

# Determinación de la dosis límite de esterilización en procesos por irradiación

Ing. Daniel Perticaro

La definición, el control y auditoría de la dosis mínima son actividades que se realizan como parte de la definición del proceso (ver punto 8 de la ISO 11137-1:2006) y del mantenimiento de la efectividad del mismo (ver punto 12 de la ISO 11137-1:2006).

La parte 2 de la ISO 11137 permite el agrupamiento de productos en familias. La definición de las familias de productos está basada principalmente en la cantidad y tipo de microorganismos presentes en los productos (Bioburden). El tipo de microorganismos es indicativo de la radioresistencia (D10).

Para la consideración de las familias, no se toman en cuenta variables como la densidad, la configuración de los productos en sus envases, porque no son factores que influyan en el bioburden.

En la misma parte de la norma, se considera la designación de un producto como representante de la familia de productos, para realizar las experiencias de la dosis de verificación, y para las auditorías de dosis esterilizante. Este producto, puede ser definido como:

- Un producto maestro
- Un producto equivalente
- Un producto simulado

El producto maestro surge de la elección de uno de los productos de la familia de acuerdo con las condiciones impuestas por la norma ISO 11137-2:2006. El producto equivalente surge por elección al azar o de un plan en el que participan diferentes productos de la familia, teniendo en cuenta el volumen de producción y la disponibilidad del producto. El producto simulado es definido como desafiante desde el punto de vista del bioburden y producido sólo para la validación ya que no tiene intención de comercialización.

Cuando se usa a las familias de productos para establecer la dosis límite mínima de esterilización, se tiene que tener en cuenta que existen riesgos tales como la disminución de la posibilidad de detectar cambios inadvertidos en los procesos de manufactura que influyen en la efectividad de la esterilización. Así también, el uso de un solo producto para representar a la familia puede traer como consecuencia que no se detecten cambios que puedan ocurrir en otros miembros de la familia.

Métodos para la determinación de las dosis de esterilización:

La parte 2 de la ISO 11137 describe los métodos que pueden ser usados para establecer la dosis de acuerdo con los conceptos especificados en 8.2 de la ISO 11137-1:2006. Los métodos utilizados son (Tabla A):

• Establecimiento de la dosis para un producto específico (Métodos 1 y 2)

• Dosis de substanciación para verificar la preselección de 25kGy ó 15kGy.

En este último, el Método de la VD<sub>max</sub> 25 es útil cuando se quieren tomar en cuenta varias líneas de productos esterilizados para la misma dosis mínima de esterilización, cuando el producto tiene un alto costo o cuando las empresas que comercializan el producto tienen el valor de 25kGy como su dosis standard aceptada. Además la validación es más barata porque se requieren menos muestras de ensayo. El conteo del bioburden inicial debe ser menor o igual a 1.000 UFCs.

El Método 1 (ISO 11137-2) determina la dosis mínima

Tabla A: Resumen de acciones en cada método

Método	ISO 11137-2 Método 1	ISO 11137-2 VD <sub>máx</sub> 25
Encontrar la Dosis Sub-letal	Usar la Tabla 5, columna SAL 10 <sup>-2</sup>	Usar la Tabla 9, columna SAL 10 <sup>-1</sup>
Irradiar a la Dosis Sub-letal	Irradiar 100 muestras a la dosis Sub-letal (+/- 10%)	Irradiar 10 muestras a la dosis Sub-letal (+/- 10%)
Test de esterilidad	Realizar el test a todas las muestras irradiadas	Realizar el test a todas las muestras irradiadas
Criterio de aprobación	Dos o menos positivos de 100	Uno o cero positivos de 10
Identificar la dosis mínima límite de esterilización	Usar la Tabla 5, columna del nivel de aseguramiento de esterilidad deseado (SAL 10 <sup>-3</sup> /10 <sup>-6</sup> )	Validar para una dosis mínima límite de 25kGy.
Irradiaciones de rutina	Comenzar las irradiaciones de rutina a la dosis mínima especificada (mayor o igual a la dosis mínima límite de esterilización).	Comenzar las irradiaciones de rutina a la dosis mínima especificada (mayor o igual a 25 kGy)

**Tabla B: Comparación entre métodos ISO 11137**

Método	ISO 11137-2 Método 1	ISO 11137-2 Método 2 <sub>A</sub>	ISO 11137-2 Método 2 <sub>B</sub>	ISO 11137-2 VDMáx 25	ISO 11137-2 VDMáx 15
Límite de UFC/unidad (promedio)	0,1 a 0,9 ó $\geq 1$ hasta $10^6$	No hay	Bajo	$\leq 1.000$	$\leq 1,5$
Establecimiento de la dosis mínima límite	EPE	EPE	EPE	25kGy	15kGy
Cantidad de muestras para determinación de Bioburden inicial	$\geq 30$ ( $\geq 10$ muestras de 3 lotes diferentes)	N/A	N/A	$\geq 30$ ( $\geq 10$ muestras de 3 lotes diferentes)	$\geq 30$ ( $\geq 10$ muestras de 3 lotes diferentes)
Cantidad de muestras para encontrar la dosis Sub-lethal	100	$\geq 280$ ( $\geq 180 = 20$ muestras a 9 dosis diferentes + 100 por corrida de verificación)	$\geq 260$ ( $\geq 160 = 20$ muestras a 8 dosis diferentes + 100 por corrida de verificación)	$\geq 10$	$\geq 10$
Cantidad de muestras para auditar el Bioburden	$\geq 10$	$\geq 10$ muestras para monitoreo de rutina	$\geq 10$ muestras para monitoreo de rutina	$\geq 10$	$\geq 10$
Cantidad de muestras para auditar esterilidad	100	100	100	$\geq 10$	$\geq 10$
Nivel de Aseguramiento de Esterilidad logrado (SAL)	DU (de $10^{-2}$ a $10^{-6}$ )	DU	DU	$10^{-6}$	$10^{-6}$
EPE: Establecido por experimentación ; DU: Definido por el usuario; N/A: No aplicable					

esterilizante necesaria para lograr un Nivel de Aseguramiento de Esterilidad (SAL) para un determinado valor de bioburden inicial de la población. Este método debe ser utilizado cuando es necesario encontrar la mínima dosis requerida para la esterilización debido a optimización de costos, porque se trata de materiales sensibles a la radiación, o bien porque el conteo del bioburden es mayor a 1.000 UFCs.

Si se tuviera que hacer análisis de esterilidad para un nivel de aseguramiento de esterilidad de  $10^{-6}$  (SAL  $10^{-6}$ ) se deberían tomar un millón de muestras y testearlas. Estos métodos estadísticos permiten utilizar un SAL  $10^{-2}$  (Método 1) ó SAL  $10^{-1}$  (VDMáx) testeando sólo 100 ó 10 muestras.

Para ambos tipos de validación, el primer paso es idéntico y consiste en realizar tests del bioburden inicial, a 10 unidades de tres diferentes lotes, para dar un total de 30 muestras.

Además, antes que nada es necesario calificar los materiales a utilizar teniendo en cuenta su compatibilidad con la radiación. Esto es, tener en cuenta el comportamiento pre y post irradiación, de las propiedades relacionadas con la funcionalidad, la apariencia y así establecer la dosis máxima de irradiación. Una excelente forma de determinar la

dosis máxima es realizar pruebas al producto con dosis dos o más veces mayores a la dosis mínima teórica de irradiación. Es importante tener en cuenta que establecer una dosis máxima de irradiación lo más alta posible, permitirá una gran flexibilidad en la programación de los procesos cuando se realice la esterilización de rutina.

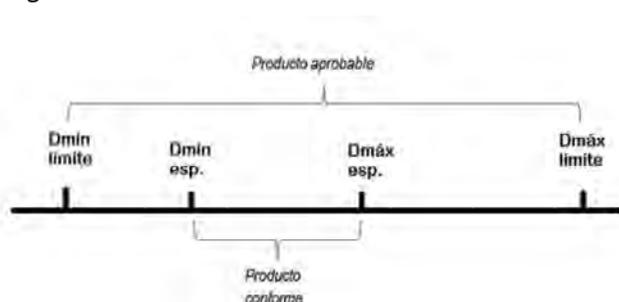
Los valores de dosis máxima y mínima obtenidos por los distintos métodos, son los valores límites a tener en cuenta a la hora de fijar las especificaciones de dosis para la planificación de los tratamientos.

Así, con los resultados obtenidos se definen los valores de especificación D<sub>mín esp.</sub> y D<sub>máx esp.</sub>, fijando un rango de aceptabilidad del proceso (producto conforme) Figura 1.

En la ISO 11137-2 se incluyen también dos métodos adicionales de fijación de dosis mínima. Estos son el Método 2 (dosis incrementales) y el VDMáx para dosis 15 kGy. Cada uno tiene limitaciones específicas y deben ser totalmente analizadas antes de su selección. ■

*Nota: Si bien la tabla B hace un resumen comparativo de los métodos de establecimiento de la dosis mínima, para tener la información debidamente completada se recomienda referirse a la norma ISO 11137-2:2006 original.*

**Fig. 1**



**Ing. Daniel Perticaro:** Ingeniero Químico, UBA. Durante muchos años trabajó en corporaciones internacionales especializándose en productos químicos especiales y plásticos de ingeniería. Realizó cursos de especialización en Inglaterra, EEUU y Escocia. Participó de la Conferencia Mundial de Fertilizantes, EEUU. Desde 1997 es Gerente General de IONICS S.A., miembro de la IIA (International Irradiation Association). Cuenta con la Autorización Específica como Jefe de Instalación, otorgada por la ARN en la que ejerce como Responsable Primario y es Director Técnico ante ANMAT, Tecnología Médica. Participó en los últimos 7 encuentros de Procesos de Irradiación IMRP, (Australia, Francia, EEUU, Malasia, Inglaterra y China). Recibe en planta IONICS al Curso de Postgrado de Seguridad Radiológica que organiza la ARN, Facultad de Ingeniería (UBA) e IAEA sobre aplicación práctica de sistemas de seguridad en Plantas de Irradiación Industrial