(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 731 425**

(51) Int. Cl.:

C12Q 1/02	(2006.01)
A61L 2/28	(2006.01)
C12M 1/34	(2006.01)
C12Q 1/22	(2006.01)
G01N 35/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2017** **E 17290150 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019** **EP 3321369**

(54) Título: **Método de validación de un procedimiento de esterilización que comprende dos contaminaciones sucesivas**

(30) Prioridad:

15.11.2016 FR 1601614

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2019

(73) Titular/es:

BIRON, Jean-françois (100.0%)
12, rue Georges Leygues
33700 Merignac, FR

(72) Inventor/es:

BIRON, JEAN-FRANÇOIS

(74) Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 731 425 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de validación de un procedimiento de esterilización que comprende dos contaminaciones sucesivas.

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un método de validación de un procedimiento de esterilización de un producto, en particular de un producto de salud (medicamento, dispositivo médico, producto cosmético, producto biotecnológico, etc.) acondicionado en un recipiente que se puede abrir y volver a sellar después.

Antecedentes tecnológicos de la invención

El estado de esterilizad de algunos artículos y más particularmente el estado de esterilizad de artículos para la salud, en particular los productos inyectables, así como los recipientes de estos productos, es una preocupación constante para el experto en la materia como para las autoridades de la salud. El estado de esterilidad se define en diferentes normas y textos reglamentarios en forma de un nivel de seguridad de esterilidad, designado por el acrónimo “NAS”, que es la probabilidad de no esterilidad de cada artículo -producto o recipiente- esterilizado.

El nivel de seguro de esterilidad NAS considerado impone generalmente una concentración estadística inferior a un umbral de 10^{-6} unidades que forman colonias vivas, designadas por el acrónimo “UFC”, lo cual corresponde a una célula viva de microorganismo como máximo por un millón de artículos, es decir también una probabilidad de no esterilidad de una “posibilidad” sobre un millón para cada artículo esterilizado.

Los procedimientos de esterilización se pueden clasificar en dos categorías en función de las curvas obtenidas:

a) una primera categoría de procedimientos de esterilización para los cuales, según algunos autores y un cierto número de textos reglamentarios, es posible deducir una curva de decrecimiento exponencial del número de células vivas de microorganismo, en función de un parámetro tal como el tiempo de exposición o una dosis de irradiación aplicada; estos procedimientos consisten en particular en la esterilización por calor húmedo, por calor seco, por el óxido de etileno, así como en la esterilización por irradiación beta o gamma,

b) una segunda categoría de procedimientos de esterilización para los cuales no es posible deducir una curva de decrecimiento exponencial del número de células vivas de microorganismos en función de un parámetro tal como el tiempo de exposición o una dosis aplicada, segunda categoría que comprende en particular la esterilización por el peróxido de hidrógeno, por el ácido peracético, o también por hiperpresión hidrostática.

Un primer método que permite evaluar el nivel de seguridad de esterilidad NAS para los procedimientos de esterilización de la primera categoría utiliza unos indicadores biológicos preparados con el microorganismo definido o, si es posible, el más difícil de destruir con el procedimiento de esterilización seleccionado; estos indicadores biológicos son inoculados en unas muestras del artículo -producto o recipiente- a esterilizar. Después de la esterilización, se mide el número de células vivas de microorganismos restantes haciendo evolucionar algunos parámetros del procedimiento de esterilización, lo más frecuentemente el tiempo de esterilización o la dosis, y esto con el fin de poder evaluar las interacciones entre el artículo y este procedimiento.

Se obtiene, mediante este método, una curva de decrecimiento del número de células vivas de microorganismos en función de varios parámetros de esterilización, que comprende generalmente el tiempo de exposición para los procedimientos de esterilización que utilizan el calor húmedo, o el calor seco, o el óxido de etileno, y que comprenden la dosis recibida para los procedimientos de esterilización por irradiación beta o gamma.

Para este primer método de evaluación, generalmente se prolonga la curva para los niveles muy bajos de contaminación, que comprenden estadísticamente menos de una sola célula de microorganismo superviviente, con el fin de deducir las características del procedimiento de esterilización que permiten alcanzar el nivel de seguridad de esterilidad NAS buscado.

Este método plantea no obstante un problema ya que la extrapolación de la curva para los niveles muy bajos de contaminación se basa en una hipótesis de que el experimento no siempre puede probar. Algunas normas imponen alcanzar un coeficiente mínimo de correlación para unos valores elevados de contaminación por unas mediciones que son en efecto difíciles de efectuar.

Un segundo método que permite evaluar el nivel de seguridad de esterilidad NAS para los procedimientos de esterilización de la segunda categoría permite la inoculación de los artículos a esterilizar con unos indicadores biológicos que presentan un número deseado de células vivas del microorganismo, frecuentemente comprendido entre 10^3 y 10^6 células, y después, tras el tratamiento de esterilización, el control de la destrucción del conjunto de las células vivas de estos indicadores.

Para este método, no se puede calcular una curva de decrecimiento del número de células vivas de microorganismos en función de un parámetro, tal como el tiempo de exposición o una dosis de esterilización aplicada o también el número de células inoculadas. La probabilidad de no esterilidad tampoco puede ser evaluada por lo tanto, lo cual plantea unos problemas de garantía del NAS. En algunos casos, tanto la reglamentación como el experto en la materia consideran entonces que se trata de una descontaminación sin obligación de alcanzar el estado de esterilidad.

Descripción general de la invención

La presente invención tiene en particular como objetivo evitar todos los problemas de la técnica anterior expuestos anteriormente.

Propone para ello un método de validación de un procedimiento de esterilización de un artículo cualquiera, por ejemplo un recipiente o un producto contenido en un recipiente adaptado para el procedimiento de esterilización considerado. Este método es aplicable a todos los procedimientos de esterilización y tiene principalmente como objetivo, pero no limitativamente, los productos y los dispositivos destinados a la salud.

La patente US nº 6.428.746 publicada el 6 de agosto 2002 describe un método de validación de un procedimiento de esterilización de un artículo, en particular un producto destinado a la salud, que permite validar el nivel de seguridad de esterilidad alcanzado con este procedimiento de esterilización, consistiendo este método en realizar una, y solo una, etapa de contaminación del artículo por más de 10^5 células vivas de microorganismos, en realizar después un ciclo de esterilización con el procedimiento seleccionado y finalmente en verificar la esterilidad del artículo después del ciclo de esterilización.

De acuerdo con la invención, el método de validación de un procedimiento de esterilización de un artículo cualquiera, que permite validar el nivel de seguridad de esterilidad alcanzado con este procedimiento de esterilización, se caracteriza por que consiste en realizar una primera etapa de contaminación de un recipiente que recibe el artículo por más de 10^5 células vivas de microorganismos, en realizar después un primer ciclo de esterilización con el procedimiento de esterilización seleccionado, en abrir a continuación el recipiente para contaminarlo de nuevo con más de 10^5 células vivas de microorganismos, en realizar después un segundo ciclo de esterilización con el mismo procedimiento, y finalmente en verificar la esterilidad del recipiente después del primer ciclo y después del segundo ciclo de esterilización.

El método de validación según la invención puede comprender además una o varias de las características siguientes, que pueden combinarse entre sí.

Así, ventajosamente, cada contaminación se efectúa con por lo menos 10^6 células vivas de microorganismo.

Ventajosamente, las contaminaciones se llevan a cabo con las células vivas del microorganismo más difícil de eliminar con el procedimiento de esterilización considerado.

Ventajosamente, la verificación de la esterilidad del recipiente comprende la revelación de indicadores biológicos que demuestran que ninguno de estos indicadores ha realizado un crecimiento.

Ventajosamente, las dos contaminaciones se efectúan en las mismas condiciones, y los dos ciclos de esterilización también se efectúan en las mismas condiciones, salvo que sea necesario debido al procedimiento y en particular si el segundo ciclo no permite destruir por lo menos 5 logs de células vivas del microorganismo más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado.

Ventajosamente, el método de validación según la invención permite modificar el segundo ciclo de esterilización para asegurarse de alcanzar realmente la destrucción de por lo menos 5 logs de células vivas del microorganismo más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado.

Ventajosamente, la invención permite una realización de las operaciones de apertura, de recontaminación, y de cierre de los recipientes muy rápidamente con el fin de optimizar el tiempo de realización de los ciclos de rutina, compuestos por el primer ciclo, por un tiempo de espera igual a estas fases de apertura, por recontaminación y por cierre de estos recipientes en las mismas condiciones del entorno, y por el segundo ciclo.

El objetivo del presente método es demostrar un nivel de seguridad de esterilidad (NAS) de por lo menos 10^{-5} para una contaminación inicial de 10^5 células vivas del microorganismo probado como el más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado. Este método es totalmente independiente del modo de acción del procedimiento de esterilización, y en particular debido a que el procedimiento de esterilización pertenece a la primera o a la segunda categoría citada anteriormente.

La obtención de dicho NAS se basa en la obtención de una reducción de contaminación de por lo menos 10 logs.

El presente método es destacable por que demuestra realmente estos 10 logs de reducción de la contaminación, lo cual ningún método permite alcanzar en la actualidad. Consiste en inocular el artículo a esterilizar con por lo menos 10^5 células vivas del microorganismo que ha demostrado ventajosamente ser es el más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado, en realizar un primer ciclo de esterilización que consigue destruir estas por lo menos 10^5 células vivas de este microorganismo, y en abrir después los recipientes, en volverlos a inocular, y después en cerrarlos con, de nuevo, por lo menos 10^5 células vivas del microorganismo que ha demostrado ser el más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado, y después en realizar un segundo ciclo de esterilización idéntico al primero, que consigue destruir de nuevo por lo menos 10^5 células vivas del microorganismo más difícil de destruir por este procedimiento de esterilización.

Las operaciones de apertura de los recipientes, de reinoculación, y de nuevo cierre se realizan mediante uno de los dispositivos según la invención.

Al final del primer ciclo de esterilización, unas muestras contaminadas con 10^5 UFC del microorganismo más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado son extraídas y sometidas a un ensayo conocido por el experto en la materia y/o descrito en los textos reglamentarios para permitir probar la destrucción de estas por lo menos 10^5 células vivas del microorganismo. Por lo tanto, se ha demostrado, al final de este primer ciclo, que este último es capaz de destruir 5 logs de contaminación.

Al final del segundo ciclo de esterilización, se extraen también unas muestras contaminadas con 10^5 células vivas del microorganismo más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado y se someten al mismo ensayo conocido por el experto en la materia y/o descrito en los textos reglamentarios para permitir demostrar la destrucción de estas por lo menos 10^5 células vivas del microorganismo más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado.

Por lo tanto, se ha demostrado, al final de este segundo ciclo, que este último es capaz de destruir por lo menos 5 logs suplementarios de células vivas del microorganismo citado anteriormente.

La realización de este segundo ciclo es indispensable, ya que el recipiente y el producto o el artículo que contiene han sufrido ya un ciclo de esterilización, ciclo que puede haber afectado a sus características y a su comportamiento durante un nuevo ciclo de esterilización. En ausencia de ensayo, no es posible afirmar que el segundo ciclo idéntico al primero permita realmente destruir por lo menos 5 logs suplementarios de células vivas del microorganismo más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado.

En el caso en el que el segundo ciclo, por las razones evocadas anteriormente, no permitiera la reducción de por lo menos 5 logs suplementarios de células vivas de este microorganismo, el experto en la materia podrá perfectamente modificar las características de este segundo ciclo para alcanzar esta reducción de por lo menos 5 logs.

El presente método es destacable en esto por que permite demostrar la destrucción de por lo menos 5 logs para el primer ciclo y de por lo menos 5 logs suplementarios para el segundo ciclo, lo cual ningún método permite realizar en la actualidad.

El presente método es destacable en esto por que permite demostrar que el ciclo de rutina compuesto por el primer ciclo, por un tiempo de espera en las mismas condiciones que las experimentadas para abrir los recipientes, reinocularlos, y volver a cerrarlos según la invención, después de un segundo ciclo, permite destruir por lo menos 10 logs del microorganismo más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado.

Como se ha demostrado anteriormente, se alcanza un NAS de por lo menos 10^{-5} si la contaminación inicial antes de la esterilización de los recipientes a esterilizar es inferior o igual a 10^5 UFC del microorganismo más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado, y si el procedimiento de esterilización permite destruir por lo menos 10 logs de este microorganismo.

El presente método es en esto destacable por que permite demostrar este NAS de por lo menos 10^{-5} si la contaminación inicial es inferior a 10^5 células del microorganismo más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización estudiado.

Se describe una instalación prevista para realizar este método de validación. Comprende cualquiera de las características anteriores, instalación que comprende unos medios que permiten el desplazamiento sucesivo de los recipientes sobre un puesto de trabajo que comprende por lo menos un sistema de apertura, unos medios de inoculación y por lo menos un sistema de cierre de estos recipientes.

Según un primer modo de realización de esta instalación, el por lo menos un sistema de apertura, los medios de inoculación y el por lo menos sistema de cierre están dispuestos sobre un mismo sitio del recipiente.

Según otro modo de realización de la instalación, el por lo menos un sistema de apertura, los medios de inoculación

y el por lo menos un sistema de cierre están dispuestos sobre unos sitios de recipientes que están desplazados.

Breve descripción de los dibujos

La invención se entenderá mejor y otras características y ventajas aparecerán más claramente con la lectura de la descripción siguiente dada a título de ejemplo y de manera no limitativa, en referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- la figura 1 es un gráfico que presenta una curva de medición del número de células vivas de microorganismos en función del tiempo de exposición o de la dosis de esterilización, para un procedimiento de esterilización que permite establecer una curva de decrecimiento exponencial;

- la figura 2 es un gráfico que presenta la conversión logarítmica de esta curva de decrecimiento;

- la figura 3 es un gráfico que presenta una curva de medición del número de células vivas de microorganismos en función del tiempo de exposición o de la dosis de esterilización, para un procedimiento de esterilización que no da ninguna curva de decrecimiento exponencial;

- la figura 4 presenta, en sección, según un plano vertical perpendicular al sentido de desplazamiento, el puesto de trabajo de una instalación que utiliza un procedimiento de validación de esterilización según la invención;

- la figura 5 es una vista por arriba de esta instalación; y

- la figura 6 es una vista por arriba de una instalación según una variante.

Descripción de un modo de realización preferido de la invención

La figura 1 representa, para un procedimiento de esterilización de la primera categoría, una curva 2 que da el número N de células vivas de microorganismos medido después de un tiempo de exposición T del procedimiento o después de una dosis D en el caso de tratamiento por irradiación, después de introducir un indicador biológico que comprende una cantidad N_0 de células vivas de microorganismo igual a 10^6 en un recipiente cerrado que contiene un artículo.

Se obtiene una curva exponencial que tiende hacia cero para un tiempo T bastante largo, o para una dosis D bastante fuerte.

Como variante, se puede realizar el mismo tipo de curva para un procedimiento de esterilización inoculando el recipiente cerrado con una cantidad N de células vivas de microorganismos inferior a 10^6, dando de la misma manera una curva de decrecimiento exponencial en función de la cantidad inoculada al principio dentro de este producto.

La figura 2 representa, en función del tiempo de exposición T, o de la dosis aplicada D, una recta 4 calculada para los valores log (N) positivos, por la conversión logarítmica log (N) del número N de células vivas de microorganismos presentada en la figura 1. La recta 4 empieza en el tiempo T = 0 por el valor log (N) = 6 que corresponde a la contaminación por 10^6 células.

Se debe observar con log (1) = 0 que la conversión logarítmica de una curva exponencial da así una recta que pasa por 0 en el tiempo T1 (o en la dosis D1) que corresponde al número N = 1 que representa una única célula viva medida de microorganismo.

Diferentes estudios proponen, según un método de validación conocido para estos procedimientos de esterilización, la posibilidad de extrapolar la recta en los valores log (N) negativos continuándola por debajo de 0. Estos valores negativos corresponden a un número N inferior a 1, es decir a una probabilidad de menos de una célula de microorganismo superviviente por recipiente tratado.

En particular, la norma europea “NF EN556” relativa a la esterilización de dispositivos médicos demanda una probabilidad de presencia de una célula de microorganismo inferior a 10^{-6}, es decir un riesgo máximo de una posibilidad sobre un millón de que un artículo esterilizado contenga todavía unos microorganismos supervivientes, lo cual se traduce por algunos autores como equivalente a la probabilidad de una célula viva de microorganismo para un millón de artículos esterilizados. A partir de una contaminación log (N) = 6, se necesita por lo tanto obtener una reducción de 12 logs dando el valor log (N) = -6, valor que se alcanza, en principio, con un tiempo de tratamiento necesario T2 o a la dosis D2.

En el caso de un artículo que comprende inicialmente un número más alto o más bajo de células vivas de microorganismos, la pendiente de la recta dada por el procedimiento de esterilización sigue siendo la misma, por

lo tanto se necesita respectivamente un tiempo de exposición más largo o más corto (o una dosis más fuerte o a la inversa menor) para alcanzar el valor log (N) = -6.

Por regla general, los indicadores biológicos utilizados habitualmente contienen un número de células vivas de microorganismo comprendido entre 10^6 y 10^7.

Para evitar descender en unos valores log (N9 negativos, se podría partir de un indicador biológico que presenta un nivel de contaminación muy elevado, por ejemplo igual a 12, para alcanzar el valor final igual a 0. Sin embargo, este tipo de indicador biológico no siempre está disponible actualmente en el comercio, por lo menos para los microorganismos de referencia utilizados para los procedimientos de esterilización.

Se debe observar que la contaminación inicial media de un lote de dispositivos médicos o de productos inyectables preparados para la esterilización es generalmente baja, frecuentemente inferior a 10 células vivas de microorganismos. Sin embargo, este nivel de contaminación puede ser aleatorio, y no se puede excluir una contaminación inicial excepcional que, por ejemplo, se acerque al nivel máximo igual a 10^6.

Un problema planteado por este método de validación es que, mostrando el experimento que algunas normas imponen un coeficiente mínimo de correlación, es difícil a veces establecer la recta 4 de decrecimiento logarítmico. No se puede establecer entonces los valores logarítmicos negativos, y no se puede por lo tanto calcular el tiempo de exposición necesario T2 o la dosis D2.

Otro problema planteado por este método de validación es que la prolongación de la recta 4 hacia los valores muy negativos no puede ser experimentalmente verificada, y el margen de error sigue siendo desconocido.

En particular, para el valor log (N) = -6, se necesita ensayar un millón de unidades en condiciones idénticas, lo cual no es realizable materialmente. Se tendría en particular un problema de estabilidad del indicador biológico, que se necesitaría colocar en todos los artículos en un lapso de tiempo muy corto con el fin de evitar su evolución propia que falsearía el ensayo.

Además, no se puede excluir que, para los valores negativos de log (N), la ley de evolución de la cantidad de células de microorganismos vivos no sea mucho más compleja, no estando los mecanismos de destrucción de estos microorganismos completamente elucidados en la actualidad. Estos mecanismos dependen en particular de la naturaleza de los microorganismos, del procedimiento de esterilización estudiado, y de las interacciones entre el producto a esterilizar y los tipos de microorganismos, los cuales son, con frecuencia, importantes.

La figura 3 representa, para un procedimiento de esterilización de la segunda categoría, una curva 6 que da el número N de células vivas de microorganismos medido después de un tiempo de exposición T del procedimiento, después de haber introducido un indicador biológico que comprende una cantidad de células vivas de microorganismo igual a 10^6 en un recipiente cerrado que contiene un artículo.

Se obtiene una curva 6 que desciende de manera continua, que no presenta ninguna forma particular.

Los textos que presentan estos procedimientos de esterilización de la segunda categoría prevén inocular los artículos con unos indicadores biológicos que contienen un número definido de células vivas de microorganismos, comprendido frecuentemente entre 10^3 y 10^6, y después verificar que se ha destruido la totalidad de los indicadores tras la esterilización.

No pudiendo establecer curva regular de medición del número de células a partir de un parámetro, no se puede por lo tanto calcular ninguna probabilidad de no esterilidad para estos procedimientos. De hecho, en algunos casos, la reglamentación, así como el experto en la materia consideran que se trata de una descontaminación sin obligación de alcanzar el estado de esterilidad.

Además, otro problema planteado por el conjunto de los métodos de validación presentados anteriormente, con la excepción notable del método que utiliza una presión hidrostática muy alta, es que no se puede tratar una carga de esterilización de manera homogénea. En particular, para los procedimientos que utilizan el calor seco, el calor húmedo, o también el oxígeno de etileno, existen sistemáticamente unas diferencias de temperaturas en la carga, y para los procedimientos que realizan una irradiación, se obtienen unas diferencias de dosis entre diferentes puntos de la carga.

Se obtienen entonces unas variaciones importantes de seguridad de la esterilidad que se estiman frecuentemente en varios logs de reducción de la contaminación.

Las figuras 4 y 5 presentan una instalación apta para realizar el método de validación según la invención en lo que se refiere a un procedimiento de esterilización cualquiera, que puede pertenecer tanto a la primera como a la segunda categoría.

La instalación comprende una placa 10 alargada que recibe una sucesión de recipientes 12 alineados en la dirección longitudinal, que contienen cada uno un producto a esterilizar. El recipiente puede presentar unas formas y unos tamaños variados. El recipiente puede ser en particular una bolsa, una bolsita, un frasco rígido o flexible, una jeringa, una ampolla rígida o flexible, una barqueta termoconformada, o cualquier otro recipiente destinado a contener cualquier producto a esterilizar. Entre estos productos a esterilizar, se pueden citar en particular, pero no exclusivamente, los productos de salud, y en particular los medicamentos (químicos o biotecnológicos), los dispositivos médicos, los productos cosméticos, los productos de terapia génica, los medicamentos de terapia innovadora, los tejidos y órganos a injertar, los productos alimentarios, etc.

Para más simplicidad en la descripción, el ejemplo citado a continuación se referirá a un tipo de recipiente tradicional, a saber la bolsa flexible, que contiene un producto líquido.

El avance de las bolsas 12 en la dirección longitudinal se lleva a cabo paso a paso, mediante un sistema manual o automatizado.

Las bolsas 12 han sufrido previamente un primer ciclo de esterilización, después una primera contaminación realizada sobre una o varias muestras de artículos a esterilizar, con un número de células vivas de microorganismos UFC de 10^6 que utilizan preferentemente un microorganismo que ha demostrado ser es el más difícil de esterilizar por el procedimiento de esterilización estudiado.

Las bolsas 12 colocadas en plano, y mantenidas sobre la placa 10 por un dispositivo de embridado mecánico, en el caso que sea necesario, presentan unos cuellos 14 dispuestos paralelamente en la dirección transversal, cuellos que están cerrados por un tapón 16. La placa 10 comprende un medio de traslación longitudinal de las bolsas 12 en una dirección de avance, como una cinta transportadora.

La placa 10 comprende un puesto de trabajo central 30 que se encuentra entre unas bolsas aguas arriba a tratar 32 y unas bolsas aguas abajo ya tratadas 34. El puesto de trabajo 30 mantiene la bolsa 12 durante el tratamiento en la misma posición durante las operaciones sucesivas de apertura, de primera o segunda contaminación y después de cierre de esta bolsa.

Se debe observar que es interesante realizar las dos contaminaciones en condiciones similares, en particular en el mismo puesto de trabajo manteniendo la bolsa 12 en la misma posición, con un tiempo de apertura idéntica, con el fin de no modificar los parámetros que permiten obtener unos efectos comparables para estas inoculaciones.

La placa 10, con sus equipos fijados encima, puede ser dispuesta horizontalmente, o inclinada en la dirección transversal, en particular según un plano vertical, levantando el cuello 14 con el fin de evitar fugas de productos en la apertura de las bolsas 12.

La placa 10 soporta una hoja de corte 18 fijada sobre una guía vertical 20, que corta el cuello 14 transversalmente lo más cerca posible de su tapón 16 con el fin de modificar lo menos posible el volumen interior del recipiente. La hoja de corte 18 puede ser accionada o bien manualmente, presionando sobre un apoyo superior 22, o bien automáticamente con, por ejemplo, un accionador eléctrico, que comprende un electroimán.

Después de la apertura de la bolsa 12 realizada por el corte de su cuello 14, el procedimiento comprende una etapa de contaminación que puede ser efectuada manual o automáticamente con, por ejemplo, una jeringa o una pipeta simple o múltiple en el caso en el que se hayan abierto simultáneamente varias bolsas.

La placa 10 soporta un dispositivo de soldadura adaptado para cada tipo de bolsa 12 después del corte de su cuello 14, comprendiendo este tipo de dispositivo una matriz 24 montada por debajo de un sistema de bajada 26 que llega a soldar este cuello lo más cerca posible del corte, y esto también con el fin de limitar la modificación del volumen interior y la pérdida de microorganismos que se encuentran en su interior.

Se puede realizar en particular una soldadura por resistencia con calentamiento continuo o discontinuo, por soldadura de alta frecuencia, por un electroimán de fuerte inductancia o también por cualquier otro sistema adaptado al cierre de la bolsa.

El sistema de bajada 26 puede ser accionado manual o automáticamente con, por ejemplo, un accionador eléctrico con electroimán. El sistema de bajada 26 sube después por la soldadura, para liberar la bolsa 12 que puede entonces desplazarse en la dirección longitudinal.

Después, si es necesaria una apertura del dispositivo de embridado mecánico de la bolsa 12 sobre la placa 10, el conjunto de las bolsas se desplaza longitudinalmente para disponer una nueva bolsa sobre el puesto de trabajo 30, y evacuar las bolsas aguas abajo hacia el esterilizador con una manipulación que puede ser manual o automatizada. Ventajosamente, para la segunda esterilización, se recolocan las mismas bolsas en el esterilizador en el mismo sitio que para la primera, y esto con el fin de obtener unas condiciones de esterilización idénticas.

Después de haber colocado (para el primer ciclo) o recolocado (para el segundo ciclo) todas las bolsas 12 en el esterilizador, se inicia el ciclo de esterilización. Después del primer ciclo, se realiza una revelación de los indicadores biológicos con el fin de verificar que no haya crecido ningún indicador, y se procede de la misma manera después del segundo ciclo.

La ausencia de crecimiento tras el primer ciclo permite demostrar que este ciclo ha destruido por lo menos 10^6 esporas del microorganismo más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado o, lo que es equivalente, que ha reducido la contaminación en por lo menos 6 logs de este microorganismo.

La ausencia de crecimiento tras el segundo ciclo permite demostrar también que este ciclo reduce la contaminación en por lo menos 6 logs de este mismo microorganismo.

Ventajosamente, el experto en la materia puede realizar un segundo ciclo diferente del primero si este segundo ciclo no permite destruir completamente los indicadores biológicos inoculados, y por lo tanto no permite reducir la contaminación en por lo menos 6 logs. Esto se puede explicar, en particular, por unas evoluciones a nivel del producto o del recipiente debidas al primer ciclo de esterilización.

Habiéndose realizado los dos ciclos sucesivamente, la adición de los efectos de los dos ciclos permite demostrar una reducción de la contaminación de 6 + 6 = 12 logs de este microorganismo, como se indica por las curvas más arriba de la figura 2. Si la contaminación inicial del artículo a esterilizar es como máximo igual a 10^6 esporas, se alcanza el nivel de seguridad de esterilidad NAS de 10^{-6} después de 12 logs de reducción de la contaminación, como se indica por la figura 2.

Un indicador biológico está constituido por el microorganismo más difícil de destruir por el procedimiento de esterilización considerado, y una contaminación inicial igual a 10^6 esporas de este microorganismo corresponde a un caso muy desfavorable. El alcance de un nivel de seguridad de esterilidad NAS de 10^{-6} para una contaminación inicial de 10^6 esporas de indicador biológico corresponde a una situación descrita en textos de referencia como condiciones de sobre-destrucción. Los presentes ensayos de validación descritos en el método según la invención permiten, por lo tanto, garantizar el alcance de un NAS de 10^{-6} en todos los casos en los que la contaminación microbiana del artículo a esterilizar se controla a un nivel razonable, compatible con el descrito en la bibliografía y los textos reglamentarios, es decir claramente inferior a 10^6 células vivas de microorganismos, para un cóctel de microorganismos menos resistentes que las esporas de los indicadores biológicos.

En rutina, basta con reproducir exactamente las condiciones de validación compuestas por un primer ciclo de esterilización, por un tiempo de espera en las condiciones descritas en los ensayos de validación (tiempo, temperatura, presión, etc.) y por un segundo ciclo de esterilización idéntico también al realizado en los ensayos de validación. El conjunto de esta secuencia permite garantizar de manera segura y comprobada el alcance de un NAS de 10^{-6} si la contaminación inicial es inferior o igual a 10^6 esporas. El conjunto de esta secuencia permite, por lo tanto, garantizar de manera segura y comprobada el alcance de este NAS de 10^{-6} si la contaminación inicial de los productos a esterilizar es inferior a 10^6 células vivas de microorganismos, sean cuales sean estos microorganismos, ya que son menos resistentes al procedimiento de esterilización que las esporas.

En rutina, las bolsas no se contaminarán por razones evidentes de seguridad sanitaria. Se utilizará el ciclo siguiente: primera esterilización, tiempo de espera que corresponde al tiempo necesario para la apertura, la segunda inoculación y el cierre de las bolsas en condiciones idénticas a las utilizadas en validación (tiempo, temperatura, presión, etc.), segunda esterilización.

La figura 6 presenta una placa 10 que comprende un puesto de trabajo central 30 que recibe tres bolsas 12a, 12b, 12c, desplazadas longitudinalmente. Se realiza simultáneamente sobre la primera bolsa 12a la operación de corte con la hoja de corte 18, sobre la segunda bolsa 12b la inoculación, y sobre la tercera bolsa 12c la soldadura del cuello.

Después de esta serie de operaciones simultáneas, el conjunto de las bolsas 12 avanza un paso en la dirección longitudinal, con el fin de volver a empezar las mismas operaciones sobre las bolsas siguientes. Se realiza de esta manera una ganancia de productividad para la instalación, en particular con operaciones de corte y soldadura automatizadas, ya que las tres operaciones se realizan al mismo tiempo.

Por supuesto, la invención no se limita a los únicos modos de realización preferidos descritos anteriormente.

Abarca por el contrario todas las variantes posibles de realización, siempre que estas últimas no se aparten del ámbito delimitado por las reivindicaciones adjuntas que definen el alcance de la presente invención.

Así, los productos o artículos a esterilizar pueden ser diferentes de los productos o artículos de salud, ya que se aconseja que se sometan a una esterilización. Asimismo, los recipientes pueden ser diferentes de las bolsas en la medida en la que dichos recipientes sean aptos para ser abiertos por un sistema de corte y después cerrados de nuevo inmediatamente, todo en un tiempo breve.

En cualquier hipótesis, conviene por supuesto que la instalación descrita permita una inoculación y un cierre rápido del conjunto de los recipientes de una carga de esterilización, y esto con el fin de minimizar el tiempo global que pasa entre los dos ciclos de esterilización realizados en validación.

REIVINDICACIONES

1. Método de validación de un procedimiento de esterilización de un artículo, en particular un producto o un dispositivo destinado a la salud, que permite validar el nivel de seguridad de esterilidad alcanzado con este procedimiento de esterilización, caracterizado por que consiste en realizar una primera etapa de contaminación de un recipiente (12) que recibe el artículo por más de 10^5 células vivas de microorganismo, en realizar a continuación un primer ciclo de esterilización con el procedimiento considerado, en abrir después el recipiente (12) para contaminarlo de nuevo por más de 10^5 células vivas de microorganismo, y después en realizar un segundo ciclo de esterilización con el mismo procedimiento, y en verificar finalmente la esterilidad del recipiente (12) después del primer ciclo y después del segundo ciclo de esterilización.

2. Método de validación según la reivindicación 1, caracterizado por que cada contaminación se efectúa con por lo menos 10^6 células vivas de microorganismo.

3. Método de validación según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que las contaminaciones se llevan a cabo con las células vivas del microorganismo que ha demostrado ser el más difícil de eliminar con el procedimiento de esterilización considerado.

4. Método de validación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la verificación de la esterilidad del recipiente (12) comprende la revelación de indicadores biológicos que demuestran que ninguno de estos indicadores ha realizado un crecimiento.

5. Método de validación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que las dos contaminaciones se efectúan en las mismas condiciones.

6. método de validación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que los dos ciclos de esterilización se efectúan en las mismas condiciones.

7. Método de validación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el ciclo de rutina está compuesto por un primer ciclo de esterilización, por un tiempo de espera y por un segundo ciclo de esterilización.

8. Método de validación según la reivindicación 7, caracterizado por que el tiempo de espera de los ciclos de rutina comprendido entre los dos ciclos de esterilización es igual al tiempo necesario para realizar la contaminación de la carga entre el primer y el segundo ciclo durante la validación.

9. Método de validación según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, caracterizado por que las condiciones del entorno (tiempo, temperatura y presión en particular) de los ciclos de rutina son idénticas o lo más parecidas posible a las condiciones del entorno cuando tiene lugar la contaminación de la carga entre el primer y el segundo ciclo.

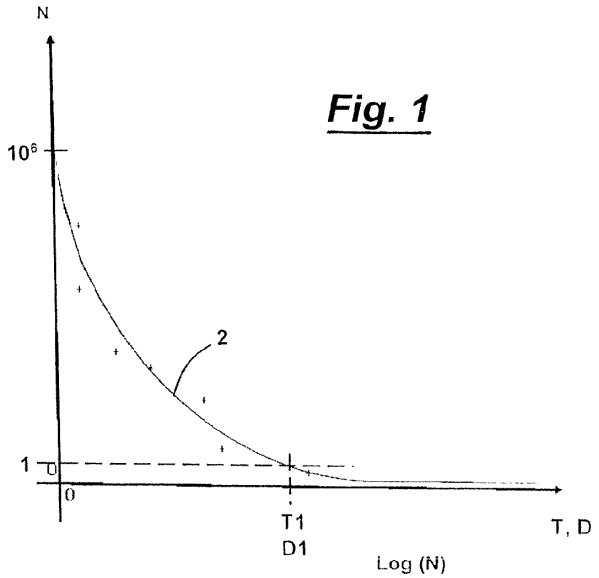

Fig. 1

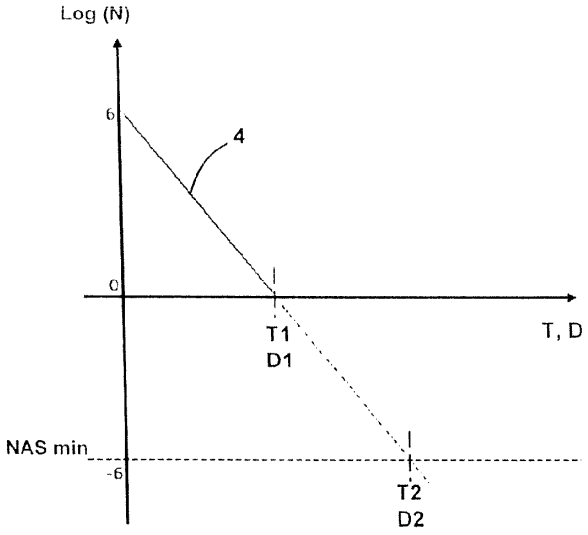

Fig. 2

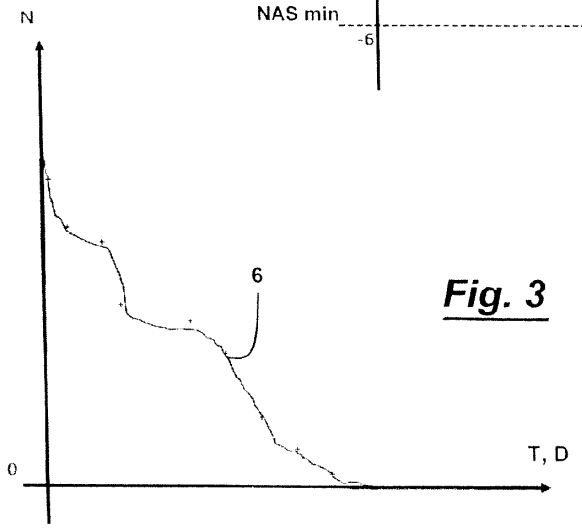

Fig. 3

Fig. 4

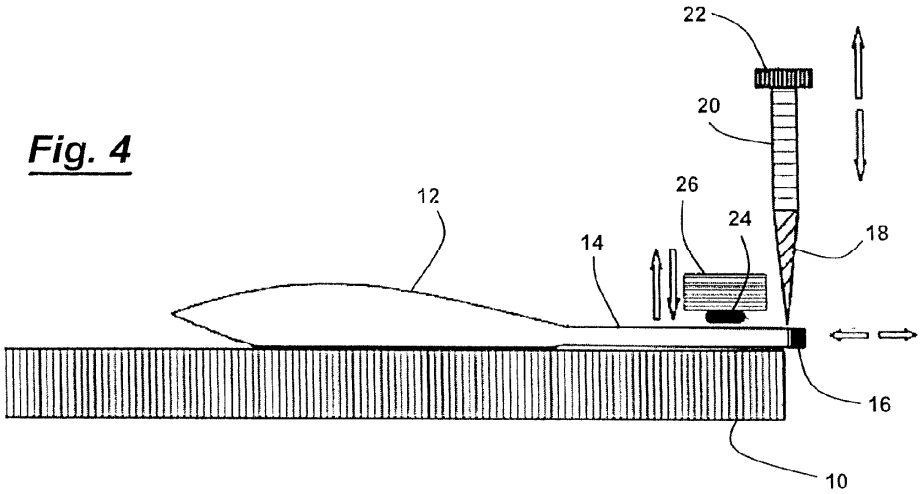

Fig. 5

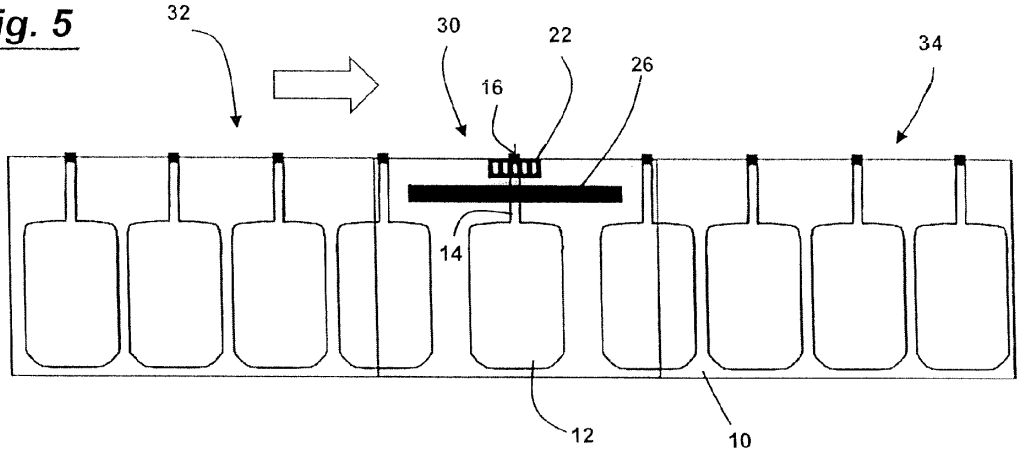

Fig. 6

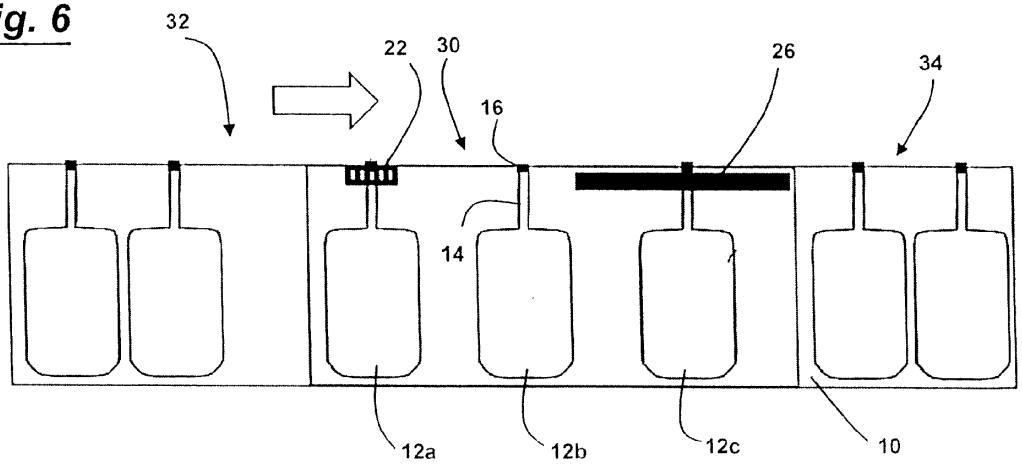
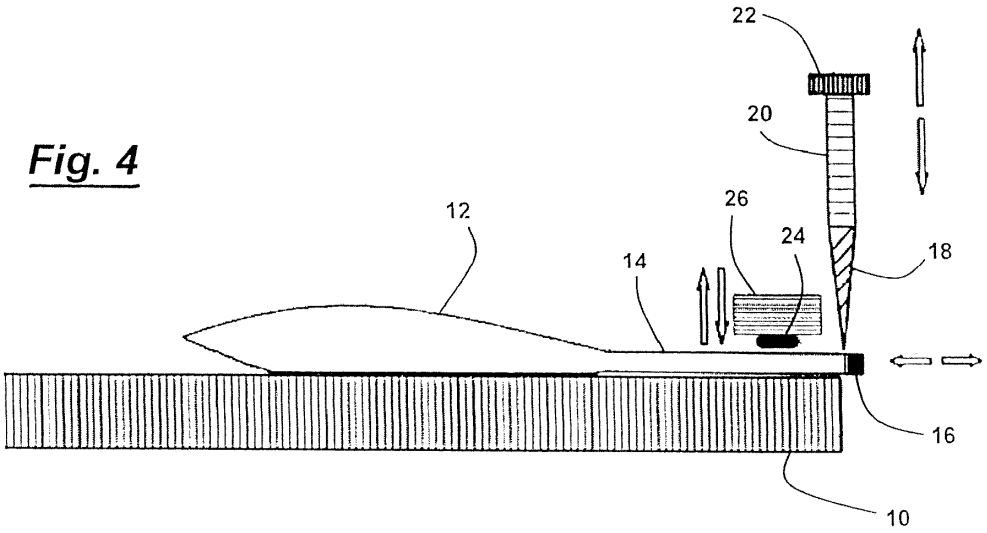
Fig. 4