cambio del aire u otro gas;
 - 4) la temperatura de la carga de esterilización.

9.5.5 Si se va a utilizar la liberación paramétrica, el informe de validación debe especificar también:

- a) el valor y las tolerancias para la humedad de la cámara por medición directa durante el acondicionamiento;
- b) el valor y las tolerancias para la concentración de OE determinada a partir de análisis directo de la atmósfera de la cámara utilizando métodos analíticos para establecer la especificación del proceso para el procesado de rutina. El muestreo se debe efectuar a intervalos definidos suficientes para verificar las condiciones requeridas durante la exposición al OE.
- c) la temperatura de la cámara; registrada a partir de dos lugares de monitorización separados.

9.5.6 Se debe establecer una especificación del proceso incluyendo los parámetros del mismo y sus tolerancias para el procesado de rutina, basada en la documentación generada durante la validación. Esta especificación del proceso debe incluir también los criterios para designar al producto procesado por OE como producto conforme y aprobado para su liberación.

10 Monitorización y control de rutina

10.1 El propósito de la monitorización y el control de rutina es demostrar que el proceso de esterilización validado y especificado se ha aplicado al producto.

10.2 Se deben registrar y retener los datos de cada ciclo de esterilización para demostrar que se ha cumplido la especificación del proceso de esterilización. Estos datos deben incluir al menos lo siguiente:

NOTA A efectos prácticos, las tasas de cambio se pueden determinar como el tiempo transcurrido (con las tolerancias) para que se alcance un cambio de presión especificado.

- a) la temperatura mínima del producto al entrar al proceso de esterilización y/o las condiciones definidas utilizadas para acondicionar la carga;
- b) la temperatura y la humedad dentro de la zona de preacondicionamiento (si se utiliza), monitorizada y registrada desde una posición especificada;
- c) tiempo de comienzo del preacondicionamiento y de la retirada de la carga del preacondicionamiento (si se utiliza) para cada carga de esterilización;
- d) tiempo transcurrido entre la retirada de la carga de esterilización del preacondicionamiento (si se utiliza) y el comienzo del ciclo de esterilización;
- e) la humedad en la cámara durante el acondicionamiento y/o las fases de residencia de la humedad mediante el control de la presión, el ascenso de la presión (ΔP) y/o la monitorización directa;
- f) la duración del acondicionamiento;
- g) la indicación del funcionamiento satisfactorio del sistema de circulación de gas en la cámara (si se utiliza) durante la inyección de OE y durante la exposición;
- h) la temperatura y la presión en la cámara durante todo el ciclo de esterilización;
- i) si se utiliza la presión como la medida de control primaria, el requisito para la medida secundaria es solamente confirmar la admisión de OE a la cámara mediante al menos uno de los medios siguientes:
 - 1) la masa de OE utilizada (véase D.10.2. i);
 - 2) la medición directa de la concentración de OE en la cámara del esterilizador;
 - 3) el volumen de OE utilizado;
- j) la duración de la inyección de OE;
- k) la inyección de gas inerte, si se utiliza;
- l) el tiempo de exposición;
- m) el tiempo que dura la evacuación de la cámara;
- n) los cambios de las duraciones de tiempo y de la presión durante el purgado después de la exposición;
- o) los cambios de las duraciones de tiempo, de temperatura y de presión (si existe alguno) durante la aireación.

10.3 Si se utilizan indicadores biológicos para la monitorización de rutina, deben cumplir los apartados 8.6 y 8.7.

Si el DDP que se utiliza para la liberación de rutina es diferente al utilizado para la CFM, su resistencia al proceso de esterilización debería ser al menos igual a la del DDP utilizado en la CFM.

10.4 Si se utilizan indicadores químicos para la monitorización de rutina deben cumplir el apartado 8.8.

Los indicadores químicos no deben sustituir a los indicadores biológicos para la liberación del producto ni se deben utilizar en apoyo de una justificación para liberar una carga paramétricamente.

10.5 Si se efectúa la liberación paramétrica, se deben registrar y retener los datos adicionales siguientes:

- a) la temperatura en la cámara medida en al menos dos sitios durante el ciclo de esterilización;
- b) la humedad en la cámara durante el acondicionamiento determinada por medición directa;
- c) la concentración de OE, determinada por análisis directo de la atmósfera de la cámara a intervalos definidos suficientes para verificar las condiciones requeridas durante el tiempo de exposición.

11 Liberación del producto después de la esterilización

11.1 Se deben documentar los criterios para designar la conformidad del proceso de esterilización utilizado para una carga de esterilización particular. Estos criterios deben incluir:

- a) la confirmación de que los datos registrados durante el procesado de rutina cumplen la especificación del proceso de esterilización;
- b) la confirmación de la ausencia de crecimiento del organismo de ensayo de cualquier indicador biológico (si se utiliza).

NOTA La liberación formal de la carga después de la esterilización podría requerir los resultados de otros ensayos (por ejemplo, residuos del OE, endotoxinas, ensayos físicos, etc.) antes de que el producto pueda entrar en la cadena de distribución.

11.2 Si un proceso no cumple todos los criterios de conformidad anteriores, se debería investigar la causa. Si se requiere la reparación o la alteración del equipo, se debe efectuar la cualificación necesaria antes de que este proceso se pueda utilizar de nuevo.

11.3 El producto se debe considerar no conforme y se debe tratar según se indica en los capítulos aplicables de la Norma ISO 13485 si no se cumplen uno o más de los criterios de conformidad del apartado 11.1. En el caso de que un IB dé un resultado positivo, no es aceptable liberar el producto basándose en los resultados aceptables de una determinación de la esterilidad del producto.

La no conformidad se debe tratar de acuerdo con procedimientos documentados.

11.4 Si se utiliza producto apto para la venta en los estudios de validación, los requisitos para la liberación de este producto para su distribución se deben generar antes del comienzo de las actividades de validación. Es importante evaluar el efecto que las exposiciones repetidas a los procesos de validación/esterilización tienen sobre la funcionalidad del producto y de su embalaje, y evaluar los niveles de los residuos de OE y/o de sus productos de reacción antes de la liberación.

Si se utilizan productos aptos para la venta en los estudios de CFM, se deben establecer los procedimientos para garantizar que el producto se somete a un proceso de esterilización de exposición total y a la revisión formal de su aceptación antes de su puesta en el mercado.

NOTA Véase el anexo E para consultar información sobre la liberación de lotes individuales.

12 Mantenimiento de la eficacia del proceso

12.1 Generalidades

12.1.1 Se debe demostrar la eficacia continuada del sistema para garantizar la condición del producto presentado para esterilización (véase 7.3.1).

12.1.2 Se debe verificar periódicamente la exactitud y fiabilidad de la instrumentación utilizada para controlar y monitorizar el proceso de esterilización de acuerdo con el apartado 4.3.3.

12.2 Mantenimiento del equipo

12.2.1 El mantenimiento preventivo se debe planificar y efectuar de acuerdo con procedimientos documentados. Todos los procedimientos deben seguir las recomendaciones del fabricante así como cualquier requisito nacional, regional o local pertinente.

12.2.2 El equipo se debe utilizar para procesar el producto solamente después de que todas las tareas de mantenimiento especificadas se hayan completado y registrado de forma satisfactoria.

12.2.3 Se deben retener los registros del mantenimiento (véase 4.1.2).

12.2.4 Una persona designada debe revisar el esquema de mantenimiento, los procedimientos de mantenimiento y los registros de mantenimiento a intervalos especificados y se deben documentar los resultados de la revisión.

12.3 Recualificación

12.3.1 La CI, CO, CF y la(s) recualificación(es) subsiguiente(s) se deben revisar anualmente para determinar el alcance de la recualificación que sea necesario. Esto debe incluir una evaluación de la necesidad de reconfirmar el SAL del producto mediante estudios microbiológicos. Se debe documentar el resultado de esta revisión, incluyendo la justificación de las decisiones alcanzadas.

12.3.2 La recualificación de un proceso de esterilización efectuado con el equipo especificado se debe efectuar a intervalos definidos respecto a los criterios de aceptación especificados y de acuerdo con procedimientos documentados. Se deben justificar estos intervalos.

12.3.3 Si la recualificación indica que el proceso de esterilización ya no es capaz de alcanzar el SAL requerido, se debe investigar la causa y se deben aplicar acciones correctivas y/o preventivas. Como parte de la investigación, se debe considerar el efecto de haber o no alcanzado el SAL especificado sobre las cargas de producto procesado previamente y se debe efectuar una determinación del riesgo sobre la idoneidad de tales cargas para ser utilizadas. Si la investigación muestra que ya no se puede alcanzar el SAL requerido, se debe efectuar una CFM/CFF nueva para reestablecer el SAL requerido. Se debe registrar la investigación y las acciones subsiguientes.

12.3.4 Se deben retener los registros de las revisiones de los datos de recualificación, incluyendo los informes y las acciones correctivas resultantes (si se requieren) (véase 4.1.2).

12.4 Evaluación del cambio

12.4.1 Se debe evaluar el efecto sobre la eficacia del proceso de esterilización de los cambios en las operaciones de fabricación, en el producto, en el equipo de esterilización y/o en el proceso de esterilización.

12.4.2 Se debe reconfirmar la idoneidad del DDP interno y/o externo respecto a la carga biológica del producto como resultado de un cambio, si procede (véase 8.6 y 10.3).

12.4.3 Se debe reevaluar la idoneidad de la carga y de la configuración de la carga después de un cambio, y los resultados de esta reevaluación se deben documentar de acuerdo con el apartado 4.1.2.

12.4.4 El proceso de esterilización cualificado se debe revisar siempre que se haya producido un cambio en el proceso de esterilización, en el equipo de esterilización o en el producto, que pudiera alterar la eficacia del proceso (véase 8.2).

12.4.5 Se debe considerar la magnitud del cambio para determinar el alcance de la definición del proceso, CI, CO o CF a efectuar.

12.4.6 Se debe documentar el resultado de la evaluación, incluyendo la justificación de las decisiones tomadas.

12.5 Evaluación de la equivalencia

12.5.1 Equivalencia del proceso

El equipo de esterilización que aplica los mismos parámetros del proceso, y que haya pasado la CI y la CO, se debe cualificar de una de las formas siguientes

- a) de la misma forma que la cámara original, o
- b) utilizando una CFM reducida que verifique la aplicación del nivel requerido de letalidad microbiológica y una CFF para demostrar la uniformidad de la temperatura y de la humedad de la carga y el control por la cámara de producción. Se debe registrar y documentar la justificación de esta cualificación reducida.

Se debe determinar la influencia de las diversas ubicaciones geográficas sobre el producto o las propiedades de la carga.

12.5.2 Producto

Se puede añadir un producto a un proceso validado si se estima que es equivalente o que representa un desafío inferior al de un producto cualificado o DDP interno existente. Se debe efectuar una revisión técnica comparando el producto candidato con el producto o el DDP que se utilizó para validar el proceso por OE existente. Se debe documentar el resultado de la revisión técnica, incluida la justificación de las decisiones tomadas. Es todavía necesario contemplar los requisitos del apartado 7.2 para el producto.

Anexo A (Normativo)

Determinación de la velocidad de inactivación letal del proceso de esterilización – Método del indicador biológico/carga biológica

A.1 Generalidades

A.1.1 Este método combina el conocimiento de la resistencia de un indicador biológico a un proceso de esterilización dado con el conocimiento de la población y resistencia de la carga biológica para establecer los parámetros del proceso de esterilización (tiempo de exposición al ciclo de esterilización).

La utilización de este método requiere demostrar que los niveles de la carga biológica del producto se mantienen relativamente constantes con el tiempo y que la resistencia de la carga biológica se demuestre que es igual o inferior a la resistencia del indicador biológico (véase D.8.6).

La resistencia del DDP interno se demuestra ejecutando el ciclo de esterilización para tiempos de exposición graduados o exponiendo poblaciones graduadas de IB a un único tiempo de exposición a la esterilización, y luego determinando la velocidad letal (velocidad de inactivación a partir de los cálculos del valor *D*) tras la exposición al ciclo de esterilización. Conociendo la velocidad de inactivación letal y la población y resistencia relativa de la carga biológica permite establecer el tiempo de exposición de forma que se pueda predecir un SAL.

Se debe prestar atención a la influencia del embalaje y a la eliminación de OE del DDP.

Las orientaciones sobre este método se pueden encontrar en la Norma ISO 14161.

A.1.2 Se deben establecer y documentar las condiciones utilizadas para la recuperación de los IB en los estudios de cualificación, incluyendo la duración de incubación. El periodo de incubación debe tener en cuenta la posibilidad de un retardo del crecimiento de las esporas que han sido expuestas al OE. Consúltese la Norma ISO 14161 para disponer de información adicional sobre los tiempos de incubación del indicador biológico.

A.1.3 Después de las exposiciones al OE de duración graduada o de la exposición al OE de poblaciones graduadas de IB, con todos los demás parámetros permaneciendo constantes, la letalidad del proceso se puede determinar utilizando uno de los métodos siguientes:

- a) enumeración directa;
- b) el método de la fracción negativa; o
- c) una combinación de a) y b) aquí indicados.

NOTA El método de la fracción negativa utiliza datos de crecimiento/ausencia de crecimiento a partir del ensayo de recuperación, exponiendo los microorganismos de referencia a tiempos fraccionarios de exposición al gas; o exponiendo poblaciones graduadas de los microorganismos de referencia a un único tiempo fraccionario de exposición al gas.

A.2 Procedimiento

Para las orientaciones adicionales sobre este proceso de desarrollo, consúltense el informe AAMI TIR16 o la Norma ISO 14161, en donde se discute en detalle el proceso de desarrollo.

Anexo B (Normativo)

Determinación conservadora de la velocidad de inactivación letal del proceso de esterilización – Método de la sobreletalidad

B.1 Generalidades

B.1.1 Este método de la definición del proceso está basado en la inactivación de los microorganismos de referencia y se ha utilizado ampliamente (véase también la Norma ISO 11138-2). Los procesos de esterilización cualificados de esta forma son a menudo conservadores y utilizan un tratamiento que puede sobrepasar al requerido para alcanzar los requisitos especificados para la esterilidad.

Las orientaciones sobre este método se pueden encontrar en la Norma ISO 14161.

B.1.2 La definición conservadora del proceso requiere la utilización ya sea del método dado en a) o b) a continuación.

a) Método del medio ciclo: se deben efectuar un total de tres experimentos consecutivos que originen la inactivación total de los indicadores biológicos (con una población no inferior a 10^6 y, cuando proceda, colocados dentro de un DDP) para confirmar el tiempo de exposición mínimo. El tiempo de exposición especificado para el proceso de esterilización debe ser al menos el doble de este tiempo mínimo. Se debe efectuar también un ciclo fraccionario de duración corta del que se puedan recuperar IB supervivientes para demostrar la conveniencia de la técnica de recuperación para los IB expuestos al OE gaseoso.

NOTA Este ciclo de duración corta se puede utilizar también para demostrar la resistencia relativa del IB, del DDP y de la carga biológica del producto.

b) Método del cálculo del ciclo: se deben establecer los parámetros del procesado de rutina que dan lugar como mínimo a una SLR de 12 del indicador biológico, utilizando uno de los métodos descritos en el apartado A.1.3. El número de ciclos lo dicta el método utilizado.

B.1.3 Se deben establecer y documentar las condiciones utilizadas para la recuperación de los indicadores biológicos en los estudios de validación. El periodo de incubación debe tener en cuenta la posibilidad de crecimiento retardado de las esporas que han sido expuestas al OE. Consúltese la Norma ISO 14161 que da orientaciones adicionales sobre los tiempos de incubación del indicador biológico.

B.1.4 Se debe demostrar que la resistencia de la carga biológica del producto es tal que el tiempo de inactivación total de la carga biológica del producto es inferior al tiempo de inactivación total del IB del producto (DDP interno).

B.2 Procedimiento

B.2.1 Se crea un desafío al proceso de esterilización, DDP, que contenga un número conocido de microorganismos cuya resistencia al OE sea conocida, mediante la introducción de indicadores biológicos en el producto o inoculando el producto en los lugares donde las condiciones de esterilización sean más difíciles de alcanzar. Si el lugar o lugares donde se coloca el desafío microbiológico no es aquél donde las condiciones de esterilización son más difíciles de alcanzar dentro del producto, se debe establecer la relación de esta ubicación con el lugar o lugares más difíciles de esterilizar.

B.2.2 Este requisito se cumple utilizando un DDP que haya demostrado una resistencia microbiológica al proceso de esterilización equivalente o superior a la del producto. Se debe prestar atención a la influencia del embalaje y a la eliminación de esterilizante del DDP.

B.2.3 Se coloca el DDP (de acuerdo con B.2.1 y B.2.2) en el interior o exterior de la carga de esterilización según proceda.

B.2.4 Se expone la carga de esterilización al OE en las condiciones designadas para aplicar una letalidad inferior a la del proceso de esterilización especificado.

B.2.5 Para el método del cálculo del ciclo, si se ha confirmado la inactivación de un número conocido de microorganismos de acuerdo con el apartado A.1.3, se determina el alcance del tratamiento para el proceso de esterilización extrapolando hasta una probabilidad predicha conocida de un microorganismo superviviente, teniendo en cuenta el SAL requerido.

Anexo C (Informativo)

Sensores de temperatura, sensores de HR y números de indicadores biológicos

C.1 Sensores de temperatura

Se recomienda la utilización de un sensor por cada 2,5 m³ durante la CO para establecer un mapa térmico de la sala o cámara que capture los lugares potenciales fríos o calientes. Por tanto, la monitorización debería incluir más de un plano y ubicaciones cerca de las puertas.

Para la CF, se requiere un sensor de temperatura por cada metro cúbico de volumen de producto. El número mínimo de sensores de temperatura es tres. Para la CF, los sensores de humedad se deberían colocar en el interior del embalaje (donde sea posible) dentro de la carga. Esto se puede conseguir colocando el sensor dentro del sistema de barrera estéril o entre los envases unitarios.

El resultado del cálculo se debería redondear al entero superior más cercano.

La tabla C.1 proporciona las orientaciones para determinar el número de sensores de temperatura.

Tabla C.1 – Número recomendado mínimo de sensores de temperatura

Volumen m ³	Número para la CO (volumen útil de la cámara/sala)			Número para la CF (volumen de la carga del producto)		
	Preacondicio- namiento	Acondicionamiento /esterilización	Aireación	Preacondicio- namiento	Acondicionamiento /esterilización	Aireación
≤ 1	3			3		
10	4			10		
15	6			15		
20	8			20		
25	10			25		
30	12			30		
35	14			35		
40	16			40		
50	20			50		
100	40			100		

EJEMPLO Durante la CO de una sala de acondicionamiento con un volumen útil de la cámara de 70 m³: $70/2,5 = 28$.

EJEMPLO Durante la CF con un volumen de la carga del producto de 2 m³: $2/1 = 2$. El número de sensores a utilizar es al menos tres (el número mínimo de sensores a utilizar).

C.2 Sensores de humedad

La recomendación es utilizar un sensor por cada 2,5 m³ para establecer un mapa de humedad de la zona o del producto que captura la variabilidad potencial de los niveles de humedad. El número mínimo de sensores es dos.

El resultado del cálculo se debería redondear al entero superior más cercano.

Para la CF, los sensores de humedad se deberían colocar en el interior del embalaje (donde sea posible) dentro de la carga. Esto se puede conseguir colocando el sensor dentro del sistema de barrera estéril o entre los envases unitarios.

La tabla C.2 proporciona las orientaciones para determinar el número de sensores de humedad.

Tabla C.2 – Número recomendado mínimo de sensores de humedad

Volumen m ³	Número para la CO (volumen útil de la cámara/sala)			Número para la CF (volumen de la carga del producto)		
	Preacondicio- namiento	Acondicionamiento /esterilización	Aireación	Preacondicio- namiento	Acondicionamiento /esterilización	Aireación
≤ 1		2	N/A		2	N/A
10		4			4	
15		6			6	
20		8			8	
25		10			10	
30		12			12	
35		14			14	
40		16			16	
50		20			20	
100		40			40	

EJEMPLO 1 Durante la CO para un volumen útil de la cámara de 6 m³: $6/2,5 = 2,4$. El número de sensores a utilizar es al menos tres.

EJEMPLO 2 Durante la CF para un volumen de producto de 60 m³: $60/2,5 = 24$. El número de sensores a utilizar es al menos 24.

C.3 Indicadores biológicos

El número mínimo recomendado de IB/DDP a utilizar es el siguiente:

- Para la CFM con un volumen de la carga de producto hasta 10 m³, se utilizan tres IB por m³ de volumen de producto, con un mínimo de cinco IB.
- Para la CFM con un volumen de la carga de producto superior a 10 m³, se utiliza un IB por cada m³ adicional por encima de 10 m³.

Si se utilizan IB para el control de rutina, se utilizan la mitad del número de IB utilizados durante la CFM hasta un máximo de 30.

El resultado del cálculo se debería redondear al entero superior más cercano.

La tabla C.3 proporciona recomendaciones para determinar el número de IB/DDP.

El número real de IB/DDP a utilizar dependerá de:

- el método de cualificación microbiológica escogido (véase el anexo A o anexo B);

- b) el volumen de producto;
- c) el tipo de cámara (de desarrollo o de producción).

Cuando se utiliza el procedimiento de Stumbo-Murphy-Cochran y el método de cálculo del ciclo de sobreletalidad, el número recomendado de IB/DDP puede estar basado en el volumen de producto a esterilizar. Cuando se va a utilizar este método, está indicado un número mínimo de 10 IB/DDP, véase la referencia [38].

Tabla C.3 – Ejemplos del número recomendado mínimo de sensores de IB/DDP

Volumen de la carga de producto m ³	CFM	Control de rutina (si se utiliza)
≤ 1	5	3
10	30	15
15	35	18
20	40	20
25	45	23
30	50	25
35	55	28
40	60	30
50	70	30
100	120	30

EJEMPLO 1 Para un volumen de la carga de producto de 3 m³: $3 \times 3 = 9$. El número de IB a utilizar es al menos nueve para la CFM. Para el control de rutina: $9/2 = 4,5$. El número de IB es al menos cinco.

EJEMPLO 2 Para un volumen de la carga de producto de 18 m³: $10 \times 3 + (18 - 10) \times 1 = 38$. El número de IB a utilizar es al menos 38 para la CFM. Para el control de rutina: $38/2 = 19$. El número de IB es al menos 19.

Anexo D (Informativo)

Orientaciones sobre la aplicación de los requisitos normativos

Las orientaciones dadas en este anexo no están previstas como una lista de comprobación para evaluar la conformidad con esta norma internacional. Estas orientaciones están previstas para ayudar a obtener un entendimiento e implementación uniformes de esta norma internacional proporcionando explicaciones y métodos aceptables para alcanzar la conformidad con los requisitos especificados. Se pueden utilizar otros métodos diferentes a los dados en estas orientaciones, siempre que su utilización demuestre la conformidad con esta norma internacional.

NOTA Para facilitar la referencia, la numeración en este anexo corresponde con las partes normativas de esta norma internacional.

D.1 Objeto y campo de aplicación

No se ofrecen orientaciones.

D.2 Normas para consulta

Los requisitos dados en los documentos que se incluyen como referencias normativas son requisitos de esta norma internacional solamente si se citan en las partes normativas de esta norma internacional; la cita puede referirse a una norma completa o estar limitada a capítulos o apartados específicos, en cuyo caso la norma referenciada debería incluir la fecha.

D.3 Términos y definiciones

No se ofrecen orientaciones.

D.4 Sistemas de gestión de la calidad

NOTA Dado que el objeto y campo de aplicación de la Norma ISO 13485 se centra en los fabricantes de productos sanitarios, las instalaciones sanitarias pueden utilizar otras normas de gestión de la calidad aplicables a su organización.

D.4.1 Documentación

Consúltese la Norma ISO 13485.

D.4.2 Responsabilidad de la dirección

D.4.2.1 Los requisitos para la responsabilidad y autoridad se especifican en el apartado 5.5 de la Norma ISO 13485:2003, y los requisitos para los recursos humanos se especifican en el apartado 6.2 de la Norma ISO 13485:2003.

En la Norma ISO 13485, los requisitos para la responsabilidad de la dirección se refieren al compromiso de la dirección, enfoque al cliente, política de la calidad, planificación, responsabilidad, autoridad y comunicación, y revisión por la dirección.

Cada organización debería establecer procedimientos para identificar las necesidades de formación y garantizar que todo el personal tiene la formación adecuada para desempeñar sus responsabilidades asignadas.

D.4.2.2 El desarrollo, la validación y el control de rutina de un proceso de esterilización pueden involucrar a un número de partes diferentes, cada una de las cuales es responsable de ciertos elementos. Es importante que los procedimientos respectivos especifiquen claramente las responsabilidades para cumplir los requisitos de esta norma internacional. Esto es especialmente importante cuando existen contratistas para efectuar funciones específicas.

Incluso cuando determinados elementos del proceso de esterilización se contratan externamente es importante advertir que el fabricante del producto sanitario es últimamente responsable de la validación, liberación y distribución del producto esterilizado en el mercado. Cuando una instalación sanitaria contrata externamente la esterilización de productos sanitarios reutilizables, la instalación sanitaria es responsable de la validación y liberación del producto esterilizado.

En el apartado E.4.2.2 de la Norma ISO 14937:2009 se dan orientaciones adicionales.

D.4.3 Realización del producto

NOTA En la Norma ISO 13485, los requisitos para la realización del producto se refieren al ciclo de vida del producto a partir de la determinación de los requisitos del cliente, del diseño y desarrollo, de la compra, del control de la producción, y de la calibración de los productos con función de monitorización y medida.

D.4.3.1 Los requisitos para la compra se especifican en el apartado 7.4 de la Norma ISO 13485:2003. En particular, debería advertirse que los requisitos del apartado 7.4 de la Norma ISO 13485:2003 para la verificación del producto comprado se aplican al producto y a los servicios que influyen sobre la calidad del proceso, recibidos del exterior de la organización.

Los procedimientos de compra en una instalación sanitaria deberían garantizar que los productos sanitarios reutilizables se suministran con instrucciones validadas para la limpieza, desinfección, esterilización y aireación según se especifica en la Norma ISO 17664. Se debería verificar también que el procedimiento prescrito para la limpieza, desinfección, esterilización y aireación se puede efectuar en la instalación sanitaria.

D.4.3.2 Los requisitos para la identificación y trazabilidad se especifican en el apartado 7.5.3 de la Norma ISO 13485:2003.

Para aquellas instalaciones que no cumplen totalmente la Norma ISO 13485, tales como las instalaciones sanitarias, los procedimientos para la identificación del producto y el mantenimiento de la trazabilidad deberían incluir el etiquetado de cada artículo o envase antes de la esterilización con un identificador de control del lote que incluya la información siguiente:

- a) la identificación o código del esterilizador;
- b) la fecha de esterilización;
- c) el número del ciclo (es decir, de los efectuados en un día o esterilizador concreto);
- d) la identidad de la persona que ensambló el paquete para esterilización.

La inclusión de la identidad de la persona que ensambló el paquete para esterilización permite la investigación posterior si surge un problema. La información sobre la identidad del lote permite al personal recuperar productos esterilizados en un ciclo específico en el caso de una retirada del producto del mercado y para conservar la trazabilidad del producto hasta el origen.

D.4.3.3 Los requisitos para la calibración de los productos con función de monitorización y medida se especifican en el apartado 7.6 de la Norma ISO 13485:2003.

D.4.4 Medición, análisis y mejora. Control del producto no conforme

Los procedimientos para el control del producto no conforme y las acciones correctivas se especifican en los apartados 8.3 y 8.5.2, respectivamente, de la Norma ISO 13485:2003.

D.5 Caracterización del agente esterilizante

D.5.1 Generalidades

No se ofrecen orientaciones.

D.5.2 Agente esterilizante

El OE es un gas altamente penetrante que atraviesa la mayoría de los materiales de embalaje y materiales poliméricos. Las composiciones ampliamente reconocidas incluyen OE puro y sus mezclas con dióxido de carbono o nitrógeno.

NOTA Para las mezclas de OE gaseoso con dióxido de carbono, nitrógeno u otras mezclas con gases inertes, las velocidades de difusión molecular del OE en los materiales poliméricos pueden resultar afectadas por el porcentaje en volumen de las moléculas de OE gaseoso en el esterilizante, lo que puede dar lugar a tiempos de exposición al OE mayores para alcanzar la reducción logarítmica de esporas deseada.

Las condiciones de almacenamiento y la vida útil del OE deberían cumplir las orientaciones del fabricante y toda la reglamentación aplicable. Esto es especialmente importante con las mezclas de gas premezcladas en las que la estratificación podría representar un problema.

D.5.3 Eficacia microbicida

No se ofrecen orientaciones.

D.5.4 Efectos de los materiales

No se ofrecen orientaciones.

D.5.5 Seguridad y consideraciones ambientales

D.5.5.1 El OE es tóxico, inflamable y explosivo; por tanto, se deberían extremar las precauciones durante su manipulación y utilización. Los límites de explosividad abarcan el intervalo de porcentaje en volumen en aire comprendido entre 2,6% y 100%.

Cuando sea factible, los ciclos de esterilización por OE deberían operar dentro de una región no inflamable durante el ciclo de esterilización completo para minimizar el riesgo de explosión. Esto requiere la eliminación del aire de la cámara antes de la introducción del OE gaseoso. Para procesos de esterilización con OE 100% esto se puede conseguir ejerciendo un vacío profundo o varios vacíos parciales, cada uno de los cuales vaya seguido de la inyección de un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno. Esto purga el aire de la cámara permitiendo que el OE gaseoso sea inyectado en la misma de una forma segura. Al terminar la fase de exposición al OE gaseoso es necesario eliminar el OE gaseoso de la cámara hasta que su concentración sea inferior al límite de explosividad de 2,6%. Esto se consigue ejerciendo varios vacíos consecutivos, cada uno de los cuales vaya seguido de una inyección de nitrógeno.

La utilización de mezclas de esterilizante no inflamables puede mejorar la seguridad disminuyendo el riesgo de incendio o explosión. Pueden facilitar también la conformidad con los requisitos de seguridad del equipo específicos de un país. Las mezclas no inflamables se producen mezclando el OE gaseoso altamente inflamable con uno o más gases inertes. La inflamabilidad de tales mezclas se puede evaluar midiendo las proporciones relativas de OE, aire, gas diluyente (por ejemplo, CO₂, etc.) gas inerte (por ejemplo, nitrógeno) y vapor de agua en el esterilizador. Debería procederse con precaución para garantizar que no puede producirse la separación estratificada de la mezcla de OE, dado que ello podría conllevar problemas de seguridad y de calidad.

Los esterilizadores de OE se deberían instalar en una sala dedicada. Los controles para el funcionamiento del equipo de esterilización deberían montarse en el exterior de la sala de forma que los operadores puedan ajustar o cambiar los parámetros del programa sin tener que entrar en la sala de esterilización. Todo el flujo de aire desde la zona de acceso al esterilizador se debería evacuar al exterior y debería cumplir los requisitos aplicables.

Antes de la retirada del producto del interior del esterilizador, se deberían tomar precauciones para garantizar que los operadores no resultan expuestos a concentraciones de OE superiores a los límites de exposición pertinentes para los trabajadores [límite de exposición permisible (PEL)/límite de exposición a corto plazo (STEL)] debido a la desgasificación de la carga. Cuando los productos esterilizados utilizando mezclas de OE gaseoso y gas inerte no se extraen inmediatamente del esterilizador al final de un ciclo, las concentraciones de OE en el esterilizador podrían representar un peligro para la seguridad del personal.

D.5.5.2 Los principios de un sistema de gestión ambiental se pueden aplicar al proceso de esterilización por OE. La Norma ISO 14001 proporciona una especificación para un sistema de gestión ambiental. La Norma ISO 14040 proporciona orientaciones sobre el diseño de un estudio de evaluación del ciclo de vida.

D.5.5.3 El efluente gaseoso se debería descargar a través de un sistema de tratamiento de OE gaseoso, tal como un oxidante catalítico, un lavador por vía húmeda en medio ácido o un oxidante térmico de acuerdo con los requisitos de la licencia de la instalación o la legislación local de control de emisiones gaseosas.

Cuando se escoja un diluyente, debería tenerse en cuenta el potencial del mismo sobre la reducción de la capa de ozono así como el desecho del residuo de cualquier producto de reacción.

D.6 Caracterización del proceso y del equipo

En las instalaciones sanitarias, el fabricante del esterilizador es generalmente el responsable de la caracterización del proceso y del equipo. La dirección de la instalación sanitaria debería tener controles implementados para garantizar que el equipo que compra cumple la legislación nacional, regional y local y que su utilización es adecuada para esterilizar productos que requieren la esterilización por OE. La dirección de la instalación sanitaria debería garantizar que la instalación tiene la infraestructura necesaria para hacer funcionar de forma adecuada el equipo de esterilización y para alcanzar la esterilización eficaz de los productos sanitarios.

D.6.1 Generalidades

No se ofrecen orientaciones.

D.6.2 Caracterización del proceso

D.6.2.1 No se ofrecen orientaciones.

D.6.2.2 La resistencia de los microorganismos a la desactivación por OE depende del contenido en humedad de los mismos. A niveles bajos de humedad, inferior a 30%, la resistencia microbiana puede aumentar conforme disminuye la humedad para algunos productos. Por esta razón, es práctica común controlar y monitorizar la humedad de la atmósfera a la que se expone el producto para intentar equilibrar el contenido en humedad de los microorganismos con las condiciones locales. Se debería prestar la debida consideración al producto envasado para garantizar que una humedad relativa excesiva no afectará adversamente a la funcionalidad del producto ni a la integridad del envase. 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. Para las instalaciones sanitarias, un contenido en humedad excesivo puede estar causado por un secado inadecuado después de la limpieza.

La calefacción y humidificación del producto se utilizan para establecer una temperatura y contenido en humedad del producto reproducibles antes de la exposición al OE. Los estudios que establecen un tiempo de residencia mínimo en los recintos/salas de preacondicionamiento permiten asegurar que se consiguen las condiciones requeridas en la carga de esterilización. Se deberían tomar las debidas precauciones para impedir una condensación excesiva de agua en la carga de esterilización.

Aunque es práctica común efectuar el preacondicionamiento en una cámara, sala o recinto aparte, los ciclos de esterilización se pueden diseñar para que alcancen los intervalos requeridos de temperatura y humedad relativa dentro de la carga durante una fase de acondicionamiento en la cámara de esterilización. Para minimizar el riesgo de condensación excesiva, se recomienda que la temperatura de la carga se debería mantener por encima de la temperatura del punto de rocío de la atmósfera del proceso durante las fases de preacondicionamiento y acondicionamiento del proceso de esterilización.

Se debería demostrar durante la CF los rangos reales de temperatura y humedad dentro de la carga de esterilización al final del preacondicionado.

Cuando proceda, es necesario establecer un tiempo máximo entre la retirada de la carga del preacondicionamiento y el comienzo del ciclo de esterilización. Es práctica común utilizar un tiempo de transferencia igual o inferior a 60 min.

- a) Cuando el producto entra en la cámara de esterilización sin preacondicionamiento, se debería prestar la debida consideración a la posibilidad de una condensación excesiva en el producto y en el embalaje.
- b) Los residuos de OE y sus productos de reacción pueden ser peligrosos. Es esencial que el fabricante del producto a esterilizar sea consciente de la posible presencia de residuos en el producto. La eficacia de la aireación depende de la temperatura, del tiempo de residencia, de la circulación forzada del aire calentado, de las características de la carga, de los materiales que componen el producto y el embalaje, y los valores de ajuste y las tolerancias deberían tenerse en cuenta cuando se evalúan los niveles de los residuos según se indica en la Norma ISO 10993-7. La aireación se puede efectuar dentro del esterilizador, en una o más zonas separadas, o en una combinación de ambos espacios. Para las instalaciones sanitarias es práctica común efectuar la aireación en una cámara en vez de en una sala debido a los peligros de la exposición al OE. En las instalaciones sanitarias, los productos reprocesados esterilizados con OE precisan ser completamente aireados antes de ser manipulados o utilizados, de acuerdo con las orientaciones del fabricante del producto sanitario y del recipiente rígido del esterilizador. Los productos y embalajes inadecuadamente aireados desprenderán OE, que puede dañar a los pacientes y al personal de la instalación sanitaria.

D.6.2.3 El tiempo de transferencia se refiere a cada etapa de transferencia durante el preacondicionamiento y la transferencia final del producto al interior del esterilizador hasta el comienzo del ciclo.

D.6.2.4 A continuación se incluye una lista de las fases que se pueden incluir en un ciclo de esterilización junto con los factores del funcionamiento que podrían considerarse para cada fase:

- a) eliminación del aire:
 - 1) presión subatmosférica (ΔP o la presión terminal) y la velocidad (ΔP /tiempo) en alcanzar el vacío;
- b) ensayo de estanquidad de la cámara (efectuado a vacío para ciclos con presión subatmosférica o a vacío y a gradiente positivo de presión para ciclos con presión supraatmosférica), si procede:
 - 1) periodo de estabilización y/o tiempo de retención;
 - 2) cambio de presión;
- c) adición de gas inerte (si se utiliza);
 - 1) presión (ΔP o la presión terminal) y la velocidad (ΔP /tiempo) en alcanzar la presión especificada tras la admisión del gas inerte.
- d) acondicionamiento (si se utiliza);
 - 1) durante la fase de acondicionamiento, el ascenso de la presión (ΔP o la presión terminal) o el % de humedad relativa y la velocidad (ΔP /tiempo) en alcanzar la presión especificada tras la inyección de vapor de agua;
 - 2) número de inyecciones de vapor de agua/etapas de vacío, si procede;

- e) inyección de OE:
 - 1) presión, ascenso de la presión (ΔP) y la velocidad ($\Delta P/\text{tiempo}$) en alcanzar la presión especificada tras la admisión de OE y correlación de los métodos utilizados para monitorizar la concentración de OE;
 - 2) presión, ascenso de la presión (ΔP) y la velocidad ($\Delta P/\text{tiempo}$) en alcanzar la presión especificada tras la admisión de cualquier gas inerte (si se utiliza);
- f) mantenimiento de las condiciones especificadas durante el tiempo de exposición:
 - 1) gradiente de presión utilizado para aplicar esterilizante o las reposiciones de gas inerte (si se utiliza);
 - 2) temperatura de la cámara;
- g) eliminación del OE:
 - 1) presión subatmosférica (ΔP o la presión terminal) y la velocidad ($\Delta P/\text{tiempo}$) en alcanzar el vacío para eliminar el OE;
- h) purgado (si se utiliza):
 - 1) ascenso de presión y velocidad en alcanzar la presión especificada;
 - 2) presión subatmosférica (ΔP o la presión terminal) y la velocidad ($\Delta P/\text{tiempo}$) en alcanzar el vacío para eliminar el OE;
 - 3) número de veces que se repite el purgado y cualquier variación en las repeticiones sucesivas;
- i) admisión de aire/gas inerte:
 - 1) presión (ΔP o la presión terminal) y la velocidad ($\Delta P/\text{tiempo}$) en alcanzar la presión especificada tras la admisión de gas inerte o de aire;
 - 2) número de veces que se repite la admisión aire/gas inerte y cualquier variación en las repeticiones sucesivas;
 - 3) equilibrado a la presión atmosférica utilizando la admisión de aire.

D.6.2.5 La velocidad de recirculación se debería especificar cuando se evalúan los niveles residuales de esterilizante en el producto.

D.6.3 Caracterización del equipo

D.6.3.1 Cuando se caracteriza el equipo se deberían considerar los factores siguientes:

- a) Caracterización de la zona de preacondicionamiento.

El preacondicionamiento se puede efectuar en una zona de preacondicionamiento separada (cámara, recinto o sala). La humidificación por vapor de agua es necesaria porque los humidificadores que funcionan por dispersión de agua no calentada en forma de aerosol (por ejemplo, humidificadores de disco giratorio y nebulizadores) pueden ser una fuente potencial de contaminación microbiana.

La zona de preacondicionamiento (si se utiliza) debería tener las capacidades de funcionamiento y monitorización siguientes:

- circulación adecuada de aire para garantizar la uniformidad de la temperatura y la humedad en el espacio útil, y para garantizar que tal uniformidad se mantiene en una sala o cámara cargada;
- equipo de detección de flujo de aire, sistemas de alarma o indicadores que monitoricen el sistema de circulación para garantizar la conformidad con las tolerancias predeterminadas;
- medio de registrar el tiempo de entrada y el tiempo de salida de la carga en la zona de preacondicionamiento;
- medio de monitorizar la temperatura y la humedad del recinto/sala;
- medio de controlar la temperatura y la humedad del recinto/sala.

b) Caracterización del esterilizador.

La cámara de esterilización debería tener las capacidades de funcionamiento y monitorización siguientes:

- un medio de monitorizar el tiempo, la presión en la cámara, la temperatura y la humedad (si las adiciones de humedad se controlan mediante lecturas de un sensor);
- un medio de controlar el tiempo, la presión en la cámara, la temperatura y la humedad, si las adiciones de humedad se controlan mediante lecturas de un sensor (cuando los sensores están fijos en el equipo, se asegura que exista una correlación con el ascenso de presión durante la CI o la CO);
- si la humedad no se controla mediante lecturas de un sensor, un medio para monitorizar y controlar las adiciones de vapor de agua;
- si se utiliza la liberación paramétrica, la instrumentación analítica para el análisis directo de la humedad durante el acondicionamiento y la concentración de OE durante el tiempo de exposición al OE (véanse también 9.5.5 y D.9.5.5);
- un sistema que controle la admisión de OE gaseoso en la cámara;
- un medio para demostrar que se inyecta OE gaseoso en la cámara. Esto se puede hacer midiendo la temperatura del OE gaseoso fluyendo desde el vaporizador hasta la cámara del esterilizador. Este sistema puede controlar la concentración de OE durante el tiempo de exposición al OE;
- un medio de detectar y alertar sobre las desviaciones de los parámetros del ciclo de forma que se pueda emprender una acción oportuna para corregirlas.

c) Caracterización de la zona de aireación.

Se puede utilizar una zona de aireación (cámara, recinto o sala) para eliminar los residuos de OE del embalaje del producto. La uniformidad de la temperatura, la reposición de aire fresco y la recirculación del aire en la zona son factores importantes para garantizar resultados coherentes y reproducibles. La zona de aireación debería tener las capacidades de funcionamiento y monitorización siguientes:

- equipo de detección de flujo de aire, sistemas de alarma o indicadores que monitoricen el sistema de manipulación del aire para garantizar que funciona dentro de las tolerancias predeterminadas y que mantiene el flujo de aire adecuado en una sala o cámara cargada;
- equipo para recircular aire;
- un medio de monitorizar la temperatura de la sala;
- un medio de controlar la temperatura de la sala.

D.6.3.2 Se debería revisar la especificación del equipo para garantizar que se cumplen los requisitos reglamentarios y de seguridad, que las especificaciones técnicas son apropiadas, y que están disponibles los servicios e infraestructura necesarios para hacer funcionar el equipo.

Cuando se prepara la especificación del equipo se deberían considerar los aspectos siguientes:

- a) Si el suministro de OE al esterilizador es desde un tanque de almacenamiento a granel que se rellena periódicamente, el tanque debería estar equipado con un medio para tomar muestras para análisis, un medio de vaciar el tanque de OE y un sistema para la limpieza en caso de contaminación o de una acumulación excesiva de polímeros.
- b) El sistema para la admisión de OE en el esterilizador debería estar equipado con un vaporizador para impedir el ingreso de OE líquido en la cámara del esterilizador.
- c) Se debería medir la temperatura del OE gaseoso fluyendo desde el vaporizador hasta la cámara del esterilizador, para demostrar que se ha generado OE gaseoso.
- d) El vapor de agua se utiliza para humidificar la carga y no está previsto que actúe como un esterilizante. La coherencia del suministro de vapor de agua se puede determinar mediante el análisis periódico del agua de alimentación a la caldera o del condensado.
- e) Se deberían utilizar un mínimo de dos sondas para medir la temperatura de la cámara. Las cámaras de volumen grande se pueden dotar con más de dos sondas para garantizar que el sistema de monitorización/control captura datos que reflejan la temperatura en toda la cámara durante la utilización.

NOTA El propósito de las dos sondas separadas es impedir que el fallo de un sensor cause que una carga que no cumple la especificación sea aceptada erróneamente. La comparación de dos sensores de temperatura separados detectará que uno de los sensores ha fallado. Se puede utilizar una sonda de temperatura de elemento doble para satisfacer esta necesidad.

- f) Es importante mantener condiciones uniformes dentro de la cámara del esterilizador durante el procesado. Esto se puede conseguir utilizando circulación forzada de gas. Si se utiliza, un sistema de circulación de gas se debería equipar con un dispositivo de monitorización para indicar cuando la circulación es ineficaz, dado que los dispositivos que solo monitorizan el encendido del ventilador o de la bomba no son suficientes.
- g) Las zonas utilizadas para el almacenamiento de botellas, tanques o cartuchos de OE o mezclas de OE gaseoso deberían dotarse de un sistema de seguridad y estar ventiladas.
- h) Cuando las condiciones ambientales están sujetas a variaciones de temperatura superiores al intervalo recomendado por el proveedor, las zonas de almacenamiento para los recipientes de OE deberían disponer de control de la temperatura.

Podría no ser posible calibrar los instrumentos de control y monitorización en las condiciones de procesado reales, por ejemplo, los sensores de humedad. Los resultados de la calibración para estos instrumentos se deberían correlacionar frente a estudios de cualificación. Las condiciones de procesado pueden ejercer un efecto perjudicial sobre algunos tipos de sensores, por ejemplo, los sensores de humedad. Los sensores podrían requerir ser reubicados después de la exposición repetida a las condiciones del proceso debido al deterioro irreversible de los materiales actualmente utilizados como elementos de detección. Podría ser necesario implementar un programa de mantenimiento más frecuente para estos sensores que el recomendado por el fabricante/proveedor del sensor.

D.6.3.3 No se ofrecen orientaciones.

D.6.3.4 No se ofrecen orientaciones.

D.6.3.5 Si se produce un fallo no detectado de una función de control o monitorización, una carga de esterilización podría resultar liberada sin haber cumplido sus parámetros de procesado requeridos. Para impedir que esto suceda, es práctica general disponer de sensores redundantes para muchos de los parámetros del proceso que son críticos. Las opciones comunes para la utilización de estos sensores redundantes incluyen:

- a) utilizar un sensor para el control, y otro sensor para la monitorización y la notificación;
- b) utilizar dos sensores, o su valor medio, tanto para la monitorización como para el control; este sistema precisa generar una condición de fallo automática si la diferencia entre los dos sensores sobrepasa un valor definido;
- c) utilizar sensores de elemento doble tanto para la monitorización como para el control; este sistema precisa generar una condición de fallo automática si la diferencia entre los dos elementos sobrepasa un valor definido.

D.7 Definición del producto

D.7.1 Generalidades

D.7.1.1 La definición del producto implica la documentación de información esencial sobre el producto sanitario a esterilizar (es decir, el producto nuevo o modificado).

La definición del producto para un producto sanitario incluye al propio producto sanitario, al sistema de barrera estéril que contiene al producto, y a cualquier accesorio, instrucciones, u otros artículos incluidos en el sistema de embalaje. Incluye también una descripción de la funcionalidad prevista del producto sanitario, y de los procesos de fabricación y esterilización disponibles. El proceso de definición del producto debería considerar también si el producto constituye un diseño nuevo, o si es parte de una familia de productos existentes.

Se debería considerar lo siguiente como parte de la definición del producto:

- a) los atributos físicos del producto sanitario (composición y configuración);
- b) la utilización prevista del producto sanitario;
- c) si el producto sanitario está previsto para un solo uso o para ser reutilizado;
- d) las características del diseño que afectarían la elección del proceso de esterilización (por ejemplo, pilas, fibra óptica, circuitos integrados de ordenador);
- e) las materias primas/condiciones de fabricación que podrían influir sobre la calidad microbiológica (por ejemplo, materiales de origen natural);
- f) el nivel de aseguramiento de la esterilidad (SAL) requerido;
- g) el embalaje;
- h) la configuración de la carga; los requisitos para una carga específica o para configuraciones de la carga mezcladas, o el rango de configuraciones de la carga aceptables;
- i) la compatibilidad con el OE o la mezcla gaseosa y con las condiciones de procesado (procesos de precondicionamiento, de esterilización y de aireación).

D.7.1.2 Se debería efectuar una revisión técnica para comparar el producto nuevo o modificado con el producto y/o DDP validado que se utilizó para validar el proceso por OE existente. La construcción y configuración del producto nuevo o modificado se debería examinar cuidadosamente para evaluar cualquier característica que pudiera presentar un obstáculo a la penetración de OE o de humedad y a la transferencia de calor. Para los fabricantes de productos sanitarios, esta comparación debería incluir también un estudio de los factores susceptibles de influir sobre la carga biológica inicial sobre el producto, incluyendo la ubicación de las instalaciones de fabricación, los tipos de materia prima utilizada, las fuentes de estos materiales y los métodos de producción. Para los productos reutilizables modificados, esta comparación debería incluir la evaluación de la eficacia de limpieza para el producto.

Si se demuestra que un producto nuevo o modificado es equivalente a un producto sanitario o DDP existente para el que se conocen las características de esterilización, el producto nuevo o modificado podría considerarse que forma parte de una familia de productos o de una categoría de procesado.

NOTA El informe AAMI TIR 28^[26] es una guía útil para minimizar el riesgo de introducir un producto nuevo o modificado que presenta un desafío mayor al ciclo de esterilización que el del producto o DDP validado previamente.

Si la configuración, densidad o configuración de la carga del producto del producto candidato y su embalaje pudieran presentar un desafío mayor al proceso de esterilización que el del producto validado previamente, se deberían efectuar estudios de la penetración de OE, de humedad y de la transferencia de calor y/o estudios de la letalidad del ciclo.

Como parte de la revisión técnica, se deberían considerar las respuestas a las preguntas a continuación. Si la respuesta a cualquiera de las preguntas siguientes es "sí", entonces podría ser necesario efectuar una evaluación adicional del producto nuevo o modificado para determinar si es más difícil de esterilizar que el producto validado previamente:

a) con respecto al producto validado previamente, el producto nuevo o modificado:

- 1) ¿tiene conductos o cámaras internas más restringidas?;
- 2) ¿tiene menos aberturas?;
- 3) ¿tiene más superficies internas?;
- 4) ¿tiene más zonas con superficies acopladas y/o espacios ocluidos?;
- 5) ¿tiene más cierres?;
- 6) ¿tiene lúmenes más largos o estrechos?;
- 7) ¿incluye cambios o diferencias que podrían reducir la transferencia de calor, humedad u OE?;
- 8) tiene una carga biológica o resistencia de la carga biológica significativamente mayor que la del producto de referencia (debido a condiciones de fabricación, manipulación, proceso de limpieza o materiales utilizados)?; o
- 9) ¿contiene materiales o estructuras que podrían resultar adversamente afectadas por el procesado o método de esterilización propuesto?;

b) con respecto al producto validado previamente, el embalaje del producto nuevo o modificado:

- 1) ¿presenta algún cambio en los elementos de embalaje, incluyendo las instrucciones o las barreras protectoras?;
- 2) ¿tiene alguna barrera protectora impermeable adicional (por ejemplo, recipiente, caja, plantilla que pudiera restringir o interferir la penetración o eliminación de OE o humedad)?;
- 3) ¿presenta un cambio en la porosidad del material de embalaje (por ejemplo, gramaje, tratamiento con adhesivo o recubrimiento)?;
- 4) presenta un área superficial menor del material de ventilación o de la abertura subyacente (por ejemplo, aplicación de cinta o etiqueta secundaria, cambio en el tamaño de la etiqueta)?;
- 5) ¿aumenta el nivel de carga biológica del producto?; o
- 6) ¿cambia el número de capas de la barrera?

c) con respecto al producto validado previamente, la configuración de la carga del producto nuevo o modificado:

- 1) ¿difiere significativamente de la configuración de la carga validada de la carga de referencia?;
- 2) ¿difiere significativamente en la cantidad de materiales absorbentes?;
- 3) ¿difiere significativamente en la densidad comparada con la de la carga de referencia?;
- 4) ¿difiere significativamente en el volumen de la carga total?.

D.7.1.3 La presencia de espacios ocluidos o de superficies acopladas se debería evaluar considerando la designación de un DDP interno que se utilizaría para efectuar estudios subsiguientes de cualificación de la letalidad.

D.7.1.4 La función principal de un sistema de barrera estéril para un producto sanitario esterilizado es garantizar que el producto permanece estéril hasta que se utiliza. Durante la esterilización, el sistema de barrera estéril necesita ser capaz de soportar las condiciones del proceso y de permanecer intacto para garantizar la calidad del producto.

Cuando se selecciona un sistema de embalaje para un producto que se va a esterilizar, se consideran determinados factores importantes del diseño y fabricación con respecto al proceso de esterilización concreto. Para garantizar la penetración de OE, la permeabilidad del embalaje a la atmósfera esterilizante particular es de la mayor importancia. Dado que la eliminación del aire es parte del proceso de esterilización por OE, el sistema de embalaje debería permitir también el paso de gas en ambas direcciones a través del envase durante los cambios de presión producidos por la inyección y evacuación de gas sin que se rompa o se dañe la integridad del sello.

Se debería demostrar la capacidad del sistema de barrera estéril (SBS) para proteger al producto durante la manipulación habitual y la distribución. Se debería generar también la evidencia que muestre que el SBS puede soportar el proceso de esterilización sin perder su capacidad para proteger al producto. La validación del SBS debería considerar las tensiones potenciales a las que puede estar expuesto el SBS durante un proceso de esterilización por OE. Las consideraciones incluirían los niveles de vacío y de presión supraatmosférica, la velocidad de los cambios de presión, la temperatura, etc. Es práctica común demostrar la idoneidad del SBS exponiéndolo a procesos de esterilización múltiples (véase D.7.2.1 y D.7.2.2).

Las consideraciones sobre el embalaje se contemplan en más detalle en las Normas ISO 11607-1 e ISO 11607-2.

D.7.1.5 La configuración de la carga en la cámara puede influir sobre la transferencia de calor, la humedad, la penetración y la eliminación del OE gaseoso del producto. La configuración de la carga se ha de definir durante la validación para garantizar que la temperatura, humedad, penetración y eliminación de OE del producto son adecuadas durante el procesado.

D.7.1.6 Un DDP es un dispositivo que contiene un desafío microbiológico. Ejemplos de formas de desarrollar DDP para utilización en la demostración de equivalencia incluyen, entre otros

- a) la colocación de un desafío microbiológico entre los anillos, las crestas de los anillos, los ojales o las nervaduras de una junta de estanquidad de una jeringa;
- b) la colocación de un desafío microbiológico en el medio del lumen de un tubo que se reconecta entonces utilizando un agente adhesivo disolvente o un conector para restablecer la integridad del producto;
- c) la colocación de un desafío microbiológico en una interfaz;
- d) la colocación de un desafío microbiológico en una serie de sobres o envases.

Se han recomendado varios diseños de DDP para uso en las instalaciones sanitarias.

NOTA Para información adicional consúltese la Norma ANSI/AAMI ST41. Véase también el apartado D.8.6 para más información sobre DDP internos y externos.

Para preparar el DDP interno, el desafío microbiológico se puede inocular sobre el producto ya sea directa o indirectamente. La inoculación directa se realiza aplicando una suspensión líquida de las esporas sobre el producto. La inoculación indirecta se realiza colocando un portador inoculado ya sea dentro del envase o dentro/sobre el producto.

A continuación se enumeran las diversas formas de preparar un DDP.

- a) *Producto inoculado*: el producto a esterilizar se utiliza para preparar el DDP y se inocula directa o indirectamente.
- b) *Producto simulado inoculado*: se utiliza un producto simulado para preparar el DDP y se inocula directa o indirectamente. El producto simulado consiste en porciones de un producto sanitario o de una combinación de componentes que se sabe representan el desafío mayor al proceso a la vez que representan adecuadamente a todos los productos pertenecientes a una familia de productos.
- c) *Objeto inoculado*: tal como un envase, pieza o tubo, que se utiliza para preparar el DDP y se inocula directa o indirectamente.

NOTA La inoculación directa con una suspensión de esporas puede dar lugar a una resistencia variable del producto inoculado debido a fenómenos de superficie, a otros factores ambientales y a la oclusión de las esporas en el interior o exterior del producto. Por tanto, es importante proporcionar la justificación científica o validación para esta práctica para garantizar que la resistencia del producto inoculado se correlaciona razonablemente con el producto de rutina. La recuperación del inóculo se debería validar también si la resistencia se mide por técnicas de recuento en placas. Véanse Gills and Schmidt,^[30] West^[40] y la Norma ISO 11737-1.

Una forma de demostrar la equivalencia con un producto o DDP interno cualificado previamente es la comparación de las velocidades relativas de inactivación de IB colocados en un lugar de desafío dentro del producto nuevo o modificado y producto/producto maestro cualificado previamente (véase D.8.6 y D.12.5.2) cuando ambos se exponen a un ciclo fraccionario. Los estudios de equivalencia deberían comparar el producto nuevo o modificado con el DDP interno utilizado para validar el proceso. Si se utiliza un DDP para esta comparación, esta resistencia del DDP se debería evaluar como parte de la revisión anual.

D.7.2 Seguridad, calidad y funcionalidad del producto

D.7.2.1 Es importante seleccionar materiales que toleren los cambios químicos y físicos causados por el OE y/o cualquier diluyente en todo el rango anticipado de condiciones de esterilización. Las propiedades de los materiales que se requieren para satisfacer los requisitos de funcionalidad del producto, tales como resistencia física, permeabilidad, dimensiones físicas y flexibilidad, se evalúan después de la esterilización para garantizar que los materiales son todavía aceptables para su utilización. Puede ser necesario considerar los efectos de la degradación debidos a la exposición al proceso de esterilización, que generan agrietamiento en el material y lo hacen quebradizo. Cuando proceda, puede también ser preciso evaluar los efectos de la exposición a los procesos de esterilización múltiples.

La demostración de que el proceso de esterilización especificado no afecta al funcionamiento correcto del producto se puede conseguir sometiendo al producto sanitario y a su sistema de embalaje a ensayos de funcionalidad u otros ensayos apropiados. Estos ensayos se pueden efectuar después de la exposición en el esterilizador o en otras cámaras ambientales que simulan el proceso especificado y que pueden ir desde una simple inspección visual hasta una variedad de ensayos especializados.

Los elementos que podrían afectar a la seguridad, calidad y funcionalidad incluyen:

- a) los cambios de presión durante el ciclo que podrían afectar a la integridad del sistema de barrera estéril;
- b) los efectos del tiempo de exposición al OE, de la temperatura, de la humedad y, si procede, de cualquier gas diluyente presente en la mezcla de esterilización prevista;
- c) la inclusión de materiales nuevos que se sabe retienen cantidades mayores de residuos de OE;
- d) las características del embalaje;
- e) la presencia de lubricantes, especialmente dentro de las zonas con superficies acopladas;

- f) si el producto sanitario requiere o no el desensamblado o la limpieza;
- g) los peligros contra la seguridad (por ejemplo, materiales lixiviables, o pilas o líquidos sellados que pudieran exhibir fugas o explotar);
- h) el número de ciclos de esterilización.

Los productos sanitarios que contienen una fuente potencial de ignición (por ejemplo, una pila) se deberían esterilizar utilizando un proceso que no contenga una mezcla explosiva de OE en ninguna de las partes del ciclo.

D.7.2.2 La evaluación de los ciclos de esterilización múltiples se puede efectuar utilizando el proceso de esterilización de rutina para el producto/envase. Se debería evaluar el efecto que tiene la esterilización repetida y cualquier tratamiento previo necesario sobre los materiales, la funcionalidad y la seguridad del producto.

Para los productos sanitarios reutilizables, deberían estar disponibles y cumplirse las instrucciones de reprocesado del fabricante. Las instrucciones deberían incluir los parámetros de esterilización recomendados para el proceso y los límites del número de ciclos de esterilización a los que se puede exponer el producto sanitario reutilizable. Si procede, se deberían efectuar ensayos y una inspección para evaluar la funcionalidad del producto sanitario reutilizable después de la esterilización. Las orientaciones del fabricante del producto sanitario sobre el número permisible de ciclos a aplicar se deberían considerar como el número máximo. Debería implantarse un sistema que notifique si se ha alcanzado el número máximo de ciclos.

NOTA Véase la Norma ISO 17664 para más información.

D.7.2.3 No se ofrecen orientaciones.

D.7.2.4 Una aireación apropiada es esencial para controlar los residuos de OE en los productos sanitarios después del procesado por OE. Debería considerarse la ubicación dentro de la carga de las muestras de ensayo tomadas para evaluar los residuos de OE en el producto, teniendo en cuenta las posiciones que presentan el mayor desafío a la eliminación del OE.

La reglamentación local sobre la salud y seguridad ambiental puede requerir tomar precauciones adicionales para protección de los trabajadores frente a la exposición cuando se manipulan productos esterilizados con OE incluso cuando los residuos en el producto cumplen los requisitos de la Norma ISO 10993-7.

Para las instalaciones sanitarias: Si el fabricante no tiene disponible la información sobre la aireación para un producto sanitario, la instalación sanitaria debería establecer el proceso de aireación para ese producto utilizando ya sean los datos o el conocimiento del producto y de sus materiales y diseño. El proceso de aireación se debería establecer respecto al producto o familia de productos que sean más difíciles de esterilizar.

D.7.3 Calidad microbiológica

D.7.3.1 Las orientaciones sobre los ensayos de endotoxinas bacterianas se dan en la Norma ANSI/AAMI/ST72 y en la farmacopea aplicable.

D.7.3.2 En las instalaciones sanitarias, la atención a la calidad microbiológica incluirá disponer de procedimientos estrictos para la recogida y manipulación de los productos sanitarios reutilizables usados, y para la validación y control de los procesos de limpieza para los productos sanitarios reutilizables de acuerdo con las instrucciones del fabricante del producto sanitario.

Cuando se utilice el método de la carga biológica (véase el anexo A) los ensayos de la carga biológica se deberían efectuar al menos cada tres meses. El periodo de monitorización se puede extender siguiendo un análisis del riesgo documentado que considere lo siguiente: la utilización de familias de productos, los datos históricos, el análisis estadístico, la frecuencia de fabricación y el diseño del producto.

D.7.4 Documentación

Una vez terminada la definición del producto se debería documentar lo siguiente:

- a) una descripción de la configuración del producto y cómo ha de presentarse al proceso de esterilización por OE (embalaje y configuración de la carga). La especificación también debería incluir o hacer referencia al SAL requerido, así como la evidencia o la evaluación de la compatibilidad del producto con el proceso.
- b) el resultado de la comparación entre el producto nuevo o modificado y el (los) producto(s) validado(s) existente(s). Este resultado debería demostrar claramente que se evaluaron la complejidad del producto, los materiales, el embalaje y la configuración de la carga.
- c) la evidencia o la evaluación de la carga biológica del producto y su resistencia relativa respecto al DDP interno.
- d) la conclusión documentada de que el producto nuevo o modificado es adecuado para ser incluido en la familia de productos/categoría de procesado a la que se hace referencia específica en el estudio de validación más actual para alcanzar el SAL especificado. Esta conclusión debería incluir o hacer referencia a cualquier resultado de ensayos adicionales efectuados para complementar el estudio de validación existente y cualquier ensayo adicional efectuado para la confirmación/cualificación de la liberación de rutina del producto procesado en el ciclo validado existente (es decir, ensayos de los residuos del esterilizante, ensayos funcionales).

Esta documentación se debería aprobar, retener y archivar para su recuperación oportuna.

D.8 Definición del proceso

D.8.1 No se ofrecen orientaciones.

D.8.2 El resultado de las actividades de definición del proceso es una especificación detallada de un proceso de esterilización.

La selección del proceso de esterilización que se ha de utilizar para los productos sanitarios debería incluir la consideración de todos los factores que pueden influir en la eficacia del proceso. Se debería tener en cuenta lo siguiente:

- la disponibilidad del equipo de esterilización;
- el rango de condiciones que se pueden alcanzar dentro del equipo de esterilización disponible;
- los procesos de esterilización ya en uso para otros productos;
- el esterilizante a utilizar (es decir, 100% OE u OE mezclado con gas diluyente);
- las limitaciones del producto (es decir, temperatura, humedad, sensibilidad a la presión);
- los requisitos para los niveles de los residuos de OE y/o de sus productos de reacción;
- los resultados de los experimentos de desarrollo del proceso.

Durante la definición del proceso, un fabricante utilizará ensayos microbiológicos y otro utilizará herramientas analíticas para ayudar a establecer un proceso de esterilización apropiado para un producto sanitario.

Los parámetros del proceso de esterilización a establecer incluyen:

- a) el rango de temperatura dentro de la sala de acondicionamiento (si se utiliza);
- b) el rango de humedad relativa dentro de la sala de acondicionamiento (si se utiliza);

- c) el punto de consigna del tiempo y la duración dentro de la sala de preacondicionamiento (si se utiliza);
- d) los niveles de vacío y presión supraatmosférica y las velocidades de cambio de la presión en la cámara de esterilización;
- e) si se utiliza, la confirmación de que la recirculación en la cámara funciona durante el tiempo de residencia del esterilizante;
- f) el punto de consigna y el margen de la temperatura dentro de la cámara de esterilización;
- g) el punto de consigna (presión o %HR) y el margen del control de la humedad dentro de la cámara de esterilización;
- h) el punto de consigna y el margen de la presión de inyección de OE y gas diluyente (si se utiliza); esto incluirá la concentración de OE si existe instalado equipo de análisis del OE en la cámara de esterilización;
- i) el tiempo de residencia del OE;
- j) el ajuste para el purgado (si se utiliza) del gas contenido en la cámara antes de la retirada de la carga de la cámara de esterilización;
- k) el punto de consigna y el margen de la temperatura dentro de la sala de aireación (si se utiliza);
- l) el punto de consigna del tiempo y la duración dentro de la sala de aireación (si se utiliza);
- m) los parámetros del caudal de aire y de los cambios del aire.

NOTA Como referencia para el desarrollo de los procesos de esterilización, los anexos A y B proporcionan los requisitos para la determinación de la letalidad del ciclo.

Para las instalaciones sanitarias: para los productos sanitarios reutilizables que se reprocesarán en la instalación sanitaria, se espera que el fabricante proporcione las instrucciones validadas para el reprocesado, que están basadas en parte en la definición del proceso. Por tanto, la instalación sanitaria es responsable de revisar esta documentación y confirmar que puede seguir las instrucciones del fabricante del producto sanitario utilizando su propio equipo y procesos de esterilización. Los procedimientos de compra de la instalación sanitaria deberían requerir que antes de la compra de un producto sanitario esterilizable por OE, se evalúen las instrucciones de reprocesado para confirmar que el producto es compatible con el equipo y procesos de esterilización que se utilizan en la instalación. Véase también la Norma ISO 17664.

Si el fabricante del producto sanitario o del embalaje suministra instrucciones para el reprocesado que no son suficientemente específicas o apropiadas (por ejemplo, un proceso de esterilización por OE 100%, cuando la instalación sanitaria utiliza una mezcla de OE y gas diluyente), la instalación debería o efectuar una validación o evaluar la conveniencia de su propio método de reprocesado, basándose en los datos de los efectos sobre los materiales y en las instrucciones de reprocesado para otros productos. Si la instalación sanitaria no es capaz de validar el producto ni de evaluar la conveniencia de su propio método de reprocesado, no debería reprocesar el producto sanitario.

D.8.3 Una cámara de desarrollo es normalmente un recinto más pequeño que una cámara de producción, y se puede utilizar para efectuar estudios que soporten la validación.

La utilización de una cámara de desarrollo no sustituye la confirmación de la CF en una cámara de producción.

D.8.4 Cuando se establece la definición del proceso es importante considerar el efecto de los parámetros de procesado seleccionados y sus tolerancias sobre la seguridad y funcionalidad del producto y su embalaje. Dado que existe un número de parámetros que controlan el proceso de esterilización (temperatura, humedad, cambios de presión, velocidad de los cambios de presión, concentración de OE y tiempo), no es factible evaluar las tolerancias de todas las combinaciones de todas las variables. Debería tomarse una determinación para decidir qué variables tendrán el mayor efecto y esas variables se deberían evaluar.

Los datos que soportan esta actividad se pueden recoger a partir de estudios alternativos, por ejemplo, las validaciones del producto y de su envase, estudios de ensayo de la estabilidad del producto y de su envase, estudios de envejecimiento acelerado, etc. De forma alternativa, se pueden generar datos a partir de uno o más ciclos de desafío específicos en una cámara de desarrollo o de producción.

D.8.5 No se ofrecen orientaciones.

D.8.6 Se pueden utilizar diversos métodos para demostrar que el IB es apropiado.

Método 1

Este método consiste en utilizar la justificación de que la mayoría de los microorganismos encontrados en el producto presentan una resistencia menor que la del microorganismo de referencia. Este método es aplicable cuando

- a) el IB utilizado en el DDP cumple los requisitos del capítulo 5 y del apartado 9.5 de la Norma ISO 11138-2:2006, y
- b) la carga biológica del producto es coherente, y no es probable que contenga microorganismos altamente resistentes.

En este método, deberían existir disponibles datos de tendencia de la carga biológica y deberían demostrar la coherencia de la carga biológica respecto al número y tipos de microorganismos. Se deberían evaluar también los procesos de fabricación y los materiales en contacto con el producto para garantizar que las fuentes potenciales de la carga biológica están identificadas y controladas.

Método 2

Este método ha de utilizar un ensayo de esterilidad del producto y el DDP, siguiendo un ciclo fraccionario. Los resultados de este estudio deberían proporcionar un medio de comparar la letalidad utilizando datos de supervivencia de los ensayos de esterilidad para el producto y el DDP.

Típicamente en este método, las muestras de los ensayos de esterilidad del producto y los IB/DDP se exponen a uno o más ciclos fraccionarios con la intención de alcanzar la ausencia de crecimiento en todos los ensayos de esterilidad del producto y en los supervivientes del microorganismo de ensayo del IB/DDP.

Método 3

Este método se puede aplicar en aquellos casos donde

- a) la resistencia de la carga biológica del producto es igual o superior a la resistencia del IB dentro del DDP,
- b) la carga biológica del producto contiene microorganismos altamente resistentes, o
- c) en el DDP se utiliza un IB con una población inferior a la requerida por el apartado 9.3 de la Norma ISO 11138-2:2006.

En este tercer método, la resistencia de la carga biológica y del DDP se puede basar en métodos de enumeración directa y/o en métodos de la fracción negativa (véase la Norma ISO 14161).

Si existe una indicación de que la resistencia que ofrece la carga biológica del producto es superior a la del DDP (por ejemplo, si el DDP no es apropiado), se puede proceder de una de las formas siguientes:

- a) se selecciona un IB para utilizarlo dentro del DDP que tenga una población y/o resistencia más alta;
- b) se puede hacer un tratamiento previo del producto antes de la esterilización para reducir la población de la carga biológica;

- c) el producto, el proceso o ambos se pueden evaluar para determinar cómo reducir la población o la resistencia de la carga biológica (por ejemplo, cambiando las materias primas o el proceso de fabricación utilizado, mejorando el entorno de fabricación, o modificando el diseño del producto),
- d) se desarrolla un DDP nuevo.

Si se hacen cualesquiera de los cambios anteriores, es importante verificar la eficacia de los cambios.

El diseño del producto puede no permitir que un IB se coloque en la ubicación más difícil de esterilizar del producto. En esta circunstancia puede ser apropiado colocar el IB en una ubicación donde se pueda establecer la relación con la ubicación más difícil de esterilizar. Además, en muchos productos sanitarios la ubicación más difícil de esterilizar contiene una población baja de microorganismos, y por tanto, la población de desafío puede estar más estrechamente relacionada con la carga biológica del producto.

En el apartado D.7.1.6 se describen tipos diferentes de DDP. Para determinar la conveniencia del DDP se pueden utilizar métodos similares a los utilizados para determinar la conveniencia del IB. Un DDP ubicado dentro de los confines del producto, o dentro del embalaje de envío del producto o dentro de la caja del embalaje de envío del producto es un DDP interno, mientras que un DDP ubicado entre las cajas del embalaje de envío o sobre las superficies exteriores de la carga de esterilización es un DDP externo. Los DDP internos se pueden utilizar para la liberación de rutina del producto; sin embargo, se utilizan normalmente DDP externos dado que son más fáciles de recuperar después de completar el ciclo de esterilización. Se pueden utilizar estudios realizados en una cámara de desarrollo para demostrar que la resistencia a la letalidad de los DDP internos y externos es comparable; sin embargo, se deberían considerar los efectos del volumen de la carga y del funcionamiento del esterilizador de producción cuando se realicen estos estudios. Si la cámara de desarrollo no es capaz de duplicar el proceso de producción, entonces los estudios de comparación de la resistencia a la letalidad se deberían efectuar en la cámara de producción.

La comparación de la resistencia a la letalidad de los DDP internos y externos se puede efectuar utilizando una o más exposiciones concurrentes en uno o más ciclos fraccionarios. Los datos resultantes se pueden utilizar para:

- a) tomar decisiones sobre cuál DDP interno es apropiado para validar el proceso de esterilización;
- b) evaluar diseños candidatos para los DDP externos (es decir, para monitorización de rutina del proceso);
- c) determinar la equivalencia de los productos nuevos o modificados para incorporarlos en un proceso de esterilización validado;
- d) decidir si un producto nuevo o modificado o un DDP interno debiera pasar a ser el producto maestro para una familia de productos o grupo de procesado.

Puede haber ocasiones en las que sea deseable comparar las resistencias a la letalidad de dos DDP sin comparar las resistencias de ambos con la del producto. Esto se utiliza a menudo cuando un DDP interno ha demostrado ser apropiado y un DDP externo se está introduciendo para la monitorización de ciclos de producción de rutina para liberación convencional o cuando es deseable cambiar a otro DDP externo. En este caso, un método para evaluar la conveniencia del DDP es demostrar que el DDP externo presenta una resistencia a la letalidad igual o superior que la del DDP interno. Típicamente esto se hace efectuando un único ciclo fraccionario que compara los resultados de la fracción negativa de los DDP interno y externo. Si la resistencia a la letalidad del DDP externo es inferior a la resistencia a la letalidad del DDP interno [que no difiera más del 20%, véase *United States Pharmacopeia Biological Indicators for Ethylene Oxide Sterilization* (indicadores biológicos para esterilización por OE según la farmacopea estadounidense)], los DDP se pueden considerar equivalentes dado que éste es el nivel de confianza del IB utilizado dentro del DDP.

NOTA No es infrecuente encontrar un DDP externo en una configuración menos difícil de esterilizar y que presente una resistencia a la letalidad mayor que la de un DDP interno en una configuración más difícil de esterilizar. En teoría esto ocurre porque el OE se elimina más rápidamente del DDP externo que del DDP interno, haciendo que sea menor el tiempo de exposición al gas para el desafío microbiológico.

D.8.7 No se ofrecen orientaciones.

D.8.8 No se ofrecen orientaciones.

D.8.9 No se ofrecen orientaciones.

D.9 Validación

D.9.1 Generalidades

D.9.1.1 El propósito de la validación es documentar la evidencia requerida para proporcionar un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá de forma sistemática producto que cumple el nivel de aseguramiento de la esterilidad (SAL) requerido. Se debería demostrar que el producto esterilizado en el proceso validado cumple las especificaciones predeterminadas y las características de la calidad en relación con la funcionalidad y seguridad del producto (es decir, efectuando estudios de compatibilidad del producto).

La validación del proceso de esterilización se debería efectuar de acuerdo con un documento escrito aprobado (por ejemplo, protocolo) que defina los procedimientos de ensayo y los criterios de aceptación, antes de iniciar los ensayos. Este documento debería ser revisado por uno o más especialistas de esterilización.

Los elementos de validación, según se definen en este apartado, son

- a) la CI,
- b) la CO, y
- c) la CF.

En una instalación sanitaria, el fabricante del esterilizador efectúa típicamente la CI y la CO, aunque pueden ser efectuadas por cualquier personal cualificado. El fabricante del esterilizador podría tener disponibles los datos de la CFM para cargas generales.

Para las instalaciones sanitarias, esto significa describir y documentar lo siguiente:

- a) las etapas de validación que precisan efectuarse;
- b) las forma en que se efectuarán estas etapas de validación, junto con una enumeración de los individuos, departamentos y/o contratistas externos responsables;
- c) los criterios para el éxito de la validación.

Para las instalaciones sanitarias, existe una opción de contratar un servicio externo para efectuar esta validación; sin embargo, la instalación sanitaria es finalmente responsable de garantizar que la validación cumple los requisitos de esta norma internacional.

D.9.1.2 No se ofrecen orientaciones.

D.9.1.3 No se ofrecen orientaciones.

D.9.1.4 No se ofrecen orientaciones.

D.9.2 Cualificación de la instalación

D.9.2.1 Equipo

D.9.2.1.1 La documentación de soporte para la CI debería incluir las descripciones de las características físicas y operacionales del equipo (incluyendo el equipo auxiliar). Ejemplos de los documentos pertinentes incluyen las especificaciones del diseño, el pedido de compra original, las especificaciones de los requisitos del usuario y las especificaciones funcionales del diseño.

Los siguientes son ejemplos de componentes del equipo que se deberían cualificar para garantizar que el equipo se instaló de acuerdo con sus especificaciones y requisitos aplicables.

- a) construcción de la cámara y de la puerta;
- b) sellos y conexiones en la construcción de la cámara y de la canalización (es decir, la capacidad para mantener los valores extremos de la presión supraatmosférica y del vacío);
- c) sistemas de suministro para los gases y líquidos (por ejemplo, aire, nitrógeno, vapor de agua, OE y agua), incluyendo los filtros (si se utilizan);
- d) el suministro eléctrico, que debería suministrar la energía eléctrica necesaria para el funcionamiento del equipo y de la instrumentación de forma adecuada y coherente;
- e) sistemas de circulación de gas, si se utilizan;
- f) sistemas de inyección de gas;
- g) sistemas de vacío, incluyendo las bombas, los sistemas de enfriamiento de las bombas y las canalizaciones;
- h) sistemas de evacuación, de control y reducción de las emisiones;
- i) otros sistemas críticos que podrían afectar las condiciones del proceso, tales como la automatización del proceso, los sistemas de seguridad, etc.;
- j) la calibración de los instrumentos (por ejemplo, sensores, registradores, indicadores e instrumentos de ensayo) que monitorizan, controlan, indican o registran parámetros tales como la temperatura, humedad, presión y concentración de OE;
- k) los procedimientos documentados para la CI deberían especificar cómo se planifica, efectúa y revisa cada elemento de esta cualificación.

D.9.2.1.2 Las orientaciones se pueden encontrar en la Norma IEC 61010-2-40.

D.9.2.1.3 No se ofrecen orientaciones.

D.9.2.2 Cualificación de la instalación

D.9.2.2.1 El lugar en el que ha de instalarse el equipo debería cumplir toda la reglamentación nacional, regional y local pertinente.

D.9.2.2.2 Se deberían consultar los requisitos nacionales y locales de salud y seguridad ocupacional que sean aplicables a la exposición potencial al OE.

Para proteger la salud y la seguridad del personal, se debería instalar equipo que detecte niveles de OE o mezclas de gases en la atmósfera cerca del esterilizador y en cualquier otro lugar donde pudiera ocurrir una exposición potencial.

La seguridad del OE se consigue y se mantiene mediante una combinación de factores que incluyen:

- a) el diseño, la instalación y el mantenimiento apropiados de los sistemas y equipo;
- b) la conformidad con la reglamentación aplicable de salud y seguridad ocupacional y de protección ambiental;
- c) el desarrollo y la implementación de políticas y procedimientos que soporten prácticas de trabajo seguras;
- d) la monitorización atmosférica en las zonas donde pudiera ocurrir la exposición al OE;
- e) la utilización de dispositivos de monitorización del personal según proceda;
- f) la formación del personal;
- g) las auditorías periódicas del equipo, del personal y de los procedimientos para garantizar la conformidad continuada con las especificaciones del diseño y con las políticas y procedimientos de la instalación.

En las instalaciones sanitarias, el fabricante del esterilizador es generalmente responsable de la CI, mientras en las instalaciones industriales la CI la realiza el personal del lugar en conjunción con un representante de la fábrica. Si la CI la efectúa el fabricante, o una tercera parte, la instalación es responsable de la retención y gestión de los documentos y registros relativos a la compra y a la instalación del equipo.

D.9.2.2.3 Las condiciones de almacenamiento para el OE deberían estar de acuerdo con las orientaciones del fabricante y con toda la reglamentación aplicable.

D.9.2.2.4 No se ofrecen orientaciones.

D.9.2.2.5 Los planos, los diagramas del proceso y de la instrumentación (P&ID), y los esquemas técnicos se deberían verificar frente a la configuración real instalada y se deberían actualizar cuando fuese necesario.

Los planos y la enumeración de los repuestos del equipo deberían incluir:

- a) los planos esquemáticos de la canalización y de la instrumentación (es decir, los diagramas del proceso e instrumentación);
- b) una enumeración de otros planos mecánicos y eléctricos pertinentes y su ubicación;
- c) una enumeración de los instrumentos y dispositivos críticos, en especial aquéllos que influyen sobre el control del proceso, para los que se deberían archivar las características físicas y las prestaciones de su funcionamiento especificadas por el fabricante (por ejemplo, exactitud, repetibilidad, tamaño y modelo);
- d) los programas de control del proceso o la documentación del software necesaria para soportar la validación, incluyendo la disposición del sistema de control, los diagramas lógicos de control y el software de aplicación (sistemas informatizados de medición y control) tales como listados del programa, diagramas de flujo, diagramas lógicos de escalera cuando proceda y diagramas de estrategia de gestión.

D.9.2.2.6 No se ofrecen orientaciones.

D.9.3 Cualificación operacional

D.9.3.1 Se debería documentar la información siguiente para toda la instrumentación utilizada para monitorizar, controlar, indicar o registrar:

- a) la identificación del equipo;

- b) el programa de calibración;
- c) la fecha real para completar cada calibración, así como el personal que la realizó;
- d) la fecha de la siguiente calibración programada.

D.9.3.2 La CO para el equipo del OE se efectúa utilizando una cámara del esterilizador vacía o un material de ensayo apropiado para demostrar que el equipo es capaz de aplicar la gama de parámetros y límites operacionales contenidos en la especificación del producto. Esta gama de parámetros y límites operacionales debería incluir el proceso de esterilización inicial que ha sido definido en la definición del proceso (véase el capítulo 8).

La CO debería determinar también las prestaciones de los sistemas auxiliares asociados. Por ejemplo, la capacidad del vaporizador de OE para alcanzar una temperatura mínima de entrada del OE.

El software del sistema (por ejemplo, sistemas informatizados de medición y control) se debería ensayar en todas las condiciones de fallo durante la CO. El usuario es responsable de garantizar que se valida el software.

La CO puede incluir lo siguiente cuando se utiliza un ciclo predefinido:

a) Fase de acondicionamiento

- 1) Se debería determinar el patrón de circulación del aire en toda la zona que va a ser ocupada por la(s) carga(s) de esterilización. Esto se puede realizar efectuando ensayos con humo en combinación con cálculos de las velocidades de cambio del aire y determinaciones anemométricas.
- 2) La temperatura y la humedad se deberían monitorizar en toda la zona de acondicionamiento durante un periodo de tiempo suficiente para demostrar que los valores se encuentran dentro de los rangos especificados. Se debería determinar la temperatura y la humedad en un número de ubicaciones distribuidas por toda la zona de acondicionamiento.

NOTA Véanse las tablas C.1 y C.2 para las orientaciones sobre los sensores de temperatura y humedad.

b) Fase de Esterilización

- 1) Si se utilizan gases inertes en vez de OE, se deberían tener en cuenta las diferencias en la capacidad calorífica relativa cuando se evalúen los resultados.
- 2) Distribución de la temperatura/humedad: Los sensores de temperatura/humedad deberían estar ubicados en aquellos lugares donde es probable que se produzcan las diferencias máximas de temperatura, tales como las zonas cerca de las porciones sin calefacción de la cámara o de la puerta y las zonas cerca de las conexiones de entrada del vapor de agua y del gas. Los sensores de temperatura restantes se deberían distribuir de forma homogénea por todo el volumen útil de la cámara.

NOTA Véase la tabla C.1 que indica el número recomendado de sensores.

- 3) En los ejercicios de CO con la cámara vacía, el rango de temperatura registrado dentro del volumen útil de la cámara durante la exposición al OE o al gas inerte, debería ser ± 3 °C de la temperatura promedio registrada en la cámara en cada punto de consigna del tiempo después de un periodo de equilibrado. Cuando el ejercicio de CO se efectúa utilizando una cámara cargada, la tolerancia de ± 3 °C podría no ser alcanzable.
- 4) la tasa de fugas o de pérdida de vacío de la cámara (medida a vacío para ciclos con presión subatmosférica o a vacío y a gradiente positivo de presión para ciclos con presión supraatmosférica);
- 5) el aumento de presión tras la inyección de vapor de agua durante la fase de acondicionamiento;
- 6) la temperatura del OE gaseoso inyectado debería estar dentro de la especificación del vaporizador o por encima del punto de ebullición del OE (10,7 °C a presión atmosférica);

- 7) el aumento de presión y la velocidad en alcanzar el valor especificado tras la admisión de OE y la correlación de los factores con los que está previsto monitorizar la concentración de OE;
- 8) la presión subatmosférica y la velocidad en alcanzar el vacío utilizado para eliminar el OE;
- 9) el aumento de presión y la velocidad en alcanzar la presión supraatmosférica tras la admisión de aire (u otros gases);
- 10) el número de veces que estas dos últimas etapas se repiten y cualquier variación en las repeticiones sucesivas;
- 11) la fiabilidad del suministro de aire, gases inertes, agua y vapor de agua filtrados;
- 12) se deberían efectuar ciclos repetidos para demostrar la repetibilidad del control;
- 13) se debería completar un estudio de la temperatura de la pared de la cámara para verificar la uniformidad adecuada de la temperatura proporcionada por el sistema de la camisa de calefacción. El estudio debería caracterizar el perfil de la temperatura para compararlo periódicamente con los valores encontrados para garantizar que el sistema continúa funcionando de forma eficaz.

c) Fase de aireación

- 1) Cuando se efectúa la aireación, el perfil de la temperatura de la zona de aireación se debería determinar de la misma forma que la recomendada para las zonas de preacondicionamiento. Se deberían determinar también los caudales de aire y los patrones del flujo de aire a través de la zona.

D.9.4 Cualificación del funcionamiento

D.9.4.1 Generalidades

La CF consiste en la realización de ensayos microbiológicos y físicos rigurosos, más allá de la monitorización de rutina, para demostrar la eficacia de la reproducibilidad del proceso de esterilización. Normalmente la CF no se comienza hasta después de haberse completado y aprobado los ensayos de la CI y la CO. Los criterios de aceptación deberían incluir la conformidad con las especificaciones para los parámetros y desafío microbiológicos del proceso de esterilización. Las actividades de la CF se deberían definir claramente en un documento escrito (por ejemplo, protocolo). Cuando haya elementos de la CF efectuados por partes diferentes, tales partes deberían aprobar la documentación pertinente. Véanse los apartados 4.1 y 4.2.

D.9.4.1.1 No se ofrecen orientaciones.

D.9.4.1.2 Véase el informe AAMI TIR 28:2009^[26].

D.9.4.1.3 No se ofrecen orientaciones.

D.9.4.1.4 Al especificar la presentación del producto, se deberían considerar tanto la configuración de la carga (la composición de la carga) como la colocación de los artículos dentro de la carga.

Los parámetros de la carga típicos a definir podrían incluir la configuración, densidad global, dimensiones, composición material, y utilización y tipo de envoltura de los palets de la carga apilada. La configuración de la carga se debería documentar para cada esterilizador. Si la esterilización de rutina consiste en cargas de producto que no ocupan la cámara entera, entonces la CFM/CFF debería incorporar la carga mínima.

Se debería especificar también la colocación del producto. En un esterilizador industrial grande, esto se referiría a la ubicación de las cajas en un palet o carro de transporte. Para los esterilizadores más pequeños como los utilizados en las instalaciones sanitarias, esto se refiere a la ubicación de las cestas, paquetes y recipientes rígidos sobre un carro o tren de esterilización.

El producto y la carga utilizados durante la CF deberían ser al menos tan difíciles de esterilizar como la carga más difícil de esterilizar que pueda esperarse durante la producción normal. La carga puede consistir en producto o materiales que tengan características similares a aquéllos de una carga a esterilizar de forma habitual. Los cambios en la configuración de la carga pueden influir sobre la letalidad de un proceso de esterilización. Es importante que se especifiquen las configuraciones de la carga que son aceptables. Si se permiten configuraciones de la carga múltiples, la configuración de la carga utilizada en los estudios de CF debería representar la configuración más difícil de esterilizar, o debería tener una relación conocida con la configuración más difícil de esterilizar. Algunas variaciones en el tamaño de la carga se podrían justificar por no tener un impacto significativo.

Durante la CF, se pueden escoger dos tipos de carga:

- a) producto apto para la venta;
- b) producto no apto para la venta o material de ensayo apropiado.

D.9.4.1.5 Cuando la carga está compuesta por productos, tales como equipos quirúrgicos, lúmenes de diámetro y longitud diferentes, diversos embalajes, y masas físicas diferentes que contienen un número de materiales diferentes (por ejemplo, plásticos, metales, algodón, etc.), es importante verificar la configuración de la carga porque estos materiales podrían no comportarse de forma similar cuando se calientan durante el preacondicionamiento y el acondicionamiento.

D.9.4.1.6 Además de considerar el tamaño máximo/mínimo de la carga (véase D.9.4.1.4) y los efectos del producto (véase D.9.4.1.5), la composición de la carga de validación debería considerar cualquier material/características del embalaje de la carga que presenten una gran variación para la esterilización de rutina, cuando se desarrolla una carga representativa o de la máxima dificultad esterilización para la validación.

Los productos o los materiales de los productos sustitutos utilizados en las cargas de validación deberían representar aquéllos que típicamente presentan la condición de mayor desafío para la letalidad (es decir, para la transferencia de calor, penetración de humedad, difusión del OE gaseoso; densidad). Debería considerarse incluir material de la carga con características sustancialmente diferentes, por ejemplo, materiales absorbentes, barreras a la difusión tales como materiales rígidos, líquidos sellados, recipientes, etc.

D.9.4.1.7 No se ofrecen orientaciones.

D.9.4.1.8 Si la carga se ha de reutilizar durante la CF, las cargas se deberían airear y reequilibrar hasta las condiciones del ambiente antes de comenzar el tratamiento siguiente. Después de la utilización repetida, se debería considerar la idoneidad de la carga. La aireación entre cada exposición garantizará que los residuos de OE en la carga no afectan al indicador biológico. Si el tiempo de equilibrado es insuficiente, la carga podría estar más caliente que las condiciones normales del ambiente, o la humedad de la carga podría ser mucho más baja que las condiciones normales del ambiente para la carga. Cualquiera de estas situaciones produce datos que no son representativos de la producción normal. Una temperatura inicial demasiado alta produce una velocidad de muerte exageradamente elevada. Una humedad demasiado baja, que hace que las esporas de ensayo se queden deshidratadas, produce una velocidad de muerte exageradamente lenta. Además, una humedad demasiado alta que genere una condición ambiental en la que el punto de rocío sea superior a la temperatura del producto y/o de la carga da lugar a la formación de condensado en la carga y en el producto, lo que produce una velocidad de muerte baja y errática.

D.9.4.1.9 No se ofrecen orientaciones.

D.9.4.1.10 No se ofrecen orientaciones.

D.9.4.2 Cualificación del funcionamiento – Microbiológica

D.9.4.2.1 Los resultados obtenidos durante la definición del proceso y cuando procede, durante la CI y CO, se deberían utilizar para ajustar los parámetros para la CFM. El tiempo de exposición es el parámetro clave que se hace variar durante la cualificación microbiológica. Otros parámetros se pueden ajustar según sea necesario para garantizar que la CFM aplica menos letalidad que el proceso de producción normal. Por ejemplo, la temperatura, la humedad, y/o las concentraciones de OE se podrían ajustar a valores definidos pertenecientes al extremo más bajo del rango del proceso normal. Esto garantizaría que cualquier valor observado dentro del rango especificado produciría una letalidad aceptable.

La CFM se debería efectuar utilizando producto cuya temperatura es igual o inferior a la temperatura mínima especificada para la entrada del producto en la zona de preacondicionamiento. Si se prevé que la temperatura inicial del producto pudiera variar, por ejemplo debido al transporte para su esterilización en una instalación a distancia, el diseño del ensayo de cualificación debería reflejar esta posibilidad.

Para los ciclos fraccionarios (subletales o medio ciclo), podría ser también necesario acortar las fases del ciclo posteriores a la exposición para extraer los IB antes de la fase de aireación o después de una fase de aireación abreviada. Esto se hace para reducir al mínimo la "muerte residual" de los IB debida al OE que está presente en la carga durante las fases de aireación del ciclo. Cuando se acortan las fases del ciclo posteriores a la exposición, se deberían tener en cuenta factores tales como la seguridad del operador. Los parámetros seleccionados para la CFM, a excepción del tiempo de exposición, deberían permanecer fijos durante toda la CFM.

NOTA Se llama la atención sobre la existencia de reglamentación estatutaria existente en algunos países sobre la exposición del personal al OE.

D.9.4.2.2 El desafío microbiológico definido en la CFM se debería diseñar para garantizar que se alcanza el SAL requerido para todas las combinaciones de carga del producto. Para lograr este objetivo, se suelen utilizar DDP o un producto cuya dificultad de esterilización sea máxima para representar familias de productos frente al OE.

Los DDP se deberían colocar dentro de la caja del producto y distribuirse homogéneamente en la carga de esterilización, pero la distribución debería incluir aquellas ubicaciones donde las condiciones de esterilización sean más difíciles de alcanzar. Las ubicaciones utilizadas deberían incluir las seleccionadas para la monitorización de la temperatura. Para las cargas sobre palets, estas ubicaciones deberían incluir también la parte superior e inferior de los palets para garantizar que se evalúa toda la estratificación potencial dentro de la cámara.

Consúltense la tabla C.3 para las orientaciones sobre los tamaños de la muestra.

D.9.4.2.3 No se ofrecen orientaciones.

D.9.4.2.4 Si se utilizó una cámara de desarrollo para la definición del proceso, se debería considerar establecer la relación entre los datos obtenidos en los estudios en la cámara de desarrollo y los datos obtenidos en la cámara de producción. El desarrollo de las curvas de inactivación microbiana no es siempre posible en las cámaras de producción debido al tamaño de la cámara y al tiempo requerido para inyectar y eliminar el OE en la cámara. Estos tiempos largos de inyección y evacuación limitan la capacidad para obtener la recuperación fraccionaria requerida de los organismos del indicador. Estas curvas de inactivación se pueden obtener en una cámara de desarrollo que pueda aplicar parámetros equivalentes, especialmente la concentración de OE utilizada en la cámara de producción. Los métodos para demostrar una relación entre los datos obtenidos en la cámara de desarrollo y en una cámara de producción conllevan una comparación del perfil físico y una comparación de la densidad de la carga. Las condiciones de esterilización aplicadas en la cámara de desarrollo se deberían comparar con el perfil físico obtenido en una cámara de producción. La comparación de la letalidad obtenida en la cámara de desarrollo y en la cámara de producción debería tener en cuenta las diferencias en los tiempos de inyección y evacuación de OE gaseoso de las dos cámaras.

Durante el desarrollo del proceso de esterilización en una cámara de desarrollo, es importante colocar DDP dentro de la caja del producto terminado o en la configuración de rutina para proporcionar una relación de la dinámica de los productos dentro de la caja frente al DDP durante el desarrollo del proceso.

D.9.4.2.5 Véase el apartado 4.3.2 del informe AAMI TIR 16:2009^[25].

D.9.4.3 Cualificación del funcionamiento – Física

NOTA Los resultados obtenidos en la CO se pueden utilizar para identificar las características que necesiten evaluación durante la CFF.

D.9.4.3.1 Si en cualesquiera de estas series de cualificación no se cumplen los requisitos de esterilidad o de funcionalidad del producto, se debería efectuar una investigación para determinar si son necesarias series de cualificación adicionales. Si los parámetros del proceso no se pueden mantener dentro de los límites definidos, se debería efectuar una investigación. Si se efectúan modificaciones, podrían ser necesarias series de cualificación adicionales.

D.9.4.3.2 La CFF se debería efectuar con los patrones de carga y las separaciones entre palets especificados en los procedimientos documentados. Para zonas de acondicionamiento grandes en las que una carga pequeña no tendrá un efecto significativo sobre la dinámica de la zona, no es necesario (y hasta puede no ser factible) efectuar los estudios con la zona de acondicionamiento en diversos estados de carga.

Las orientaciones sobre la CFF del acondicionamiento son aplicables también a la CF del acondicionamiento (es decir, durante la esterilización). Véanse las tablas C.1 y C.2 para el número mínimo de sensores recomendados.

- a) No se ofrecen orientaciones.
- b) Es importante establecer y notificar los rangos de temperatura y humedad del producto de la carga de esterilización después de la exposición al tiempo de acondicionamiento especificado (si se utiliza).
- c) Durante la transferencia del producto desde el acondicionamiento (si se utiliza) hasta la cámara de esterilización, podrían resultar afectadas las condiciones de temperatura y humedad del producto. Es importante asegurarse de que se tiene en cuenta este efecto durante la CF y se contempla normalmente durante la CF garantizando que el tiempo de transferencia especificado en la CF refleja la especificación del tiempo máximo a utilizar para la transferencia del producto durante la esterilización de rutina.
- d) Los sensores de temperatura y humedad se deberían ubicar dentro del sistema de barrera estéril o entre los envases unitarios en la carga de esterilización. Cuando se utiliza acondicionamiento, el producto se debería acondicionar durante el rango de tiempo especificado. Cuando no se utiliza acondicionamiento, la temperatura y la humedad relativa dentro de la carga deberían estar comprendidas dentro de límites definidos antes del final de la fase de acondicionamiento del ciclo.

El perfil de la temperatura y la humedad dentro de la carga de esterilización se debería evaluar durante el tiempo necesario para que la carga de esterilización alcance la temperatura y humedad mínimas predeterminadas.

Para el producto, debería considerarse ubicar los sensores de humedad en zonas de la carga donde sea más probable que se produzcan variaciones de la humedad, por ejemplo, centros de los palets, bordes y superficies de los palets. Para la CF, los sensores de humedad se deberían colocar dentro del embalaje (cuando sea posible) dentro de la carga. Esto se puede conseguir colocando el sensor dentro del sistema de barrera estéril o entre los envases unitarios.

- e) No se ofrecen orientaciones.
- f) Si se utiliza la liberación paramétrica, se debería evaluar el perfil de la concentración de OE para toda la fase de residencia del gas para determinar cómo cambia la concentración del gas durante la fase.
- g) No se ofrecen orientaciones.
- h) No se ofrecen orientaciones.
- i) Los sensores de temperatura dentro de la carga de esterilización se deberían colocar en las ubicaciones donde sea más probable que se produzcan las mayores variaciones de la temperatura. Estas ubicaciones deberían tener en cuenta los puntos calientes o fríos localizados durante la CO. Las ubicaciones de los puntos calientes y fríos dentro de una carga pueden ser significativamente diferentes de tales ubicaciones en una cámara vacía.

Durante la CF, es importante tener en cuenta la relación entre la temperatura de la carga y la temperatura de la cámara para garantizar una temperatura de la carga adecuada en el proceso de rutina. Si se utilizan sensores en la cámara de esterilización y se utiliza OE 100% o mezclas esterilizantes potencialmente inflamables, los sensores de temperatura y humedad deberían ser intrínsecamente seguros, o su diseño debería ser resistente a explosiones. Estos sensores deberían ser también funcionalmente compatibles con OE y con cualquier gas diluyente.

- j) la temperatura dentro de la carga de esterilización durante el proceso de aireación se debería medir durante el periodo de tiempo requerido para que la carga de esterilización alcance niveles de los residuos aceptables o se debería medir durante el periodo de tiempo requerido para que la temperatura de la carga de esterilización se estabilice.

NOTA Esto se puede establecer durante estudios adicionales después de completar la CFM/CFF.

D.9.4.4 Revisión y aprobación de la validación

D.9.5.1 No se ofrecen orientaciones.

D.9.5.2 Se debería documentar cualquier discrepancia observada durante el proceso de validación, y se debería determinar y documentar su efecto sobre los resultados de la validación.

D.9.5.3 Típicamente, el informe de validación es aprobado por la(s) persona(s) responsable(s) designada(s) definida(s) en el protocolo de validación.

D.9.5.4 El (los) informe(s) de validación debería(n) incluir o hacer referencia también a lo siguiente:

- Las especificaciones para el esterilizador y el proceso de esterilización;
- a) los datos de la CI/CO;
- b) los registros, físicos y microbiológicos, de todas las series de CF;
- c) la confirmación de que todos los indicadores, registradores, etc. se calibraron y cumplían sus especificaciones;
- d) los planes previstos para la revisión y recualificación futuras;
- e) el (los) protocolo(s)/procedimiento(s) de validación;
- f) los procedimientos documentados utilizados;
- g) los procedimientos de trabajo documentados incluyendo los límites de control del proceso;
- h) si se produjo un fallo, una descripción de los problemas, la acción correctiva tomada, y el efecto del fallo sobre el propósito de la validación;
- i) si ocurrió una desviación del protocolo, la información sobre esta desviación y una evaluación de su impacto sobre la validación y los resultados de la misma.

D.9.5.5 La liberación paramétrica es un método de liberación del producto en el que éste se considera estéril si los parámetros esenciales del procesado físico cumplen las especificaciones establecidas durante la validación para el (los) producto(s) específico(s) en una carga definida. La liberación paramétrica se basa en una revisión documentada de los registros de procesado en vez de en los ensayos de los IB o los DDP.

Podría ser necesario que los valores y las tolerancias para la HR y la concentración de OE se generen después de revisar un número predefinido de ciclos de rutina. Durante este periodo de evaluación, los IB se podrían utilizar como parte de la monitorización y control de rutina de las cargas procesadas. Se debería justificar y registrar la decisión de utilizar el número de ciclos seleccionado. Este número puede depender de la uniformidad de la carga, de los datos existentes, de las variaciones estacionales o de la frecuencia de esterilización.

Los esterilizadores por OE utilizados en las instalaciones sanitarias podrían no estar adecuadamente equipados para permitir la liberación paramétrica del producto.

D.9.5.6 No se ofrecen orientaciones.

D.10 Monitorización y control de rutina

D.10.1 No se ofrecen orientaciones.

D.10.2 Las orientaciones sobre los puntos contenidos en el apartado 10.2 son las siguientes:

a) La temperatura de los productos que entran en la zona de preacondicionamiento debería ser igual o superior a la temperatura mínima especificada o se deberían cumplir las condiciones de almacenamiento definidas. Si el producto ha sido expuesto a temperaturas extremas, por ejemplo durante el transporte, podría ser necesario almacenar el producto antes del preacondicionamiento, o prolongar el tiempo de preacondicionamiento para permitir que la temperatura y humedad internas estén dentro de un rango aceptable.

NOTA La temperatura mínima de los productos que entran en la zona de preacondicionamiento o las condiciones de almacenamiento se definen durante la CF.

b) La posición de referencia para la monitorización de rutina de la temperatura y la humedad relativa durante el preacondicionamiento se debería correlacionar con la ubicación en la que las condiciones deseadas son más difíciles de alcanzar. Los datos de monitorización para la utilización de la zona de preacondicionamiento se deberían revisar en conjunción con otros datos para la liberación del producto.

c) No se ofrecen orientaciones.

d) No se ofrecen orientaciones.

e) La humedad se calcula típicamente midiendo los cambios de presión. (Véase también el informe AAMI TIR15^[24]). La humedad en la cámara se calcula típicamente midiendo la presión parcial del vapor de agua inyectado en la cámara. El valor de la humedad relativa se determina entonces utilizando las tablas de vapor de agua y el cociente entre la presión parcial del vapor de agua y la presión del vapor de agua saturado para la temperatura del proceso en el ciclo real. Esto indicará el valor de la humedad relativa en el espacio muerto de la cámara y será exacto hasta que la carga u otras reacciones hagan variar el contenido en vapor de agua real en el espacio muerto. Se debería considerar la cantidad de humedad introducida en la cámara con la carga procedente del preacondicionamiento.

f) No se ofrecen orientaciones.

g) La circulación forzada de gas es particularmente importante cuando se utilizan mezclas de gas para garantizar que se mantienen condiciones uniformes y para evitar la estratificación de los gases que podría afectar a la letalidad microbiana (Véase D.6.3.2).

h) No se ofrecen orientaciones.

i) El aumento de presión de la inyección de OE (ΔP) proporciona una medida indirecta de la concentración media de OE gaseoso en el espacio disponible dentro de la cámara del esterilizador. Dado que la concentración de OE es una variable clave que influye sobre la eficacia del proceso de esterilización, se considera esencial que exista un segundo sistema separado para documentar que el aumento de presión es debido a la admisión de OE (véase el informe AAMI TIR15^[25] para información adicional). Durante la inyección de OE y las fases de exposición al OE del proceso de esterilización, el producto y los materiales de embalaje absorben OE, lo que influye sobre la correlación entre la medida de control (diferencia de presión) y la medida secundaria (es decir, masa de OE dispensada o medida directa de la concentración de OE).

j) Dado que los tiempos de inyección de OE pueden variar de un ciclo a otro, es una práctica común especificar un rango de tiempo para un tiempo de inyección de OE aceptable.

k) No se ofrecen orientaciones.

l) No se ofrecen orientaciones.

m) El tiempo transcurrido durante la evacuación inmediatamente después de la exposición al OE puede variar de un ciclo a otro; es una práctica común especificar un rango de tiempo para un tiempo de evacuación aceptable.

n) No se ofrecen orientaciones.

o) No se ofrecen orientaciones.

D.10.3 Se deberían analizar las observaciones de crecimiento de los IB no atribuibles al incumplimiento de las especificaciones del proceso físico; esto puede llevar a que sea necesario introducir modificaciones en el proceso o en el equipo, y tener que repetir la CF.

D.10.4 Las orientaciones siguientes se dan para las aplicaciones en las instalaciones sanitarias.

Indicadores químicos externos en las instalaciones sanitarias: En cada envase ensamblado por la instalación sanitaria se debería fijar o imprimir una cinta indicadora del esterilizador, una etiqueta indicativa o un texto impreso indicativo. El propósito de los indicadores químicos externos es poder discriminar entre artículos procesados y no procesados. No establecen si se han alcanzado o no los parámetros de esterilización. Los indicadores deberían ser de especificación de clase 1 de acuerdo con la Norma ISO 11140-1.

Indicadores químicos internos en las instalaciones sanitarias:

- a) Se puede utilizar un indicador químico interno dentro de cada envase a esterilizar. Si se utiliza, el indicador químico se debería colocar en aquella zona del envase considerada la menos accesible al OE, a la transferencia de calor, y a la penetración de humedad; esto podría o no ser el centro del paquete. Si bien los indicadores químicos internos no verifican la esterilidad, sí permiten la detección de errores del procedimiento y los fallos de funcionamiento del equipo. La utilización de indicadores químicos que respondan a todos los parámetros del proceso por OE es beneficiosa.
- b) El indicador químico interno se recupera en el punto de utilización y lo interpreta el usuario. El usuario debería poseer la formación y conocimiento adecuados sobre las características del funcionamiento del indicador para tomar una decisión informada basada en el resultado mostrado.
- c) Si la interpretación del indicador sugiere que el procesado por OE es inadecuado, no se debería utilizar el contenido del envase. El envase sin utilizar completo, incluida la identificación de la carga y el indicador químico, se debería devolver al departamento de procesado para un seguimiento apropiado. Se deberían revisar los resultados de la monitorización física, de los indicadores químicos en otros puntos de la carga, y de la monitorización biológica, para alcanzar una conclusión sobre si la carga entera debería ser retirada o no. Se deberían retener los registros de esta revisión. Un único indicador que no muestre respuesta o no sea concluyente no se debería considerar como evidencia de que la carga entera es no estéril. Los indicadores químicos pueden indicar problemas asociados a embalajes incorrectos, cargas incorrectas del esterilizador, sobrecarga de la cámara del esterilizador, funcionamiento incorrecto del esterilizador, aplicación incompleta de los parámetros de esterilización, o preacondicionamiento inadecuado. El resultado "pasa" de un indicador químico no demuestra que el artículo en el que va colocado sea estéril.
- d) Los indicadores deberían ser de clase 3, 4, 5 o 6 de acuerdo con la Norma ISO 11140-1.

D.10.5 La liberación paramétrica es un método de liberar producto saliente de la esterilización como estéril sin utilizar IB, y basando la decisión en una demostración de la conformidad de los parámetros del procesado físico con todas sus especificaciones. Por tanto, se generan datos para los parámetros del procesado adicionales tales como el análisis directo de la humedad relativa y la concentración de OE en la cámara, para garantizar que el proceso de esterilización ha cumplido su especificación.

a) Medición de la temperatura.

El requisito de medir la temperatura dentro del esterilizador a partir de un mínimo de dos ubicaciones se establece para garantizar que un fallo no detectado en un sensor de temperatura no permita la liberación inadvertida de una carga procesada de forma no apropiada. Si existe una diferencia entre los dos puntos de datos de la temperatura, la diferencia de temperatura aceptable se debería definir dentro de la especificación del proceso. Si tanto el sensor de control como de monitorización no cumplen la especificación y una investigación no puede determinar la exactitud de las lecturas en la cámara, la carga se rechaza.

b) Medición de la humedad.

El análisis directo de la humedad relativa en el espacio muerto se puede efectuar utilizando sensores electrónicos, cromatografía de gases (GC), espectroscopía infrarroja (IR) u otros métodos espectroscópicos actualmente disponibles para indicar la concentración de vapor de agua y calcular el valor de la humedad relativa. La ventaja de estos métodos es la indicación en tiempo real en toda la fase de acondicionamiento. Los sensores electrónicos requieren la calibración periódica para compensar el efecto de la exposición al OE gaseoso y pueden requerir ser sustituidos después de exposiciones repetidas al OE debido al deterioro irreversible de los materiales actualmente utilizados como elementos sensores.

c) Medición de la concentración de OE.

La frecuencia de análisis requerida para demostrar que se mantiene la concentración mínima de OE durante la exposición al mismo se debería establecer durante los estudios de CF. La monitorización durante el periodo de residencia por exposición al OE se debería efectuar también como parte de la validación, para determinar como varía con el tiempo la concentración de OE. Los resultados de este análisis son específicos para el producto y la configuración de la carga que se está analizando. El análisis efectuado durante el estudio de CF producirá las especificaciones documentadas que indican la frecuencia con que se debería efectuar el análisis directo durante el ciclo. Se recomienda que cuando se efectúe el análisis directo de la concentración de OE, como mínimo, se efectúe durante la primera y última porciones de la exposición al OE.

Se debería prestar la debida atención a la medición y documentación de la humedad durante el acondicionamiento y de la concentración de OE durante la exposición. El dispositivo de muestreo del OE que proporciona la medición directa de la concentración de OE utilizando espectroscopía IR, cromatografía de gases, microondas y otras tecnologías similares se debería colocar en una ubicación que represente la concentración de OE gaseoso dentro de la cámara del esterilizador. Sin embargo, es importante comprender que esta medición proporciona una concentración de OE en esa posición en la cámara durante toda la fase de exposición sin ninguna restricción de efectos de reactividad o que influyan sobre la carga. La reproducibilidad y exactitud de los resultados del análisis directo se deberían determinar durante la CF. El análisis de rutina del ciclo debería mostrar valores dentro del rango determinado para que el ciclo sea aceptable.

Puede ser necesario introducir un tiempo de equilibrado al comienzo de la fase de residencia del OE del ciclo para permitir que la concentración en la cámara se establezca conforme el OE gaseoso se distribuye por toda la cámara y penetra en los espacios vacíos de la carga.

NOTA 1 Un sensor electrónico mide la concentración de OE gaseoso en solamente un lugar de muestreo, mientras que la concentración de OE gaseoso calculada representa la media de la concentración de OE gaseoso dentro del espacio (volumen) disponible ocupado por las moléculas de OE gaseoso. Debido a varios factores, tales como las características del funcionamiento dinámico del sensor de OE, la colocación del sensor de OE dentro del volumen ocupado por las moléculas de OE gaseoso, la estratificación potencial dentro de la cámara, especialmente cuando el esterilizante está compuesto por moléculas de OE y de gas diluyente, la absorción y adsorción selectivas de OE en la carga y el volumen ocupado por la carga, los valores obtenidos calculando la media de la concentración de OE gaseoso pueden diferir considerablemente del valor medido directo.

NOTA 2 Las instalaciones sanitarias no utilizan habitualmente la liberación paramétrica.

D.11 Liberación del producto después de la esterilización

D.11.1 Esta confirmación debería incluir una revisión formal de la documentación del proceso por un individuo designado (o por un proceso automatizado validado) para verificar y documentar que las variables físicas del ciclo están dentro de las tolerancias definidas en la especificación del proceso de esterilización. Si se ha aprobado y utilizado la liberación paramétrica, el producto se puede liberar basándose en la conformidad con los parámetros del proceso especificados.

La liberación de rutina de un producto después de la esterilización se puede basar en una revisión de los registros electrónicos en lugar de los registros en papel. De igual forma, las firmas requeridas se pueden verificar electrónicamente. Los usuarios de firmas y registros electrónicos deberían conocer y cumplir los requisitos nacionales y/o internacionales para este tipo de documentación. Individuos cualificados deberían efectuar la revisión de los registros de procesado y tomar la decisión de liberar el producto.

D.11.2 No se ofrecen orientaciones.

D.11.3 El incumplimiento de la especificación física o la observación de crecimiento del microorganismo indicador de los IB (si se utilizan) debería conllevar que la carga de esterilización se deje en cuarentena y que se investigue la causa del incumplimiento. Esta investigación se debería documentar y la manipulación subsiguiente del producto se debería efectuar de acuerdo con procedimientos documentados.

Si un sensor de control o de monitorización ha fallado, la carga correspondiente se debería rechazar, a menos que:

- a) exista una causa asignable del fallo, y
- b) los datos de los sensores restantes cumplan sus especificaciones.

Si la decisión es reprocesar la carga, se debería establecer la idoneidad del producto y de su sistema de embalaje para la reesterilización. Se debería considerar el efecto de la exposición repetida al proceso de esterilización sobre la funcionalidad del producto y los niveles de los residuos de OE y/o de sus productos de reacción. Los registros de la esterilización original deberían poseer trazabilidad desde los registros de reesterilización (véase 7.2.2).

Si el efecto de la exposición repetida sobre el sistema de embalaje no se conoce, el producto se debería embalar de nuevo antes de la reesterilización.

D.11.4 No se ofrecen orientaciones.

D.11.5 No se ofrecen orientaciones.

D.12 Mantenimiento de la eficacia del proceso

D.12.1 Generalidades

D.12.1.1 Para garantizar que el proceso de esterilización continúa aplicando el SAL requerido para el producto, es necesario evaluar cualquier cambio ocurrido en el producto y en su embalaje, en los procesos y en el equipo. Se recomienda la utilización de un producto totalmente representativo y de un sistema de control de los cambios del proceso.

Un parámetro comúnmente monitorizado para garantizar la capacidad continuada para esterilizar la carga es la carga biológica del producto. La carga biológica se debería monitorizar de acuerdo con las especificaciones de la Norma ISO 11737-1. Si se observan cambios significativos en el número y/o los tipos de microorganismos, se debería evaluar su posible efecto sobre la capacidad del proceso de esterilización para esterilizar la carga de forma adecuada.

En una instalación sanitaria, se recomienda efectuar una revisión periódica de los datos de la eficacia del proceso de limpieza/descontaminación, para confirmar que el proceso es todavía eficaz y proporciona la reducción adecuada de la carga biológica en preparación para el proceso de esterilización subsiguiente. Los productos sanitarios descontaminados se deberían examinar visualmente para verificar su limpieza antes de la esterilización terminal. Los productos sanitarios que no estén limpios no se deberían esterilizar. Deberían estar implantadas políticas y procedimientos para garantizar que los productos sanitarios están adecuadamente descontaminados antes de su esterilización (véanse la Norma ISO 17664 y las Normas de la serie ISO 15883).

Es esencial que las instalaciones sanitarias obtengan de los fabricantes las instrucciones detalladas de procesado específicas para el producto sanitario, por ejemplo, el desensamblado. Las políticas y los procedimientos deberían estar implantados para garantizar que los productos sanitarios se descontaminan.

D.12.1.2 Es necesario un programa documentado para la calibración de la instrumentación utilizada para controlar y monitorizar un proceso de esterilización, para garantizar que el proceso continúa generando producto con el SAL y las características de funcionamiento requeridas.

D.12.2 Mantenimiento del equipo

D.12.2.1 Para ser eficaces, las actividades del mantenimiento preventivo deberían seguir un programa definido basado en las orientaciones del fabricante y en el funcionamiento del equipo. Se deberían documentar los procedimientos, y el personal de mantenimiento debería recibir la formación pertinente.

El equipo objeto de calibración y/o mantenimiento sistemático puede incluir, entre otros, los equipos de preacondicionamiento, de la cámara y de aireación siguientes:

- a) los juntas y los sellos;
- b) los indicadores de monitorización;
- c) el equipo de monitorización del OE (es decir, en el medio ambiente y en la cámara);
- d) los enclavamientos de seguridad de la puerta;
- e) las válvulas de alivio de presión o discos de ruptura de seguridad;
- f) los filtros (para la sustitución periódica);
- g) los evaporadores/vaporizadores;
- h) el sistema de recirculación de la camisa de vapor de la cámara;
- i) el sistema de la camisa de vapor de la cámara;
- j) las alarmas sonoras y visuales;
- k) el equipo de los sensores de temperatura y humedad;
- l) el sistema de la caldera para generación del vapor de agua y la transferencia de calor;
- m) el equipo de evacuación (bombas de vacío);
- n) las balanzas;
- o) las válvulas;
- p) los transductores de presión;
- q) los temporizadores;
- r) los registradores;
- s) los sistemas de circulación de aire/gas.

D.12.2.2 El equipo de esterilización que no esté calibrado o cuyo mantenimiento sea inadecuado puede generar un registro impreciso de los parámetros del proceso durante el ciclo de esterilización. Si estos datos se utilizan para la liberación del producto, podría producirse la liberación de cargas que no han sido adecuadamente esterilizadas.

D.12.2.3 No se ofrecen orientaciones.

D.12.2.4 Es necesario revisar periódicamente los registros de mantenimiento y efectuar cualquier ajuste que esté indicado por los datos.

D.12.3 Recualificación

D.12.3.1 La revisión de la CI debería incluir la confirmación del estado de calibración aceptable del equipo de control y monitorización. Los programas de control de los cambios y de mantenimiento preventivo indican que no se ha introducido ninguna modificación ni cambio significativo que pudiera afectar al proceso.

D.12.3.2 La revisión de la CO debería incluir una evaluación del desempeño del equipo y de los cambios técnicos introducidos durante el año para garantizar que los resultados de la CO original son todavía válidos (véase la figura D.1).

Para efectuar esta revisión, es práctica común efectuar una recualificación periódica del equipo que debería incluir:

- a) la revisión del estado de la CI del equipo;
- b) la evaluación de las tendencias en el desempeño del equipo;
- c) los perfiles de la temperatura y la humedad relativa de las zonas de acondicionamiento (si se utilizan);
- d) el perfil de la temperatura de la cámara;
- e) el perfil de la temperatura de las zonas de aireación (si se utilizan).

Estos ejercicios de recualificación no deberían indicar ningún cambio significativo en el desempeño de las zonas de acondicionamiento (si se utiliza), de la cámara o de la aireación desde la (re) cualificación anterior. Si son necesarios cambios en el equipo como resultado de estos ejercicios, podría ser necesario repetir la recualificación de la CO.

NOTA Para las salas de acondicionamiento o aireación grandes que contienen múltiples cargas de esterilización, el alcance de la recualificación puede reducirse si no se ha introducido ningún cambio significativo en el equipo. La justificación para la recualificación reducida se documenta.

D.12.3.3 La revisión de la CF debería incluir la evaluación de que el proceso de esterilización permanece válido para el (los) producto(s) designado(s).

Los factores a considerar incluyen entre otros los siguientes:

- a) la revisión del estado de la CI del equipo;
- b) la revisión del estado de la CO del equipo;
- c) la confirmación de que no ha habido ningún cambio significativo en el diseño, materiales de fabricación y embalaje, DDP, proveedores, zona o instalación de fabricación, configuración de la carga, ni proceso de fabricación del producto que pudieran afectar la esterilidad del mismo;
- d) la confirmación de que no ha habido ningún aumento significativo de la carga biológica del producto, ni ningún cambio en la resistencia de la carga biológica del producto al proceso de esterilización, que pudiera afectar adversamente la capacidad del proceso de esterilización para esterilizar el producto hasta el SAL especificado;
- e) la confirmación de que los procesos de esterilización individuales han cumplido su especificación desde la última cualificación;

- f) la confirmación de que no ha habido ningún cambio del proceso de esterilización que pudiera afectar la esterilidad del producto;
- g) la revisión de los fallos de esterilidad de los IB o DDP que hayan ocurrido cuando las especificaciones del proceso no se han cumplido, para determinar si está justificada la recualificación.

Basado en esta revisión, el especialista de esterilización debería determinar el alcance de la recualificación física y microbiológica requerido. La revisión y la decisión se debería documentar.

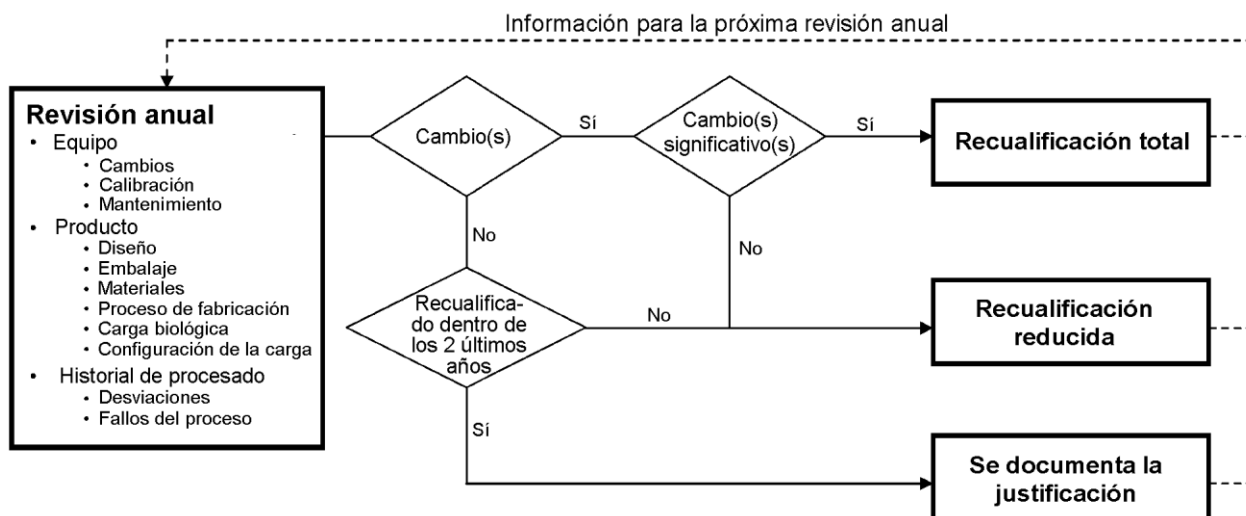
Existen tres opciones para la recualificación disponibles como resultado de la revisión:

- *Cualificación total*: consiste en la CFF y CFM. Esto puede ser necesario en ciertas situaciones, por ejemplo, después de un cambio significativo del diseño o configuración del producto/embalaje (creando una condición nueva de "caso más desfavorable"), del diseño del proceso o del equipo/servicio.
- *Ninguna cualificación física ni microbiológica necesaria*: En circunstancias en las que no se ha efectuado ningún cambio en el producto, embalaje, equipo/servicios y proceso, desempeño de la cámara y revisión técnica aceptables, y el proceso de esterilización de rutina ha funcionado de forma fiable en todo el periodo de tiempo, se puede entonces utilizar el juicio profesional para justificar que no es necesario efectuar ninguna recualificación física ni microbiológica antes de la siguiente revisión.
- *CFM/CFF reducidas*: Esto puede ser necesario en ciertas situaciones, por ejemplo, para verificar la idoneidad continuada de la resistencia del DDP interno en la carga del producto y de la resistencia de la carga biológica del producto, o después de un intervalo definido, para aportar evidencia de que no ha habido ningún cambio inadvertido desde el estudio de recualificación anterior. Esto incluiría típicamente, como mínimo, una exposición al ciclo fraccionario o medio ciclo incluyendo mediciones de la temperatura y humedad de la carga. Se pueden utilizar también ciclos fraccionarios en una cámara de desarrollo para soportar un programa de recualificación, pero la recualificación de la cámara de producción se debería efectuar en la cámara de producción.

Se recomienda efectuar un ciclo de CFM y mediciones de la temperatura y humedad (CFM/CFF) al menos cada dos años para verificar que la revisión de los trámites documentada ha reflejado cualquier cambio en el producto o en el proceso de esterilización.

La recualificación puede incluir también la verificación de que si la especificación del proceso de esterilización ha cambiado, la recualificación del proceso de esterilización debería incluir la confirmación de que el producto cumple los límites permisibles para los residuos de OE según se especifica en la Norma ISO 10993-7.

En todos los casos anteriores, es importante documentar las decisiones tomadas así como la justificación de estas decisiones, y definir el plan para la revisión futura de la recualificación.



NOTA Cuando se valida más de una configuración, esto se refleja en cualquier actividad de recalificación.

Figura D.1 – Árbol de decisiones de la recalificación

D.12.3.4 La recalificación se efectúa para confirmar que el efecto acumulativo de los cambios pequeños no compromete la eficacia del proceso de esterilización.

La recalificación puede incluir la verificación de que los residuos de OE en el producto cumplen los requisitos especificados en la Norma ISO 10993-7.

Es importante evaluar formalmente la necesidad de recalificación del proceso de esterilización al menos anualmente para garantizar que no ha habido ningún cambio inadvertido del proceso y para demostrar que la validación original permanece válida.

El programa de recalificación debería definir los rangos y niveles aceptables de variabilidad en el desempeño del proceso que son necesarios para mantener la validez de la validación original de un año al siguiente.

D.12.3.5 Se debería iniciar una investigación para intentar determinar la(s) causa(s) de una no conformidad. Se debería documentar el impacto de la no conformidad sobre la validez de la recalificación y la justificación de la(s) decisión(es) tomada(s). Las actividades adicionales resultado de la recalificación se deberían efectuar con la debida supervisión del sistema de la calidad.

D.12.4 Evaluación de los cambios

D.12.4.1 Los sucesos que podrían requerir la recalificación incluyen entre otros:

- a) las reparaciones y los cambios importantes del esterilizador (sustitución de controles, reconstrucción importante o instalación de importantes componentes nuevos);
- b) los cambios en la construcción o la reubicación;
- c) los fallos de esterilidad inexplicados en la esterilización de rutina;
- d) los cambios del producto;
- e) los cambios del embalaje;

- f) la modificación del agente esterilizante y/o su presentación;
- g) los cambios de presentación del producto para la esterilización o la configuración de la carga;
- h) los cambios de la densidad de carga.

Es importante asegurarse que la carga de referencia utilizada en cualquier recualificación tiene en cuenta los cambios que se pudieran haber hecho para garantizar que la carga de referencia es representativa del producto/configuración revisada.

D.12.4.2 Podría ser necesario un estudio de recualificación si se ha hecho un cambio en los materiales, lugar de fabricación o método de procesado que pueda afectar a la población o a la resistencia de la carga biológica. El estudio debería demostrar que la población o a la resistencia de la carga biológica no ha aumentado hasta un nivel que pudiera potencialmente invalidar la idoneidad del DDP interno, o comprometer el éxito en alcanzar el SAL requerido para el producto.

D.12.4.3 Cuando la reevaluación de la carga y de la configuración de la carga identifica cambios que podrían afectar adversamente la eficacia del proceso de esterilización, estos cambios se deberían incorporar en los estudios de recualificación.

D.12.4.4 No se ofrecen orientaciones.

D.12.4.5 No se ofrecen orientaciones.

D.12.4.6 No se ofrecen orientaciones.

D.12.5 Evaluación de la equivalencia

D.12.5.1 Equivalencia del proceso

La equivalencia del proceso es un método utilizado para demostrar que dos o más elementos del equipo o conjuntos de equipos aplican el mismo proceso de esterilización validado. No se requiere que el equipo sea físicamente idéntico. Incluso si los parámetros aplicados por el equipo no son estadísticamente idénticos, los procesos aplicados pueden todavía ser equivalentes si son capaces de efectuar el proceso dentro de los límites del proceso validados definidos (véase el informe AAMI TIR 28^[26]).

La equivalencia del proceso referida a elementos múltiples del equipo está prevista para reducir al mínimo el número de ensayos requeridos para cualificar el proceso. El proceso de esterilización se debería validar en una cámara. El equipo restante se puede someter a la CF reducida si el equipo restante ha sido sometido a la CI y la CO (véanse 9.2 y 9.3). La equivalencia se puede utilizar también para reducir la recualificación de varios elementos del equipo. El equipo utilizado para aplicar un proceso de esterilización consiste normalmente en una cámara o sala y sistemas de control auxiliares. El equipo del proceso de esterilización puede estar ubicado dentro de una instalación de procesado dada o entre varias instalaciones. Este equipo se puede utilizar de forma independiente para aplicar las mismas condiciones del proceso y podría ser exactamente el mismo diseño o podría diferir en su tamaño o en los elementos del equipo auxiliar.

La equivalencia del proceso se puede establecer mediante el análisis de los datos del proceso combinado con una evaluación microbiológica. Los datos del proceso deberían demostrar que el equipo candidato funciona dentro de un rango aceptable de control (es decir, se pueden aplicar al producto los parámetros validados del proceso). El análisis de los datos debería confirmar que el proceso funciona dentro de las tolerancias definidas para los parámetros validados. La evaluación microbiológica demostrará que se alcanza el SAL requerido.

D.12.5.2 Criterios para la equivalencia del proceso

La equivalencia del proceso se puede establecer tanto si el equipo está ubicado en la misma instalación como en instalaciones diferentes. Los criterios a cumplir antes del establecimiento de un programa de equivalencia del proceso son:

- a) validación total del proceso de esterilización en al menos un sistema existente de acuerdo con los requisitos del capítulo 9.
- b) realización de estudios de CI y CO que demuestren y documenten que todo el equipo ha sido instalado de acuerdo con los requisitos técnicos de su especificación y que funciona de acuerdo con estos requisitos;
- c) definición del proceso que incluya las tolerancias permitidas y la documentación de todas las fases del proceso; y
- d) análisis de los datos del proceso asociado con las tolerancias validadas para el equipo candidato y el equipo original.

D.12.5.3 Determinación de la equivalencia del proceso

La equivalencia entre el proceso de esterilización aplicado por un elemento del equipo y el aplicado por otro elemento del equipo se puede establecer comparando los datos obtenidos cuando se efectúa el mismo proceso validado en cada elemento del equipo. Esta comparación debería incluir una evaluación de la capacidad del equipo para aplicar de forma reproducible los parámetros del proceso deseado cuando se procesa una carga de producción normal. Se pueden utilizar también los datos obtenidos durante la CF en el proceso. Los parámetros aplicados y sus tolerancias deberían ser aquéllos previamente validados en la CF del proceso de esterilización en el equipo original. La evaluación de la equivalencia implica efectuar un análisis y una evaluación del proceso así como una evaluación microbiológica.

D.12.5.4 Análisis y evaluación del proceso

Se efectúa un análisis de los datos del proceso asociados con un proceso validado en el equipo candidato y en el equipo original. Los datos del proceso se deberían tomar en el equipo candidato. Estos datos se deberían comparar con los límites de los parámetros para ese proceso de esterilización específico y los resultados obtenidos en la CF del equipo original. Los límites de los parámetros son aquéllos establecidos en la validación inicial para el proceso de esterilización (incluyendo todos los requisitos del proceso identificados en esta norma internacional) en el equipo existente. Las especificaciones, los criterios de aceptación, y la configuración de los palets o de la carga deberían ser los mismos que los definidos para la CF inicial. Los parámetros reales a evaluar en la determinación de la equivalencia son generalmente un subconjunto de la especificación entera del proceso. Se deberían documentar los parámetros seleccionados y la justificación para su elección. En esta evaluación se pueden utilizar métodos estadísticos que evalúan tanto las tendencias centrales de los datos del ensayo como el grado de variabilidad de los mismos. Ejemplos de los métodos de análisis estadístico se presentan en el informe AAMI TIR15^[24]. Los ejemplos son meramente ilustrativos, y están previstos para proporcionar orientaciones sobre los cálculos estadísticos, los requisitos de la distribución normal, y los pasos a dar si los datos no cumplen los requisitos de una distribución normal. Si el análisis y la evaluación del proceso no cumplen los criterios de aceptación establecidos, no es posible entonces demostrar la equivalencia del proceso.

D.12.5.5 Evaluación de las zonas de preacondicionamiento o aireación

Los criterios para establecer la equivalencia del proceso son los mismos para las zonas de preacondicionamiento o aireación, con la excepción de que la humedad no se aplica normalmente a la aireación. Se debería efectuar una evaluación que compare los perfiles de la temperatura y la humedad de la carga dentro de cada entorno. Como mínimo, se debería evaluar la uniformidad de la temperatura y de la humedad dentro de la carga y la relación de esta uniformidad con los puntos de consigna y las variables de control registradas correspondientes para las zonas. Si los elementos del equipo utilizan puntos de consigna diferentes o tienen límites de control diferentes, puede no ser posible declarar que son equivalentes. La equivalencia del proceso para los procesos de preacondicionamiento y de aireación se puede establecer si el análisis de los datos del desempeño de estos procesos permite afirmar que las condiciones dentro de la carga cumplen los límites de los parámetros (por ejemplo, la distribución de temperatura, los niveles de los residuos de OE, etc.) al final del preacondicionamiento o al final de la aireación. Los niveles de los residuos de la esterilización por OE en el producto se deberían verificar en la sala/cámara/recinto de aireación candidato.

D.12.5.6 Evaluación del desempeño de la cámara de esterilización

Se debería efectuar una evaluación que compare la aplicación de los parámetros del proceso para la carga en el equipo candidato con los datos obtenidos en la CF o en las series de producción. Los parámetros críticos del proceso y de la carga a comparar se deberían definir para el proceso de esterilización antes de efectuar la evaluación. Estos parámetros son específicos para cada proceso de esterilización pero pueden incluir los siguientes:

a) Parámetros de la carga:

- 1) temperaturas del producto – temperaturas alcanzadas y su distribución dentro de la carga durante el tiempo de residencia del OE;
- 2) humedad del producto – humedad alcanzada y su distribución dentro de la carga al final del acondicionamiento.

b) Parámetros del proceso:

- 1) humedad de la cámara en momentos seleccionados durante el ciclo (por ejemplo, al comienzo y/o final del acondicionamiento). Este parámetro se puede medir directamente o puede estar basado en el aumento de presión debido a la inyección de vapor de agua;
- 2) temperatura del proceso en la cámara en momentos seleccionados durante el ciclo (por ejemplo, al final del acondicionamiento o durante el tiempo de residencia del OE);
- 3) concentración de OE en la cámara en momentos seleccionados durante el tiempo de residencia del OE durante el ciclo (si se mide), o el aumento de presión o la masa del OE gaseoso.

c) Otros parámetros del proceso que se podrían considerar incluyen:

- 1) la presión subatmosférica y la velocidad de evacuación (ΔP /tiempo) en momentos seleccionados durante el ciclo;
- 2) el tiempo de humidificación y la velocidad de inyección de vapor de agua (ΔP /tiempo);
- 3) la temperatura y velocidad (ΔP /tiempo) de inyección del OE y la cantidad de OE utilizada (masa, concentración, o presión); y
- 4) la velocidad de inyección de aire o nitrógeno (ΔP /tiempo).

Se utiliza un análisis de los datos del proceso para indicar que los procesos son o no equivalentes en su capacidad para cumplir los límites de los parámetros del proceso existente y cualquier criterio de aceptación adicional. Los datos generados se deberían analizar y recoger en un formato que permita su utilización en las determinaciones futuras de la equivalencia del proceso.

D.12.5.7 Evaluación microbiológica

En la evaluación microbiológica, se efectúa un ciclo fraccionario o medio ciclo para demostrar que el proceso de esterilización es capaz de aplicar el SAL mínimo especificado del producto en todos los elementos o conjuntos del equipo evaluados.

NOTA Si el ciclo utilizado durante el análisis del proceso fue un ciclo fraccionario o medio ciclo e incluyó monitorización microbiológica, los datos se pueden utilizar también para esta evaluación.

Además de evaluar que se aplica el SAL especificado del producto, los factores adicionales que se deberían evaluar incluyen cualquier cambio de la ubicación de esterilización o de fabricación que pudiera afectar al nivel de la carga biológica del producto tal como se presenta para esterilización. El aumento de las distancias entre la instalación de fabricación y el lugar de esterilización podría dar lugar a un aumento de los niveles de la carga biológica, especialmente si el producto es susceptible de promover el crecimiento microbiano. Las diferencias en los entornos de fabricación podrían dar lugar a la fabricación de producto con niveles mayores o más resistentes de la carga biológica de los cualificados previamente, incluso si el producto no es susceptible de promover el crecimiento microbiano. Otro aspecto a evaluar cuando se envía producto entre ubicaciones diferentes de esterilización o de fabricación es la diferencia en las condiciones de envío, tales como el tiempo en tránsito y los efectos estacionales (por ejemplo, temperatura, humedad, etc.). Si fuese necesario, se debería proceder a mantener el producto en condiciones definidas para simular las condiciones de envío o de transporte.

D.12.5.8 Evaluación de los resultados

Los resultados de la evaluación determinarán si los elementos o conjuntos de elementos diferentes del equipo funcionan de forma equivalente. Si los elementos o conjuntos de elementos diferentes del equipo son equivalentes, la condición requerida para una CFM reducida ha sido satisfecha por los ensayos que ya se han efectuado y no sería necesaria ninguna cualificación adicional. Si la conclusión ya sea del análisis y evaluación del proceso o de la evaluación microbiológica es que los procesos no son equivalentes, el proceso debería entonces ser declarado “no equivalente” y se debería efectuar una CF completa.

D.12.5.9 Mantenimiento de la equivalencia

El mantenimiento de la equivalencia debería incluir una revisión de los cambios a efectuar en cada elemento del equipo, en el proceso de fabricación, en la carga del producto, y en el proceso de esterilización para garantizar que estos cambios no comprometen la determinación global de la equivalencia. Esta revisión se debería efectuar antes de efectuar los cambios y debería formar parte del proceso de control de los cambios. Si cualquier proceso demuestra que no mantiene la equivalencia tras una revisión periódica de la misma, debería ser retirado de la lista de equivalencia y ser recalificado individualmente.

D.12.5.10 Documentación

Se deberían documentar todas las decisiones relacionadas con el resultado del análisis que determina si el equipo candidato puede declararse equivalente al equipo existente del proceso de esterilización. Como mínimo, este conjunto de documentos debería incluir:

- a) La especificación completa del equipo candidato, que describa completamente el equipo, las especificaciones y tolerancias de su funcionamiento, y que haga referencia o proporcione una lista de los procedimientos de trabajo, procedimientos de calibración, y programas de mantenimiento aplicables. Esta especificación debería incluir o hacer referencia a la CI actual que cumpla esta norma internacional.
- b) La evidencia o la evaluación de la capacidad del equipo para aplicar el proceso previsto. La evidencia o la evaluación debería incluir o hacer referencia a la CO actual.
- c) El resultado de la comparación entre el equipo del proceso candidato y el equipo del proceso validado existente. Esta comparación debería demostrar claramente que se evaluaron todos los sistemas y parámetros críticos más importantes, incluyendo el análisis estadístico (si se utiliza).
- d) La evidencia o la evaluación de las condiciones del producto durante el procesado utilizando el equipo candidato para demostrar la equivalencia con el proceso existente.
- e) Los resultados de la evaluación de cualquier factor adicional que pudiera afectar la letalidad del proceso de esterilización, si procede.
- f) La conclusión documentada de que el equipo candidato es equivalente al equipo específicamente identificado en el estudio de validación actual, por alcanzar el SAL especificado para el producto. Esta conclusión debería incluir o hacer referencia a cualquier ensayo adicional efectuado para complementar el estudio de validación existente y cualquier ensayo adicional efectuado para la confirmación o cualificación de la liberación de rutina del producto procesado en el ciclo validado existente (por ejemplo, ensayos de los residuos, ensayos funcionales de los tres primeros lotes, etc.).
- g) Aprobación por el especialista de esterilización y por otros individuos según lo requiera el control de los cambios normal o las prácticas de control de la documentación del proceso dentro de la organización.
- h) Una lista de los procedimientos de trabajo aplicables para el esterilizador y las especificaciones emitidas o cambiadas para autorizar la utilización del equipo candidato para el procesado de rutina del producto.

D.12.5.11 Producto

D.12.5.11.1 Familia de productos

Una familia de productos es un conjunto de productos que se ha determinado son similares o equivalentes a efectos de validación. Aunque las familias de productos se pueden utilizar para otros fines (residuos de OE, carga biológica, o biocompatibilidad), una familia de productos para esterilización por OE se refiere normalmente a productos que han sido agrupados conjuntamente con el fin de determinar que se ha alcanzado el SAL requerido para los productos durante la CFM.

Una familia de productos respecto a la esterilización por OE puede consistir en diversas combinaciones de productos similares. Por ejemplo, una familia de productos podría contener una serie de catéteres que difieren solamente en sus calibres o una variedad de productos fabricados en el mismo entorno con el mismo material. Cuando los productos se agrupan en familias, es importante que tal agrupación esté justificada como apropiada para el proceso de esterilización por OE.

La utilización de familias de productos hace más sencillo el proceso de validación, dado que se habría determinado que todos los productos de la familia representan un desafío al proceso de esterilización que es equivalente o menor que el desafío del producto representativo o del DDP interno. La familia de productos puede estar representada por un producto cuya resistencia le defina como el más difícil de esterilizar (a menudo denominado el “producto maestro”); la familia completa se considera un desafío equivalente al proceso de esterilización, o es representada por un DDP del producto (DDP interno).

Además de las familias de productos, se pueden utilizar también categorías de procesado en la esterilización de rutina por OE una vez se haya completado la CF. Una categoría de procesado es un conjunto de familias de productos para esterilización por OE que pueden no ser similares en los detalles utilizados para establecer la familia de productos, tales como el material de construcción o el embalaje, o los fabricantes, pero cada una de las familias de productos para esterilización por OE dentro de una categoría de procesado se debería cualificar en un proceso de esterilización común. Por ejemplo, un conjunto de productos (equipos intravenosos) podría constituir una familia de productos y podría agruparse en una categoría de procesado que incluya una colección de productos separada (por ejemplo, una familia de jeringas). El elemento en común dentro de la categoría de procesado podría ser el DDP que representa el desafío microbiano para aquellos productos pertenecientes a ese grupo. Todos los productos dentro de esta categoría de procesado deberían presentar un desafío equivalente o menor al proceso de esterilización que el del producto maestro, miembro representativo, o DDP interno que está colocado dentro del sistema de barrera estéril del producto.

La revisión para la equivalencia del producto se puede efectuar dentro de cada familia de productos o categoría de procesado. De forma alternativa, se puede seleccionar un producto maestro o miembro representativo para el estudio de cualificación. En los apartados que siguen, se abordan varios aspectos de la evaluación del producto.

D.12.5.11.2 Determinación de los efectos adversos sobre el producto

Antes de determinar si un producto o sistema de embalaje candidato se puede incluir en una familia de productos o categoría de procesado, se debería determinar si el producto o sistema de embalaje candidato permanecerá funcional y eficaz. Un sistema para evaluar estos aspectos debería estar basado en el proceso de diseño o de control de los cambios. Se deberían considerar la funcionalidad, la integridad, la estabilidad, la biocompatibilidad y los residuos, prestando una especial atención a determinar el efecto que el proceso de esterilización pudiera tener sobre los fármacos que pudieran contener los productos o sus componentes. Para los productos que contienen determinados tipos de componentes terminados (por ejemplo, equipos de reactivos con fármacos), el fabricante debería considerar los requisitos reglamentarios respecto a la seguridad y eficacia de estos componentes además del impacto que el proceso de esterilización pueda tener sobre la fecha de caducidad de los productos implicados.

El proceso de esterilización por OE para el que se ensayará el producto debería constituir un desafío representativo para el producto y su sistema de embalaje. La documentación debería contemplar cómo el proceso de desafío difiere del proceso nominal, y la cualificación del producto debería demostrar que estos parámetros son adecuados para la aceptación del producto.

El producto candidato y su embalaje se deberían evaluar para determinar el efecto sobre los niveles de residuos de OE en el producto, y cualquier cambio del producto candidato y su embalaje se debería evaluar para determinar el impacto sobre la liberación del producto. Se debería utilizar la Norma ISO 10993-7 como guía para efectuar esta evaluación.

D.12.5.11.3 Determinación de los efectos sobre el diseño del producto

El diseño del producto candidato se debería revisar cuidadosamente para detectar cualquier cambio o diferencia que pudiera presentar mayor dificultad a la penetración de OE, a la transferencia de calor, o a la penetración de humedad que la del producto o DDP existente. Ejemplos de cambios posibles incluyen lúmenes de mayor longitud, la adición de cerramientos, o un número mayor de superficies acopladas o una densidad mayor del producto.

El diseño del producto se revisa frente a los ensayos de funcionalidad del producto original para garantizar que los cambios no afectan adversamente a la función del producto.

NOTA Típicamente, esta evaluación no incluye las zonas del producto que estén herméticamente cerradas y que no puedan estar expuestas durante la utilización prevista. Algunos ejemplos son artículos tales como partes selladas, huecas, moldeadas o lúmenes sellados.

D.12.5.11.4 Determinación de los efectos del material y características del producto

Las características del producto candidato se deberían examinar cuidadosamente para detectar cualquier diferencia que pudiera potencialmente influir sobre la carga biológica del producto, tal como los métodos de fabricación, las instalaciones, su ubicación, y los tipos y fuentes de las materias primas. Los materiales de construcción se deberían revisar para garantizar que el producto no retendrá niveles más altos de residuos de OE o niveles que excedan los límites especificados.

D.12.5.11.5 Determinación de los efectos del sistema de barrera estéril

El sistema de barrera estéril del producto candidato se debería examinar cuidadosamente para detectar cualquier factor que pudiera presentar obstáculos a la penetración de OE, a la transferencia de calor, o a la penetración de humedad. Estos factores pueden incluir una disminución en la porosidad del material de intercambio gaseoso, una menor área superficial de intercambio gaseoso, la oclusión de la zona de intercambio gaseoso, o cualquier otra característica que haga que el producto candidato represente un desafío mayor al proceso de esterilización que el producto existente o el DDP interno del producto. Además, se deberían evaluar los efectos de los cambios del sistema de barrera estéril sobre la carga biológica del producto y cualquier efecto sobre los niveles de residuos de OE.

D.12.5.11.6 Determinación de los efectos de la configuración de la carga

La configuración de la carga del producto candidato se debería examinar cuidadosamente para detectar cualquier cambio que pudiera afectar la respuesta termodinámica al proceso de esterilización. Estos cambios podrían incluir capas adicionales de envoltura elástica, una reconfiguración del palet, un cambio del tamaño de la carga, un cambio en la densidad global de la carga, o cualquier otro cambio que haga que el producto candidato represente un desafío mayor al proceso de esterilización.

D.12.5.11.7 Conclusiones de la evaluación de inclusión del producto

Si los resultados de la revisión técnica escrita muestran que el producto candidato y los productos o DDP interno existentes son similares y que se determina que las diferencias entre ellos no son significativas o que presentan un desafío menor que el del producto o DDP interno validado existente, el producto candidato puede entonces incluirse en la familia de productos o categoría de procesado sin efectuar ningún estudio adicional. Si se utilizó el anexo A del informe AAMI TIR 28^[26] para la revisión, esta decisión quedaría refrendada por una respuesta negativa a prácticamente todas las preguntas. La justificación de esta decisión la debería redactar el especialista de esterilización y se debería documentar. Si la revisión técnica indica que el producto candidato tiene el potencial de presentar un desafío mayor al proceso de esterilización que el producto o DDP interno validado existente, es necesario efectuar estudios adicionales. Si se determina que el producto candidato representa un desafío mayor al proceso de esterilización, entonces no cumple los requisitos para su inclusión en una familia de productos o categoría de procesado existente, y es preciso efectuar una CF completa. Esta CF puede:

- a) establecer una familia de productos o categoría de procesado nueva, con el producto candidato como el producto representativo;
- b) establecer un DDP interno nuevo para el proceso de esterilización;
- c) establecer que el producto candidato es equivalente al producto maestro validado existente; o
- d) establecer un proceso de esterilización nuevo para el producto candidato.

D.13 Orientaciones sobre el anexo a. determinación de la velocidad letal del proceso de esterilización. método del indicador biológico/carga biológica

D.13.1 [A.1] Generalidades

D.13.1.1 [A.1.1] Este apartado proporciona orientaciones adicionales a la información del anexo A y de los capítulos D.8 a D.9. Dado que el método del indicador biológico/carga biológica y el método de sobreletalidad utilizan muchos de los mismos procedimientos, parte del texto en este apartado aparece duplicado en el capítulo D.14.

El método combinado del indicador biológico/carga biológica está basado en la utilización de un IB u otro DDP interno resistente con una población que es igual o superior a la de la carga biológica. Este método es apropiado cuando existen disponibles datos suficientes de la carga biológica a partir del programa de monitorización de la carga biológica, para demostrar que la resistencia de la carga biológica del producto junto con la población pueden estar representadas de forma apropiada durante los estudios de validación para aplicar un SAL igual a 10^{-6} al producto.

NOTA Este método puede requerir la utilización de un IB u otro DDP interno con una población inferior a 10^6 .

La resistencia relativa y la población del DDP interno se deberían comparar con la resistencia y población de la carga biológica del producto. La reducción logarítmica del DDP interno se puede utilizar para calcular el SAL alcanzado para la carga biológica del producto que posea la resistencia más alta al proceso de esterilización.

En este caso, los datos de la reducción logarítmica de esporas (SLR) desarrollados en un estudio de la letalidad para el IB se pueden utilizar para demostrar la eficacia del proceso para el producto. Si los datos se generan utilizando un método de enumeración, entonces la SLR se puede también predecir a partir de los datos de la curva de supervivientes que se generan. El usuario debería advertir que el tiempo del ciclo mínimo derivado de este método no es, por si mismo, adecuado para validar el proceso de esterilización. Es necesaria la demostración de la capacidad para mantener los parámetros del proceso dentro de sus límites definidos durante el ciclo completo propuesto.

Si la carga biológica del producto se ensaya a intervalos frecuentes y es coherente, se puede utilizar entonces un método combinado del indicador biológico/carga biológica para la definición del proceso y/o la CFM.

Determinaciones de la letalidad del proceso: la letalidad microbiológica aplicada a un producto después de la exposición a un proceso particular se puede calcular basada en el valor D de un microorganismo especificado. Dado que los microorganismos mueren generalmente a una velocidad que es aproximadamente logarítmica para un proceso dado, se deduce que una unidad de tiempo de exposición al OE gaseoso produce la destrucción del 90% de la población de microorganismos sea cual fuere el tamaño de su población. Cada una de estas unidades de tiempo recibe el nombre de valor D para el contaminante microbiológico del producto, cuando se expone al proceso de esterilización especificado.

El valor D de un microorganismo especificado y la letalidad microbiológica aplicada al producto cuando se expone a un proceso de esterilización especificado se puede calcular utilizando los resultados a partir de uno de los dos métodos comúnmente utilizados. El primer método (enumeración) consiste en una enumeración del recuento físico de supervivientes y el segundo método (fracción negativa) utiliza los datos de crecimiento/no crecimiento durante ciclos fraccionarios. Se puede utilizar uno cualquiera de estos métodos para los anexos A o B. Los valores D se pueden calcular utilizando los resultados a partir de ciclos fraccionarios y de las ecuaciones descritas en las Normas ISO 11138-1 e ISO 14161.

Podría ser apropiado considerar el efecto del tiempo de inyección de OE y de evacuación después de la exposición para proporcionar una mayor exactitud al determinar la velocidad letal. Este efecto será más significativo cuando los tiempos de inyección de OE y de evacuación después de la exposición sean mayores comparados con el tiempo de exposición al OE, véase la referencia^[40].

Sea cual fuere el método utilizado, se supone que:

- a) la población de microorganismos es homogénea;
- b) los parámetros del proceso son constantes para cada serie de procesado;
- c) la representación semilogarítmica del número de supervivientes es lineal;
- d) los microorganismos que han sobrevivido al proceso y los microorganismos no expuestos responden de forma similar en el medio de recuperación;
- e) todos los métodos de ensayo microbiológicos (ensayos de esterilidad, enumeración, etc.) deberían estar validados de acuerdo con las Normas ISO 11737-1 e ISO 11737-2.

Enumeración: la enumeración consiste en la exposición de DDP internos al ciclo fraccionario, retirando el desafío y efectuando recuentos de supervivientes en las muestras o en los IB. El recuento de supervivientes se puede utilizar para desarrollar una curva de supervivientes y un valor D . El valor D se calcula entonces utilizando un modelo de regresión lineal.

Véase la Norma ISO 14161:2009.

Fracción negativa: el análisis de la fracción negativa implica la realización de ciclos de esterilización en los que algunos IB, pero no todos, resultan inactivados. Esto incluye:

- a) el procedimiento de Holcomb-Spearman-Karber (HSK);
- b) el procedimiento de Holcomb-Spearman-Karber limitado (LHSK);
- c) el procedimiento de Stumbo-Murphy-Cochran (SMC).

Véase la Norma ISO 14161:2009.

Tamaño de la muestra: el número de muestras depende del método utilizado y de si las muestras se distribuyen por toda la carga o se concentran en una sola ubicación. La utilización de una sola ubicación puede mejorar la coherencia de los resultados entre muestras; sin embargo, puede no representar la ubicación más difícil de esterilizar en una cámara a menos que se haya efectuado un mapa exhaustivo de los parámetros de esterilización en cada cámara con cada posible configuración de la carga.

Cuando se evalúan los resultados, es necesario considerar que las diferencias en el número de microorganismos supervivientes en los desafíos de las diversas réplicas, son debidas a la variación aleatoria dentro de una población y no a una variación en las condiciones de exposición.

Para las orientaciones adicionales sobre el número de IB, véase la tabla C.3. Además, véanse las Normas ISO 11138-1 e ISO 14161 para garantizar que se cumple el requisito del número mínimo de muestras.

Para alcanzar los resultados deseados, podría ser necesario acortar las fases del ciclo posteriores a la exposición.

D.13.1.2 [A.1.2] La información sobre el periodo de incubación para los IB se da en el apartado 12.3 de la Norma ISO 14161:2009.

D.13.1.3 [A.1.3] Es posible combinar los métodos de enumeración y de la fracción negativa para determinar la letalidad o los valores D . Los dos métodos utilizan formas diferentes de cálculo. Los usuarios seleccionan generalmente uno u otro método para la determinación de la letalidad del proceso.

D.13.2 [A.2] Procedimiento

La ubicación dentro del producto en donde la esterilización es más difícil de alcanzar podría incluir no sólo aquellas zonas que presentan una penetración reducida del esterilizante, sino también aquellas zonas en las que es más probable que exista una cantidad significativa de carga biológica presente. Se debería efectuar una revisión del producto para establecer una ubicación apropiada del desafío biológico. La revisión se debería documentar. Véase el apartado 7.2.2 de la Norma ISO 14161:2009.

Los aspectos a considerar son:

- a) la longitud y diámetro interno de los lúmenes, y si la pared del producto sanitario permite o no la difusión del OE;
- b) la absorbencia de las diferentes partes tanto del producto como del material;
- c) las masas y las densidades de los artículos;
- d) la configuración de la carga, especialmente para una carga de producto mezclada.

Véanse las Normas ISO 11138-1 e ISO 14161 para garantizar que se cumple el requisito del número mínimo de muestras.

El anexo A de la Norma ISO 14161:2009 proporciona orientaciones adicionales sobre la aplicación de la relación entre los IB y la carga biológica del producto en el método del indicador biológico/carga biológica.

Es importante que el DDP interno proporcione un desafío igual o superior que el de la carga biológica ubicado en la porción más inaccesible del producto. Véase el apartado D.7.1.6 que contiene información sobre el desarrollo de DDP y el apartado D.8.6 que contiene información sobre la determinación de la idoneidad del DDP interno, colocado dentro del sistema de barrera estéril del producto.

Los parámetros que afectan principalmente a la letalidad son el tiempo de exposición, la concentración de OE, la humedad y la temperatura. Si se efectúa un ajuste de cualquier parámetro que no sea el tiempo de exposición, se debería evaluar el efecto global sobre el ciclo, dado que el ajuste podría no alcanzar el resultado deseado por estar los parámetros relacionados entre sí. Por ejemplo, el resultado de reducir la temperatura haría realmente aumentar la concentración de OE y la humedad relativa si no se hace ningún cambio de los parámetros de presión.

Los datos obtenidos a partir de los estudios de la letalidad del proceso se utilizan para establecer el tiempo mínimo de exposición al OE gaseoso requerido para el proceso de esterilización. Si estos estudios se realizan en una cámara de desarrollo, se debería tener cuidado para no aplicar directamente este tiempo al proceso de esterilización pues las curvas de muerte (velocidad de letalidad o valores D /SLR) son específicas de los parámetros del proceso, de la configuración de la carga en la cámara, y de la colocación del DDP dentro del producto embalado dentro de la carga utilizada para el estudio.

Para información adicional sobre los métodos de enumeración directa y de la fracción negativa, véanse el anexo D de la Norma ISO 11138-1:2006 y el anexo C de la Norma ISO 14161:2009.

D.14 Orientaciones sobre el anexo B. Determinación conservadora de la velocidad letal del proceso de esterilización. Método de sobreletalidad

D.14.1 [B.1] Generalidades

D.14.1.1 [B.1.1] Este apartado proporciona orientaciones adicionales a la información en el anexo B, y orientaciones complementarias a la información en los capítulos 8 y 9. Dado que el método del indicador biológico/carga biológica y el método de sobreletalidad utilizan muchos de los mismos procedimientos, parte del texto en este anexo aparece duplicado en el capítulo D.13. Sin embargo, cuando se utiliza el método de cálculo del ciclo, véase también el apartado D.13.1.1. Para información adicional sobre la utilización del método de sobreletalidad, véase el apartado 7.2 de la Norma ISO 14161:2009.

El usuario debería advertir que el tiempo del ciclo mínimo derivado de este método no es, por sí mismo, adecuado para validar el proceso de esterilización. Es necesaria la demostración de la capacidad para mantener los parámetros del proceso dentro de sus límites definidos durante el ciclo completo propuesto.

D.14.1.2 [B.1.2] Se utilizan comúnmente dos métodos en esta determinación conservadora.

Método del medio ciclo: Debido a su relativa facilidad de utilización y al SAL conservador obtenido, los fabricantes de productos sanitarios y las instalaciones sanitarias utilizan comúnmente este método que consiste en demostrar la inactivación total de los IB con desafío 10^6 con un tiempo de exposición de medio ciclo. Cuando se duda de este tiempo de exposición, se aplica una SLR mínima de 12 durante la exposición al OE. Este método producirá un proceso que aplica una SLR considerablemente mayor que 12.

Cálculo del ciclo: Este método consiste en la exposición de los DDP internos al ciclo experimental, retirando el desafío y ensayando para determinar los supervivientes. Estos ensayos se pueden efectuar utilizando una técnica de la fracción negativa o efectuando recuentos microbianos de viables en las muestras o en los IB. Esta información se puede utilizar para calcular el ciclo necesario para aplicar el SAL definido para el producto. Véase la Norma ISO 14161:2009. Cuando se utilice el procedimiento de Stumbo-Murphy-Cochran y el método de sobreletalidad "cálculo del ciclo", el número recomendado de IB/DDP puede estar basado en el volumen de producto a esterilizar con un mínimo de 10, véanse la referencia [38] y el capítulo C.3. El conjunto de muestras expuestas a tiempo cero se debería exponer a todas las etapas del ciclo experimental antes de la inyección del esterilizante.

D.14.1.3 [B.1.3] La información sobre el periodo de incubación para los IB se da en el apartado 12.3 de la Norma ISO 14161:2009.

D.14.1.4 [B.1.4] La idoneidad del IB respecto al tiempo de inactivación de la carga biológica se puede demostrar efectuando un ensayo de esterilidad, ya sea antes o durante la definición del proceso utilizando un ciclo fraccionario de tiempo de exposición apropiado.

D.14.2 [B.2] Procedimiento

D.14.2.1 [B.2.1] Los DDP internos colocados dentro del sistema de barrera estéril del producto se pueden utilizar para este método. Si se utilizan, deberían proporcionar un desafío al proceso de esterilización al menos igual al producto que representan. El desafío de los DDP internos al proceso de esterilización debería ser al menos igual al de la carga biológica que se encuentre en la porción más inaccesible del producto (véanse D.7.1.6 y D.8.6). Véase el apartado 7.1.6 que contiene información sobre el desarrollo de DDP y los apartados 8.6 y D.8.6 que contienen información sobre la determinación de la idoneidad del DDP interno para el desafío microbiológico del producto.

D.14.2.2 [B.2.2] La ubicación dentro del producto en donde la esterilización es más difícil de alcanzar podría incluir no sólo aquellas zonas que presentan una penetración reducida del esterilizante, sino también aquellas zonas en las que es más probable que exista una cantidad significativa de carga biológica presente.

Los aspectos a considerar son:

- a) la longitud y diámetro interno de los lúmenes, y si la pared del producto sanitario permite o no la difusión del OE;
- b) la absorbencia de las diferentes partes tanto del producto como del material;
- c) las masas y las densidades de los artículos;
- d) la configuración de la carga, especialmente para una carga de producto mezclada.

Consideraciones para las instalaciones sanitarias: Para demostrar que la penetración de OE, de humedad y la transferencia de calor son adecuadas para el producto, se debería escoger un DDP para la monitorización de rutina y la validación del proceso de esterilización por OE. Se debería demostrar que la resistencia del DDP al OE es igual o mayor que la resistencia de la carga biológica del producto a esterilizar en la ubicación más difícil de esterilizar del producto.

D.14.2.3 [B.2.3] No se ofrecen orientaciones.

D.14.2.4 [B.2.4] La obtención de datos de enumeración microbiana o datos de muerte fraccionaria requiere exponer el desafío microbiano a una letalidad menor que la que existe en el ciclo de producción normal. Esto se consigue normalmente reduciendo el tiempo de exposición mientras se mantienen todos los demás parámetros ya sea constantes e iguales a sus condiciones nominales, o en unas condiciones de procesado mínimo aceptables seleccionadas. La utilización de la temperatura mínima permitida del proceso para el estudio de enumeración garantiza que se obtiene la letalidad requerida cuando se trabaja dentro del rango de temperatura especificado.

Los parámetros que afectan principalmente a la letalidad son el tiempo de exposición, la concentración de OE, la humedad y la temperatura. Si se efectúa un ajuste de cualquier parámetro que no sea el tiempo de exposición, se debería evaluar el efecto global sobre el ciclo, dado que el ajuste podría no alcanzar el resultado deseado por estar los parámetros relacionados entre sí. Por ejemplo, el resultado de reducir la temperatura haría realmente aumentar la concentración de OE y la humedad relativa si no se hace ningún cambio de la presión de inyección de vapor de agua ni de aumento de la presión de inyección de OE.

D.14.2.5 [B.2.5] Las SLR se pueden calcular utilizando los resultados de ciclos fraccionarios. Si no existen DDP internos que muestren supervivencia, se puede obtener una estimación de la SLR del caso más desfavorable efectuando el cálculo suponiendo un solo superviviente.

Sea cual fuere el método utilizado, se supone que:

- a) la población de microorganismos es homogénea;
- b) los parámetros del proceso son constantes para cada serie de procesado;
- c) la representación semilogarítmica del número de supervivientes es lineal;
- d) los microorganismos que han sobrevivido al proceso y los microorganismos no expuestos responden de forma similar en el medio de recuperación.

Anexo F (Normativo)

Liberación de un único lote

E.1 Generalidades

Este anexo especifica los requisitos para la liberación del producto después de un proceso de esterilización cuando existe solamente producto suficiente para constituir una única carga de esterilización, por ejemplo, durante la investigación y desarrollo de producto nuevo o para producto previsto para investigación clínica.

NOTA Se llama la atención sobre la posible existencia de reglamentación nacional o regional para producto previsto para investigación clínica.

E.2 Procedimiento

E.2.1 Se evalúa el producto envasado para determinar si se puede asignar a una familia de productos existente para fines de esterilización. Esta evaluación considera la composición, diseño, embalaje, carga biológica y densidad de la carga. Se documenta el resultado de esta evaluación, incluyendo la justificación de las decisiones alcanzadas.

E.2.2 Si el producto envasado puede ser asignado a una familia de productos existente, consúltense los apartados 12.5.2 y D.12.5.2.

E.2.3 Cuando no hay ninguna familia de productos existente, o cuando el producto envasado no se puede asignar a una familia de productos existente:

- a) Se seleccionan muestras aleatoriamente a partir del lote y se determina la carga biológica promedio del lote de acuerdo con la Norma ISO 11737-1.
- b) Se distribuyen muestras y DDP internos para el ensayo de esterilidad del producto que se colocan dentro del producto envasado por toda la carga de esterilización, incluyendo las ubicaciones donde las condiciones de esterilización sean más difíciles de alcanzar. Se colocan DDP externos (si se utilizan) en la carga en ubicaciones definidas. El DDP contiene IB que cumplen el capítulo 5 y el apartado 9.5 de la Norma ISO 11138-2:2006.

NOTA Las ubicaciones utilizadas deberían incluir aquéllas utilizadas para monitorización de la temperatura.

- c) Se expone la carga de esterilización a un ciclo fraccionario de exposición al OE gaseoso utilizando los valores mínimos de los parámetros del proceso que se estima aplican un SAL de $< 10^{-1}$ para el producto y una reducción logarítmico decimal comprendida entre 7 y 8 en el DDP.
- d) Se retiran de la carga los DDP internos, los DDP externos (si se utilizan) y las muestras de ensayo del producto, y se someten a ensayos de esterilidad de acuerdo con la Norma ISO 11737-2.

NOTA Si la resistencia comparativa del DDP interno frente a la carga biológica del producto se ha evaluado previamente utilizando un ciclo fraccionario de duración más corta que la del ciclo fraccionario en el punto c) del apartado E.2.3, y no ha habido ningún resultado de ensayo positivo de las muestras sometidas al ensayo de esterilidad del producto, no es necesario entonces efectuar el ensayo de esterilidad de las muestras de ensayo del producto expuestas al ciclo fraccionario en el punto c) del apartado E.2.3.

- e) Se airea y se reequilibra la carga hasta las condiciones ambiente. El periodo de aireación es suficiente para permitir que los residuos de OE se disipen hasta un nivel que no afecte adversamente a los DDP nuevos en el ciclo de esterilización de exposición total [véanse f) y g) a continuación].

- f) Se distribuyen DDP internos nuevos que se colocan dentro de producto envasado por toda la carga de esterilización, incluyendo las ubicaciones donde las condiciones de esterilización sean más difíciles de alcanzar. Se colocan DDP externos (si se utilizan) en la carga en ubicaciones definidas.

NOTA Las ubicaciones utilizadas deberían incluir aquéllas utilizadas para monitorización de la temperatura.

- g) Se procesa la misma carga exponiéndola a un segundo ciclo de esterilización utilizando los parámetros nominales del proceso y donde el tiempo de exposición especificado es al menos el doble que el del ciclo fraccionario en el punto c) anterior (este es un ciclo completo).
- h) Se retiran los DDP externos (si se utilizan) y los DDP internos de la carga procesada y se les somete a ensayos de esterilidad.

E.2.4 La carga de esterilización se puede liberar después de la esterilización si se cumplen los requisitos siguientes:

- a) la carga biológica del producto presenta un desafío menor al proceso de esterilización que el IB utilizado en los DDP externos (si se utilizan) y DDP internos;
- b) los parámetros del proceso para el ciclo fraccionario cumplen la especificación del proceso;
- c) la carga ha sido reprocesada por exposición a un ciclo de esterilización completo utilizando los parámetros nominales del proceso donde el tiempo de exposición especificado ha sido al menos el doble que el del ciclo fraccionario en el punto c) del apartado E.2.3;
- d) los parámetros del proceso para el ciclo de esterilización completo cumplen la especificación del proceso;
- e) se confirma la ausencia de crecimiento de los microorganismos de ensayo de los DDP externos (si se utilizan) y de los DDP internos expuestos al ciclo de esterilización fraccionario;
- f) se confirma la ausencia de ningún resultado positivo al crecimiento en las muestras del ensayo de esterilidad del producto expuestas al ciclo de esterilización fraccionario;

NOTA Si la resistencia comparativa del DDP interno frente a la carga biológica del producto se ha evaluado previamente utilizando un ciclo fraccionario de duración más corta que la del ciclo fraccionario en el punto c) del apartado E.2.3, y no ha habido ningún resultado de ensayo positivo de las muestras sometidas al ensayo de esterilidad del producto, no es necesario entonces efectuar el ensayo de esterilidad de las muestras de ensayo del producto expuestas al ciclo fraccionario en el punto c) del apartado E.2.3.

- g) se confirma la ausencia de crecimiento de los microorganismos de ensayo de los DDP expuestos al ciclo de esterilización completo;
- h) la funcionalidad, estabilidad e integridad del envase del producto cumplen los requisitos después de la exposición al ciclo de esterilización completo;
- i) se confirma que los niveles de los residuos de OE en el producto cumplen los requisitos de la Norma ISO 10993-7 después de que el producto ha sido expuesto tanto al ciclo de esterilización fraccionario como al ciclo de esterilización completo; y
- j) se han cumplido todos los requisitos de la calidad y reglamentarios.

NOTA La información y los datos generados a partir de este método se pueden utilizar retrospectivamente para soportar la validación futura del proceso de esterilización.

Bibliografía

- [1] ISO 9000:2005, *Quality management systems. Fundamentals and vocabulary.*
- [2] ISO 9001, *Quality management systems. Requirements.*
- [3] ISO 10993 (todas las partes), *Biological evaluation of medical devices.*
- [4] ISO 11607-1, *Packaging for terminally sterilized medical devices. Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems.*
- [5] ISO 11607-2, *Packaging for terminally sterilized medical devices. Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes.*
- [6] ISO 14001, *Environmental management systems. Requirements with guidance for use.*
- [7] ISO 14040, *Environmental management. Life cycle assessment. Principles and framework.*
- [8] ISO 14161:2009, *Sterilization of health care products. Biological indicators. Guidance for the selection, use and interpretation of results.*
- [9] ISO 14937:2009, *Sterilization of health care products. General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.*
- [10] ISO 14971, *Medical devices. Application of risk management to medical devices.*
- [11] ISO 15883 (todas las partes), *Washer-disinfectors.*
- [12] ISO 17664, *Sterilization of medical devices. Information to be provided by the device manufacturer for the processing of reusable medical devices.*
- [13] ISO 22442-1, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives. Part 1: Application of risk management.*
- [14] ISO 22442-2, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives. Part 2: Controls on sourcing, collection and handling.*
- [15] ISO 22442-3, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives. Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents.*
- [16] ISO/IEC Guide 99:2007, *International vocabulary of metrology. Basic and general concepts and associated terms (VIM).*
- [17] ISO/IEC 90003, *Software engineering. Guidelines for the application of ISO 9001:2000 to computer software.*
- [18] ISO/TS 11139:2006, *Sterilization of health care products. Vocabulary.*
- [19] ISO/TS 16775, *Packaging for terminally sterilized medical devices. Guidance on the application of ISO 11607-1 and ISO 11607-2.¹⁾*
- [20] IEC 61010-1, *Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use. Part 1: General requirements.*

1) Pendiente de publicación.

- [21] IEC 61010-2-040, *Safety requirements for electrical equipment for measurement, control and laboratory use. Part 2-040: Particular requirements for sterilizers and washer-disinfectors used to treat medical materials.*
- [22] ANSI/AAMI ST41:1999, *Ethylene oxide sterilization in health care facilities: Safety and effectiveness.*
- [23] ANSI/AAMI ST67. *Sterilization medical devices. Requirements for products labeled 'STERILE.* AAMI, Arlington, VA, 2006.
- [24] AAMI TIR15. *Physical aspects of ethylene oxide.* AAMI, Arlington, VA, 2009.
- [25] AAMI TIR16:2009. *Microbiological aspects of ethylene oxide sterilization.* AAMI, Arlington, VA, 2009.
- [26] AAMI TIR28. *Product adoption and process equivalence for ethylene oxide sterilization.* AAMI, Arlington, VA, 2009.
- [27] AS/NZS 4187:—²⁾, *Reprocessing of reusable medical devices in health service organizations.*
- [28] EN 556-1, *Sterilization of medical devices. Requirements for medical devices to be designated "STERILE". Part 1: Requirements for terminally sterilized medical devices.*
- [29] MANUFACTURERS DIRECTIVE ATEX 94/9/EC, European Parliament and Council, 1994, as amended, 1994.
- [30] GILLIS J., SCHMIDT W.C. Scanning electron microscopy of spores on inoculated product surfaces. *Medical Device and Diagnostic Industry.* 1983, **5** (6) pp. 46–49.
- [31] Global Harmonization Taskforce (GHTF) Study Group 1 (SG1), Document No. N29R16:2005 Information Document Concerning the Definition of the Term "Medical Device".
- [32] HOLCOMB R.G., PFLUG I.J. The Spearman-Kärber method of analyzing quantal assay microbial destruction data. In: *Selected Papers on the Microbiology and Engineering of Sterilization Processes*, (PFLUG I.J., ed.). Environmental Sterilization Laboratory, Minneapolis, Fifth Edition, 1988, pp. 83–100.
- [33] MOSLEY, G.A., *Estimating the effects of EtO BIER-Vessel Operating Precision on D-value Calculations*, Medical Device & Diagnostic Industry, April 2002.
- [34] MOSLEY G.A., GILLIS J.R. Factors Affecting Tailing in Ethylene Oxide Sterilization. Part 1: When Tailing is an Artifact and Scientific Deficiencies in ISO 11135 and EN 550. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 2004, **58** (2) pp. 81–95.
- [35] MOSLEY G.A., GILLIS J.R., KRUSHEFSKI G. Evaluating the formulae for integrated lethality in ethylene oxide sterilization using six different endospore forming strains of bacteria, and comparisons of integrated lethality for ethylene oxide and steam systems. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 2005, **59** (1) pp. 64–86.
- [36] MOSLEY G.A., GILLIS J.R., WHITBOURNE J.E. Formulae for Calculations of Integrated Lethality for EtO Sterilization Processes, Refining the Concepts and Exploring the Applications. *Pharm. Tech.* 2002, **26** (10) pp. 114–134.
- [37] PFLUG I.J. *Microbiology and Engineering of Sterilization Processes, Minneapolis.* Environmental Sterilization Services, Minneapolis, Eleventh Edition, 2003.
- [38] PFLUG I.J., HOLCOMB R.G., GOMEZ M.M. Thermal Destruction of Microorganisms. In: *Disinfection, Sterilization, and Preservation*, (BLOCK S., ed.). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp. 79–129.

2) La revisión de la versión del año 2003 está en preparación.

- [39] RODRIGUEZ A.C., YOUNG B., CAULK K., ZELEWSKI J., DWASNICA S., AGUIRRE S. Calculating Accumulated Lethality and Survivorship in EtO Sterilization Processes. *MD*. 2001 September, p. 1.
- [40] WEST K.L. Ethylene oxide sterilization: A study of resistance relationships. In: *Sterilization of Medical Products*, (GAUGHRAN E., KERELUK K., eds.). Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, 1977.
- [41] SHINTANI et al. Comparison of D10-value accuracy by the limited Spearman-Kärber procedure (LSKP), the Stumbo-Murphy-Cochran procedure (SMCP), and the survival-curve method (EN). *Biomed. Instrum. Technol.* 1995, **29** (2) pp. 113–124.
- [42] STUMBO C.R., MURPHY J.R., COCHRAN J. Nature of Thermal Death Time Curves for P.A. 3679 and Clostridium Botulinum. *Food Technol.* 1950, **4** pp. 321–326.
- [43] USP Monograph on Biological Indicator for Ethylene Oxide Sterilization, Paper Carrier, *USP36-NF31* (2013), page 2659.

Anexo ZA (Informativo)

Capítulos de esta norma europea relacionados con los requisitos esenciales u otras disposiciones de la Directiva 90/385/CEE

Esta norma europea ha sido elaborada bajo un Mandato dirigido a CEN por la Comisión Europea y por la Asociación Europea de Libre Comercio, para proporcionar un medio de dar cumplimiento a los requisitos esenciales de la Directiva 90/385/CEE.

Una vez que esta norma se cite en el Diario Oficial de la Unión Europea bajo esta directiva, y se implemente como norma nacional en al menos un Estado miembro, el cumplimiento de los capítulos de esta norma indicados en la tabla ZA.1, dentro de los límites del campo de aplicación de esta norma, es un medio para dar presunción de conformidad con los requisitos esenciales específicos de esta directiva y los reglamentos de la AELC asociados.

Tabla ZA.1 – Correspondencia entre esta norma europea y la Directiva 90/385/CEE

Capítulo(s)/Apartado(s) de esta norma europea	Requisitos esenciales de la Directiva 90/385/CEE	Comentarios destacados/Notas
4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	7	Este requisito esencial relevante se aborda sólo parcialmente en esta norma europea. El empaquetado para el mantenimiento de la esterilidad durante el transporte y el almacenamiento no está cubierto.

ADVERTENCIA: Los productos incluidos en el campo de aplicación de esta norma pueden estar afectados por otros requisitos o directivas de la UE.

Anexo ZB (Informativo)

Capítulos de esta norma europea relacionados con los requisitos esenciales u otras disposiciones de la Directiva 93/42/CEE

Esta norma europea ha sido elaborada bajo un Mandato dirigido a CEN por la Comisión Europea y por la Asociación Europea de Libre Comercio, para proporcionar un medio de dar cumplimiento a los requisitos esenciales de la Directiva 93/42/CEE.

Una vez que esta norma se cite en el Diario Oficial de la Unión Europea bajo esta directiva, y se implemente como norma nacional en al menos un Estado miembro, el cumplimiento de los capítulos de esta norma indicados en la tabla ZB.1, dentro de los límites del campo de aplicación de esta norma, es un medio para dar presunción de conformidad con los requisitos esenciales específicos de esta directiva y los reglamentos de la AELC asociados.

Tabla ZB.1 – Correspondencia entre esta norma europea y la Directiva 93/42/CEE

Capítulo(s)/Apartado(s) de esta norma europea	Requisitos esenciales de la Directiva 93/42/CEE	Comentarios destacados/Notas
4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	8.3	Este requisito esencial relevante se aborda sólo parcialmente en esta norma europea. El empaquetado para el mantenimiento de la esterilidad durante el transporte y el almacenamiento no está cubierto.
4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	8.4	

ADVERTENCIA: Los productos incluidos en el campo de aplicación de esta norma pueden estar afectados por otros requisitos o directivas de la UE.

AENOR Asociación Española de
Normalización y Certificación

Génova, 6
28004 MADRID-España

info@aenor.es
www.aenor.es

Tel.: 902 102 201
Fax: 913 104 032