

Norma EN ISO 17665.1

**Sterilizzazione dei prodotti sanitari - Calore umido
Parte 1: Requisiti per lo sviluppo, la convalida
ed il controllo di routine
di un processo di sterilizzazione per DM**

dr. Dario Pistolesi

Presidente Sottocommissione UNI “Sterilizzatrici per uso medico”

Pubblicata da UNI in inglese nel gennaio 2007.
Edizione italiana è in approntamento. Da agosto 2009
sostituirà EN 554 che fino ad allora rimane
facoltativamente in vigore.

E' norma di vigenza mondiale, non soltanto europea.
Infatti ISO = International Standardization Organization.
Costituisce recepimento da parte CEN di preesistente
Norma ISO senza alcuna modifica!! (*Endorsement Notice*
in calce a *Foreword*).

Ha causato molte incertezze in ambito di Strutture
Sanitarie (S.S.) Obiettivo di questa relazione è tentare di
dissiparle.

Allo stesso scopo pubblicato articolo su rivista UNI
febbraio 2008.

Titolo della norma già crea incertezze.

Inizia infatti parlando di sterilizzazione di *Healt Care Products*.

Al punto 3: *Terms & Definitions* gli *Health care products* sono esplicitamente definiti come: *medical devices including in vitro medical devices or medicinal products including biofarmaceuticals*.

Quindi questa norma si riferisce non solo alla sterilizzazione di DM ma anche di farmaci.

Anche metodi di sterilizzazione considerati includono (punto 1.1.2):

c) miscele aria vapore

d) pioggia d'acqua surriscaldata

e) immersione in acqua surriscaldata

tipici di ambito farmaceutico ma inusuali per ambito S.S.

Sterilizzazione in ambito S.S., in generale, è impostata assai diversamente da quella in ambito farmaceutico. Farmaci, ed ancor più Biofarmaci, sono in generale molto termolabili. Di conseguenza dose termica deve essere minimizzata:

in generale non supera valori di $F_0 = 12'$, ma sono frequenti processi con valori di $F_0 = 8'$ ed anche meno, e si includono nel calcolo anche dosi termiche fornite in riscaldamento e raffreddamento.

Di conseguenza *bioburden* anche routinario deve essere ben conosciuto come popolazione (max. abituale 10 – 100 u.f.c./unità), composizione, valori di D e z. Ciò comporta un pesante lavoro microbiologico d'impostazione e di routine.

In ambito S.S. conoscenza sperimentale dettagliata del *bioburden* non è affatto abituale, almeno routinariamente. Affidabilità dei processi (a parte ripetizione sistematica e convalidata di decontaminazioni, lavaggi, confezionamenti) è legata ad impiego di autoclavi conformi EN 285 ed a processi nettamente *overkill*, spesso a 134 – 138°C (temperature impraticabili per farmaci).

Tutto ciò è reso possibile da termostabilità abitualmente elevata dei DM sterilizzati a vapore in ambito di S.S. Tener presente che in ambito di S.S. un processo a 121°C per 20' fornisce F_0 circa 25'. A 134°C per 3' F_0 circa doppio. Sono quindi valori almeno doppi/quadrupli rispetto ambito farmaceutico.

EN ISO 17665.1 indica sostanzialmente requisiti d'impostazione.

Molto raramente indica requisiti numerici: lo fa però al punto 9.4.6. quando per la PQ richiede 3 prove e consecutive !!

Non vengono forniti altri dati numerici quali ad esempio numero termosonde, numero BI, precisione strumenti, oscillazioni ammissibili di temperatura, ecc.

Riteniamo quindi che requisiti richiesti al riguardo da EN 554, ormai divenuti abituali e di dimostrata adeguatezza, si potranno ritenere validi anche scaduta tale norma.

Punti di EN ISO 17665.1 che hanno suscitato maggiori dubbi sono probabilmente i seguenti:

8.10. The sterilization process shall be established from at least one of the following:

- data supplied by the sterilizer manufacturer (see ISO 17664)*
- similarity with a product that is already assigned to a product family*
- development of an operating cycle that deliver the specified SAL*

Nota: tale SAL per un DM sterilizzato/risterilizzato terminalmente dovrà essere almeno 10^{-6} , come richiesto da EN 556.1.

8.11. The SAL attained on the product shall:

a) be established by knowledge of the bioburden (see annexes B or C)

b) be determined by an “overkill” method (see annex D)

c) be defined by demonstrating that during the holding time all parts of the product are exposed to process parameters selected from an official national or regional pharmacopoeia

d) be deemed to be equal to or to exceed the requirements specified in c), provided that the product is assigned to a product family for which a sterilization process is specified and that the equilibration time does not exceed the maximum for products assigned to the same product family.

Allegato B indica metodo che comporta esauriente conoscenza anche routinaria del *bioburden* come composizione, popolazione, valore di D e z dei vari componenti.

Allegato C indica metodo che utilizza BI (od inoculo di spore) da posizionare in punti critici del prodotto, sterilizzando quindi con dosi termiche via via minori di quella routinaria in modo da avere sopravvissuti da conteggiare con tecnica diretta o del “numero più probabile”. Entrambi tali metodi richiedono tecniche, competenze, apparecchiature non abituali a livello di sterilizzazione in ambito S.S. ma utilizzati in ambito farmaceutico.

Sono indicazioni tratte da lineaguida farmaceutica di PDA – USA TR1 Revised 2007 – Validation of moist heat sterilization processes.

Allegato D propone 2 metodi definiti “conservativi” od *overkill* e specifici per prodotti che vengono risterilizzati e quindi tipicamente per DM trattati in ambito di S.S. Entrambi tali metodi prevedono uso di BI (od inoculi di spore) da posizionare nei punti critici del prodotto.

1° metodo detto *Partial Cycle Approach*.

Prevede utilizzo di dose termica ridotta, ma di capace di inattivare BI conformi ISO 11138.3 con popolazione 10^6 . Confermata inattivazione con dose termica ridotta, occorre estrapolare valore dell'adeguata dose termica routinaria considerando “cinetica d'inattivazione e numero e resistenza BI”.

Sono evidentemente indicazioni tutt'altro che esplicite.

2° metodo detto *Full Cycle Approach*.

Appare più esplicito del 1° metodo, ma richiede chiarimenti non adeguatamente forniti nella norma. Comporta valutazione della dose termica F_{bio} , definita come quella effettivamente fornita al BI (vedere lineaguida TR 1 del PDA già citata).

Secondo EN ISO 17665.1 tale dose non deve essere inferiore a 12'.

Ciò permette di calcolare popolazione minima del BI ritenuto normativamente adeguato e di cui sia noto il valore D_{121} mediante la formula:

$$F_{bio} = D_{121} (\log N_0 - \log N)$$

dove: D_{121} = valore D a 121°C certificato dal produttore del BI

N_0 = popolazione BI preesposizione

N = popolazione postesposizione

F_{bio} = almeno 12'

Risolvendo rispetto a $\log N_0$, ammesso $D_{121} = 2$ e considerato che $\log N$ non può essere superiore a 0, si ottiene

$$\log N_0 = F_{\text{bio}} / D_{121} = 12 / 2 = 6$$

N_0 risulterebbe quindi 10^6 ovvero 1.000.000.

Tuttavia norma richiede margine di sicurezza per tener conto di diversità manipolazioni BI e variazioni valore D_{121} causate da contatto con prodotto od altre sostanze. Richiede perciò di aumentare di 0,5 il valore di $\log N_0$. Ciò in pratica significa moltiplicare per 3,16 il valore di N_0 . Quindi popolazione di BI da usare sarà $3,16 \times 10^6 = 3.160.000$

L'inattivazione di tali BI, correttamente posizionati, dimostra direttamente adeguatezza della dose termica fornita.

Tra procedure indicate al punto 8.11 per determinare il SAL, quella dell'alinea c) appare certamente la più semplice per le S.S.

In sostanza accetta SAL derivante da condizioni di sterilizzazione previste da Farmacopee Ufficiali (*national or regional*).

La Farmacopea Europea richiede a 121°C almeno 15' od altri parametri che forniscano dosi termiche (ovvero F_0) equivalenti.

Un processo a 121°C per 15' con autoclave conforme EN 285 darà F_0 certamente superiore 15'; a 134°C per 3' darà F_0 almeno 45'.

Quindi sarebbero soddisfatte EN ISO 17665.1 ed EN 556.1.

Impiego di BI, CI, altri metodi di test – Premessa generale

Se una Norma non richiede l'impiego di un metodo di test, ciò non significa affatto che lo vieti. Pertanto quando diremo, ad esempio, che l'impiego di BI non è un requisito richiesto, i BI potranno certamente essere utilizzati, se si ritiene opportuno.

Importante è che essi siano selezionati, utilizzati, interpretati nelle risposte conformemente a Norme che li riguardano.

Se si utilizzano BI deve essere però chiaro che:

- se ne dovrà attendere la risposta prima di rilasciare il carico
- la loro risposta insoddisfacente non potrà essere trascurata perché risultati parametrici sono invece soddisfacenti.

Uso di BI e CI in *Process Definition* – Punto 8

Tale punto indica conformità normative dei BI per eventualità che essi siano utilizzati.

Ne richiede espressamente l'utilizzo se il processo risulta impostato su presupposti microbiologici, non però in altri casi.

Tale punto indica conformità normative dei CI per eventualità che essi siano utilizzati.

Non ne richiede espressamente utilizzo..

Uso di BI e CI in *Performance Qualification*

Punto 9.4.5

Tale punto richiede espressamente utilizzo di BI se processo risulta impostato su presupposti microbiologici, non però in altri casi.

A nostro avviso è sempre opportuno utilizzare i BI in convalida anche perché costi e tempi coinvolti sono ben sopportabili.

Utilizzo di CI è considerato opzionale dal punto 9.4.4.f.

-

Uso di BI e CI in *Routine monitoring and control*

Punto 10.4

L'utilizzo di BI e CI è considerato opzionale.

Test penetrazione vapore

EN 554 prevede, per processi con evacuazione forzata aria, test preventivo quotidiano di penetrazione vapore (B.& D.).

In EN ISO 17665.1 tale requisito esiste, ma è meno rigoroso: punto 10.3 richiede infatti che stato operativo autoclave sia verificato da periodici test riguardanti anche penetrazione vapore.

Nuova edizione EN 285 prevede (in *addendum* ?) che test di B.& D. sia utilizzato solo per carichi porosi, mentre per corpi cavi è richiesto utilizzo del più severo Helix test. Appare quindi logico continuare a fare test preventivo quotidiano:

B.& D. od Helix test secondo tipologia carichi.

Non sono normativamente richiesti test sistematici per ogni carico.