

**Tal y como establecen el nuevo borrador del Anexo I GMP y la Norma UNE EN-285, se debe garantizar que un equipo esterilizador suministra vapor con el nivel de calidad adecuado para la esterilización de los productos y materiales introducidos en el mismo. Para ello, es necesario llevar a cabo un Test de Calidad de Vapor, pero, ¿en qué consiste?**

Durante el mes de febrero de 2020 se publicó para consulta un segundo borrador del Anexo 1 de las Normas de Correcta Fabricación, dedicado a la fabricación de medicamentos estériles. Aunque no se establecen criterios específicos (como sí hace la norma UNE EN 285), en el apartado 6.17 se recoge la necesidad de **evaluar periódicamente la calidad del vapor puro utilizado para esterilización frente a criterios definidos**. Estos criterios deben incluir los recogidos en la Norma UNE EN 285, relativos a la ausencia de gases no condensables, el valor de sequedad (título de vapor) y el recalentamiento.

El uso de vapor circulante es uno de los métodos más empleados en esterilización de conducciones, reactores y depósitos que requieren garantizar un SAL determinado (habitualmente  $10^{-6}$ , a través de un valor de  $F_0 > 15'$ ), bien porque en ellos va a tener lugar alguna etapa del proceso productivo, bien porque por aquellas va a circular el producto final (previo a su envasado), o bien porque son el medio distribuidor o contenedor de alguna clase de fluido (gaseoso o líquido) implicado en el proceso de fabricación de productos biosanitarios que por su naturaleza requieran de condiciones de esterilidad.

La necesidad de garantizar la calidad del vapor se hace extensiva no sólo a los autoclaves de esterilización por vapor, sino también a todos los puntos de vapor puro, empleado para esterilización; es decir, todo tipo de SIPs (lío-filizadores, depósitos, reactores, conducciones...).

### ¿Qué implica el ensayo de calidad de vapor?

El ensayo de calidad de vapor se encuentra descrito en la norma UNE-EN 285:2016 (Esterilización. Esterilizadores de vapor. Esterilizadores grandes), y consiste en la verificación de tres parámetros clave indicadores de la calidad del vapor:

- **Gases no condensables:** El objetivo del ensayo es demostrar que el nivel de gases no condensables

contenidos en el vapor no impide la obtención de las condiciones de esterilización.

- **Título del vapor:** El objetivo de este test es determinar que el grado de saturación del vapor es el necesario para la esterilización del equipo, ya que un exceso de humedad en suspensión puede causar cargas humedecidas, mientras que muy poca humedad no puede compensar el sobrecalentamiento del vapor durante su expansión en la esterilización.
- **Sobrecalentamiento:** El objetivo de este test es demostrar que el sistema de suministro de vapor es adecuado para impedir el sobrecalentamiento en el punto de conexión.

### ¿Cómo se realiza cada test?

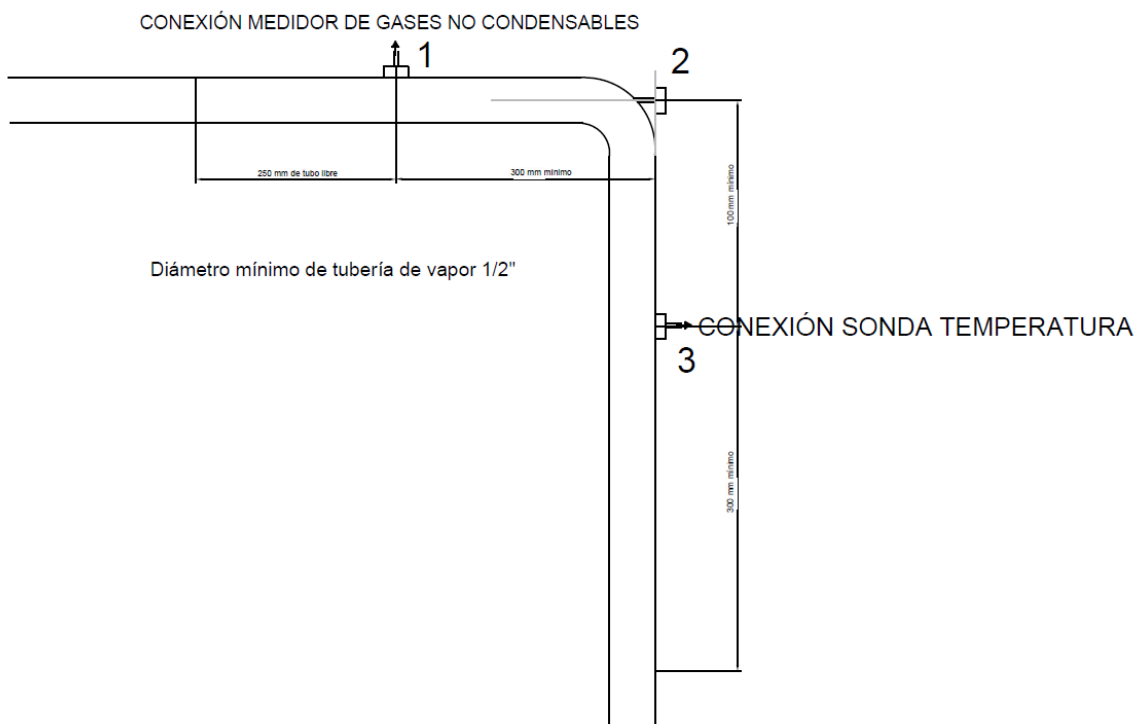
Los ensayos de calidad de vapor se realizan en el punto de uso mediante la realización por triplicado de cada uno de los tests recogidos en la norma de referencia. Para la realización de los tests es necesario contar con un equipamiento adecuado, y preparar el punto de uso para hacer posibles las mediciones.

### Gases no condensables

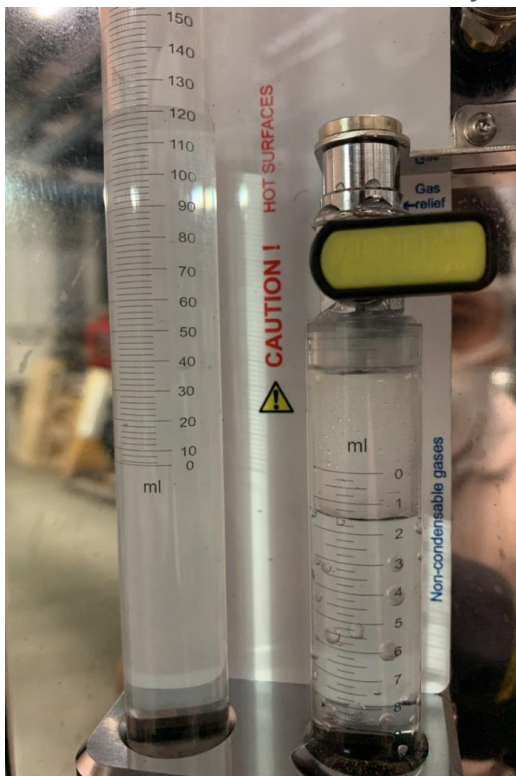
Para la ejecución de esta verificación es necesario que la instalación se encuentre preparada tal y como se recoge en la Ilustración 1, incluyendo un equipo de medición de temperatura y un medidor de gases no condensables.

El porcentaje de gases no condensables es el porcentaje de disminución del volumen de 10 ml, indicado en la bureta en la que se produce la condensación del vapor, así como el atrapamiento de los gases liberados al formarse dicho condensado. Por diseño del sistema, la lectura en la bureta de condensados es directa (En Ilustración 2 el resultado sería 1,5 %vv).

**Ilustración 1. Muestreo de vapor para test de gases no condensables**



**Ilustración 2. Acumulación de condensado y lectura**



### Título de vapor

El test de título de vapor se realiza mediante la recogida de condensados en un recipiente apropiado durante la realización de un ciclo de esterilización. Para la realización del test es necesario preparar la instalación tal y como se recoge en la Ilustración 4.

En aplicaciones SIP el muestreo se realizará en la propia tubería de suministro, en un punto lo más cercano posible a la entrada de vapor a la instalación o máquina que se desea esterilizar.

El título de vapor se calculará a partir de la cantidad de condensados recogidos en el recipiente y en función de las diferencias de temperatura registradas en los puntos de medición definidos.

Para realizar el cálculo final del título de vapor se aplica la siguiente formula:

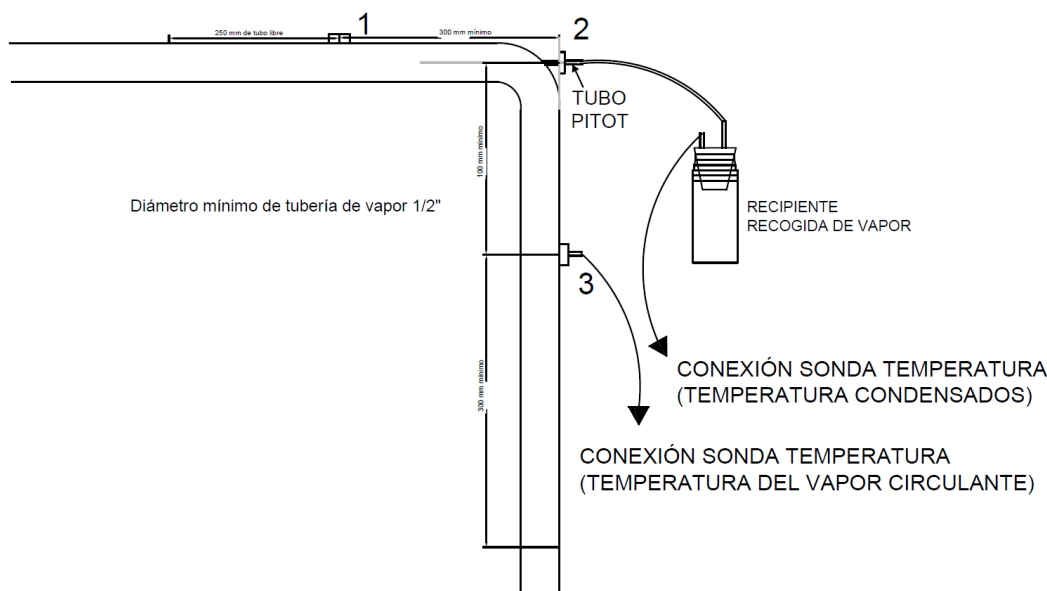
#### Ilustración 3. Formula del título de vapor

$$D = \frac{T_2 - T_1 [C_{pw}(m_s - m_e) + AG]}{L(m_f - m_s)} - \frac{(T_3 - T_2)C_{pw}}{L}$$

Donde:

- D Título de vapor
- T<sub>1</sub> Temperatura inicial del agua en el matraz Dewar (°C)
- T<sub>2</sub> Temperatura final del agua y del condensado en el matraz Dewar (°C)
- T<sub>3</sub> Temperatura del vapor de agua saturado suministrado al esterilizador (°C)
- C<sub>pw</sub> Capacidad calorífica específica del agua (4,18 kJ/kg·K)
- m<sub>s</sub> Masa del matraz Dewar con la carga de agua y con el conjunto del tapón de goma, incluidos los componentes (kg)
- m<sub>e</sub> Masa del matraz Dewar con el conjunto del tapón de goma, incluidos los componentes (kg)
- m<sub>f</sub> Masa del matraz Dewar con la carga de agua, el condensado, el conjunto del tapón de goma, incluidos los componentes (kg)
- L Calor latente del vapor saturado a la Temperatura T<sub>3</sub> (En kJ/kg) (2131,0 KJ/Kg)
- AG Capacidad calorífica efectiva del aparato (0,24 kJ/K)

#### Ilustración 4. Muestras para test de título de vapor



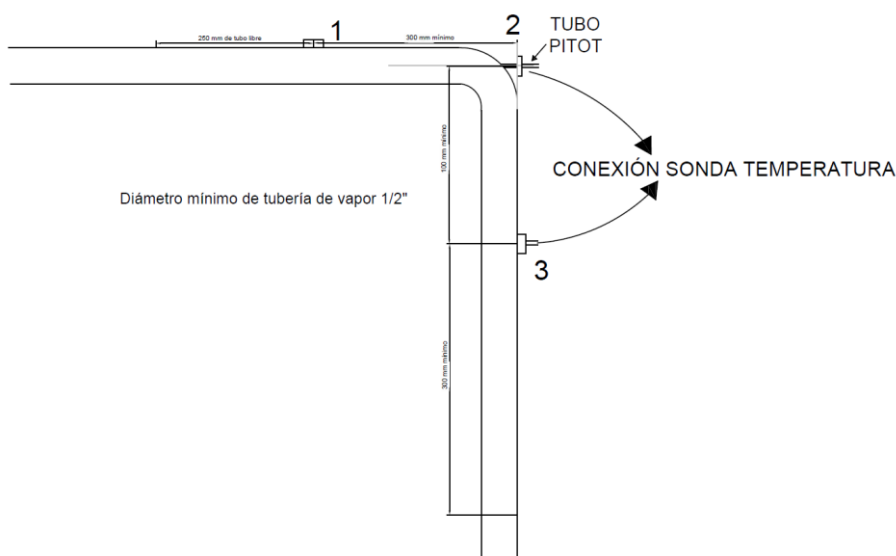
### Test de sobrecalentamiento

Este procedimiento es **de aplicación solo para Autoclaves** de esterilización, no para generadores o instalaciones de vapor (tal y como describe la norma UNE EN 285). No obstante, el último borrador para consulta del Anexo 1 GMP recomienda la realización de este ensayo (así como

los anteriores) también en aquellos sistemas diseñados para ser esterilizados mediante vapor seco.

Los puntos de muestreo serán en este caso los recogidos en la Ilustración 5. El sobrecalentamiento del vapor se calcula a partir de la diferencia de temperaturas entre el vapor condensado a escape libre y la temperatura del vapor saturado en el setpoint de regulación del punto.

Ilustración 5. Muestras para sobrecalentamiento



### ¿Y cuáles son los criterios de aceptación?

La Norma UNE-EN 285 marca los criterios que debe cumplir el vapor para garantizar la eficacia de la esterilización. Estos criterios se definen para cada uno de los ensayos que se realizan.

El test de gases condensables se considera satisfactorio si la fracción de gases no condensables es **≤3.5%**. El valor máximo de las tres lecturas debe cumplir con el criterio establecido, y los valores obtenidos no deben diferir entre ellos más de un 1%vv. Se considera que la medida es dispar cuando entre los valores registrados existe una diferencia igual o mayor a un 1%vv, descartando los valores de cero.

En cuanto al título de vapor, el test se considera satisfactorio si el título de vapor es **≥ 0,95**.

Asimismo, se debe confirmar el grado de sobrecalentamiento de la tubería de vapor con respecto a la temperatura del vapor de agua en el punto de regulación. Cuando el vapor de agua suministrado se expande a la presión atmosférica, el grado de sobrecalentamiento debe ser **≤ 25 °C**.

### En conclusión...

Es fundamental garantizar la calidad del vapor empleado para la esterilización en la fabricación de medicamentos, tal y como se recoge en el nuevo borrador del Anexo I GMP. La Norma UNE-EN 285 proporciona las pautas técnicas para la realización de los tests, así como los criterios de aceptación aplicables.

La realización de los tres test relacionados con la calidad del vapor (gases no condensables, título de vapor y sobrecalentamiento) requiere la preparación de la instalación y la utilización de un equipamiento adecuado, así como la cualificación oportuna del personal implicado.

### REFERENCIAS

- Consultation on the revision of Annex 1, on manufacturing of sterile medicinal products, of Eudralex volume 4
- UNE-EN 285:2016. Esterilización. Esterilizadores de vapor. Esterilizadores grandes.

### SOBRE LOS AUTORES



#### **Roberto Español**

Director Técnico en QTI, una empresa TRESCAL.

✉ [roberto.espanol@trescal.com](mailto:roberto.espanol@trescal.com)

☎ 633 700 194

Licenciado en Ciencias Ambientales, en la especialidad de Física, cuenta con más de 20 años de experiencia en el área técnica dentro de la industria farmacéutica. Es experto en sistemas de esterilización, instalaciones y servicios farmacéuticos, calibración y cualificación. Ha sido profesor de Física Aplicada en la Universidad de Alcalá de Henares y proporciona soporte y formación a múltiples empresas.



#### **Marta Rodríguez Vélez**

Directora de Calidad y Cumplimiento GXP en QTI, una empresa TRESCAL.

✉ [marta.rodriguez@trescal.com](mailto:marta.rodriguez@trescal.com)

☎ 637 779 392

Licenciada en Biología, Máster en Industria Farmacéutica. Con más de 15 años de experiencia en el área de calidad y regulación farmacéutica, en desarrollo e implantación de sistemas de Gestión de Calidad GXP e ISO, auditorías externas e internas, preparación de inspecciones sanitarias, gestión de riesgos de calidad, validaciones y cualificaciones. Vocal de Garantía de Calidad, Fabricación y Control de Calidad de la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria.