

Nº 40
265



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMEN DE TITULACION

**VALIDACION DEL PROCESO DE ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION
DE AMPOLLETAS POR CALOR SECO EN UN HORNO
DE FUNCIONAMIENTO CONTINUO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A

ROXANA JUDITH DOMINGUEZ LOZANO



MEXICO, D F.

1992

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

		Pag.
	INTRODUCCION	
1	GENERALIDADES	1
1.1	VALIDACION. DEFINICION, HISTORIA Y ELEMENTOS	1-11
1.1.1	Definición e historia.	1
1.1.2	Prerequisitos.	6
1.1.3	Principios básicos.	7
1.1.4	Etapas.	8
1.1.5	Ventajas y limitaciones.	9
1.1.6	Conceptos generales de utilidad.	11
1.2	ESTERILIZACION POR CALOR SECO	13-26
1.2.1	Esterilidad y esterilización.	15
1.2.2	Principios de transferencia de calor.	16
1.2.3	Medición de temperatura con termopares.	18
1.2.4	Factores involucrados en el proceso continuo de esterilización por calor seco.	20
1.2.5	Indicadores biológicos.	21
1.2.6	Cinética de muerte microbiana.	22
1.2.7	Etapas en la validación.	26
1.3	PIROGENOS	27-35
1.3.1	Fuentes de pirógenos bacterianos.	28
1.3.2	Naturaleza.	28
1.3.3	Efecto del tiempo de almacenaje y ciertos agentes físicos.	30
1.3.4	Prueba de LAL.	31

PARTE PRACTICA

	Pag.
TUNEL STRUNCK	
PROCOLO GENERAL DE VALIDACION	36
2 CALIFICACION OPERACIONAL	38-61
2.1 Protocolo de calificación operacional.	38
2.2 Hojas de trabajo.	52
2.3 Resumen y conclusiones.	61
3 VALIDACION	65-120
3.1 Análisis de riesgo.	65
3.2 DISTRIBUCION DE CALOR	72-89
3.2.1 Protocolo.	72
3.2.2 Resumen, resultados y conclusiones.	75
3.3 PENETRACION DE CALOR	90-115
3.3.1 Protocolo.	90
3.3.2 Resumen, resultados y conclusiones.	93
3.4 RETO BIOLOGICO.	116-121
3.4.1 Protocolo.	116
3.4.2 Resumen, resultados y conclusiones.	118

MAQUINA LAVADORA DE AMPOLLETAS

	Pag.
4 CALIFICACION OPERACIONAL	122-137
4.1 Protocolo de calificación operacional.	122
4.2 Hojas de trabajo.	131
4.3 Resumen.	

MAQUINA DOSIFICADORA

5 CALIFICACION OPERACIONAL	138-154
5.1 Protocolo de calificación operacional.	138
5.2 Hojas de trabajo.	147
5.3 Resumen.	152
6 RESUMEN FINAL, SUGERENCIAS Y CONCLUSIONES	154-160
6.1 Resumen final.	154
6.2 Sugerencias.	157
6.3 Conclusiones.	159

INTRODUCCION

En la fabricación de inyectables, el proceso de esterilización y despirogenización de ampollas tiene una importancia relevante en la calidad final del producto, es por ésto que se requiere tener la evidencia documentada de que dicho proceso se cumple satisfactoriamente, es decir, es necesario que sea validado.

El tema central del presente trabajo es la validación del proceso de esterilización/despirogenización que se lleva al cabo en un horno de funcionamiento continuo (túnel Strunck) . Como parte complementaria, se estudiarán la máquina lavadora de ampollas y la dosificadora que se encuentran en línea con el túnel.

Cada una de las fases de este estudio cuenta con protocolos generales en los cuales se plantean los objetivos que se persiguen así como la metodología a seguir y los criterios de aceptación a cumplir al finalizar el desarrollo de la fase correspondiente.

Al realizar este estudio se pretende controlar el proceso, reducir la influencia de las variables que lo pueden afectar y al mismo tiempo detectar las que son inherentes a él y finalmente, lograr la optimización.

El conocimiento a fondo del equipo y del proceso es necesario para poder efectuar la validación y para ello se requiere hacer un análisis general de lo que es la esterilización por calor seco así como del funcionamiento del equipo, lo que representan los pirógenos, en fin, hacer una revisión de la información que sea de utilidad para la total comprensión del proceso.

Por otra parte, a lo largo de este trabajo, se hará referencia a la importancia de la validación dentro de la Industria Farmacéutica en general y en particular en el proceso que nos ocupa.

PARTE TEORICA

1 GENERALIDADES

En los últimos años, la Industria en todos sus niveles se ha enfrentado a una serie de situaciones y retos que exigen cada vez más una mayor calidad para mantenerse en el mercado, dentro del cual deben participar con un alto grado de competitividad.

Por supuesto, la Industria Farmacéutica no es la excepción: la naturaleza de los productos que elabora exige que éstos tengan un elevado nivel de calidad dentro del cual queden contempladas y garantizadas tanto la confiabilidad como la seguridad en su consumo. Para lograr ésto, es indispensable que todos los procesos involucrados en la fabricación de los medicamentos estén bajo control, y para ello es necesario recurrir a la elaboración de estudios de validación.

Debido al importante papel que desempeña en la calidad final de los productos, vale la pena ahondar un poco más en lo que es su historia, sus objetivos y lo que representa como tal.

1.1 VALIDACION. DEFINICION , HISTORIA Y ELEMENTOS.

1.1.1 Definición e Historia.

Para comprender el significado del concepto "Validación", podemos recurrir a cualquiera de las siguientes definiciones:

- 1) Método científico que proporciona la evidencia documentada para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso (el proceso se encuentra bajo control).
- 2) La validación de un proceso es un programa documentado que provee de un alto grado de seguridad referente a que tal proceso originará consistentemente un producto que se encuentra dentro de los atributos de calidad y especificaciones pre-determinadas.
- 3) Consiste en comprobar y certificar a través de evidencia documentada que un proceso se desarrolla de manera consistente en forma eficaz, segura y reproducible.

Los objetivos que se persiguen con la validación son los siguientes:

- 1) Cumplir con la documentación que respalde que un proceso se encuentra bajo control ante los Organismos Reguladores.
- 2) Generar calidad y garantizarla a través de la implementación de elementos de control en el proceso.
- 3) Controlar el proceso.
- 4) Mantener y mejorar la competitividad.
- 5) Optimizar los procesos.
- 6) Aumentar la productividad.

Con respecto al primer objetivo, cabe mencionar que en México existe un proyecto de norma técnica, editada por el Comité de elaboración de Gulas Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud de la Secretaría de Salud. Este trabajo se deriva de las tareas iniciadas en los Talleres de Validación como resultado del convenio entre la Secretaría de Salud, la Organización Panamericana de la Salud y la Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.

La validación de los procesos está implicada como un requisito que se desprende de la Ley General de Salud, de su reglamento y de las GMP's vigentes para la elaboración de Productos Farmacéuticos y Equipo Médico.(1)

Haciendo un poco de historia, encontramos que en 1906 ya se hace mención a la necesidad del control de los procesos de manufactura cuando el gobierno de los E.U.A. confirma las denuncias de adulteración en productos cárnicos envasados, naciendo de esta forma la F.D.A. (Food and Drugs Administration), cuyo fin es controlar la elaboración de medicamentos y alimentos.

En 1938 se tuvieron noticias de intoxicaciones mortales por ingestión de un elixir de Sulfanilamida con dietilenglicol como excipiente, esto dio lugar a que la F.D.A. dictaminara en el acta correspondiente, las condiciones de seguridad del medicamento. En este mismo año, se autorizaron visitas a los lugares de producción de medicamentos y cosméticos.

Durante muchos años, la participación de la F.D.A. en cuanto al control de medicamentos se concretó a la toma y análisis de muestras para verificar si se cumplía con las especificaciones establecidas, pero no investigaban los factores que podían influir en la calidad del producto. El impacto que ocasionó en la opinión pública los efectos secundarios originados por la Talidomida y las intoxicaciones originadas por contaminación cruzada durante el proceso de fabricación y acondicionamiento de Penicilina y Dietilestilbestrol, originaron que en 1962 el Congreso Americano aprobara las enmiendas Kefauver-Harris al Acta Drug and Cosmetic de la F.D.A. y se promovieran las bases de las Current Good Manufacturing Practices (GMP's) que permiten conceptualizar la no idoneidad de un medicamento si las condiciones de elaboración no son las mínimas aceptables.

A principios de 1970, la detección de contaminación bacteriana en algunas unidades de soluciones parenterales de gran volumen sometidas a un control de proceso de esterilización y por otra parte, la falta de homogeneidad de contenido observado en cierto número de comprimidos de Digitoxina y Corticosteroides entre otros, evidenció que no bastaba con demostrar la idoneidad del lote por el análisis representativo de la muestra final, sino que había que asegurar la calidad durante todo el proceso.

En la revisión de las normas GMP's propuestas por la F.D.A. en 1976 con el fin de actualizarlas y adecuarlas a los requisitos que proporcionarían una garantía de calidad, apareció por primera vez el concepto de validación aplicado a un proceso, concretamente, al de esterilización. Esta exigencia, incluida en las normas GMP, quedó definida y estructurada en el normativo de 1978, siendo objeto de consideración en diferentes estudios, el documento no contenía aún una definición de validación, aunque se menciona que deben haber procedimientos escritos para control en proceso y producción diseñados para asegurar que los medicamentos tienen la identidad, potencia, calidad y pureza que deben poseer, lo cual implica el establecimiento de procedimientos de Validación. En la revisión propuesta a las GMP por "Human and Veterinary Drugs", se menciona lo siguiente: " se deben establecer procedimientos adecuados que describan las precauciones necesarias que deben tomarse para prevenir

contaminación microbiana en la producción de medicamentos estériles; estas precauciones deben incluir la validación de cualquier proceso de esterilización". El término validación era nuevo, pero los propósitos no.

Cuando las C GMP's fueron editadas en septiembre de 1978, la palabra Validación se citó en algunos párrafos.

Ninguna regulación ha sido oficialmente publicada específicamente para validación de procesos en relación con formas farmacéuticas no estériles.

En 1978, en un acuerdo tomado por la F.D.A., el término validación se definió como sigue: " Un proceso de manufactura validado, es aquél que ha demostrado cumplir con los objetivos para los cuales fue diseñado", también se estableció que los documentos de validación se obtienen a través de la evaluación de datos recopilados comenzando de preferencia desde la etapa de desarrollo y continuando con la de producción, se incluyen procesos de calificación (calificación de materiales, equipo, sistemas, instalaciones, personal).

En marzo de 1983, la F.D.A. hizo posible la elaboración de una Guía de Validación de Procesos, en marzo de 1984 se editó una versión actualizada. En dichas guías se invitaba a la industria a considerar los procesos de validación, como un requerimiento de las CGMP's : "Esta guía establece principios y prácticas de aplicabilidad general que no son requerimientos legales, pero son aceptados por la F.D.A.", continúa diciendo: " ...la seguridad de la calidad del producto se deriva de la atención cuidadosa a un número de factores que incluyen la selección de la calidad de partes y materiales, diseño adecuado del proceso y del producto, control del proceso, pruebas del producto final y en proceso...cada paso del procedimiento de manufactura debe ser controlado para maximizar la probabilidad de que el producto terminado cubra todas las especificaciones de calidad y de diseño." La validación del proceso es un arma para lograrlo. Es con un diseño cuidadoso y con ayuda de la validación como se puede asegurar que habrá una alta probabilidad de que todas las unidades que forman parte de lotes sucesivos tendrán una calidad aceptable.

La F.D.A. presentó la idea de que los fabricantes prepararan un protocolo de validación escrito, en el cual se especificaran los

procedimientos a seguir y los resultados esperados. El propósito de la obtención de datos debe ser claro, deben reflejar los hechos y debe manejarse la información cuidadosamente y con seguridad. El protocolo debe especificar un número suficiente de corridas para demostrar reproducibilidad del proceso a evaluar.

Las guías escritas propusieron un "desafío al proceso...trabajar en las condiciones más difíciles...debiendo encontrarse adaptabilidad de materiales, funcionamiento adecuado y confiabilidad en el equipo, sistemas, construcciones y personal... calificación de sistemas".

En Junio de 1984, la F.D.A. discutió sobre unas reformas a las guías editadas en marzo de 1983 y 1984. La Pharmaceutical Manufacturers Association (P.M.A.) incluyó otras ideas aparte de las mencionadas en dichas guías. La P.M.A. sostuvo que , a excepción de los procesos asepticos, la validación prospectiva podría ser reemplazada por la retrospectiva y por la concurrente. Los representantes de la industria agregaron también la necesidad de 3 estudios replicados, la necesidad de validar cada proceso, el uso de la terminología de "las peores condiciones" y la necesidad de revalidación periódica . La F.D.A. concedió el uso de validación retrospectiva y concurrente, la adecuación de pruebas al producto final y la inclusión de un diccionario en la guía, todo esto como parte importante en el proceso de validación. De acuerdo con todo lo anterior, puede decirse que el control en procesos debería ser establecido para mantener la capacidad y validar la realización de aquellos procesos de manufactura que pueden ser responsables de causar variabilidad en las características del material en proceso y del producto final. Las especificaciones de la validación en proceso para tales características, deben ser consistentes con las especificaciones finales y deben ser derivadas de la variabilidad y promedio estimados previamente para el proceso, donde es posible aplicar procedimientos estadísticos apropiados.

1.1.2 Prerequisitos

La preparación de un programa de validación puede comenzar solamente si se cubren ciertos requisitos para iniciar así con una base sólida.

El primero de ellos es que exista un comité de alta dirección. Frecuentemente es difícil convencer al director del programa para que suministre los recursos necesarios para la validación del proceso, por ello, es obligación de cada miembro del equipo de trabajo justificar la solicitud de recursos adicionales, subrayando que con la implementación de un programa de validación, se logrará un incremento en la calidad del producto, lo cual a su vez, logrará la preferencia por parte del consumidor.

Debido a que en un proceso farmacéutico intervienen varios departamentos para lograr la producción del medicamento, es necesario que conformen el grupo o Comité de Validación. Así pues, éste debe estar formado por miembros de Aseguramiento de Calidad, Producción, Control de Calidad e Ingeniería. La responsabilidad de la validación a cargo de éstos departamentos, presupone conocimientos, experiencia y entusiasmo por parte de cada miembro del equipo.

Otro requisito es que el proceso debe revisarse para simplificarlo y estandarizarlo en lo que sea posible y así eliminar al máximo la influencia de los factores que lo afecten. Es más factible controlar todas las variables en un proceso simplificado que en uno de múltiples pasos, que frecuentemente está elaborado así por razones históricas más que por un buen desarrollo del proceso.

Un tercer requisito, es el adecuado funcionamiento de todos los elementos que tengan que ver con el proceso como por ejemplo:

-Personal: Desempeño, responsabilidad, conocimiento de su trabajo y operación del equipo que utiliza.

-Servicios: Suministros e instalaciones de agua potable, agua destilada, agua deionizada, energía eléctrica, vapor, aire comprimido, nitrógeno, sistemas de enfriamiento y calefacción, ventilación, dispositivos para desechos.

-Equipo: Diseño, tamaño, localización, materiales de fabricación, planos, partes con repuesto, mantenimiento, parámetros de operación, limpieza.

-Materia prima: Características, especificaciones, controles, condiciones de almacenamiento.

-Envases y etiquetas: Materiales de fabricación de envases, emisión de etiquetas, leyendas, fechas de caducidad.

-Procedimientos: Procedimientos estándar de operación, órdenes de manufactura, muestreo, cálculos, limitaciones para el tiempo de procesamiento, documentación respecto al análisis microbiológico y reproceso.

-Almacenamiento y distribución: Procedimientos generales.

-Controles en laboratorio: Pruebas generales, pruebas de estabilidad, pruebas especiales, etc.

-Registros y reportes: Uso y limpieza del equipo, registro de los contenedores, tapas, marbetes, reportes de control en producción, revisión de registros de producción, distribución y quejas y productos devueltos.

-Procedimientos analíticos: Determinación de la potencia del ingrediente activo, niveles de impurezas o productos de degradación, etc.

-Calibración de instrumentos: Certificados de calibración de termómetros, manómetros, higrómetros, medidores de conductividad, timers, alarmas, balanzas, espectrofotómetros, cromatógrafos, computadoras, pHmetros, etc.

1.1.3 Principios básicos

El primer principio de la validación es elaborar un programa o protocolo donde se plantee "Qué hacer" y "Cómo hacerlo". En este paso se lleva a cabo el monitoreo del proceso, estableciendo las variables y modificando sólo una de ellas a la vez para poder evaluarlas.

El segundo principio es establecer la variación de parámetros de proceso que pueden permitirse en una corrida individual. Esto se verifica por medio de tres corridas de lotes, evaluando

posteriormente los resultados para establecer los estándares del producto.

El tercer principio establece la realización de retos para proveerse de controles, pruebas y especificaciones del proceso, sumando a éstas las del producto terminado.

1.1.4 Etapas

El inicio de una validación está marcado por la verificación y calificación de la operación básica de fabricación. Es necesaria la existencia de procedimientos que aseguren el cumplimiento de las GMP's, es decir un sistema de Procedimientos Estandar de Operación que cubra áreas tales como recepción de materias primas y materiales, desarrollo de procedimientos de fabricación, de operación de equipos, un programa de estabilidad, de limpieza, de mantenimiento, calibración de instrumentos y actividades del personal.

El segundo paso es establecer las características medibles que describen el producto, cada una de ellas tendrá una prueba y una especificación cuyo grado de concordancia indicará si un lote se está fabricando como se espera.

El tercer paso es establecer las especificaciones para materias primas, materiales de empaque, producto en proceso y producto terminado, las cuales son empleadas para prevenir fallas en los lotes, entendiéndose que las variaciones pueden ocurrir normalmente en un proceso de manufactura.

Un elemento muy importante en la validación, es establecer suficientes controles de proceso con pruebas y especificaciones apropiadas para dar la seguridad de que cada lote del producto permanece bajo control.

Un cuarto paso, es el establecimiento de retos al proceso de manufactura; previamente el equipo y el proceso han sido implementados, las especificaciones del producto se han determinado y el equipo, sistemas e instalaciones han sido calificados. También debe describirse un protocolo de validación que incluya la lista de los parámetros a retar.

Después de que el proceso ha sido retado y el producto terminado muestra ajustarse a todos los controles y pruebas en proceso y a la estabilidad del mismo, se concluye que el programa de validación se ha terminado, sin embargo se puede presentar la necesidad de revalidar en caso de que un cambio significativo pudiera ocurrir en el proceso validado y entonces, deben tomarse medidas que permitan que cualquier cambio significativo del proceso pueda reconocerse y ubicarse rápidamente.

Cabe mencionar que cada una de las fases relativas a la validación deben estar bien documentadas.

1.1.5 Ventajas y limitaciones

Como se indicó anteriormente, unas de las principales ventajas obtenidas de la validación de un proceso son: la reducción de costos, optimización de procesos y aseguramiento de calidad, además de cumplir con los requerimientos que marcan los Organismos Reguladores.

Un valor conservador respecto a la inversión que se realiza para la obtención de un producto de calidad, es de aprox. 10-15% del total de costos de manufactura y la inversión se ve incrementada en el caso de la producción de parenterales, debido a la tecnología sofisticada que se necesita y a los requerimientos especiales, como las condiciones de esterilidad para la fabricación así como los costos de materiales y procesos. (2)

Los costos de calidad incluyen el corregir errores que se dan durante el proceso y es por eso que si se invierten recursos en la prevención, es posible reducir tales costos. Teóricamente, para un proceso validado (el cual se tendría bajo control), no debería ser necesaria la realización de una inspección o prueba para el producto terminado. En aquellos casos donde el análisis no puede ser totalmente eliminado, la validación nos ayudaría a reducir la frecuencia de los análisis o reducir el número de muestras analizadas. También cabe mencionar que el entrenamiento del personal es uno de los componentes de la validación y un elemento más en la reducción de costos. La inversión en el entrenamiento es mínima

comparada con las pérdidas que puede ocasionar el desempeño de una persona que no ha sido entrenada para desempeñar su cargo.(3)

Por otra parte, la optimización de un proceso para maximizar su eficiencia manteniendo los estándares de calidad, es consecuencia de la validación. La optimización de equipo, instalaciones, sistemas, etc., origina que un producto posea las características requeridas a un bajo costo.

Algunos ejemplos que muestran que la optimización es posible como resultado de la validación son:

- Disminución del tiempo improductivo de un equipo debido a un programa de mantenimiento preventivo basado en la comprensión del proceso y del equipo.

- Reducción de tiempos de esterilización debido a estudios de validación de autoclaves y hornos.

- Reducción en los tiempos de mezclado en los diversos procesos de manufactura en que se ve involucrado.

- Procedimientos analíticos más rápidos y más seguros.

- Desarrollo de estándares para procesos (operación y limpieza de equipo, producción, etc.) que dan como resultado un mejor control y manejo de recursos.

- Reducción del sobrellenado de líquidos debido al conocimiento de la capacidad y limitaciones de equipo de llenado.

- Reducción de costos de energía. Los medidores de temperatura propiamente calibrados, por ejemplo, pueden prevenir el sobrecalentamiento del agua utilizada en cierto proceso, lo cual implica un ahorro de energía.

En general, la validación es una extensión de los conceptos de aseguramiento de la calidad, ya que el control del proceso es necesario para asegurar la calidad del producto y no es posible controlarlo adecuadamente si no se tiene conocimiento de su capacidad.

Las limitaciones inherentes en el concepto de validación relativos a su capacidad para asegurar y reducir costos, pero en la parte práctica, un estudio de validación no soluciona todos los problemas por sí sola y de manera absoluta. Algunas de las limitaciones prácticas son la gente, la dificultad de tener acceso a todos los

equipos y sistemas, el costo, el no tener la tecnología adecuada, etc. Un proceso validado, para funcionar adecuadamente, requiere que la gente siga los procedimientos establecidos, que realice su trabajo de manera consciente y sin errores, que no modifique los sistemas, etc.

En definitiva, un proceso validado rendirá al máximo si todos los elementos que se interrelacionan con él operan de manera organizada, siempre y cuando no se pierda de vista que la validación de un proceso no es una actividad aislada sino un trabajo de conjunto cuya mentalidad será cumplir con los objetivos anteriormente descritos para obtener, finalmente, los beneficios esperados.

1.1.6 Conceptos generales de utilidad

VALIDACION RETROSPECTIVA: Evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad (la validación retrospectiva no se puede aplicar a equipos de proceso).

VALIDACION PROSPECTIVA: Evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control (aplicable a nuevos productos, reformulaciones o cambios de equipos de proceso).

VALIDACION CONCURRENTE: Evidencia documentada de que un proceso cumple con sus propósitos en base a la información generada durante la implementación del mismo.

CALIBRACION: Método científico utilizado para demostrar la reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables.

CERTIFICACION: Proceso administrativo que permite demostrar que un equipo o instalación física cumple satisfactoriamente con los requisitos mínimos establecidos por el fabricante con objeto de garantizar la reproducibilidad y efectividad de la operación del equipo o instalaciones físicas de referencia.

CALIFICACION DE OPERACIONAL: Son aquellas pruebas que nos permiten establecer de manera documentada que el equipo de proceso y los

sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas.

SITUACION MAS DESFAVORABLE: Conjunto de condiciones y circunstancias cercanas a los límites de proceso superior e inferior, incluyendo aquellas dentro de los procedimientos estándar de operación que poseen una gran oportunidad de falla de producto cuando se compara a las situaciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a una falla de proceso o de producto.

PRUEBAS DE RETO: Serie de experimentos que permiten establecer los límites operacionales del proceso, dentro de los cuales podemos asegurar y garantizar una calidad establecida y definida.

OPTIMIZACION: Consiste en encontrar y establecer las condiciones de mejor respuesta para una proceso.

REVALIDACION: Es la ejecución parcial o total de las fases que fueron consideradas para el programa de validación original. La revalidación se aplicará después de un tiempo establecido desde el término de la validación, o bien cuando se efectúe un cambio sobre el proceso ya validado que puede modificar de alguna manera la calidad del producto que se va a obtener.

PROTOCOLO DE VALIDACION: Plan escrito que establece la manera en que se llevará a cabo la validación, incluyendo los parámetros de prueba, características del producto, equipo de producción y puntos de decisión o criterios de aceptación.

ANALISIS DE RIESGO: Estudio y evaluación de cada una de las etapas que comprende un proceso con respecto a la facilidad de incurrir en un error o falla durante la ejecución del mismo y el grado de riesgo de las demás etapas, cuando es efectuada de manera errónea alguna de las fases del proceso.

PROCESO DE ESTERILIZACION: Tratamiento por medio del cual la probabilidad de sobrevivencia de un microorganismo es menor a 10^{-6} ó 1 en un millón.

BIBLIOGRAFIA

MANUAL DE VALIDACION. Firmenverband Boheringer Ingelheim. Mayo, 1983.

VALIDATION OF MANUFACTURING PROCESSES. European Organization for Quality Control. University of Geneva, Switzerland. Sep. 25-26, 1980.

Diding N., Felden K., Fischer P. GUIDELINE FOR GOOD VALIDATION PRACTICE. Division Interpharm Press Inc. Mar., 1980.

GUIA DE VALIDACION. CIPAM. 1989.

Carleton F., Agalloco J. VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES. Marcel Dekker Inc. N.Y., U.S.A. 1986.

REFERENCIAS.

- (1) Guia de validación. Cap. 1, Art. 3. CIPAM, 1989.
- (2) Simko R. Notes from Validation. Discussion Group Meetings, 1981-1984.

1.2 ESTERILIZACION POR CALOR SECO

Los hornos utilizados para llevar a cabo la esterilización por calor seco son de 2 tipos: convección natural y convección forzada (más adelante se profundizará un poco más sobre los distintos métodos de transferencia de calor). La circulación dentro de la convección natural depende de las corrientes producidas por el incremento de aire caliente y la disminución de aire frío. La circulación puede ser fácilmente bloqueada por la carga, resultando una pobre eficiencia en la distribución del calor. Los hornos que funcionan a través de la convección forzada, están provistos de ventiladores para hacer circular el aire caliente alrededor de los objetos que se encuentren dentro de la cámara; la eficiencia es mucho mayor que en el caso de la convección natural, el tiempo de calentamiento de los objetos se puede reducir, ya que el aire circula rápidamente alrededor de ellos.

Los equipos más comúnmente utilizados para el proceso de esterilización por calor seco en la industria farmacéutica son hornos de funcionamiento discontinuo (por lotes), que funcionan por convección forzada, túneles que esterilizan por medio de luz infrarroja, por medio de convección forzada o bien por flama.

En los túneles, la transferencia de calor se da por convección de manera similar a la de los hornos, su funcionamiento es continuo y tiene capacidad para un gran número de viales y ampollitas. Su funcionamiento es el siguiente:

El material que se va a esterilizar y despirogenizar es (generalmente) lavado y alimentado en el extremo ubicado en la zona no aséptica, posteriormente es transportado a lo largo del túnel (10-25 ft) mientras va sometándose a diversas temperaturas generadas por aire caliente (1). Dicho material es calentado en la zona inicial y central a 250-450°C aprox. y posteriormente, es enfriado gradualmente por aire filtrado a través de filtros HEPA y finalmente, sale del túnel por el extremo ubicado en la zona aséptica.

Como se mencionó anteriormente, los esterilizadores por calor seco utilizan principalmente la convección para incrementar la temperatura del producto. El aire es calentado por métodos convectivos por el paso a través de elementos que despiden calor; en el caso del túnel que opera por convección forzada, el calor es transferido al aire por un grupo de resistencias, el aire caliente a su vez, transfiere la energía a los objetos que están siendo sometidos al proceso de esterilización/despirogenización, ya que poseen una menor temperatura que el aire.

La velocidad de transferencia de calor, está relacionada al calor específico del material en particular. El aire tiene la desventaja de poseer un C_p relativamente bajo, por lo tanto su velocidad de transferencia de calor es baja. (C_p del aire = 0.1715 btu/lbm °F) (2) y es por esto que son necesarios largos periodos a altas temperaturas para lograr la esterilización y despirogenización del material.

La carga a esterilizar se calienta y se enfría lentamente, presentándose una tendencia a la estratificación de la temperatura observándose por lo tanto amplias variaciones (3).

Algunos de los objetos que pueden ser esterilizados por calor seco son: material de vidrio, piezas o herramientas de acero inoxidable cuya superficie dificulte la penetración del vapor, objetos que puedan sufrir corrosión por la humedad y materiales no acuosos, sustancias oleosas como el petrolato y polvos (4).

En el periodo de calentamiento en el caso de procesos continuos, el sistema de circulación del aire transferirá aire frío a la cámara o zona de calentamiento, previniendo de esta manera la estratificación de la temperatura. La circulación del aire es utilizada de manera similar al final del ciclo de calentamiento para enfriar la carga. Para facilitar la circulación del aire, se utilizan ventiladores.

Determinar las velocidades de flujo de aire es esencial, ya que es un factor importante para la transferencia de calor. Por otro lado, si la carga de material llega a un medio aséptico, es necesario que el sistema de aire esté balanceado.

Debe existir una ligera presión positiva desde el área aséptica hacia el extremo del equipo por el cual sale la carga, para prevenir una posible contaminación. El aire es suministrado por el sistema HVAC o directamente del área aséptica, aunque también el aire del cuarto donde se encuentra el esterilizador puede ser utilizado. Se pueden ocupar filtros HEPA para limpiar el aire suministrado y el de circulación. El aire que está siendo introducido dentro del esterilizador debe ser probado respecto al número de partículas en diversos puntos mientras el sistema de aire está funcionando. De manera ideal, sólo aire clase 100 debe ingresar al horno. Aire clase 100,000 ha sido citado como la condición máxima para el aire de circulación en el esterilizador. (5).

Las diversas clases de aire son definidas como el número máximo de partículas/pie cúbico de aire de 0.5 micras o más.

1.2.1 Esterilidad y esterilización

El énfasis que se hace respecto al aseguramiento de la esterilidad en parenterales es comprensible, ya que una contaminación con organismos viables o sus productos (pirógenos), violan los requerimientos de seguridad del medicamento y ocasionarían un perjuicio mayor al paciente, que el beneficio que pudiera traer.

La definición más simple de esterilidad, es la completa ausencia de vida. Es un término absoluto y por lo tanto, no totalmente aplicable.

Una definición más práctica para lo que es esterilidad, sería la ausencia de material viviente demostrado por la falta de crecimiento y reproducción; entonces, la manera más común de demostrar esterilidad es por medio de pruebas a través de las cuales se promueve crecimiento.

Por otro lado, existen una serie de métodos para lograr la inhibición, destrucción o remoción del crecimiento microbiano; dichos métodos se dividen en físicos y químicos. Los métodos físicos incluyen calor, radiación y filtración. Ejemplos de métodos

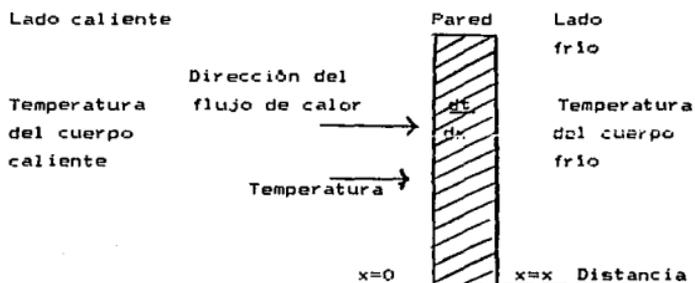
químicos son el óxido de etileno, desinfectantes y antibióticos y cada uno de ellos difiere en sus mecanismos de acción, parámetros de operación y aplicación. Dentro de este conjunto de métodos, el más utilizado es el calor.

La elección del método más apropiado para un producto dado está en función de él mismo, por ejemplo, los líquidos termolábiles son típicamente esterilizados por filtración. En general, se puede decir que la selección del método se basa en el impacto que éste tenga en la calidad del producto y en aspecto económico del proceso de esterilización como tal.

1.2.2 Principios de transferencia de calor

La transferencia de calor está relacionada con la razón de intercambio de calor entre cuerpos calientes y fríos llamados fuente y receptor, respectivamente. Hay tres formas distintas en las que el calor puede pasar de la fuente al receptor, aún cuando es posible la combinación de ellas; éstas son conducción, convección y radiación.

La conducción es la transferencia de calor a través de un material fijo tal como la pared mostrada en la figura



La dirección del flujo de calor será a ángulos rectos a la pared, si las superficies de las paredes son homogéneas e isotérmicas. Si existiera una fuente de calor a la izquierda de la pared y un

proporción entre el flujo/hr, el cambio de temperatura a través de la pared y el área de ésta (A). si t es la temperatura en cualquier punto de la pared y x es el grosor de la pared en dirección al flujo de calor, la magnitud de éste está dada por:

$$dQ = kA \left(\frac{-dt}{dx} \right) \text{ Btu/hr}$$

donde $-dt/dx$ es el gradiente de temperatura y tiene el signo (-) si se supuso una temperatura mayor en la cara de la pared donde $x=0$ y menor donde $x=x$. Entonces, la transferencia de calor es proporcional al área y a la diferencia de temperaturas dt que impulsa el calor a través de la pared de espesor dx . La constante de proporcionalidad k es propia de la conducción de calor por conductividad y se le conoce como conductividad térmica. Esta conductividad se evalúa experimentalmente. La conductividad térmica de los sólidos tiene un amplio rango de valores numéricos dependiendo si son o no buenos conductores del calor. Aún cuando la conducción se asocia usualmente con la transferencia de calor a través de los sólidos, también se aplica a gases y a líquidos con sus limitaciones.

Convección

La aplicación de calor a una porción restringida de un fluido expansible, originará una disminución en su densidad y la transmisión de calor a las zonas frías que le rodean. Este tipo de transferencia de calor es llamado convección. La velocidad de transferencia de calor está relacionada con el calor específico del material en particular. Generalmente, es imposible aislar el efecto de conducción térmica en fluidos debido a que va acompañado de convección, que puede ser descrita por la ecuación:

$$dQ = hAdt$$

La constante de proporcionalidad h es un término sobre el cual tiene influencia la naturaleza del fluido, se conoce como coeficiente de transferencia de calor y debe ser evaluada experimentalmente. Cuando la ecuación anterior se escribe en su forma integrada queda:

$$Q = hA\Delta t$$

Radiación

Es bien conocido que el calor puede perderse de un cuerpo caliente aunque ningún material esté en contacto con él. La energía se transmite desde la superficie de éste en todas direcciones. Este proceso de transferencia de calor, es llamado radiación. Boltzman estableció que la velocidad a la cual una fuente da calor es:

$$dQ = \epsilon dAT^4$$

donde T es la temperatura absoluta, ϵ es una constante dimensional y ϵ es un factor propio a la radiación y se llama emisividad. La emisividad, igual que la conductividad térmica k o el coeficiente de transferencia de calor h, se determina experimentalmente.

1.2.3 Medición de temperatura con termopares

Termopares. Son los dispositivos más ampliamente utilizados para mediciones de temperatura. La elección del tipo de termopar y el aislante que rodea a los alambres depende de la temperatura de operación y de la exactitud que se requiera en las lecturas. Para un proceso de esterilización o despirogenización, son comúnmente utilizados los termopares tipo T (cobre-constantano) o bien los tipo J (fierro-constantano). El aislante más comúnmente utilizado para trabajar a altas temperaturas es el Kapton-H. Este recubrimiento soporta hasta 350°C, por lo que pueden llegar a ser utilizados para evaluar un proceso de despirogenización.

Detectores de resistencia-temperatura (RTD). El detector de resistencia-temperatura es utilizado comúnmente para la calibración del equipo utilizado para la medición de temperaturas durante la validación. La exactitud del RTD es de 0.01 °C, comparado con los termopares, los cuales tienen un nivel de sensibilidad de 0.1°C. El RTD es más estable que los termopares y debe ser trazable de acuerdo a los estándares del N.I.S.T. (National Institute of Standards and Technology).

Registrador de datos. Se utiliza comunmente un registrador multipunto durante los estudios de validación para registrar las temperaturas sensadas por los termopares. El registrador recibe el voltaje de salida del termopar y lo convierte en un valor numérico. Las lecturas de los termopares durante una calibración, deben compararse contra las de un RTD trazable con respecto a un estándar del N.I.S.T. para asegurar la confiabilidad de los datos. Si hay alguna diferencia de la lectura de los termopares con respecto a la del RTD, el ajuste se puede hacer de manera manual o bien por medio de un equipo de calibración automático. La calibración debe realizarse antes y después de las corridas de validación.

La pre-calibración nos da la certeza de que todos los termopares trabajan adecuadamente, comparando cada temperatura registrada por los termopares bajo condiciones controladas contra un estándar conocido, bajo las mismas circunstancias. La verificación de los termopares se lleva a cabo también después de realizadas las corridas de los estudios de validación en una post calibración, para asegurar que los termopares están funcionando correctamente y, por lo tanto, los datos registrados correspondientes a la validación de cierto proceso, son válidos.

Para realizar la calibración, se requieren los termopares, el RTD, un monitor que registre los datos y dos o tres baños de temperatura constante. El RTD y los termopares, son simultáneamente colocados en uno de los baños. Las lecturas del registrador de los datos de las temperaturas sensadas por los termopares son comparadas contra el monitor del RTD. Los ajustes y las correcciones manuales son hechas a través del registrador multipunto hasta que todas las lecturas de los termopares se encuentren dentro de un límite de variación de ± 0.5 °C respecto a las lecturas del RTD, de esta manera se demuestra la estabilidad y confiabilidad de los datos obtenidos, los cuales serán impresos por el registrador multipunto, requiriéndose de dos o tres registros. Los termopares son transferidos posteriormente al otro baño y sin realizar ningún ajuste a través del registrador

multipunto, las lecturas de temperatura para los termopares deben encontrarse nuevamente dentro del rango establecido de temperatura, si esto no ocurre, se debe repetir la misma secuencia con el primer baño y realizar un ajuste. Todo esto debe repetirse después de completadas las corridas de calibración. Cualquier termopar que se encuentra fuera del rango de post-calibración, no debe tomarse como dato válido. Todas las pruebas de validación deben ser repetidas si fallan los termopares en la post-calibración. Es necesario contar con un SOP aprobado respecto a la calibración de termopares. Los registros de pre y post-calibración deben mantenerse en el archivo de cada corrida.

1.2.4 Factores involucrados en el proceso continuo de esterilización por calor seco

Factores físicos

El ciclo de esterilización/despirogenización por calor seco se compone de tres partes:

- 1) El incremento (con el tiempo) de la temperatura de la cámara y de la carga a ser esterilizada.
- 2) El periodo en que la carga alcanza la máxima temperatura.
- 3) Periodo de enfriamiento.

El tiempo requerido para que el material se equilibre con la temperatura de la cámara es más largo mientras mayor sea la carga, también si las propiedades de conductividad térmica del material son malas y si el C_p del medio esterilizante es bajo.

El tiempo del ciclo es comunmente descrito en términos de tiempo de permanencia, por ejemplo, 2 hrs a 180°C. La temperatura en este lapso puede ser indicada por sensores detectando, entre otras, la temperatura en el punto frío, lo cual será de gran importancia para la determinación del ciclo de esterilización.

La principal ventaja de la esterilización por calor seco es su poder de penetración, dando un tiempo suficiente, los materiales alcanzan condiciones de esterilización y despirogenización. Las principales desventajas son la pobre transferencia de calor, las altas temperaturas, los largos periodos de exposición y la degradación debida a la oxidación.

Factores microbiológicos

La muerte de microorganismos sujetos a condiciones de esterilización por calor seco, parece estar cercanamente relacionada a la pérdida de humedad, es decir que los factores que afectan la velocidad de pérdida de agua, afectan la velocidad de destrucción de las esporas.

La muerte por calor seco es principalmente el resultado de una oxidación y el incremento en la velocidad de muerte a altas temperaturas sólo refleja el incremento normal en la velocidad de diversos procesos oxidativos involucrados con la temperatura.

Los materiales más difíciles de esterilizar con calor seco son aquellos que contienen microorganismos encapsulados en materiales sólidos tales como cristales o plásticos.

Una serie de factores complejos afectan la relación observada entre el tiempo y la temperatura en esterilización por calor en ciertas especies. Estos caen dentro de 3 grupos: 1) factores involucrados en el establecimiento de las condiciones del microorganismo en el momento en que éste es expuesto al calor, tales como hereditarios, naturaleza química, el estado de las células (esporas o vegetativas), nutrición, temperatura de crecimiento y productos metabólicos; 2) factores operativos durante la exposición, tales como concentración de microorganismos 3) factores involucrados en la recuperación de éstos, lo cual incluye las técnicas utilizadas para el conteo.

1.2.5 Indicadores biológicos

La principal función de cualquier método de esterilización, es remover o destruir microorganismos. Esta función es generalmente

validada por medio de estudios que utilizan un microorganismo en particular como indicador biológico, siendo las siguientes, las características que éste debe cumplir:

- 1) Resistencia al método de esterilización. Es decir, no tendría sentido utilizar un indicador que es fácilmente removido o destruido por el método de esterilización utilizado.
- 2) Debe poseer una resistencia estable y reproducible al método de esterilización cuando es utilizado bajo condiciones definidas. La efectividad de un método de esterilización es expresado en términos de su habilidad para remover un organismo indicador. Si éste muestra amplia variabilidad con respecto a su resistencia, su utilidad será limitada para el monitoreo de un determinado proceso.
- 3) Su recuperación debe ser eficiente después de ser sometido a esterilización.
- 4) No debe ser patógeno. El riesgo en su manipulación debe ser mínimo.
- 5) Debe poseer características similares a los organismos comúnmente presentes en el producto a ser esterilizado. Aunque la biocarga de los materiales y productos es muy variada, existen algunos microorganismos que se presentan comúnmente y que requieren ser eliminados. El indicador biológico utilizado en la validación de un proceso de esterilización, debe ser más resistente que aquellos microorganismos que deben ser eliminados durante el proceso de esterilización. Para el caso de calor seco, la validación se realiza con esporas de Bacillus subtilis var niger. El género Bacillus es comúnmente encontrado en el suelo, sus esporas son resistentes a la desecación y son frecuentes contaminantes del aire. B. subtilis es mesófilo, neutrófilo y aerobio heterótrofo. La especie y sub-especie se seleccionaron en base a la resistencia al método de esterilización.

1.2.6 Cinética de muerte microbiana

La herramienta básica en los estudios de esterilización que involucra la destrucción de microorganismos indicadores, es la

curva de sobrevivencia, que es una relación exponencial derivada de graficar el número de microorganismos sobrevivientes en función de alguno de los parámetros del método de esterilización. Para calor, el número de sobrevivientes es graficado en función del tiempo de exposición bajo condiciones fijas de esterilización.

Graficando en papel semilogarítmico en el eje de las Y el número de sobrevivientes y en el de las X el tiempo de exposición, resulta una línea recta con pendiente negativa. A partir de esta curva, se calcula el valor D que es definido como la cantidad de tiempo de exposición necesario para reducir en un logaritmo la población de microorganismos. En términos de la curva de sobrevivencia, es la pendiente de la gráfica. Las determinaciones típicas del valor D, comienzan con una población de esporas de 10×10^5 a 10×10^6 y exponen a dicha población a un breve proceso de esterilización. El valor típico para B. subtilis var niger en un proceso de esterilización por calor seco, es 1 min. a una temperatura de referencia de 170°C.

Otro término comúnmente aplicado en validación por esterilización térmica es el F_0 , que es definido como el tiempo necesario a una temperatura dada equivalente al requerido para el efecto de esterilización a una temperatura base (121°C). El F_p es un concepto muy semejante al anterior solamente que se relaciona al efecto de despirogenización, a una temperatura base de 250 °C (5).

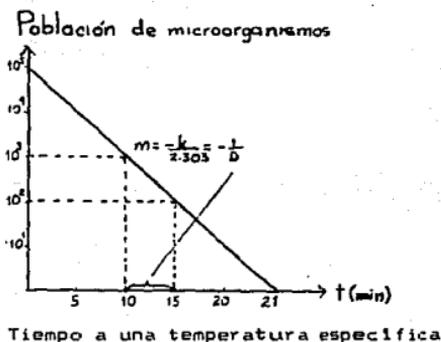
Una tercera expresión cuantitativa es el valor Z, que es definido como la cantidad de temperatura (en °C) requerida para modificar el valor D en un factor de 10 (un logaritmo).

El uso combinado de los valores D y Z es necesario para la práctica. En realidad, los procesos de esterilización térmica no alcanzan una temperatura fija instantáneamente, por lo tanto, la muerte de los microorganismos no sólo se da exactamente a la temperatura de esterilización. La destrucción microbiana es un proceso continuo donde la velocidad de muerte (valor D) y algunos cambios de temperatura (reflejados en el valor Z) son observados.

Entonces, es posible integrar las muertes individuales para cada temperatura durante el calentamiento y durante el enfriamiento del producto, conociendo el perfil térmico y el valor Z. El término

usado para un conteo de destrucción de esporas a través del ciclo, es el valor F_0 .

El valor D puede ser estimado gráfica o matemáticamente:



$$D = U / \log N_0 - \log N_u$$

U = Tiempo de exposición o bajo condiciones específicas.

N_0 = Población microbiana inicial.

N_u = Población microbiana después de U tiempo.

El F_0 es un término ampliamente utilizado en el diseño y la validación de un ciclo de esterilización; en general, el valor F es utilizado para el caso de esterilización por vapor, pero se puede aplicar a cualquier otro método. El valor F_0 puede ser definido por la siguiente ecuación:

$$F_0 = t \cdot 10^{\left(\frac{T-121}{10}\right)} \dots \dots (1)$$

t = Intervalo entre mediciones

$$F_0 = D \cdot 121 (\log N_0 - \log N_u) \dots \dots (2)$$

No y Nu son la carga microbiana antes y después de ser expuesta al proceso de esterilización.

El valor Fo de la ecuación (1) es obtenido por medición física de la temperatura de un producto y sustitución de ésta por T en el exponente.

Por definición, cuando el valor Fo se utiliza, el valor z es de 10 (para esterilización con vapor). Esto significa que por cada 10°C de incremento en la temperatura del producto, el valor D disminuye un 90% ó 1 logaritmo.

La importancia del valor F en la validación de un ciclo de esterilización, se puede resumir como sigue:

- 1) El valor F relaciona la eficiencia de muerte del proceso a cualquier temperatura con el efecto producido a la temperatura de esterilización.
- 2) Arroja un valor individual cuantitativo que describe el tiempo de exposición térmica del ciclo al cual el producto fue expuesto equivalente a la temperatura base.
- 3) Incorpora la contribución de la zona de calentamiento y de enfriamiento del perfil de temperatura durante un ciclo, al efecto letal del calor sobre los microorganismos.
- 4) El valor F es utilizado para describir el efecto letal sobre los microorganismos en la zona más fría del esterilizador, que representa el valor más conservador estimado para el grado de destrucción de microorganismos y, por lo tanto, las condiciones más seguras para determinar el tiempo del ciclo.

Al menos tres factores afectan el valor F y son: 1) las características del contenedor: tamaño, geometría, coeficiente de transferencia de calor 2) el volumen y la viscosidad (en caso de que se trate de la esterilización de un producto) 3) el tamaño y la configuración de la carga en el esterilizador (6).

Las ecuaciones del valor F pueden ser aplicadas a los procesos de esterilización por calor seco, aunque la mayoría de los materiales sometidos a este método, pueden ser sujetos a ciclos de temperatura que originen una "sobremuerte". La temperatura de referencia no será 121°C y el valor z no sería de 10 sino que sería de 22°C para

la destrucción de *B. subtilis* var *niger* en vidrio y 46.4 °C para la destrucción de endotoxina (3).

1.2.7 Etapas en la validación

La validación de un proceso, debe seguir una serie lógica y sistemática de pasos y procedimientos. La validación de un proceso de esterilización por calor seco puede involucrar los siguientes pasos:

- 1.- Certificar que el esterilizador ha sido calificado.
- 2.- Seleccionar el indicador biológico más apropiado, de acuerdo a la resistencia requerida en base al proceso de esterilización a utilizar, tomando en cuenta las ventajas y riesgos.
- 3.- Determinar la distribución de calor en el esterilizador vacío e identificar la zona fría.
- 4.- Determinar la distribución de calor definiendo tamaño de carga y configuración.
- 5.- Determinar la penetración de calor dentro de las unidades a esterilizar en la zona más fría y en aquellos puntos en que se sospecha que la penetración será lenta.
- 6.- Evaluar el efecto de los parámetros como tiempo, temperatura y configuración de la carga en la destrucción del bioindicador elegido, así como del valor F.
- 7.- Determinar el tiempo requerido para que el proceso de esterilización arroje el valor F deseado y/o la probabilidad del nivel de destrucción del bioindicador.
- 8.- Repetir el proceso hasta que se obtengan resultados satisfactorios y reproducibles.
- 9.- Establecer un programa de monitoreo para la recalificación periódica del ciclo de esterilización.
- 10.- Establecer las medidas a tomar si surgiera algún cambio o problema en el futuro.

BIBLIOGRAFIA

Carleton F., Agalloco J. VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES. Marcel Dekker Inc. N.Y., U.S.A. 1986.

Kern D. PROCESOS DE TRANSFERENCIA DE CALOR. Cia. Editorial Continental S.A. de C.V. Mex., D.F., 1984.

Lachman L. et al. THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY. 2nd. ed. Lea and Febiger., Phil. U.S.A., 1976.

Tsuji K., Harrison S. DRY HEAT DESTRUCTION OF LIPOPOLY - SACCHARIDE: DRY HEAT DESTRUCTION KINETICS. Appl. Environ. Microbiol. 1986. 36(5), 710-714.

VALIDATION OF DRY HEAT PROCESSES USED FOR STERILIZATION AND DEPYROGENATION. Parenteral Drug Assoc. Tech. Report No. 3, 1981.

Watson S.W., Levin J., Novitski T.J. DETECTION OF BACTERIAL ENDOTOXIN WITH THE LIMULUS AMOEBOCYTE LYSATE TEST. Progress in Clinical and Biological Research. Alan R. Lis Inc. U.S.A. 1987. Vol. 231.

Akers, M.J., Avis, K.E., Thompson B. VALIDATION STUDIES. Parenteral Science and Technology. 1980. 34:330-347.

REFERENCIAS

- (1) Perkins, J. PRINCIPLES AND METHODS OF STERILIZATION IN HEALTH SCIENCES. Charles C. Thomas, Springfield 1973.
- (2) Halliday D., Resnick R. PHYSICS PARS I AND II. John Wiley and Sons. N.Y. U.S.A. 1977.
- (3) Tsuji K., Lewis A. DRY HEAT DESTRUCTION OF LIPOPOLYSACCHARIDE: MATHEMATICAL APPROACH TO PROCESS EVALUATION. Appl. Environ. Microbiol 1978. 36(5):715-716.
- (4) Perkins, J. PRINCIPLES AND METHODS OF STERILIZATION IN HEALTH SCIENCES. Charles C. Thomas Springfield, 1973.
- (5) Simmons P.L. HOT AIR AND CONTINUOUS STERILIZATION. Parenteral Manufacturers Association Proceedings. Validation of Sterile Manufacturing Process. Reston Virginia. March 15 p. 44.
- (6) VALIDATION OF DRY HEAT PROCESSES USED FOR STERILIZATION AND DEPYROGENATION. Parent. Drug Assoc. Tech. Report No. 3. 1981, p. 19.

1.3 PIROGENOS

Es un problema conocido el que en algunos casos se origine cierto tipo de respuesta cuando se inyecta alguna solución por vía endovenosa o intramuscular. Dichas alteraciones, en muchas ocasiones, (salvo las sustancias que de por sí originan respuestas febriles) se deben a la presencia de pirógenos en el producto administrado.

Los pirógenos son productos del metabolismo de los microorganismos, es decir, se forman por la actividad vital de éstos, no poseen la misma composición ni la misma potencia pirogénica, ya que varía según el microorganismo que los originó.

Los pirógenos ocasionan respuestas febriles que se manifiestan después de la inyección y que se acompañan generalmente de una deficiencia respiratoria, dolor de cabeza, sudor intenso, náuseas, escalofrío, vómitos y otros trastornos gastrointestinales. Existen pirógenos de origen bacteriano, fúngico e inclusive viral, aunque los de las bacterias Gram (-) parecen ser los más activos. Además de provocar los efectos señalados, los pirógenos tienen otras acciones farmacológicas, siendo las más importantes una modificación en el conteo de glóbulos blancos, efecto sobre la circulación periférica, hiperglucemia, lesiones hemorrágicas en vísceras y piel, hipotensión, alteraciones en la coagulación y, en grandes dosis, pueden producir shock y muerte.

Al administrar un producto pirogénico, la fiebre comienza entre los 30 y los 45 minutos después de aplicada la inyección, alcanza su máximo entre la segunda y la tercer hora y casi desaparece entre la cuarta y quinta hora sin que ulteriormente se adviertan efectos secundarios.

Se admite que los pirógenos de bacterias, hongos o virus, por un mecanismo complejo que incluye la producción de un pirógeno endógeno, provocan la fiebre actuando indirectamente sobre los centros termorreguladores del hipotálamo, sin embargo se han publicado trabajos que indican que sin negar o excluir la posibilidad de la acción central sugerida por casi todos los

autores, existe otra periférica relacionada con la activación de ciertos sistemas enzimáticos.

1.3.1 Fuentes de pirógenos bacterianos

Frecuentemente la materia prima utilizada para la preparación de soluciones, contienen cierta carga de pirógenos. Si se trata de aquellas que cristalizan, puede aceptarse que los pirógenos se hayan fijado por adsorción en el proceso de cristalización. Hay sustancias que de por sí son buenos medios de cultivo o sirven para prepararlos y que, invariablemente, se manifiestan pirogénicas. Cuanto más favorable sea el producto para el desarrollo de microorganismos, tanto más probabilidad habrá de una rápida y mayor producción de pirógenos. El agua destilada como tal es un medio poco propicio para la formación de pirógenos dentro de las 6 horas de producida, con tal que se esterilice rápidamente no desarrolla microorganismos ni, por lo tanto, pirógenos.

A pesar de los cuidados que se tengan para eliminar la contaminación con pirógenos tanto del agua como de la materia prima utilizada en la elaboración de inyectables, todavía pueden ocurrir reacciones debidas al defectuoso tratamiento de los recipientes en que se elaboran, las cañerías, los envases, los aparatos de transfusión, la jeringa, material que muchas veces deja ver restos de soluciones o de sangre. Las gotas que de manera eventual quedan por un deficiente lavado y secado, dan lugar a la proliferación de microorganismos que producen pirógenos; al secarse en forma espontánea las gotas, los pirógenos quedan adheridos a los tubos de vidrio o de plástico, a los recipientes, envases, etc, los cuales serán una nueva fuente de contaminación.

1.3.2 Naturaleza de los pirógenos bacterianos

En general se admite para los pirógenos una naturaleza lipopolisacárida común y, para algunos autores en parte, también de polisacáridos y polipeptidos. Algunos afirman que, fijado en la superficie de las bacterias y en una proporción del 5-10% de su

masa total, se halla el complejo pirogénico "lipopolisacárido-proteína lipóide". La parte verdaderamente esencial, sería el lipopolisacárido que constituye el 60% del complejo, siendo los polisacáridos fosforilados. El lipóide, fosfolípido, no es biológicamente activo, contrariamente a la fracción albuminoide que en ciertos casos, trae efecto pirogénico. El fósforo, presente en cantidad del 3-6%, se encuentra en el estado de éster fosfórico y los azúcares se pueden encontrar en proporciones que pueden ir desde el 15-36%. El pirógeno de *E. coli*, por ejemplo, es un lipopolisacárido constituido en un 75% de un polisacárido fosforilado que contiene ramnosa, xilosa, glucosa, galactosa y N-acetilhexosamina y de un 25% de sustancia lipóide.

Algunos autores informan que la respuesta térmica más intensa es la promovida por los microorganismos Gram (-), especialmente por las bacterias *coli*, piocianica y del grupo de *Salmonellas*. Se ha demostrado que microorganismos del gpo. de los aerobios esporulados como bacterias *pseudoanthracis*, *mesentericus*, *subtilis* y *esfericus*, producen pirógenos de fuerte actividad, lo cual es importante debido a que dichos microorganismos abundan en el ambiente, incluso en el de los laboratorios y pueden contaminar soluciones, equipo, etc.

Algunos pirógenos son destruidos por una esterilización a calor moderado y otros a su vez son resistentes, la sensibilidad a distintos agentes depende del tipo de molécula que se trate; se puede ver por ejemplo, que ciertos pirógenos son sensibles a la hidrólisis, otros a la oxidación, mientras que otros son resistentes a los diversos tratamientos.

Se acepta que la acción pirogénica de los microorganismos G (-) es atribuible a los fosfolípidos conjugados, polisacáridos y proteínas. Este complejo es tóxico y antigénico, la parte lipídica sería tóxica únicamente si se conjugara con el polisacárido o la proteína.(1)

1.3.3 Efecto del tiempo de almacenaje y ciertos agentes físicos

En algunos experimentos se ha observado que una solución fuertemente pirogénica perdía su actividad con el tiempo. Es posible que esta pérdida de actividad se deba a un lento proceso de adsorción en el vidrio del recipiente en que se encuentre contenida. Esto no ocurre en todos los casos ya que algunos pirógenos no son adsorbidos por el vidrio. Se han reportado casos en que la actividad pirogénica perdura hasta 2 años, así como la conservación de su actividad durante 1 año a temperatura ambiente, pero ésta disminuyó al someter a la solución pirogénica a esterilización en autoclave.

El calor, por su parte, produce alteraciones en los lipopolisacáridos y es posible que se vuelvan más susceptibles a la adsorción por la superficie del vidrio de los envases, a la degradación por álcalis o por el tiempo de almacenaje.

Las vibraciones ultrasónicas destruyen los pirógenos en la medida en que aumenta su frecuencia, intensidad y duración. Con respecto a las radiaciones gamma, se ha encontrado que se necesitan dosis mayores para inactivar pirógenos que las necesarias para destruir microorganismos en sus formas vegetativa y esporulada, hongos, levaduras y virus.

1.3.4. Mecanismo de acción de los pirógenos bacterianos

Se ha encontrado que los leucocitos pueden producir un agente pirogénico; se piensa que sería una sustancia de origen endógeno, producida por los glóbulos blancos lesionados por el pirógeno bacteriano, la que actuaría sobre los centros termorreguladores en el hipotálamo, ocasionando la reacción febril.

El pirógeno de los glóbulos blancos inyectado en la arteria carótida, que va directamente al cerebro, da una reacción mayor que cuando es inyectado en la vena marginal de la oreja en un conejo. No ocurre lo mismo con los pirógenos bacterianos, que al inyectarse en cualquier lugar, deben promover la producción del pirógeno endógeno por los leucocitos para provocar el aumento de

temperatura. Por eso, si bien el periodo de latencia es mayor, su efectividad es siempre la misma.

Con respecto a los pirógenos bacterianos y endógenos, cabe destacar diferencias muy claras. Los primeros en general, resisten al calor, producen fiebre después de un largo periodo de latencia (casi siempre después de los 30 minutos) y desarrollan tolerancia. El pirógeno endógeno es destruido por el calor (90°, 30 min.), actúa directa y rápidamente sobre los centros termorreguladores del cerebro y no crea tolerancia.

1.3.5. PRUEBA DE LAL

Se trata de la detección de endotoxinas *in vitro* por la reacción que se produce frente a un preparado que contiene lisado de amebocitos de Limulus polyphemus. (2) (3). El Limulus se desarrolla sobre la costa oriental de América del Norte desde Nueva Escocia hasta Yucatán y en aguas superficiales de Asia, desde Japón hasta India.

El mecanismo propuesto para la reacción que permite detectar la presencia de endotoxina (4) es el siguiente:

El cangrejo Limulus polyphemus tiene un sólo tipo de corpúsculos en su sangre: los llamados amebocitos; éstos tienen 3 componentes: la enzima progelatinizante (PE), la enzima de la aglutinación (AE) y cationes bivalentes Ca^{2+} .

Secuencia de reacciones después de la administración de la endotoxina:

1.- Activación de PE por la endotoxina, en presencia de Ca^{2+}

Enzima progelatinizante + Ca^{2+} + endotoxina = enzima PE
activada

2.- La PE activada, cataliza la reacción de hidrólisis de la
AE en subunidades polipeptídicas

Enzima de la aglutinación hidrólisis de PE activada =
cadenas peptídicas A y B (proteínas gelificadas) + cadenas
peptídicas C

3.- Formación del gel por reacción de las cadenas peptídicas A y B. Las cadenas peptídicas C no se incorporan a la matriz de proteína gelificada.

Metodología

Para obtener el preparado, se extrae la sangre de los animales por punción cardíaca y luego se les regresa al mar. Un *Limulus* de 30 a 35 cm da de 150 a 175 ml de sangre azul clara que se recoge en solución de N-etilmaleimida que debe ser isotónica y libre de pirógenos. Se dejan sedimentar los amebocitos, lo que demora entre 1 y 4 horas, y se separan del plasma. Se lavan 3 veces con la solución antes mencionada y una vez más con agua de mar apirogénica. Se tratan entonces con 7.5 ml de agua destilada por cada 100 ml de sangre empleada, con lo cual los amebocitos se lisan. Los restos celulares se separan por centrifugación a 2500 r.p.m durante 15 min. Si se mantiene el preparado a 4° C, conserva su actividad durante 4 semanas por lo menos. Antes de usar el lisado, se diluye con igual volumen de un buffer de fosfato de pH 7.2. A 0.1 ml de la solución en ensayo, se adiciona 0.9 ml del lisado diluido de amebocitos y se lleva a estufa a 37° C. Si la solución contiene endotoxinas, dentro de la hora se producirá un gel o aumento de viscosidad de la mezcla que se advertirá por no desplazarse fluidamente al inclinar el tubo 45°. La velocidad de reacción entre el lisado y la endotoxina, depende de la concentración de ésta, de la temperatura y del pH. Esto confirma la idea de que se trata de una reacción enzimática.

Existen en el mercado varios preparados con lisados de amebocitos de *Limulus polyphemus* liofilizados así como preparados con el lisado de amebocitos para determinaciones turbidimétricas y colorimétricas. Para el empleo del producto liofilizado, el contenido del envase se disuelve en agua para inyectables y si no se utiliza la solución en el día, debe mantenerse en el refrigerador a -10° C, de este modo, se puede conservar durante 4 semanas. Para controlar cualquier posible interferencia, se somete simultáneamente a las pruebas, diluciones de endotoxina de *E. coli*.

**Posibilidades para la determinación
cuantitativa y semicuantitativa de endotoxina por medio de la
prueba de LAL (4)**

- **Determinación de límites mediante series de diluciones
(semicuantitativa)**

Primero se determina la sensibilidad del lisado a utilizar por medio de diluciones de un estándar. Posteriormente se realiza una serie de diluciones con la solución de prueba y se llevan a cabo los cálculos para determinar la cantidad de endotoxina en la solución de prueba no diluida:

$$\text{Conc. de endotoxina} = \frac{\text{sensibilidad del lisado}}{\text{el recíproco de la máxima dilución en que se observó resultado}}$$

- **Determinaciones nefelométricas**

Después de incubación, la opalescencia de la solución bajo investigación es medida con un espectrofotómetro por ejemplo y el contenido de endotoxina es leído a partir de una curva estándar preparada bajo las mismas condiciones.

- **Determinaciones colorimétricas**

Por adición de endotoxina al reactivo de LAL, se produce una enzima activada, la cual rompe enlaces peptídicos. Por la administración de cierto sustrato a ésta solución, el grupo terminal (un compuesto colorido o fluorescente) es removido específicamente. El incremento en las lecturas es directamente proporcional al contenido de endotoxina.

Ejemplos de aplicaciones de la prueba de LAL

Durante la producción

- Examen de las materias primas para la elaboración de parenterales
- Examen del agua para la elaboración de parenterales
- Examen de lotes de medicamentos antes de la filtración
- Investigación de las causas en caso de incidentes pirogénicos
- Verificación los lotes del producto antes de someterlo a filtración
- Validación del proceso de esterilización por calor seco

Productos finales

- Prueba de pirógenos a inyectables cuya dosis individual es de menos de 15 ml y cuando el término "libre de pirógenos" no aparece en el marbete*
- Prueba de pirógenos para dializados y soluciones para hemodiálisis*
- Análisis de pirógenos en radiofármacos de administración parenteral
- Análisis de infusiones

* En éstos productos no es obligatoria la prueba de detección de pirógenos.

Argumentos en favor de la prueba de Limulus

- Es una prueba in vitro
- Requiere (relativamente) de poco espacio, material y personal
- Es estandarizable
- Es rápida
- Es más sensible que la prueba de conejos

Los valores detectables de endotoxina en humanos, es de aproximadamente 2 ng/kg de peso corporal, en conejos, es de aprox. 0.2 ng/kg (EC-2 Endotoxina/ FDA) a 3.5 ng/kg (S. abortus equi. Con la prueba de LAL, se detectan 0.01 ng/ml-0.14 ng/ml. Se puede incrementar la sensibilidad a 0.004 ng/ml o menos (2).

Argumentos en contra de la prueba de LAL

- Sólo responde a las endotoxinas microbianas de tipo lipopolisacárido, mientras que la prueba con conejo, también detecta pseudopirógenos, tales como compuestos de bajo peso molecular y pirógenos virales.
- No se puede realizar en todos los medicamentos debido a que algunos de ellos interfieren en la prueba.

BIBLIOGRAFIA

Helman J. FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA. Vol V. Cia. Editorial Continental S.A. de C.V. Mex. D.F., 1982.

Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed. 1978. 18:805-819.

Krüger D. THE DETECTION OF PYROGENS WITH THE LIMULUS TEST. Drugs Made in Germany. 1978. 30:174-184.

Schmidt C.F. PHARMACEUTICS AND PHARMACY PRACTICE. J.B. Lippincott Co. Phil. U.S.A. 1967. Cap. 32.

REFERENCIAS

- (1) Pyrostat Information 1975. Pyrogen Inform. 1978.
- (2) U.S.P. XX. Frederica Valois (1979).
- (3) U.S.P. Bundespatent 2740323.
- (4) Krüger et al. 1975,1976. Societé Francaise des Sci. et Techniques Pharmaceutiques 1977. Bangham 1979. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie 1979.

PARTE PRACTICA

PROTOCOLO GENERAL

TUNEL STRUNCK

OBJETIVO GENERAL:

Establecer evidencia documentada de que el proceso de esterilización y despirogenización de ampollitas efectuado en el túnel Strunck, una vez que se han determinado y establecido los parámetros de control, se desarrolla de manera segura y reproducible, obteniendo consistentemente material libre de pirógenos, siempre y cuando dichos parámetros se cumplan.

PROCESO:

Comprende varias fases, cada una de las cuales cuenta con un objetivo, metodología y criterios de aceptación propios.

FASE I: CALIFICACION OPERACIONAL.

FASE II: DISTRIBUCION DE CALOR.

FASE III: PENETRACION DE CALOR

FASE IV: RETO MICROBIOLOGICO.

JUSTIFICACION:

Es necesario asegurar que los procesos de esterilización y despirogenización de ampollitas llevados a cabo en el túnel, se realicen de manera correcta, ya que de no ser así, se ocasionarían graves problemas de contaminación en el producto terminado.

DESCRIPCION DEL PROCESO:

El proceso de esterilización-despirogenización se inicia con la alimentación en el túnel de ampollitas lavadas y aún húmedas provenientes de la máquina lavadora RUR que se encuentra en línea con él, posteriormente éstas son transportadas por medio de una banda, la cual las conduce primeramente a una zona de pre-calentamiento, en la cual se va incrementando su temperatura hasta llegar a la zona de calentamiento, donde alcanzan hasta 350°C aproximadamente, logrando con esto la esterilización-despirogenización de las ampollitas.

Estas continúan avanzando hacia una zona de enfriamiento, donde aire limpio y filtrado entra en contacto con las ellas, reduciéndose así su temperatura hasta alcanzar 40°C aproximadamente, evitándose el choque térmico del material.

DIAGRAMA DE FLUJO

PROCESO DE ESTERILIZACION Y DESPIROGENIZACION EN EL TUNEL STRIMEX

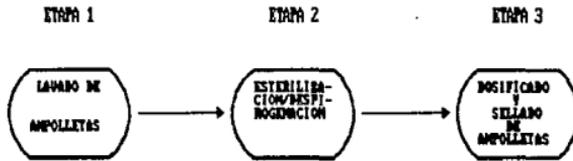
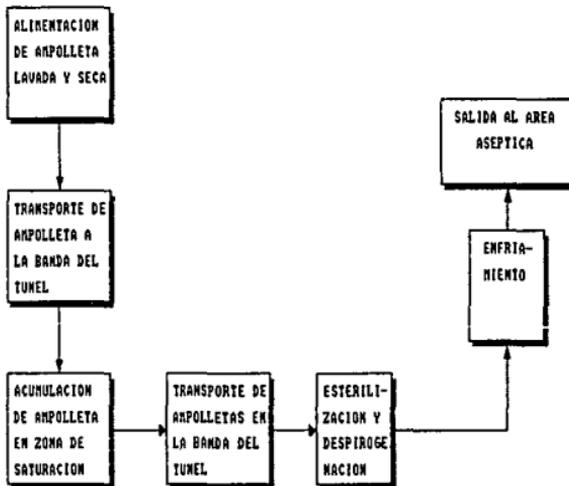


DIAGRAMA DE FLUJO ETAPA 2



FASE I

2 CALIFICACION OPERACIONAL DEL TUNEL STRUNCK

2.1 PROTOCOLO

OBJETIVO:

Establecer evidencia documentada que compruebe y certifique con alto grado de confianza, que el equipo e instrumentos integrados a los sistemas que intervienen en el proceso de esterilización y despirogenización efectuado por el túnel Strunck TSQ W 02, funcionan dentro de los parámetros establecidos por los fabricantes.

METODOLOGIA:

La calificación se inicia con una inspección visual de los instrumentos y equipo integrados al túnel Strunck TSQ W 02, con lo cual se pretende detectar posibles descomposturas para tomar las medidas adecuadas que pueden ser reemplazar la pieza o el instrumento correspondientes o bien efectuar una calibración.

Deberá verificarse que todos los sistemas críticos funcionen de manera adecuada y en caso contrario, se efectuarán las modificaciones necesarias para que esto se lleve a cabo.

Se deberá comprobar que el total de equipos e instrumentos que intervienen en el proceso entren en funcionamiento en los tiempos ya establecidos.

Tres procesos de esterilización y despirogenización se seguirán paso a paso desde su inicio hasta su término para verificar que se desarrolle de forma adecuada y de acuerdo a lo establecido en el SOP correspondiente.

Deben anexarse Hojas de Trabajo en donde se desglosen los puntos a verificar, así como las mediciones y determinaciones que se efectuarán para calificar la operación del túnel.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CRITERIOS DE ACEPTACION:

1. Todos los instrumentos, sistemas y equipo deberán operar y cumplir con las especificaciones de funcionamiento dadas por el fabricante.
2. Los procesos de esterilización y despirogenización monitoreados, deben arrojar resultados óptimos, constantes y acordes con lo que marca el SOP correspondiente.
3. Los instrumentos de medición que intervengan de manera directa o indirecta en el proceso de esterilización/despirogenización, deberán estar avalados por un certificado de calibración vigente, en donde se manifieste el grado de exactitud de la medición realizada y la incertidumbre inherente a la misma.

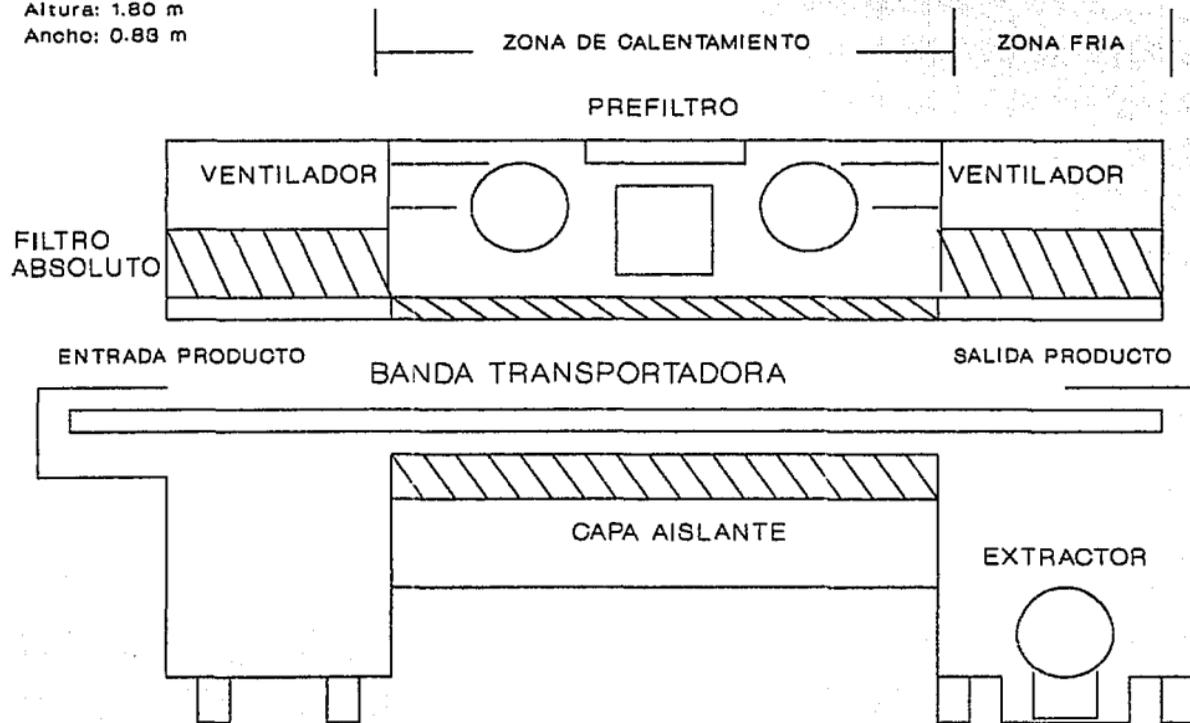
TUNEL STRUNCK TSQ W 02

DIMENSIONES

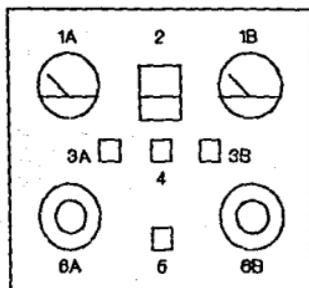
Longitud: 2.77 m

Altura: 1.80 m

Ancho: 0.88 m



TABLERO DE CONTROL
PARTE SUPERIOR DEL TUNEL



TABLERO DE CONTROL
PARTE SUPERIOR DEL TUNEL

1A Y 1B.- MANOMETROS DIFERENCIALES

2.- CONTROL DE AJUSTE A 0 DE LOS MANOMETROS

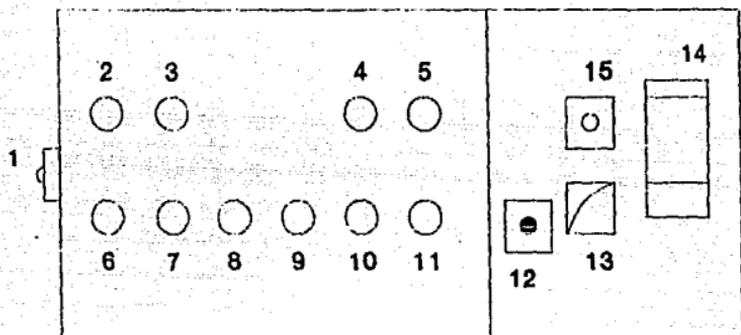
3A Y 3B.- FOCOS INDICADORES DE LA CAIDA DE PRESION

4.- FOCO INDICADOR DE CAMBIO DEL PREFILTRO

**5.- BOTON DE PUESTA EN MARCHA DEL FLUJO
LAMINAR**

6A Y 6B.- PERILLAS REGULADORAS DEL FLUJO LAMINAR

TUNEL STRUNCK -PANEL DE CONTROL- INDICADORES DEL PROCESO

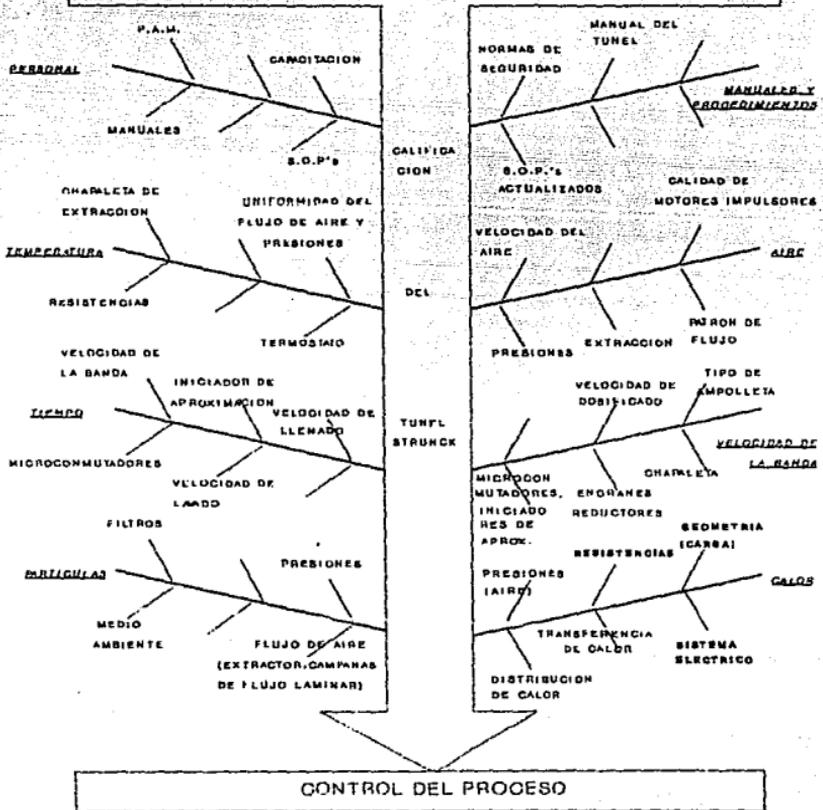


CODIFICACION

1. INTERRUPTOR PRINCIPAL
2. LAMPARA DE CONTROL DEL INTERRUPTOR PRINCIPAL
3. PERILLA REGULADORA DE LA PRESION DE LA BOMBA
4. LAMPARA DE TEMPERATURAS SUBNORMAL
5. LAMPARA DE SOBRECALENTAMIENTO
6. PERILLA DEL GENERADOR HF
7. PERILLA PARA LA BOMBA DE CIRCULACION DE AGUA
8. PERILLA PARA LA CALEFACCION DEL AGUA (CASCERA)
9. PERILLA PARA LA CALEFACCION DEL TUNEL
10. PERILLA PARA FUNCIONAMIENTO DE LA EXTRACCION
11. PERILLA PARA DETENCION Y FUNCIONAMIENTO DE LA BANDA
12. PERILLA REGULADORA DE LA CARGA DE ENERGIA
13. AMPERIMETRO
14. REGISTRADOR DE TEMPERATURA
15. REGULADOR DE TEMPERATURA

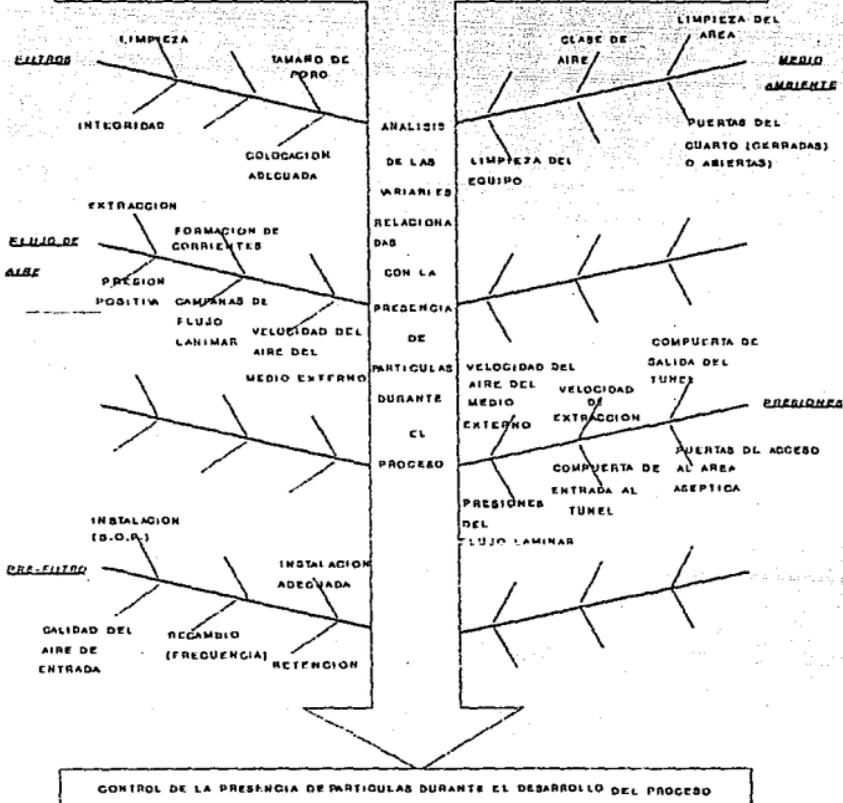
VALIDACION DE PROCESOS

ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO



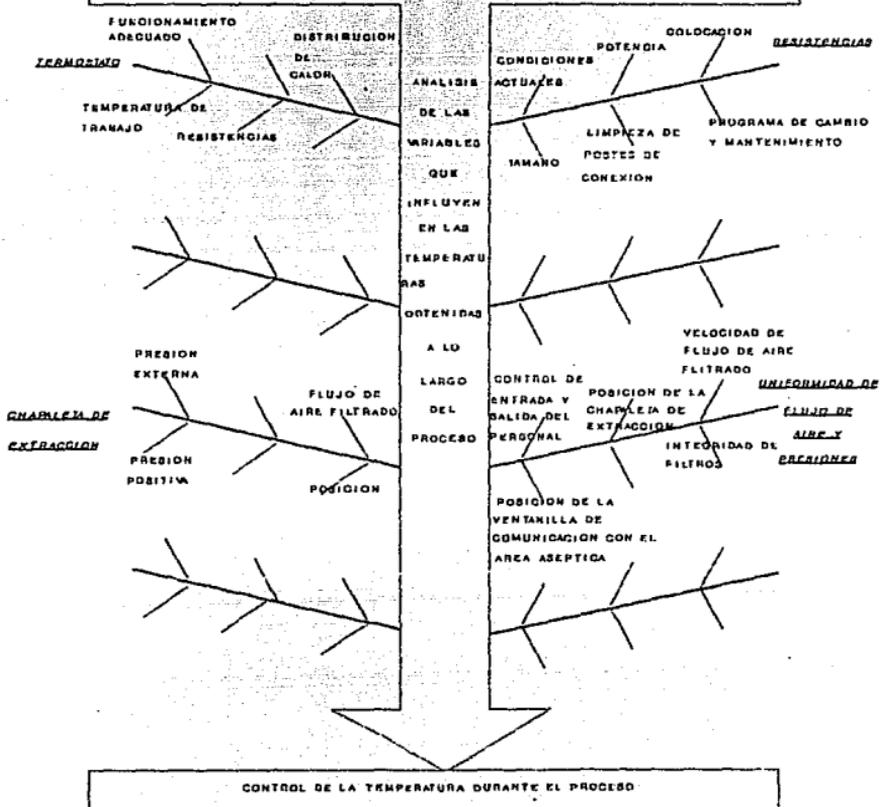
VALIDACION DE PROCESOS

PARTICULAS



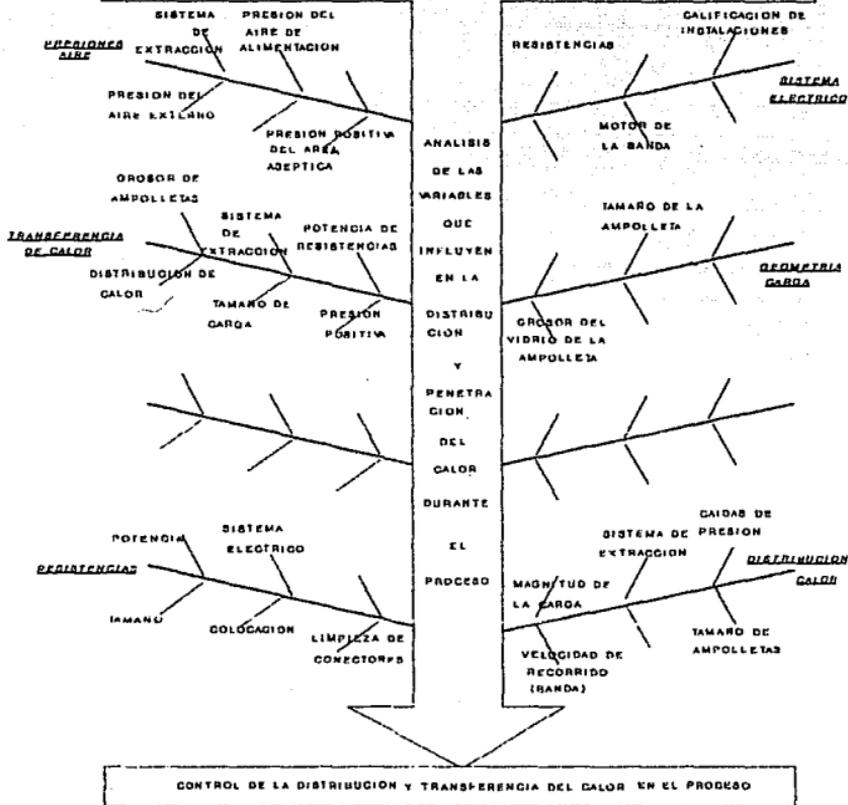
VALIDACION DE PROCESOS

TEMPERATURA



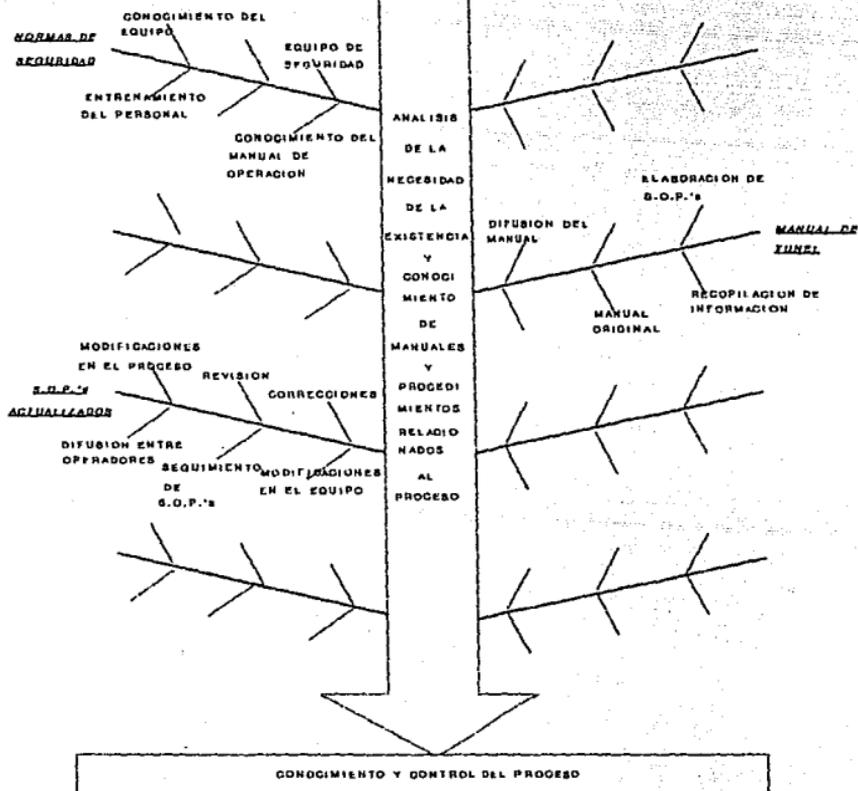
VALIDACION DE PROCESOS

CALOR

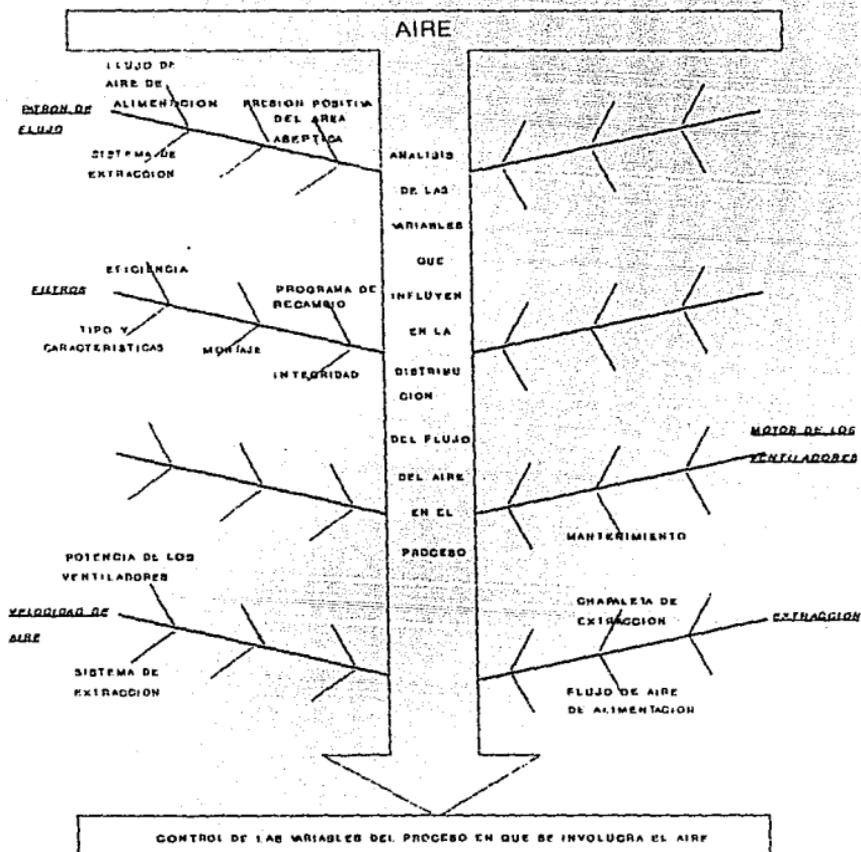


VALIDACION DE PROCESOS

MANUALES Y PROCEDIMIENTOS

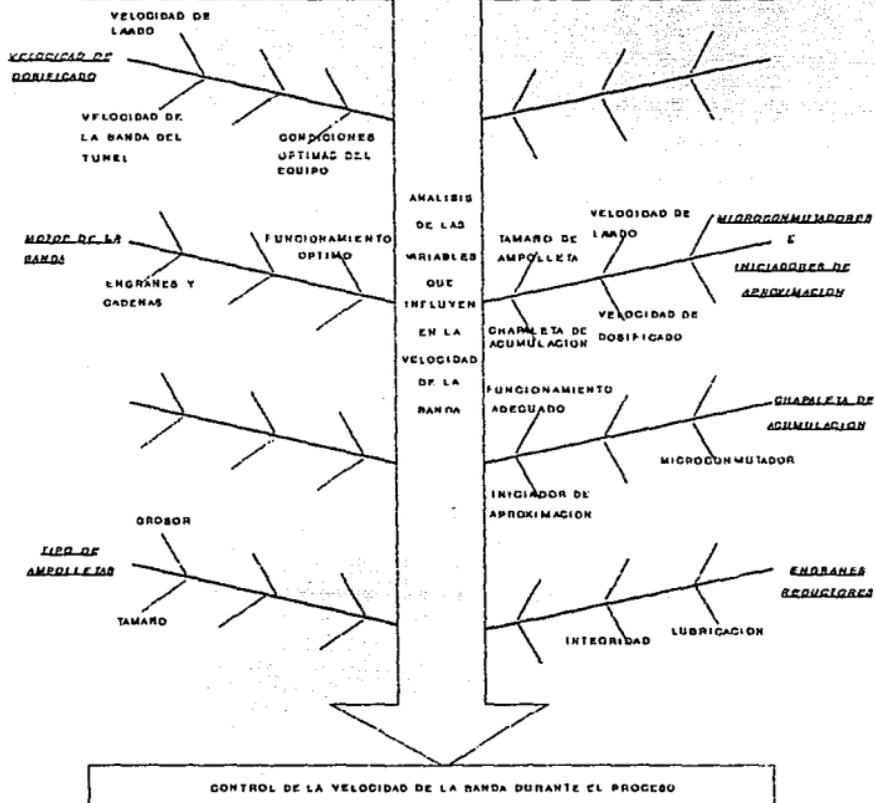


VALIDACION DE PROCESOS

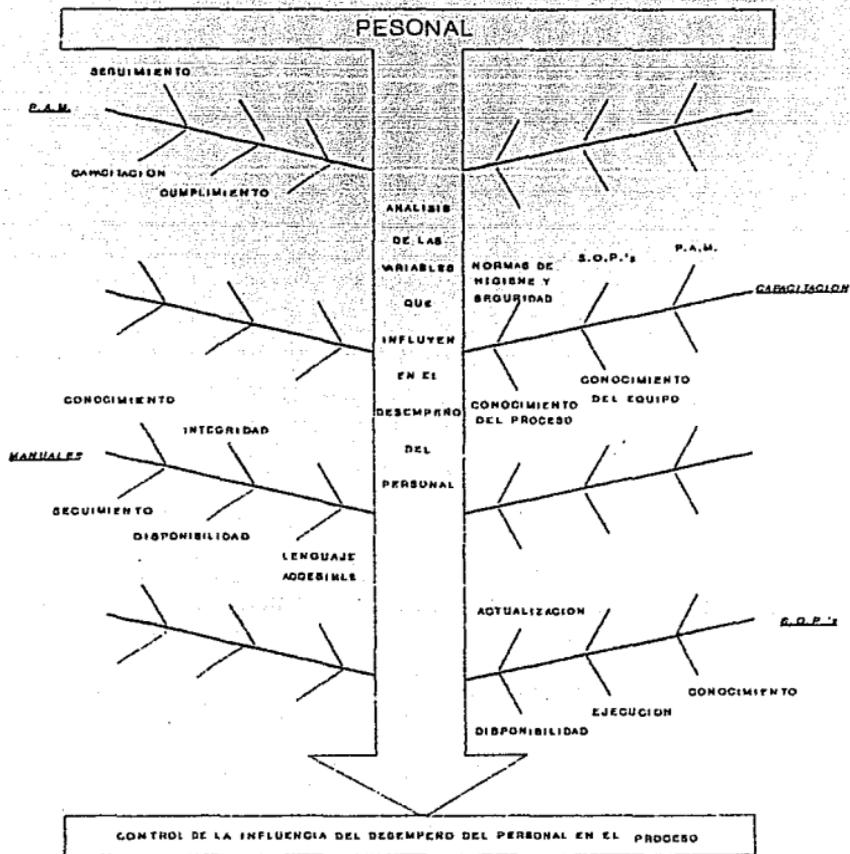


VALIDACION DE PROCESOS

VELOCIDAD DE LA BANDA



VALIDACION DE PROCESOS



CALIFICACION OPERACIONAL	TUNEL STRUNCK	HOJA
HOJA DE TRABAJO		1/6

NOMBRE/CLAVE DEL EQUIPO: _____

N° DE SERIE: _____

UBICACION: _____

JEFATURA A LA QUE PERTENECE _____

FECHA DE ULTIMA VERIFICACION _____

PROXIMA VERIFICACION _____

El equipo es utilizado para la esterilización y despirogenización de ampollitas de 1ml, 2ml y esporádicamente de 10 ml.

INSTALACIONES ELECTRICAS

- 1) Estado actual en que se encuentran los cables y contactos: _____
- 2) Voltaje que utiliza el equipo: _____

SERVICIOS:

Descripción: _____

DUCTOS DE EXTRACCION DEL AIRE:

- a) Medidas del ducto: _____
- b) Material de fabricación: _____
- c) Funcionamiento de la chapaleta de regulación:
Adecuado: _____ No adecuado: _____

RESISTENCIAS.

Estado físico de las resistencias:

Aceptable _____ No aceptable _____

Número de resistencias: _____

Ubicación: _____

Material de fabricación: _____

Potencia eléctrica (Kw): _____

OBSERVACIONES: _____

_____**PRESION POSITIVA:**

La presión positiva debe mantenerse en todo momento en la zona de esterilización y en la de enfriamiento en relación al lado no estéril.

Si se mantiene _____ No se mantiene _____

INSTRUMENTOS CRITICOS:**1) AMPERIMETRO**

- a) UBICACION: _____
- b) CALIBRADO SI _____ NO _____
- c) RANGO DE MEDICION: _____

2) REGISTRADOR DE TEMPERATURA

- a) NOMBRE/ CLAVE: _____
- b) UBICACION: _____
- c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
- d) CALIBRADO POR: _____
- e) PROXIMA CALIBRACION: _____

3) **SENSORES DE TEMPERATURA:**

a) **CARACTERISTICAS:** _____

b) **UBICACION:** _____

c) **CALIBRADOS:** SI _____ NO _____

4) **MANOMETROS DIFERENCIALES:**

a) **NOMBRE/ CLAVE:** _____

b) **UBICACION:** _____

c) **FECHA DE ULTIMA CALIBRACION:** _____

d) **CALIBRADO POR:** _____

e) **PROXIMA CALIBRACION:** _____

5) **VENTILACION :**

a) **UBICACION:** _____

b) **CARACTERISTICAS:** _____

c) **VELOCIDAD DE ROTACION (r.p.m.):** _____

d) **SENTIDO DE ROTACION:** _____

e) **POTENCIA DE LOS MOTORES:** _____

OBSERVACIONES: _____

6) EXTRACCION:

a) UBICACION: _____

b) CARACTERISTICAS: _____

c) VELOCIDAD DE ROTACION (r.p.m.): _____

d) SENTIDO DE ROTACION: _____

e) POTENCIA DEL MOTOR: _____

7) FILTRACION:

a) UBICACION DE FILTROS DE AIRE: _____

CARACTERISTICAS: _____

b) CONTEO DE PARTICULAS (N° PART./cm cúbico o N° PART./pie cúbico): _____

c) VELOCIDAD DEL AIRE (CAMBIOS POR HORA o m/seg): _____

d) FECHA DEL ULTIMO CAMBIO : _____

e) PRUEBAS DE LABORATORIO QUE REQUIEREN PARA SU ANALISIS: _____

OBSERVACIONES: _____

1) INICIADORES DE APROXIMACION:

Funcionamiento correcto (SI o NO) _____

2) MICROCONMUTADORES:

Funcionamiento correcto (SI o NO) _____

3) CHAPAleta DE ACUMULACION MAXIMA/MINIMA ubicada en la máquina AVR acoplada al túnel:

Funcionamiento correcto (SI o NO) _____

OBSERVACIONES: _____

INDICAR SI EL FUNCIONAMIENTO ES ADECUADO:

1) FOCOS INDICADORES SI _____ NO _____

2) ALARMAS SI _____ NO _____

3) SEÑAL DE AVISO DE CAMBIO DE FILTROS SI _____ NO _____

OBSERVACIONES: _____

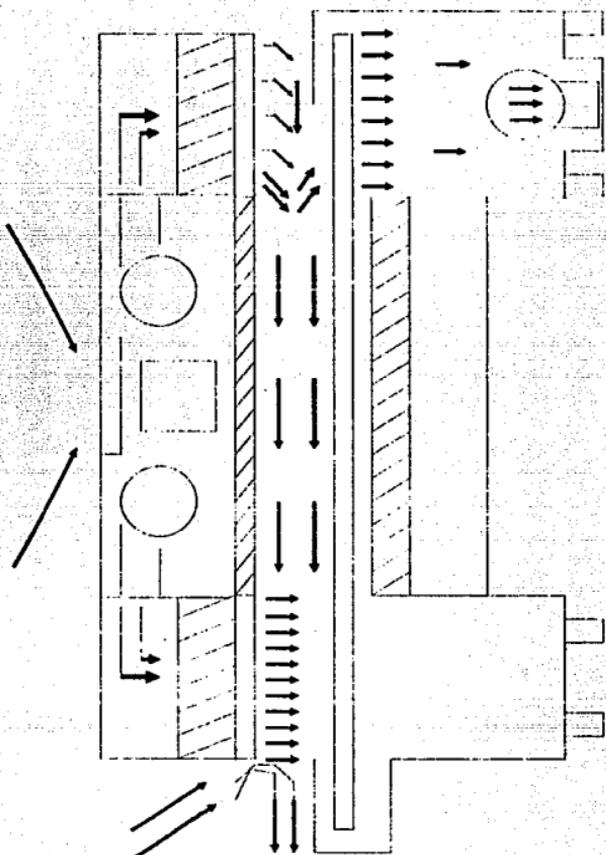
ESCRIBIR SOBRE LA LINEA ADJUNTA CORRESPONDIENTE A CADA UNO DE LOS SIGUIENTES SISTEMAS Y EQUIPOS SI SU FUNCIONAMIENTO ES O NO EL ADECUADO

- 1) CONTROLADORES, REGISTRADORES Y SENSORES DE TEMPERATURA _____
- 2) BANDA DE TRANSPORTE _____
- 3) CAMPANAS DE FLUJO LAMINAR _____
- 4) ELABORAR UN PATRON DE FLUJO DE AIRE. ANEXANDO DIAGRAMAS QUE ILUSTREN LOS RESULTADOS ESPERADOS Y LOS OBTENIDOS.

OBSERVACIONES: _____

TUNEL STRONOK TSO W 02

PATRON DE FLUJO



VALIDACION DEL PROCESO CONTINUO DE ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO

CONTEO DE PARTICULAS Y VELOCIDAD DEL AIRE (FLUJO LAMINAR)

FILTRO No. 1
ENTRADA TUNEL STRUNCK
MUESTREO DINAMICO

	TAMANO DE PARTICULA					
	0.3	0.5	1	2	5	10
CONTEO	0	0	0	0	0	0

VELOCIDAD PROMEDIO DEL AIRE 0.253 m/s
TIEMPO DE MUESTREO 1 minuto

FILTRO No. 2
SALIDA TUNEL STRUNCK
MUESTREO DINAMICO

	TAMANO DE PARTICULA					
	0.3	0.5	1	2	5	10
CONTEO	0	0	0	0	0	0

VELOCIDAD PROMEDIO DEL AIRE 0.393 m/s
TIEMPO DE MUESTREO 1 minuto

PROCESO CONTINUO DE ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION CALOR SECO

TUNEL STRUNCK

VELOCIDAD DE BANDA

SIN AMPOLLETA

	EXP. 1	EXP. 2	EXP. 3	
DISTANCIA (cm)	30	30	30	
TIEMPO (min)	1.66	1.67	1.66	VEL. PROMEDIO (cm/min)
VELOCIDAD (cm/min)	18.04	18.01	18.03	18.03

CON AMPOLLETA (1 ml)

DIA 1

	EXP.1	EXP.2	EXP.3	
DISTANCIA (cm)	57	57	57	
TIEMPO (min)	7.23	8.88	9.50	VEL. PROMEDIO (cm/min)
VELOCIDAD (cm/min)	7.88	6.42	6.00	6.77

DIA 2

	EXP.1	EXP.2	EXP.3	
DISTANCIA (cm)	250	250	250	
TIEMPO (min)	46.95	38.66	37.25	VEL. PROMEDIO (cm/min)
VELOCIDAD (cm/min)	5.32	6.47	6.71	6.17

DIA 3

	EXP.1	EXP.2	EXP.3	
DISTANCIA (cm)	250	250	250	
TIEMPO (min)	38.75	37.55	37.66	VEL. PROMEDIO (cm/min)
VELOCIDAD (cm/min)	6.45	6.66	6.64	6.58

2.1.3 RESUMEN

CALIFICACION OPERACIONAL DEL TUNEL STRUNCK

Como se mencionó en el protocolo correspondiente a esta fase, se dio seguimiento al proceso, observándose que se lleva a cabo de manera acorde con lo establecido en el manual correspondiente.

La calificación operacional de sistemas, abarcó lo referente a instalaciones eléctricas, sistemas de alimentación y extracción del aire, incluyéndose en esta parte la evaluación de la presión positiva del interior del túnel respecto al exterior.

Dentro de la parte eléctrica, el criterio de aceptación se basó en el resultado de la inspección de las instalaciones (hoja de trabajo No 2), así como en el reporte, elaborado por el personal de mantenimiento eléctrico acerca de las actividades realizadas al respecto.

Por otra parte, se verificaron los sistemas de aire y de ventilación, incluyéndose la evaluación de los filtros, que consistió en la medición de la velocidad del aire que pasa a través de ellos y en un conteo de partículas en el mismo.

Las mediciones de la velocidad del aire, se llevaron a cabo con un velocímetro KURZ Inst. con fecha de última calibración 24-10-89, el cual se conectó al Contador de Lasser de Partículas Met One Mod. 200 L, con fecha de calibración 8-1-90. El tiempo de muestreo fue de 1 min y la velocidad de aire obtenida durante ese lapso fue:

Vel. promedio aire	Vel. promedio aire
(entrada del túnel)	(salida del túnel)
0.253 m/s	0.393 m/s

El hecho de que se encuentre una mayor velocidad de aire en la zona de salida del túnel, la cual está comunicada con el área aséptica, da como resultado una cierta presión positiva que va del interior al exterior del túnel, la cual se puede ver incrementada por la presión positiva originada por el flujo de aire proveniente del área aséptica (la presión positiva existente en el área aséptica es de 0.05 pulgadas de agua). Esto proporciona una mayor seguridad respecto a la posible entrada de partículas del exterior.

Cabe mencionar que se realizaron algunos ajustes en los sistemas de ventilación y extracción para lograr un flujo de aire adecuado.

Se obtuvo un patrón de flujo, utilizando hielo seco, para corroborar la correcta dirección y velocidad del aire en la zona de transición del área aséptica a la zona de enfriamiento, así como en la parte inicial del túnel. El resultado obtenido se observa en el esquema elaborado al respecto ("Túnel Strunk TSG W 02. Patrón de Flujo"); se alcanza a apreciar cómo la presión positiva del área aséptica desvía un tanto el flujo laminar de la campana ubicada en la zona de enfriamiento.

El aire del exterior que trata de atravesar la cortina de flujo laminar a la entrada, choca con ésta, desviándose nuevamente de regreso.

También se puede observar lo que se mencionó anteriormente respecto a la presión positiva originada del interior del túnel hacia el exterior. El esquema elaborado al respecto, corresponde tanto a los resultados esperados como a los obtenidos.

Para verificar las condiciones operativas de los filtros, se realizó un conteo de partículas a la altura de la banda del túnel, llevando a cabo un muestreo dinámico durante 1 minuto.

Dicho conteo se realizó con un Contador Lasser de Partículas Met One Mod. 200 L, obteniéndose 0 partículas de 0.3, 0.5, 1, 5 y 10 micras en ambas campanas (ver hoja de trabajo No. 5). Este resultado es excelente y puede asegurarnos que la laminaridad es adecuada y también que los filtros se encuentran en buenas condiciones de integridad y eficiencia para su uso.

Hubiera sido ideal poder determinar la cantidad de partículas en el interior del túnel así como en el de las ampollas, pero no fue posible debido a que no se contaba con el equipo o dispositivos necesarios para hacerlo.

El aire de alimentación al área de lavado de ampollas no está controlado respecto al número de partículas, siendo este aspecto importante para la calidad del aire en el interior del túnel así como para el tiempo de vida útil de los filtros utilizados.

En lo que se refiere a los instrumentos ubicados en el equipo, (ver hojas de trabajo 3 y 4) se observó que se encontraban calibrados, lo cual puede dar la seguridad de que su funcionamiento es el correcto. Para apoyar esto, se anexan los certificados de calibración correspondientes.

En cuanto a la parte mecánica, también se realizó una inspección por parte de mantenimiento la cual resultó satisfactoria. En cuanto al trabajo de calificación operacional realizado al respecto, se determinó la velocidad de la banda.

Se llevaron a cabo 3 mediciones, de la siguiente manera: se estableció un punto fijo en el exterior del túnel; se marcó un punto en la banda en el caso de la medición de la velocidad de ésta sin ampollita, se puso en funcionamiento y entonces se tomó el tiempo (con un cronómetro), que tardaba en pasar por el punto fijo el punto marcado en la banda.

Previamente se estableció de manera arbitraria la distancia de recorrido de la marca, que fue de 30 cm.

En el caso de las determinación de la velocidad de la banda para el formato de 1 ml, se utilizó ampollita marcada y se midió el tiempo que tardaba en recorrer una distancia previamente establecida (2.50 m), la cual fue medida desde el inicio de la banda de transporte de la lavadora hasta el punto de transición entre la parte final del túnel y la zona aseptica.

Se realizaron 3 mediciones en cada caso, aunque para la evaluación de la velocidad de la banda con ampollita, éstas se llevaron a cabo 3 días distintos y con tres lotes distintos. Cabe mencionar que en todos los casos, el avance de la banda fue continuo.

La velocidad se obtuvo en base a la distancia y al tiempo de recorrido:

Vel. promedio

Sin ampollita	18.04	18.01	18.03 cm/min	18.03
Con ampollita (día 1)	7.88	6.42	6.00 cm/min	6.77
Con ampollita (día 2)	5.32	6.47	6.71 cm/min	6.17
Con ampollita (día 3)	6.45	6.66	6.64 cm/min	6.58
Promedio de las velocidades registradas con ampollita				6.51

Esto se explica si se toman en cuenta las variaciones que existen dentro de las ampollitas de un mismo lote en cuanto al grosor y aspereza del vidrio ya que, dependiendo de éstas características, es la velocidad de funcionamiento de las tres máquinas en línea: la lavadora de ampollitas, el túnel y la dosificadora. Es importante tomar en cuenta todo esto para lo que respecta a la velocidad promedio de la banda, ya que ésta es solamente una estimación que en un momento dado se puede ver afectada por diversas variables.

Para determinar si el funcionamiento de iniciadores de aproximación y microconmutadores es adecuado, se realizó el seguimiento del proceso, se observó que realmente se activaran al acumularse cierto número de ampollitas. Durante el seguimiento no se presentó ningún problema, por lo tanto, en la hoja de trabajo correspondiente (No. 5) se asentó que el funcionamiento de estas piezas es correcto.

CONCLUSIONES

- El aire filtrado que ingresa al túnel se encuentra dentro de especificaciones en cuanto al número de partículas/pie cúbico (aire clase 100).
- El sistema de extracción, así como el de inyección de aire, operan adecuadamente de acuerdo a los requerimientos exigidos.
- La velocidad promedio estimada de la banda de transporte con ampolleta de 1 ml fue de 6.51 cm/min, aunque hay que tomar en cuenta que pueden haber importantes variaciones al respecto ocasionadas por algunas de las características de las ampolletas (grosor de las paredes y aspereza).
- El sistema eléctrico y mecánico del equipo está en condiciones de uso.
- El funcionamiento del equipo, está de acuerdo con el especificado en el manual.
- Los instrumentos de medición presentan calibración vigente.
- Se sugiere controlar el aire de alimentación del área de lavado de ampolletas con respecto al número de partículas.
- Después de haber efectuado las pruebas indicadas, se concluye que el equipo está "APTO PARA OPERAR", por lo que se considera concluida la etapa de calificación operacional.

ANÁLISIS CUANTIFICADO DEL RIESGO RESPECTO
A LA VALIDACION DEL PROCESO

FORMULARIO
A

Etapas principales del proceso: LAYADO DE ANPULLETAS

1.1 No.	1.2 No.	1.2 SUB-ETAPA DEL PROCESO	2.1 SUB-ETAPA CRITICA DEL PROCESO		2.2 JUSTIFICACION DE LA DECISION 2.1	2.3 SEGU- RIMIENTO EN RELACION CON LA VA- LIACION		2.4 JUSTIFICACION DE LA DECISION	3.1 RIESGO PARA LA SUB-ETAPA DEL PROCESO	3.2 POR- BERA- CION DE LOS RIES- GOS	3.3 SEGU- RIMIENTO DEL RIES- GO	
			SI	NO		SI	NO				SI	NO
1		LAYADO DE ANPULLETAS		X	NO OCASIONA NINGUN PROBLEMA LA COLOCACION DE LAS ANPULLETAS EN LA TOLVA DE ALIBERTACION	X	NO	NO REPRESENTA NINGUN RIESGO PARA EL PROCESO.	NINGUNO			
	1.1	ALIBERTACION DE ANPULLETAS A TRAVES DE LA TOLVA.		X	ES IMPORTANTE LA COLOCACION CORRECTA DE LAS ANPULLETAS PARA EVITAR RUPTURAS.	X	NO	ES NECESARIO ASEGURARSE DE QUE NO QUEBREN PEDAZOS DE VIDRIO DENTRO DE LAS ANPULLETAS.	EL AGUA DE REDUCION PUEDE SER CONTAMINADA CON FRAGMENTOS DE VIDRIO QUE A SU VEZ CONTAMINARAN LAS ANPULLETAS Y TAL VEZ ESTOS NO PUERAN SER ELIMINADOS POR EL PROCESO DE LAYADO.		X	
	1.2	COLOCACION DE ANPULLETAS EN LAS CARRELETAS DE TRANSPORTE.	X									
	1.3	INSERCIÓN DE ANPULLETAS EN LOS POLVERIZADORES.		X	NO OCASIONA NINGUN PROBLEMA EN EL PROCESO.		X	EL AJUSTE Y FUNCIONAMIENTO CORRECTO DE LOS POLVERIZADORES SE PERIFEREA EN CADA CAMBIO DE FORMA	NINGUNO			
	1.4	TRANSPORTE DE ANPULLETAS AL INTERIOR DE LA TIRNA.		X	NO OCASIONA NINGUN PROBLEMA EN EL PROCESO.		X	DEBIDO A QUE NO REPRESENTA NINGUN PROBLEMA, NO SE REQUIERE DE SEGURIMIENTO.	NINGUNO			

ANÁLISIS MODIFICADO DEL RIESGO RESPECTO
A LA VALORACIÓN DEL PROCESO

FORMULARIO
A

Etapas principales del proceso: LAVADO DE ANPOLLITAS

N.º	ETAPA DEL PROCESO	SUB-ETAPA DEL PROCESO	2.1 SUB-ETAPA CRÍTICA DEL PROCESO		2.2 JUSTIFICACIÓN DE LA DECISIÓN 2.1	2.3 SEGUIMIENTO EN RELACIÓN CON LA VALORACIÓN		2.4 JUSTIFICACIÓN DE LA DECISIÓN	2.5 RIESGO PARA LA SUB-ETAPA DEL PROCESO	2.6 PUNTO DE PÉRDIDA DE LOS RIESGOS	2.7 SEGUIMIENTO DEL RIESGO
			SI	NO		SI	NO				
1	LAVADO DE ANPOLLITAS	1.5 CICLO DE LAVADO POR INYECCIÓN DE AGUA DE RECONSTRUCCIÓN/INYECCIÓN DE IONIZADA/RIE,	X		ESTE ES EL PASO EN EL CUAL, DE ACUERDO AL CICLO DESEÑADO, SE ELIMINAN LAS IMPUREZAS CONTENIDAS EN LAS ANPOLLITAS.	X		ES UN PASO CRÍTICO DEL CUAL SE DEBE TENER LA SEGURIDAD DE QUE SE LLEVA A CABO DE MANERA EFECTIVA Y CONSTANTE	PREPARILADO DE OBTENER ANPOLLITAS CONTINUADAS SI LA ETAPA DE LAVADO NO SE DA DE MANERA ADECUADA.	A	X
		1.6 SALIDA DE LAS ANPOLLITAS DE LA TINA DE LAVADO.	X		NO REPRESENTA NINGUN RIESGO PARA EL PROCESO	X		DEBIDO A QUE NO REPRESENTA NINGUN PROBLEMA, NO REQUIERE SEGUIMIENTO	NINGUNO	-	
		1.7 SALIDA DE LAS ANPOLLITAS HACIA LA BARRA.	X		NO REPRESENTA NINGUN RIESGO PARA EL PROCESO	X		DEBIDO A QUE NO REPRESENTA NINGUN PROBLEMA, NO REQUIERE SEGUIMIENTO	NINGUNO	-	
2	ESTERILIZACIÓN/DESPINDICERIZACIÓN DE ANPOLLITAS.	2.1 ACTIVACIÓN DE INICIAADORES DE APROXIMACIÓN Y RECONSTRUCCIÓN PARA RECONSTRUIR LA BARRA	X		ESTE PASO DETERMINA EN CIERTA MANERA, EL PASO DE LAS ANPOLLITAS A TRAVÉS DEL TUNEL.	X		ES IMPORTANTE QUE EL PASO DE LAS ANPOLLITAS SEA EN CANTIDAD Y VELOCIDAD ADECUADA, PARA QUE EL CALOR SEA DISTRIBUIDO DE MANERA UNIFORME.	ACTIVADOS EN EL PROCESO Y POSIBILIDAD DE NO OBTENER RESULTADOS ADECUADOS EN CUANTO A LA ESTERILIZACIÓN Y DESPINDICERIZACIÓN.	B	X

ANÁLISIS NOTIFICADO DEL RIESGO RESPECTO
A LA VALIACIÓN DEL PROCESO

FORMULARIO A		Etapas principales del proceso: ESTERILIZACIÓN/DESPINDECIZACION DE APOLLETAS									
1.1	1.2	2.1	2.2	2.3	2.4	3.1	3.2	3.3			
ETAPA DEL PROCESO	SUB-ETAPA DEL PROCESO	(SUB-ETAPA CRITICA DEL PROCESO)	JUSTIFICACION DE LA DECISION 2.1	SECUJENTO EN RELACION CON LA VALIACION	JUSTIFICACION DE LA DECISION	RIESGO PARA LA SUB-ETAPA DEL PROCESO	PROBACION DE LOS RIESGOS	SECUJENTO DEL RIESGO?			
Nº.	Nº.	SI / NO		SI / NO			SI / NO	SI / NO			
2	ESTERILIZACION/DESPINDECIZACION DE APOLLETAS.	2.2 EXPOSICION DE LAS APOLLETAS A LA ZONA DE PRE-CALENTAMIENTO.	X	EN ESTA ZONA ES DONDE SE INICIA EL PROCESO DE ESTERILIZACION/DESPINDECIZACION.	X	ES NECESARIO ASEGURARSE DE QUE LAS TEMPERATURAS ALCANZADAS EN ESTA ZONA, REALMENTE SON SUFICIENTES PARA ESTERILIZAR Y DESPINDECIZAR	NO LOGRAN EL INICIO DEL PROCESO DE ESTERILIZACION/DESPINDECIZACION	N	X		
		2.3 EXPOSICION DE LAS APOLLETAS A LA ZONA DE CALENTAMIENTO.	X	EN ESTA ZONA ES DONDE SE CONTINUA Y FINALIZA EL PROCESO DE ESTERILIZACION/DESPINDECIZACION	X	*	NO LOGRAN LA CALENTACION DEL PROCESO DE ESTERILIZACION/DESPINDECIZACION.	E	X		
		2.4 EXPOSICION DE LAS APOLLETAS A LA ZONA DE ENFRIAMIENTO.	X	EL ENFRIAMIENTO ES IMPORTANTE PARA EL MANEJO DE LAS APOLLETAS, NO PARA EL PROCESO.	X	EL SECUEJENTO SE HACE COMO PARTE DEL ESTUDIO DE LAS ETAPAS ANTERIORES.	NINGUNO	-	-		
		2.5 TRASLADO DE APOLLETAS DEL TUNEL HACIA EL AREA ASEPTICA.	X	NO REPRESENTA NINGUN PROBLEMA PARA EL PROCESO.	X	PODRIAN REPRESENTAR NINGUN PROBLEMA, NO REQUIERE SECUEJENTO	NINGUNO	-	-		

ANÁLISIS MODIFICADO DEL RIESGO RESPECTO
A LA VALIDACIÓN DEL PROCESO

FORMULARIO
A

Etapa principal del proceso: LLENADO DE ANPALLETTAS

1,1	1,2	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7
ETAPA DEL PROCESO	SUB-ETAPA DEL PROCESO	SUB-ETAPA CRÍTICA DEL PROCESO	JUSTIFICACIÓN DE LA DECISIÓN 2,1	SEGUIMIENTO EN RELACIÓN CON LA VALIDACIÓN	JUSTIFICACIÓN DE LA DECISIÓN 2,4	RIESGO PARA LA SUB-ETAPA DEL PROCESO	PRESENCIA DE LOS RIESGOS	SEGUIMIENTO DEL RIESGO?
Nº.	Nº.	SI / NO		SI / NO			SI / NO	SI / NO
3	LLENADO DE ANPALLETTAS							
	3,1 ALIENACIÓN DE ANPALLETTAS A LA BANDA.	X	NO REPRESENTA NINGUN RIESGO.	X	NO ES UN PASO CRÍTICO QUE MERITE SEGUIMIENTO.	NINGUNO		
	3,2 PASO DE ANPALLETTAS POR EL SINFIN DE ENTADA.	X	NO REPRESENTA NINGUN RIESGO.	X	NO ES UN PASO CRÍTICO QUE MERITE SEGUIMIENTO.	NINGUNO		
	3,3 TRANSPORTE DE ANPALLETTAS POR MEDIO DE UNA RED DE SEGURADA.	X	" "	X	" "	" "		
	3,4 CONDUCCIÓN DE ANPALLETTAS POR LOS PASADIZOS DE TRANSPORTE.	X	" "	X	" "	" "		
	3,5 PASO POR LA ESTACIÓN DE CLASIFICACIÓN PREVIA AL LLENADO.	X	EL FUNCIONAMIENTO ADECUADO DE DICHA ESTACIÓN ES IMPORTANTE PARA EVITAR LA VALIDACIÓN DE DETERMINADOS PRODUCTOS.	X	SE REQUIERE ASEGURAR QUE EL CLASIFICADOR DEL MATERIAL SERÁ ADECUADO EN CADA PROCESO QUE SE UTILICE.	EXISTENCIA DEL PRODUCTO.	X	X

ANÁLISIS VERIFICADO DEL RIESGO RESPECTO
A LA VALIACIÓN DEL PROCESO

FORMULARIO
A

Etiapa principal del proceso: LLENADO DE ANPOLLITAS

1.1 No.	1.2 ETAPA DEL PROCESO	1.3 No.	SUB-ETAPA DEL PROCESO	2.1 SUB-ETAPA CRITICA DEL PROCESO		2.2 JUSTIFICACION DE LA DECISION 2.1	2.3 SEGUI- MIENTO EN RELACION CON LA VA- LIACION		2.4 JUSTIFICACION DE LA DECISION	3.1 RIESGO PARA LA SUB-ETAPA DEL PROCESO	3.2 PUN- TUACION DE LOS RIESGOS	3.3 SEGUI- MIENTO DEL RIESGO?	
				SI	NO		SI	NO				SI	NO
3	LLENADO DE ANPOLLITAS	3.1	PASO POR LA ESTACION DE LLENADO.	X		ES LA ETAPA QUE DETERMINA LA DOSIS (ADECUADA O NO) QUE LLEGA A LA ANPOLLITA.	X		SE DEBE ASEGURAR QUE EL AJUSTE DE LA MAQUINA SEA TAL QUE DOSIFIQUE LA CANTIDAD ADECUADA DE MANERA CONSTANTE.	DOSIFICADO INCORRECTO.	A	X	
		3.2	PASO POR LA ESTACION DE DOSIFICACION POSTERIOR AL LLENADO.	X		ES IMPORTANTE PARA ASEGURAR QUE NO QUEDA OXIGENO ATRAPADO DURANTE EL LLENADO (EN CIERTOS PRODUCTOS)	X		ES NECESARIO ASEGURAR QUE EL POST-COSIFICADO SE LLEVE A CABO DE MANERA ADECUADA Y REPRODUCIBLE.	OXIDACION DEL PRODUCTO.	A	X	
		3.3	PASO POR LA ESTACION DE PRE-CALENTAMIENTO.	X		ES IMPORTANTE PARA EL PROCESO DE SELLADO, NO PARA EL DOSIFICADO.	X		NO REPERCUTE DE NINGUNA MANERA EN EL PROCESO DE DOSIFICADO.	NINGUNO			
		3.4	PASO POR LA ESTACION DE CIERNE Y CORTE.	X		"	X		"	"			
		3.5	SALIDA DE ANPOLLITAS.	X		NO REPRESENTA NINGUN RIESGO PARA EL PROCESO.	X		NO ES UNA ETAPA CRITICA QUE REQUIERE SEGUIMIENTO.	"			

ANÁLISIS MODIFICADO DEL RIESGO RESPECTO
A LA VALIDACIÓN DEL PROCESO

FORMULARIO B							
Etapas principales del proceso: LAVADO/ESTERILIZACIÓN Y DESPIROGENIZACIÓN DE AMPOLLETAS.							
1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8
SUB-ETAPA CRÍTICA DEL PROCESO	RIESGOS	CAUSAS IMAGINABLES	P	MEDIOS DE VALIDACIÓN	PLAN EXPERIMENTAL	FECHA	RESPONSABLE DE LA REALIZACIÓN
1.1			P				
1.2	CONTAMINACIÓN DEL AGUA DE REBUNDO CON FRAGMENTOS DE VIDRIO.	NAL AJUSTE AL HACER CAMBIO DE FOMATO, FALTA DE LIBRACION, AMPOLLETA ASPERA.	N	CONTENPLACION DE ESTE PUNTO EN LA FASE DE CALIFICACION OPERACIONAL, AL REALIZAR LA VALIDACION.	PROGRAMA DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO, VALIDACION.	OCT/1990	DEPTO. DE MANTENIMIENTO, JEFA TORA DE VALIDACION.
1.5	OBTERNER AMPOLLETAS CONTAMINADAS.	OBSTRUCCION DE LOS ORIFICIOS DE LOS PULVERIZADORES, MALA CALIDAD DEL AIRE Y/O DEL AGUA, MAL ESTADO DE LOS FILTROS.	E	CONTENPLACION DE ESTE PUNTO EN LA FASE DE EVALUACION DEL PROCESO DE LAVADO DURANTE LA VALIDACION.	PROGRAMA DE MONITOREO DE LA CALIDAD DEL AGUA, BITACORAS DE CAMBIO DE FILTROS, PASARNA DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO, VALIDACION.	CADA TERCER DIA. CADA CAMBIO. OCT/1990	ASEGURAMIENTO DE CALIDAD. DEPTO. DE INYECCIONES. DEPTO. DE MANTENIMIENTO. DEPTO. DE VALIDACION
2.1	RETRASOS EN EL PROCESO Y POSIBILIDAD DE NO OBTENER RESULTADOS NECESARIOS EN CUANTO A LA ESTERILIZACION Y DESPIROGENIZACION.	FALSOS CONTACTOS, AJUSTE INCORRECTO, PIEZAS SUCIAS.	N	CONTENPLACION DE ESTE PUNTO EN LA FASE DE CALIFICACION OPERACIONAL DURANTE LA VALIDACION.	PROGRAMA DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO, VALIDACION.	OCT/1990	DEPTO. DE MANTENIMIENTO, DEPTO. DE VALIDACION.
2.2	NO LOGRAN EL INICIO DEL PROCESO DE ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION.	NAL FUNCIONAMIENTO DE LAS BOMBAS, AVANCE DEBIDO DE LA BANDA, MAL BALANCE DE AIRE.	N	CONTENPLACION DE ESTE PUNTO EN LA FASE DE CALIFICACION OPERACIONAL DURANTE LA VALIDACION.	PROGRAMA DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO, VALIDACION.	OCT/1990	DEPTO DE MANTENIMIENTO, DEPTO DE VALIDACION.
2.3	NO LOGRAN LA CULMINACION DEL PROCESO DE ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION.	" " " " " "	E	" " " " " "	" " " " " "	" " " " " "	" " " " " "

ANALISIS MODIFICADO DEL RIESGO RESPECTO
A LA VALORACION DEL PROCESO

FORMULARIO
N°

Etiapa principal del proceso : LLENADO DE AMPOLLETAS

1.1 SUB-ETAPA CRITICA DEL PROCESO	1.2 RIESGOS	1.3 CAUSAS IMAGINABLES	1.4	1.5 MEDIDAS DE VALORACION	1.6 PLAN EXPERIMENTAL	1.7 FECHA	1.8 RESPONSABLE DE LA REALIZACION
3.5 PASO POR LA ESTACION DE GASIFICACION PREVIA AL LLENADO TENIENDO EN CUENTA LOS PRODUCTOS QUE LO REQUIERAN.	OXIDACION DEL PRODUCTO.	PRESION DEL FLUJO DE NITROGENO INADECUADO, MANGUERAS DE TRANSPORTE EN MAL ESTADO, AGUJAS DE INYECCION OBTUSAS.	M	CONTEMPLACION DE ESTE PUNTO EN LA FASE DE CALIFICACION OPERACIONAL DURANTE LA VALORACION.	PROGRAMA DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO, CALIBRACION DE INSTRUMENTOS DE MEDICION, VALORACION.	OCT/1990	DEPTO. DE MANTENIMIENTO, DEPTO. DE VALORACION, DEPTO. DE VALORACION.
3.6 PASO POR LA ESTACION DE LLENADO.	ERRORES EN LA GASIFICACION.	MAL AJUSTE DE LAS BOMBAS DE GASIFICACION, MAL ESTADO DE LAS MANGUERAS DE TRANSPORTE DE LA SOLUCION, OBTUSION DE LAS AGUJAS, PRESION DE LLENADO INEFICIENTE.	E	" " " " " "	" " " " " "	OCT/1990	" " " " " "
3.7 PASO POR LA ESTACION DE GASIFICACION POSTERIOR AL LLENADO.	OXIDACION DEL PRODUCTO.	PRESION DE FLUJO DE NITROGENO INADECUADO, MANGUERAS DE TRANSPORTE EN MAL ESTADO, AGUJAS DE INYECCION OBTUSAS.	E	" " " " " "	" " " " " "	" " " " " "	" " " " " "

3.2 ESTUDIO DE DISTRIBUCION DE CALOR

3.2.1. PROTOCOLO

OBJETIVO:

Establecer evidencia documentada de que el medio esterilizante (calor), se distribuye de manera adecuada y efectiva a lo largo del túnel.

Delimitar las zonas en que se divide el túnel (pre-calentamiento, calentamiento y enfriamiento) de acuerdo a las temperaturas registradas.

Detectar la posible existencia de puntos fríos, entendiéndose como punto frío aquél que requiere un mayor tiempo, con respecto a los demás puntos de la zona de muestreo, para alcanzar la temperatura especificada en un proceso determinado.

Esta fase comprende la distribución de calor en cámara vacía; se incluye la localización de puntos fríos.

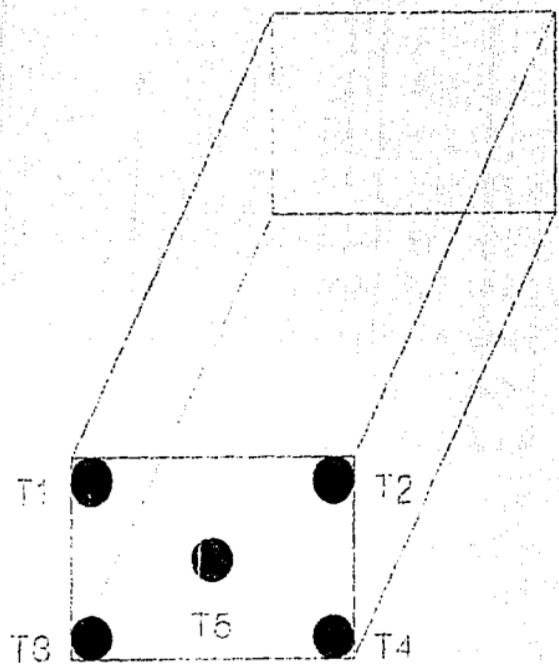
METODOLOGIA:

Se utilizarán 5 termopares tipo T (cobre-constantano), que fueron elaborados y posteriormente calibrados. Estos termopares se conectarán al registrador de temperaturas KAYE Digistrip 4S-plus y se sujetarán con alambre de cobre a distintos de una gradilla de acero inoxidable de 27 cm. de profundidad, 11 cm. de longitud y 7 cm. de altura. Esta se introducirá por el extremo del túnel próximo a la máquina lavadora de ampollitas y se sujetará a la banda con alambre de cobre. Previamente se debe poner en funcionamiento el sistema eléctrico y de aire del equipo.

Una vez colocada la gradilla sobre la banda, ésta se pondrá en funcionamiento y se dará inicio al ciclo; al mismo tiempo, el KAYE se programará y se encenderá para que vaya registrando las temperaturas durante el recorrido que realice la gradilla por el interior del túnel. El estudio se repetirá 2 veces más para hacer un total de 3 corridas. La colocación de los termopares se hará de acuerdo al diagrama anexo "Distribución de calor. Colocación de termopares en gradilla".

CRITERIOS DE ACEPTACION:

1. Todos los termopares funcionarán adecuadamente y cumplirán con los criterios establecidos para la calibración es decir, no deben tener una variación absoluta mayor a $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ con respecto a las temperaturas registradas por el RTD.(1)
2. En la verificación que se hará a los termopares después de completar un estudio, el 80% de ellos deberá funcionar adecuadamente, es decir, la temperatura que registren no deberá variar en más de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ del valor de temperatura registrado por el RTD, si esto ocurre, el estudio se podrá aceptar como válido.(1)
3. El equipo deberá cubrir los criterios indicados en la etapa de calificación operacional.
4. En las gráficas de perfil de distribución de calor, se deben observar claramente delimitadas las zonas de pre-calentamiento, calentamiento y enfriamiento.
5. La diferencia entre la temperatura máxima y mínima registrada por los 5 termopares en la zona de calentamiento, no debe ser mayor a 50°C .(2)



DISTRIBUCION DE CALOR

COLOCACION DE TERMOPARES EN GRADILLA

3.2.2 RESUMEN Y RESULTADOS

DISTRIBUCION DE CALOR EN CAMARA VACIA

El estudio de distribución de calor en el túnel Strunck se realizó de la siguiente manera:

En una gradilla de acero con las características mencionadas en el protocolo se colocaron 5 termopares tipo T (ver diag. "Distribución de calor. Colocación de termopares en gradilla") en un sólo plano, previamente calibrados, los cuales se conectaron al registrador de temperaturas KAYE Digistríp 4 s plus.

La gradilla se introdujo en el túnel vacío y se fijó a la banda con alambre de cobre. Cada una de las corridas tuvo una duración de aprox. 12 min., que fue el tiempo en el cual la gradilla realizó el recorrido por el interior del túnel.

Las temperaturas se registraron cada minuto en la primera corrida, pero se observó que se obtenían pocos datos, por lo que se decidió que en las corridas posteriores, los registros se realizarían cada 20 segundos.

Los datos obtenidos fueron analizados posteriormente con la finalidad de ubicar las zonas de pre-calentamiento, calentamiento y enfriamiento, así como para determinar el grado de uniformidad con el que el calor se distribuye a lo largo del túnel.

Finalmente, se realizó la verificación de los termopares para determinar si la temperatura a la que fueron sometidos había afectado su integridad o bien se había alterado su calibración.

Iniciando con el análisis de resultados de cada corrida, se observa que hay puntos en los que la temperatura se va incrementando conforme la gradilla va haciendo su recorrido a lo largo del túnel, lo cual es de esperarse, pero de momento, se observa un decremento importante. Esto se debió a que no fue posible controlar las continuas entradas y salidas del personal de área aséptica, lo cual ocasionó que la diferencial de presión entre dicha área y el exterior disminuyera y, por lo tanto, también disminuyera la temperatura.

Se observa también que los termopares que registraron mayores temperaturas fueron el 1 y el 2, que son los que monitorearon la zona correspondiente a la que abarcaría la parte superior de la ampollita en los extremos de la banda, mientras que el termopar 5 fue el que registró menores temperaturas y monitoreó la zona central, correspondiente a lo que abarcaría el cuerpo de la ampollita (ver la ubicación en el diagrama de distribución de termopares en la gradilla).

Termopar	T máx.C1	T max.C2	T.max.C3	T prom.
1	296.7	293.2	284.7	291.5
2	286.3	275.6	285.9	282.6
3	268.0	258.4	269.7	265.4
4	251.9	252.8	263.0	255.9
5	246.8	250.6	258.0	251.8

Comparando las temperaturas iniciales de cada corrida, se puede observar que existen diferencias significativas entre ellas, lo cual se cree que fue debido a que la gradilla no se colocó de igual manera en las tres corridas, es decir, en la segunda corrida que fue en la que se registró una mayor temperatura inicial, pudo ser que la gradilla se fijara en la banda en una posición más cercana al interior del túnel y/o que los termopares no se dejaran enfriar el tiempo suficiente entre una corrida y otra y por este motivo, se iniciara cada corrida con los termopares a temperaturas distintas.

t= 0 min.

No. de termopar	T C1	T C2	TC3
1	65.1	96.9	47.6
2	61.5	85.5	47.6
3	61.8	78.8	50.9
4	60.8	69.6	49.5
5	56.0	59.8	47.2

Las temperaturas máximas se alcanzaron casi al mismo tiempo (7-8 min) en los 5 puntos.

DISTRIBUCION DE CALOR

PROCESO DE DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO

DISTRIBUCION DE CALOR
TUNEL STRANCK

PRIMERA CORRIDA

No DE TERMOPAR

HORA	TIEMPO DISTANCIA		No DE TERMOPAR				
	REC. (min)	(cm)	1	2	3	4	5
15:22	0	0.00	65.1	61.5	61.8	60.8	56.0
15:23	1	18.04	144.1	122.7	96.4	94.7	75.6
15:24	2	36.08	174.6	162.3	118.2	119.3	105.0
15:25	3	54.12	199.4	190.2	141.1	155.6	134.8
15:26	4	72.16	222.0	227.1	167.4	193.2	165.8
15:27	5	90.20	252.6	256.7	201.8	220.2	193.7
15:28	6	108.24	275.8	267.8	237.6	231.2	224.9
15:29	7	126.29	296.7	294.3	259.9	251.9	240.8
15:30	8	144.33	294.3	286.3	268.0	245.1	246.8
15:31	9	162.37	108.8	125.8	121.2	76.9	113.1
15:32	10	180.41	51.4	54.3	51.2	41.9	39.2
15:33	11	198.45	27.9	36.0	29.0	27.6	24.3
15:34	12	216.49	25.4	31.2	25.1	26.0	22.9

DISTRIBUCION DE CALOR

PROCESO DE DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO

DISTRIBUCION DE CALOR
TUNEL STRUNK

SEGUNDA CORRIDA

No DE TERMOPAR

HORA	TIEMPO		DISTANCIA	No DE TERMOPAR				
	REC. (seg)	min.		1	2	3	4	5
15:49.40	0	0.00	0.00	96.9	85.5	78.8	69.6	59.8
15:50.00	20	0.33	6.01	99.2	101.7	83.5	71.0	68.2
15:50.20	40	0.67	12.03	110.5	114.8	94.6	82.0	75.2
15:50.40	60	1.00	18.04	120.5	127.5	111.1	91.7	87.2
15:51.00	80	1.33	24.05	133.3	141.3	123.1	102.7	99.4
15:51.20	100	1.67	30.07	137.0	150.6	128.1	107.3	103.3
15:51.40	120	2.00	36.08	165.6	165.4	140.3	127.6	116.5
15:52.00	140	2.33	42.09	193.5	189.9	154.3	143.1	133.6
15:52.20	160	2.67	48.11	210.2	209.3	163.9	162.5	149.3
15:52.40	180	3.00	54.12	216.1	220.9	173.5	174.9	160.3
15:53.00	200	3.33	60.13	212.6	229.2	178.8	181.7	168.2
15:53.20	220	3.67	66.15	214.9	235.5	179.0	191.4	173.3
15:53.40	240	4.00	72.16	213.5	235.4	178.3	194.0	175.3
15:54.00	260	4.33	78.17	253.6	251.7	207.6	213.8	189.3
15:54.20	280	4.67	84.19	251.1	257.6	214.7	217.4	193.2
15:54.40	300	5.00	90.20	253.8	264.3	223.7	222.9	200.7
15:55.00	320	5.33	96.21	252.4	267.4	236.2	224.0	204.6
15:55.20	340	5.67	102.23	258.8	268.4	234.4	228.8	213.8
15:55.40	360	6.00	108.24	260.1	268.0	239.4	233.9	222.4
15:56.00	380	6.33	114.25	265.0	270.2	247.6	236.9	234.3
15:56.20	400	6.67	120.27	269.9	269.0	252.4	235.7	247.4
15:56.40	420	7.00	126.28	274.0	274.7	258.4	243.8	250.6
15:57.00	440	7.33	132.29	258.2	255.6	228.0	230.4	239.0
15:57.20	460	7.67	138.31	274.9	261.0	244.3	241.6	237.8
15:57.40	480	8.00	144.32	273.2	275.6	257.9	252.8	242.3
15:58.00	500	8.33	150.33	229.9	236.6	160.2	200.9	200.1
15:58.20	520	8.67	156.35	110.4	158.4	102.4	106.6	156.5
15:58.40	540	9.00	162.36	69.7	128.1	77.5	65.0	91.5
15:59.00	560	9.33	168.37	55.3	99.3	59.5	52.0	60.3
15:59.20	580	9.67	174.39	48.0	77.9	47.7	45.2	42.3
15:59.40	600	10.00	180.40	39.7	62.2	39.2	38.7	33.3
16:00.00	620	10.33	186.41	30.2	57.6	33.8	31.8	27.0
16:00.20	640	10.67	192.43	27.1	42.9	29.6	27.7	24.0
16:00.40	660	11.00	198.44	26.6	42.0	28.3	26.6	23.5

PROCESO DE ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO

DISTRIBUCION DE CALOR
TUNEL STRANCK

TERCERA CORRIDA

No DE TERMOPAR

HORA	TIEMPO min.	No DE TERMOPAR				
		1	2	3	4	5
16:10.20	0.00	47.6	47.6	50.9	49.5	47.2
16:10.40	0.33	127.3	80.5	69.2	76.1	54.0
16:11.00	0.67	156.4	116.6	98.9	86.2	64.3
16:11.20	1.00	183.7	142.7	108.3	100.1	77.1
16:11.40	1.33	196.6	164.2	125.0	115.2	93.6
16:12.00	1.67	208.0	184.4	139.3	132.8	111.0
16:12.20	2.00	213.5	196.8	148.4	139.4	120.3
16:12.40	2.33	223.0	210.0	157.4	152.0	132.2
16:13.00	2.67	231.3	220.1	165.8	161.8	143.1
16:13.20	3.00	234.2	226.4	172.0	174.3	153.8
16:13.40	3.33	239.4	233.4	183.8	186.3	165.6
16:14.00	3.67	245.6	241.1	193.9	197.9	186.2
16:14.20	4.00	252.3	247.6	206.6	209.0	188.0
16:14.40	4.33	259.2	255.9	216.2	217.5	193.8
16:15.00	4.67	267.5	263.2	229.5	227.8	205.0
16:15.20	5.00	270.0	268.3	241.8	234.1	213.8
16:15.40	5.33	274.4	274.5	250.6	242.9	226.9
16:16.00	5.67	278.0	282.1	260.9	250.2	237.9
16:16.20	6.00	281.1	285.9	268.9	255.3	248.0
16:18.00	7.67	272.3	279.7	264.8	260.2	258.4
16:18.20	8.00	284.7	283.6	269.7	263.0	255.2
16:18.40	8.33	278.0	276.1	262.6	248.7	243.7
16:19.00	8.67	263.5	275.9	260.4	233.1	229.5
16:19.20	9.00	138.4	156.7	141.4	117.9	148.4
16:19.40	9.33	77.7	114.6	102.9	72.0	97.1
16:20.00	9.67	59.0	67.9	81.3	54.3	64.1
16:20.20	10.00	49.9	69.6	64.2	47.2	44.2
16:20.40	10.33	41.6	57.4	46.0	39.6	34.6
16:21.00	10.67	33.0	48.7	34.8	32.2	28.4
16:21.20	11.00	27.2	41.1	29.7	27.6	24.6
16:21.40	11.33	25.7	36.2	26.9	25.2	23.3
16:22.00	11.67	25.1	33.4	25.4	24.9	22.8
16:22.20	12.00	24.5	31.7	24.6	24.4	22.5
16:22.40	12.33	24.2	30.5	24.3	24.4	22.4

PROCESO DE ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO

DISTRIBUCION DE CALOR

TEMPERATURAS PROMEDIO

HORA	TIEMPO REC. (min)	DISTANCIA (cm)	No. DE CORRIDA				No. DE CORRIDA			
			1a	2a	3a	PROMEDIOS	1a	2a	3a	PROMEDIOS
15:22	0	0.00	65.1	96.9	47.6	69.9	61.5	85.5	47.6	64.9
15:23	1	18.04	144.1	120.5	183.7	149.4	122.7	127.5	142.7	131.0
15:24	2	36.08	174.6	165.6	213.5	184.6	162.3	165.4	196.8	174.8
15:25	3	54.12	199.4	216.1	234.2	216.6	198.2	220.9	226.4	215.2
15:26	4	72.16	222.0	212.5	252.3	229.3	227.1	235.4	247.6	236.7
15:27	5	90.20	252.6	253.8	270	258.8	256.7	264.3	268.3	263.1
15:28	6	108.24	275.8	260.1	281.1	272.3	267.8	268.0	265.9	273.9
15:29	7	126.29	296.7	274.0		285.4	294.3	274.7		284.5
15:30	8	144.33	294.3	293.2	284.7	290.7	286.3	275.6	280.6	281.8
15:31	9	162.37	168.8		138.4	123.6	125.8		156.7	141.3
15:32	10	180.41	51.4	69.7	49.9	57.0	54.3	128.1	69.6	84.0
15:33	11	198.46	27.9	38.7	27.2	31.3	36.0	62.2	41.1	46.4
15:34	12	216.49	25.4	26.6	24.5	25.5	31.2	42.0	31.7	35.0

TEMPERATURAS PROMEDIO

HORA	TIEMPO REC. (min)	DISTANCIA (cm)	No. DE CORRIDA				No. DE CORRIDA			
			1a	2a	3a	PROMEDIOS	1a	2a	3a	PROMEDIOS
15:22	0	0.00	61.8	78.8	50.9	63.8	60.8	69.6	49.5	60.0
15:23	1	18.04	96.4	111.1	108.7	105.4	94.7	91.7	100.1	95.5
15:24	2	36.08	118.2	140.3	148.4	135.6	119.3	127.6	139.4	128.8
15:25	3	54.12	141.1	173.5	172	162.2	155.6	174.9	174.3	168.3
15:26	4	72.16	167.4	178.3	206.6	184.1	193.2	194.0	209	198.7
15:27	5	90.20	201.8	223.7	241.8	222.4	220.2	222.8	234.1	225.7
15:28	6	108.24	237.6	239.4	268.9	249.6	231.2	234.9	255.3	240.1
15:29	7	126.29	259.3	258.4		259.2	251.9	243.8		247.9
15:30	8	144.33	268.0	257.9	269.7	265.2	245.1	252.8	263	253.6
15:31	9	162.37	121.2		141.4	131.3	76.9		117.9	97.4
15:32	10	180.41	51.2	77.5	64.2	64.3	41.9	65.0	47.2	51.4
15:33	11	198.46	29.0	39.2	29.7	32.6	27.6	38.7	27.6	31.3
15:34	12	216.49	25.1	28.3	24.6	26.0	26	26.6	24.4	25.7

PROCESO DE ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO

DISTRIBUCION DE CALOR

TEMPERATURAS PROMEDIO

HORA	TIEMPO REC. (min)	DISTANCIA (cm)	No. DE CORRIDA			PROMEDIOS	PROMEDIO GLOBAL
			1a	2a	3a		
15:22	0	0.00	55.0	59.8	47.2	54.3	62.6
15:23	1	18.04	75.6	87.2	77.1	80.0	112.3
15:24	2	36.08	105.0	116.5	120.3	113.9	147.5
15:25	3	54.12	134.8	160.3	153.8	149.6	182.4
15:26	4	72.16	165.8	175.3	188.0	176.4	205.0
15:27	5	90.20	193.7	200.7	213.8	202.7	234.6
15:28	6	108.24	224.9	222.4	248.0	231.8	253.4
15:29	7	126.29	240.8	250.6		245.7	264.5
15:30	8	144.33	245.8	242.3	255.2	248.1	267.9
15:31	9	162.37	113.1		148.4	130.8	124.9
15:32	10	180.41	39.2	91.5	44.2	58.3	63.0
15:33	11	198.46	24.3	33.3	24.6	27.4	33.8
15:34	12	216.49	22.9	23.5	25.2	23.9	27.2

ICDEF. VAR.	1od	2od
8.30%	0.0	0.0
22.19%	49.7	49.7
18.54%	35.3	14.4
15.36%	34.8	0.5
11.73%	22.7	12.2
9.80%	29.5	6.9
6.71%	18.8	10.7
6.54%	11.2	7.6
6.06%	3.4	7.8
11.88%	143.0	139.7
17.91%	61.9	81.2
19.38%	29.2	32.7
14.53%	6.6	22.6

El comportamiento observado en las gráficas del perfil de distribución de calor en cada una de las tres corridas debió ser muy similar, pero no fue así debido a la influencia de los factores mencionados y además el hecho de que los registros de temperatura de la primera corrida se realizaran cada minuto, por lo cual se perdió información en los tiempos intermedios; ésto no sucedió en la segunda y tercera corridas, ya que en este caso, los registros se realizaron cada 20 segundos.

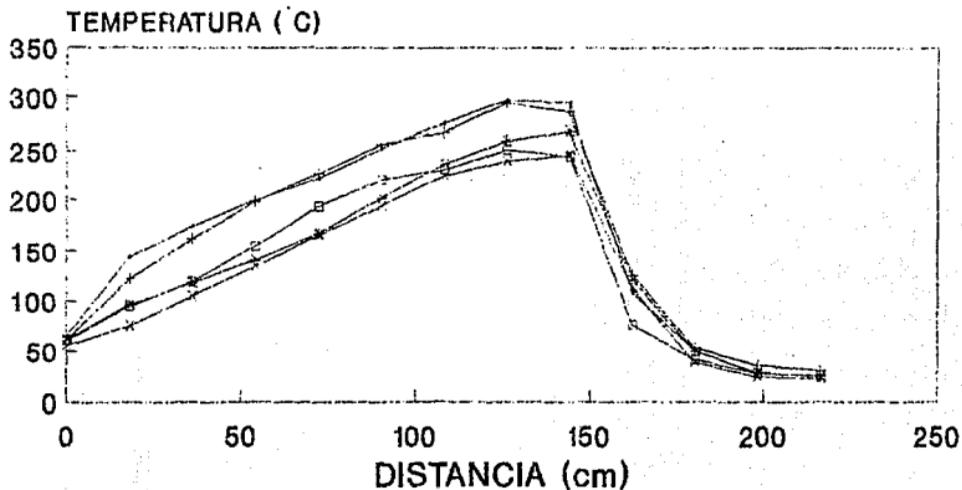
En la gráfica correspondiente a las temperaturas promedio y en las de la 1a. y 2a. derivadas, se puede observar que quedan claramente delimitadas las zonas de calentamiento, pre-calentamiento y enfriamiento por los cambios de pendiente que se observan a lo largo de las gráficas. La zona de calentamiento abarca aprox. 35 cm, la de pre-calentamiento abarca aprox. 108 cm y la de enfriamiento aprox. 72 cm. El hecho de ubicar dichas zonas es importante para darse una idea de la distancia que recorrería una carga de ampollas bajo las condiciones adecuadas de temperatura para lograr la esterilización y de la temperatura a la cual se someterían.

En la gráfica correspondiente al % de coeficiente de variación, se observa que en la parte correspondiente a la zona de calentamiento, es en donde se observa la menor variación, aunque el % ésta sigue siendo elevada, pero menor a la que presenta la zona de enfriamiento.

Este resultado es de esperarse, ya que en la zona de calentamiento es donde se alcanzan las máximas temperaturas y por lo mismo, ya no se observarán incrementos o variaciones significativas y, por otra parte, las posibles turbulencias que pudieran formarse, serían menores en la zona media del túnel (que es donde se ubica la zona de calentamiento) que en los extremos.

También se aprecian variaciones notorias en los resultados de las temperaturas máximas registradas por el mismo termopar en las 3 corridas, observándose diferencias de aproximadamente 10°C. Esto puede atribuirse a los cambios en el flujo de aire originados por las entradas y salidas del personal de área aséptica.

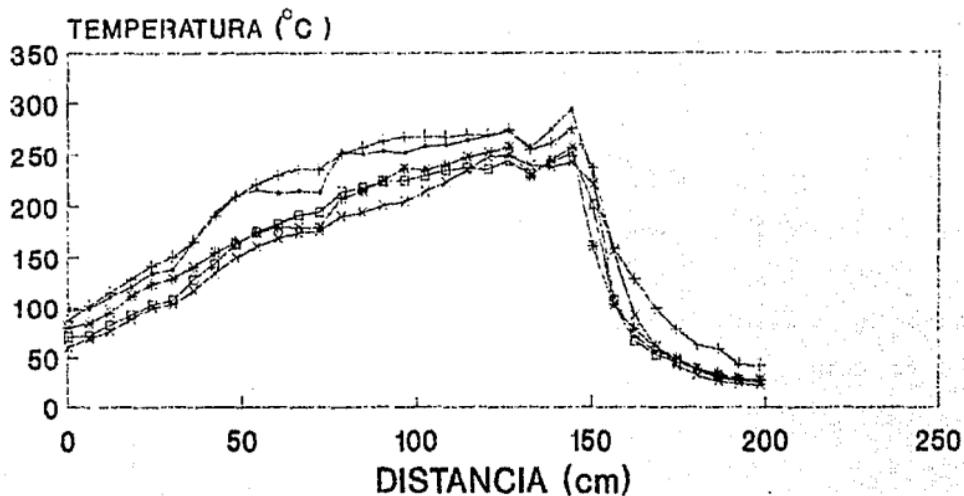
DISTRIBUCION DE CALOR PRIMERA CORRIDA. CAMARA VACIA



— T1 — T2 — T3 — T4 — T5

TUNEL STRUCK

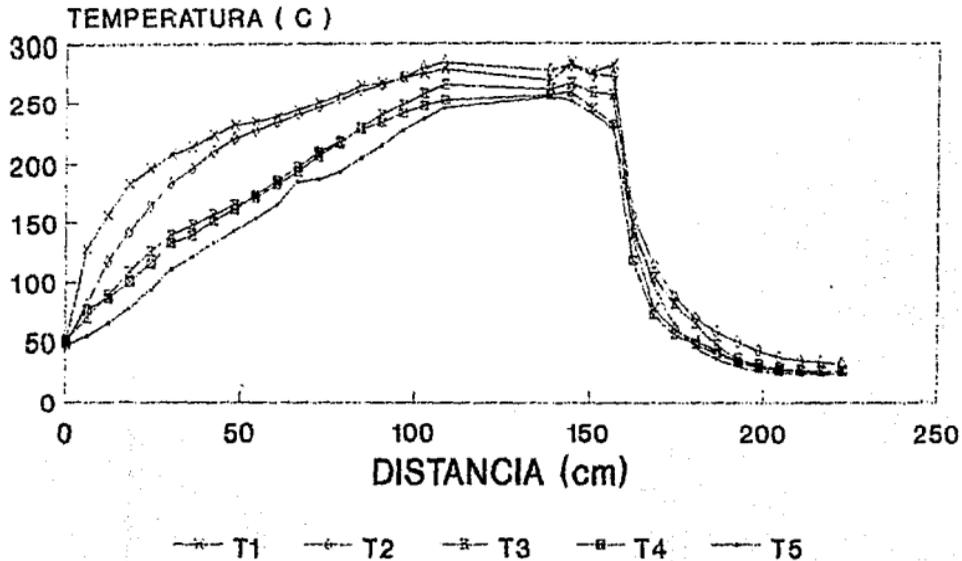
DISTRIBUCION DE CALOR SEGUNDA CORRIDA. CAMARA VACIA



— T1 —+— T2 —*— T3 —□— T4 —◇— T5

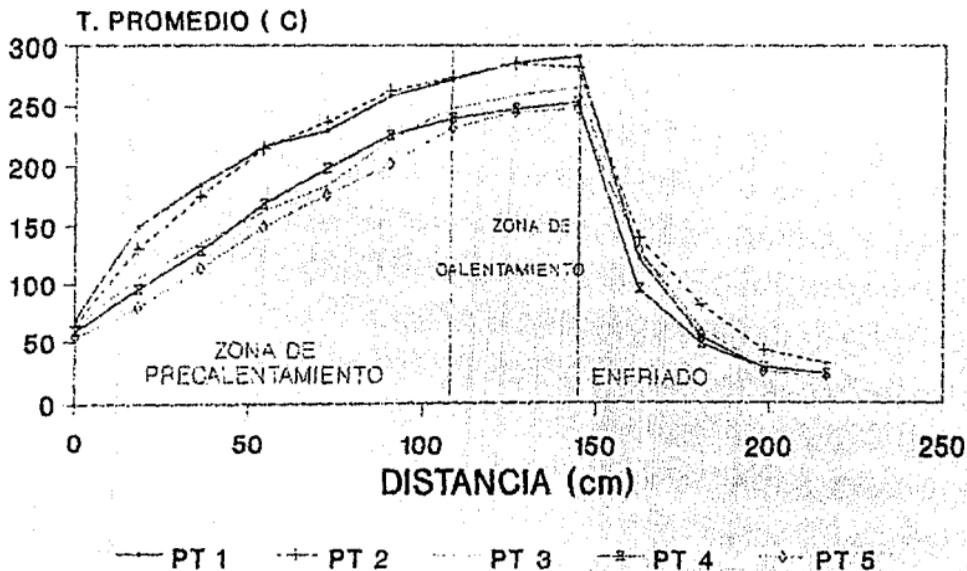
TUNEL STRUNCK

DISTRIBUCION DE CALOR TERCERA CORRIDA. CAMARA VACIA



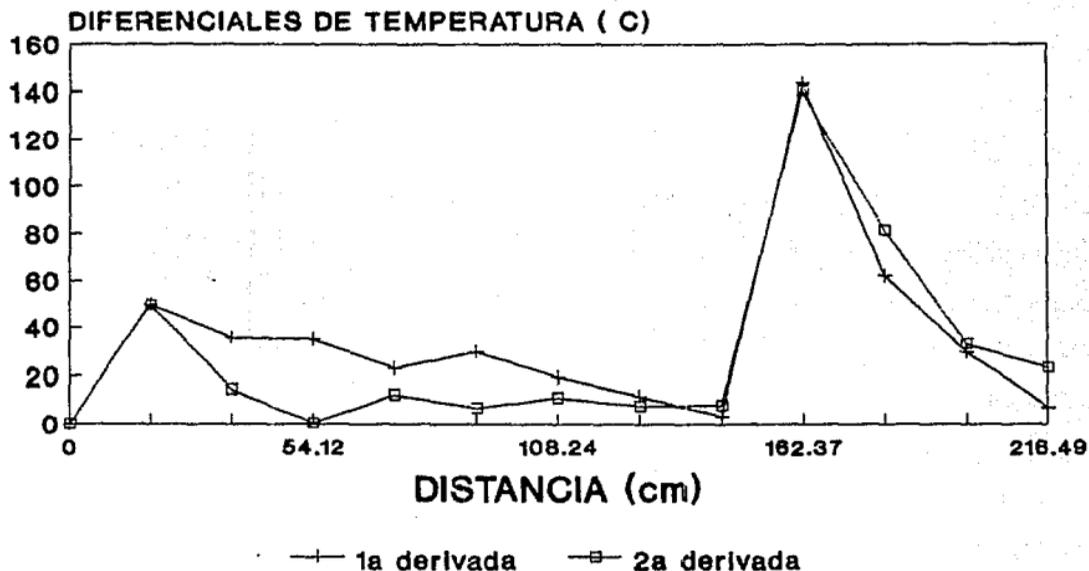
TUNEL STRUNCK

DISTRIBUCION DE CALOR CAMARA VACIA



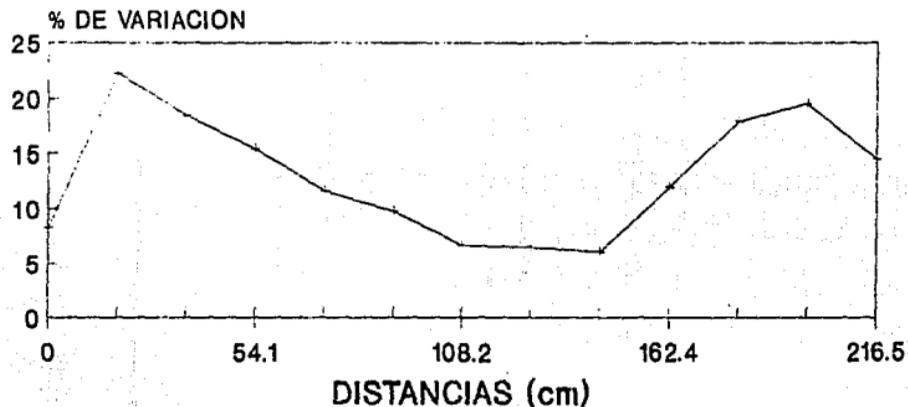
TUNEL STRUNCK

DISTRIBUCION DE CALOR DIFERENCIALES PROMEDIO.



TUNEL STRUNCK

DISTRIBUCION DE CALOR VARIACION PROMEDIO. CAMARA VACIA



DATOS DE 5 PUNTOS

—+— % COEF.VAR.

TUNEL STRUNCK

CONCLUSIONES

- La distribución de calor en el interior no es homogénea, lo cual se confirma observando las diferencias considerables de temperaturas entre las distintas zonas cubiertas por los termopares en el estudio en cámara vacía, observándose cierta tendencia de las máximas temperaturas en el extremo izquierdo de la banda.
- El punto (o zona fría), se localiza en la parte media del túnel (zona cubierta por el termopar 5).
- Es importante controlar factores como presión diferencial, colocación de la gradilla en el mismo punto para cada corrida, duración de las corridas, enfriamiento de los termopares al finalizar cada una de ellas, registros de temperaturas a los mismos intervalos.
- Se ubicaron las 3 zonas en las que se puede dividir el túnel en base a su temperatura: zona de pre-calentamiento (aprox. 108 cm) zona de calentamiento (aprox. 35 cm) y la de enfriamiento (aprox. 72 cm)
- Los objetivos y criterios de aceptación planteados al inicio fueron cubiertos para el caso de distribución de calor en cámara vacía, lo cual no es aplicable al estudio de distribución de calor con patrón de carga.

3.3 ESTUDIO DE PENETRACION DE CALOR

3.3.1. PROTOCOLO

OBJETIVO:

Establecer evidencia documentada que compruebe y certifique con alto grado de confianza que el proceso de esterilización/despirogenización que se realiza en el túnel Strunck se lleva a cabo de manera satisfactoria y reproducible en base a los criterios de aceptación establecidos.

METODOLOGIA:

Un grupo de ampolletas se colocará en una gradilla de aluminio (especialmente elaborada para este estudio) de 19.5 cm. de largo, 7.5 cm. de ancho, 6.0 cm. de alto y 0.4 cm. de espesor. Ver diagrama "Gradilla para el estudio de penetración de calor".

Dentro de 12 de ellas, irá colocado su correspondiente termopar. Se utilizarán 12 termopares tipo T (cobre-constantano) que fueron elaborados y posteriormente calibrados. Estos termopares se conectarán al registrador de temperaturas KAYE Digistrip 4S plus y se fijarán en la gradilla. Esta se introducirá por el extremo del túnel próximo a la máquina lavadora de ampolletas y se colocará sobre la banda justo a la entrada. Este será el punto de inicio para cada una de las 3 corridas que se realicen.

Los registros de temperatura se realizarán desde el momento en que la gradilla inicie su recorrido por el túnel hasta que lo termine.

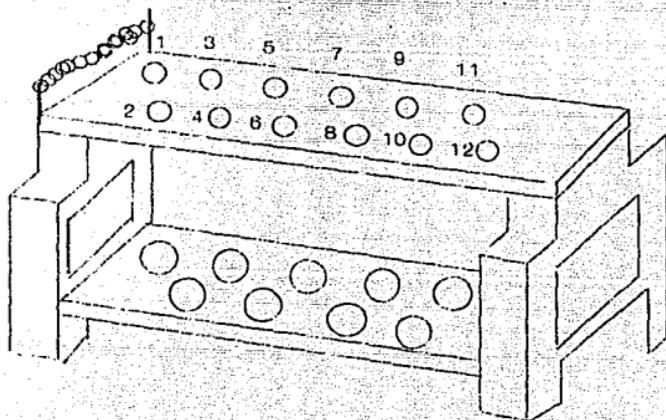
CRITERIOS DE ACEPTACION:

1. En la verificación que se hará a los termopares después de completar un estudio, el 80% de ellos deberá funcionar adecuadamente, es decir, la temperatura que registren no deberá variar en más de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ del valor de temperatura registrado por el RTD, si esto ocurre, el estudio se podrá aceptar como válido.(1)

2. La variación que se presente entre si los registros de temperatura de los termopares al realizar su verificación, no deberá ser mayor a $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. (1)
3. El valor que se obtenga de F_p (250°C) debe ser mayor o igual a 30 en cualquier punto del área que abarca la zona de calentamiento. (2)

TUNEL STRUNCK

GRADILLA PARA EL ESTUDIO
DE PENETRACION DE CALOR



COLOCACION DE AMPOLLETAS CON TERMOPARES

3.3.2 RESUMEN Y RESULTADOS

PENETRACION DE CALOR

El estudio de penetración de calor se llevó a cabo en ampollitas transparentes de 1 ml de acuerdo con lo establecido en el protocolo correspondiente a esta fase; las características de dichas ampollitas fueron las siguientes:

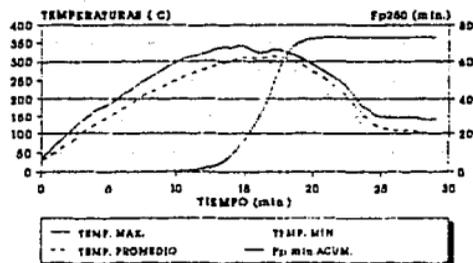
Altura: 6.9-7.1 cm.
Calibre: 5.2 mm.
Diámetro de copa: 7.0-8.0 mm.
Diámetro de cuerpo: 9.0-10.0 mm.
Grosor de paredes: 0.4-0.6 mm.
Grosor de fondo: 0.5-0.8 mm.
Proveedor: Vitrolab.
Tipo de vidrio: Borosilicato.

Durante el estudio, se observó la interferencia de una serie de variables que influyeron de una manera importante: paros en las máquinas en línea con el túnel, desacomodo de la gradilla durante su recorrido, alteraciones en la presión positiva del área aséptica (y por lo tanto, del flujo de aire) ocasionadas por entradas y salidas del personal del área aséptica. Esto, naturalmente, se reflejó en los resultados obtenidos. Cabe mencionar que factores como la colocación de la gradilla y su recorrido adecuado, trataron de controlarse al máximo.

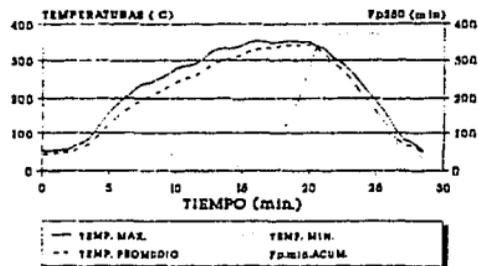
En cuanto al análisis de resultados, en las gráficas correspondientes a temperaturas máximas, mínimas y promedio, se observa que la tendencia mostrada en las 3 corridas es distinta. En la 1a. y en la 2a. se observan ascensos y descensos continuos de temperatura en la parte de la curva con pendiente positiva. Todo esto se debe a la influencia de los factores anteriormente mencionados.

Como se puede ver en la 3a. corrida, el control de éstos fue mayor. También se puede observar que las temperaturas máximas en las 3 corridas son similares, pero se encuentran un tanto desfasadas en cuanto al tiempo en que se alcanzan.

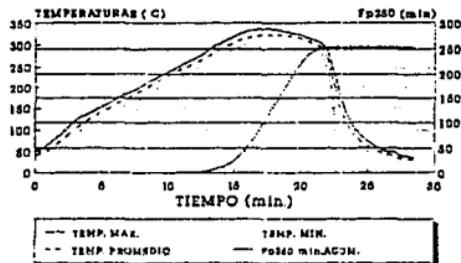
PENETRACION DE CALOR (1 ml)
PRIMERA CORRIDA



PENETRACION DE CALOR (1 ml)
SEGUNDA CORRIDA



PENETRACION DE CALOR (1 ml)
TERCERA CORRIDA



La temperatura máxima de la 1a corrida fue de 342.2°C y se alcanzó a los 14.5 min., en la 2a. corrida fue de 352.6°C y se alcanzó a los 18.5 min. y en la 3a. corrida fue de 336.9°C y se alcanzó a los 17.5 min. Por otra parte, las temperaturas mínimas alcanzadas en la zona de calentamiento fueron 279.1°C en la 1a. corrida, 305.7°C en la 2a. y 304.7°C en la 3a.

Con respecto a los tiempos equivalentes a 250°C (F_{p250}), incluso tomando en cuenta las temperaturas mínimas, se alcanza el F_p requerido, que es de 30 min., y aún más, éste se obtiene antes de llegar a la zona de calentamiento en la 2a. y 3a. corridas, pero a pesar de que esto no ocurra en la 1a. corrida, lo cual podría ser considerado como caso crítico, al llegar a la zona de calentamiento queda perfectamente cubierto este punto. Específicamente para la 1a. corrida, se obtiene un F_p de 30 (o mayor) a los 16.5 min., habiendo alcanzado una temperatura mínima de aproximadamente 290°C, en la 2a corrida fue a los 16 min. a una temperatura mínima de alrededor de 297°C y en la 3a. corrida a los 15.5 min. a aprox. 299°C. De acuerdo a esto, se puede decir que se observa reproducibilidad en cuanto a la distancia recorrida y a la temperatura mínima requerida para cubrir el criterio de F_p . Esto quiere decir que en un promedio de 16 min. a una temperatura mínima también promedio de 295°C se cubre el objetivo de lograr la esterilización/despirogenación de una carga normal de ampollitas de 1 ml. Por otra parte, se puede apreciar que las diferencias entre los valores de F_p entre las 3 corridas aparentemente son muy marcadas, sin embargo, si se toma en cuenta que el incremento de F_p es logarítmico con respecto al aumento de la temperatura, se puede dar una interpretación más real a los datos.

En las gráficas correspondientes a la 1a y 2a derivadas, se ve que las mayores diferencias se encuentran en la 2a corrida; esto explica el comportamiento observado en la parte con pendiente positiva de las gráficas de temperatura máxima, mínima y promedio y también es aquí donde se refleja la influencia de las variables mencionadas. En la 3a corrida, se nota que hubo un mayor control, lo cual se comprueba con los valores tan pequeños obtenidos en las diferenciales a excepción de la parte final del recorrido, aunque en esta zona esto ya no es crítico.

La zona de calentamiento se ubicó en base a los % C.V. de las temperaturas promedio, lo cual coincide con las zonas de menores diferenciales entre las temperaturas encontrándose para la 1a corrida en el tramo de 101.52-125.25 cm. (15.0-16.5 min.), en la 2a. de 115.09-138.79 cm. (17.0-20.5 min.) y en la 3a., de 108.32-132.02 cm (16.0-19.5 min.).

VALIDACION PROCESO ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION

PROCESO DE DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO

PENETRACION DE CALOR
TUNEL STRUNCKFORMATO 1 a1
PRIMERA CORRIIDA

No DE TEMPERAR

HORA	TIEMPO REC. (min)	DISTANCIA (cm)	TEMPERATURAS											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10:33:20	0.0	0.00	34.5	35.5	35.3	33.2	35.2	32.1	36.4	32.9	35.1	32.6	36.7	33.7
10:33:50	0.5	3.39	39.2	51.2	39.4	38.8	40.0	35.1	42.1	36.5	38.2	36.7	41.3	37.1
10:34:20	1.0	6.77	45.3	68.2	45.7	52.3	47.2	43.2	50.3	44.2	43.8	46.5	54.7	45.7
10:34:50	1.5	10.16	53.1	83.5	54.7	66.1	56.9	55.7	62.0	55.1	51.8	58.3	65.9	56.3
10:35:20	2.0	13.54	65.5	102.0	66.7	80.8	70.2	69.4	76.7	67.5	61.3	72.1	79.9	69.8
10:35:50	2.5	16.93	80.3	118.9	80.0	97.2	83.8	80.6	89.9	80.4	69.9	85.2	94.9	85.7
10:36:20	3.0	20.31		137.2				92.2	101.6	93.7	79.3	99.5	110.1	100.6
10:36:50	3.5	23.70	110.2	153.7	103.4	131.9	107.8	104.8	112.7	107.2	83.4	114.5	123.9	118.4
10:37:20	4.0	27.08	122.2	168.8	114.3	147.9	119.1	118.1	124.7	121.0	92.4	128.8	136.5	135.4
10:37:50	4.5	30.47	133.1	177.0	122.4	156.6	130.6	131.1	136.9	134.6	108.9	141.5	148.7	150.7
10:38:20	5.0	33.85	141.0	184.6	129.9	167.4	139.6	141.9	145.8	145.8	118.3	153.4	159.5	163.4
10:38:50	5.5	37.24	151.4	197.9	141.5	183.1	150.9	154.6	157.3	158.5	128.1	164.8	170.7	176.3
10:39:20	6.0	40.62	164.3	213.0	151.5	198.8	164.0	168.5	169.3	172.1	136.7	177.5	182.9	186.7
10:39:50	6.5	44.01	174.2	222.5	160.7	206.1	176.8	179.3	178.8	182.0	148.1	187.6	192.2	195.6
10:40:20	7.0	47.39	186.1	234.6	171.8	220.7	201.9	192.7	190.0	194.4	158.8	200.7	203.5	206.2
10:40:50	7.5	50.78	193.9	247.8	180.8	231.4	235.2	205.7	199.7	205.8	167.4	210.1	212.3	217.1
10:41:20	8.0	54.16	193.7	258.6	189.4	233.8	257.9	214.3	208.2	215.5	175.3	215.9	219.9	225.2
10:41:50	8.5	57.55	201.7	268.1	195.4	244.0	265.0	222.0	215.6	223.4	182.0	222.6	226.2	232.2
10:42:20	9.0	60.93	210.5	280.1	202.9	252.5	274.8	234.1	224.2	232.6	190.9	237.1	235.0	243.3
10:42:50	9.5	64.32	217.3	289.3	211.0	261.6	281.6	243.1	232.1	240.2	198.8	245.0	243.1	252.0
10:43:20	10.0	67.70	224.8	296.4	219.6	272.1	287.9	250.5	239.7	248.0	207.2	250.9	250.4	260.7
10:43:50	10.5	71.09	235.5	306.4	229.4	281.8	295.8	260.5	248.4	254.2	216.2	259.8	258.2	272.3
10:44:20	11.0	74.47	241.0	311.7	233.1	283.8	299.2	268.0	255.9	261.4	224.2	267.3	265.2	281.1
10:44:50	11.5	77.85	245.6	316.8	247.4	293.0	301.4	274.1	261.1	267.1	231.7	272.7	270.7	285.2
10:45:20	12.0	81.24	252.6	322.4	255.2	299.0	305.8	279.9	266.4	273.0	239.7	279.6	276.2	291.6
10:45:50	12.5	84.62	259.5	328.3	261.2	304.3	311.8	286.1	271.6	278.6	247.2	282.9	282.3	299.3
10:46:20	13.0	88.01	267.7	336.9	268.0	312.1	317.9	294.3	278.5	285.7	255.7	294.3	290.3	308.7
10:46:50	13.5	91.40	273.6	337.9	272.6	316.7	318.9	298.4	283.8	291.1	262.5	300.3	296.2	315.0

VALIDACION PROCESO ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION

PROCESO DE DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO

PENETRACION DE CALOR
TUNEL STRANCO

FORMATO I ml															
PRIMERA CURRIDA															
10:47:20	14.0	94.78	278.0	336.2	276.4	318.7	319.5	301.4	287.8	295.1	268.8	304.3	299.2	318.7	
10:47:50	14.5	98.17	235.1	342.2	282.0	325.0	324.0	308.4	294.0	302.0	276.5	313.4	305.8	326.6	
10:48:20	15.0	101.55	289.1	339.1	285.5	326.5	323.2	311.0	297.7	306.0	281.9	318.5	305.7	325.6	
10:48:50	15.5	104.34	291.3	331.6	297.7	325.3	317.3	311.2	299.2	307.7	286.1	317.5	311.6	327.9	
10:49:20	16.0	108.32	250.0	320.6	287.5	321.1	304.3	308.4	288.1	307.3	287.6	315.3	310.4	322.0	
10:49:50	16.5	111.71	265.0	321.2	290.1	323.3	312.8	312.6	295.3	305.8	291.1	314.2	311.1	324.2	
10:50:20	17.0	115.08	300.1	326.5	285.3	330.0	304.5	319.4	302.8	315.1	295.8	315.6	314.1	330.3	
10:50:50	17.5	118.46	302.3	322.5	297.3	328.8	299.3	319.9	303.4	316.6	297.9	321.1	314.0	334.8	
10:51:20	18.0	121.86	301.0	312.7	295.5	321.7	289.7	315.6	300.5	314.1	296.4	317.7	308.6	325.4	
10:51:50	18.5	125.25	297.6	301.9	291.6	312.4	279.1	309.8	295.1	305.1	292.6	311.0	299.9	317.6	
10:52:20	19.0	128.63	292.4	291.2	284.0	300.1	288.2	302.7	288.9	302.5	288.7	308.3	289.9	308.9	
10:52:50	19.5	132.02	285.6	280.0	274.4	286.3	254.9	294.4	277.0	295.9	279.3	295.3	279.6	300.7	
10:53:20	20.0	135.40	277.7	269.1	263.9	271.1	241.7	288.6	255.0	287.4	289.9	285.1	287.3	291.0	
10:53:50	20.5	138.79	270.5	259.2	255.7	262.6	229.8	276.7	252.8	275.8	280.1	274.2	254.4	280.1	
10:54:20	21.0	142.17	257.7	242.3	247.2	246.2	212.4	264.9	239.8	263.4	248.2	260.6	236.7	266.2	
10:54:50	21.5	145.55	239.9	226.4	232.5	226.9	195.1	252.5	224.1	257.9	235.4	247.5	215.8	252.8	
10:55:20	22.0	148.94	224.5	218.5	215.2	214.0	187.7	242.0	206.6	246.1	224.0	232.7	205.9	239.0	
10:55:50	22.5	152.33	205.1	205.7	207.1	195.4	174.6	230.4	185.1	232.1	213.1	215.9	186.6	223.1	
10:56:20	23.0	155.71	181.2	204.0	188.8	185.2	160.3	207.0	155.4	210.2	187.6	190.1	161.4	199.6	
10:56:50	23.5	159.10	149.2	181.2	155.2	156.0	153.9	176.2	126.2	172.6	148.1	165.5	136.2	173.2	
10:57:20	24.0	162.48	120.9	170.8	126.5	150.2	163.5	151.4	115.7	157.2	120.6	149.5	127.6	148.6	
10:57:50	24.5	165.87	104.1	151.3	107.2	132.5	154.9	138.3	111.8	118.9	104.2	136.8	116.9	137.7	
10:58:20	25.0	169.26	94.8	143.9	93.9	123.0	149.0	124.0	104.9	105.0	93.5	123.0	116.0	126.4	
10:58:50	25.5	172.64	89.7	142.5	87.7	119.8	147.0	115.9	101.7	99.3	89.2	117.5	107.2	121.1	
10:59:20	26.0	176.02	85.6	143.4	84.5	119.0	146.7	109.8	100.2	96.5	87.2	117.7	105.2	117.8	
10:59:50	26.5	179.41	83.2	141.5	82.8	119.5	146.9	107.7	99.4	95.3	86.2	114.0	105.1	116.7	
11:00:20	27.0	182.79	80.8	146.3	81.5	120.1	147.1	106.0		92.0	85.4	113.0	104.7	116.3	
11:00:50	27.5	186.18	79.1	146.0	80.1	118.6	145.9	102.0		91.7	90.0	110.6	102.8	113.5	
11:01:20	28.0	189.56	76.6	142.3	79.5	113.0	140.5	97.2		94.7	86.7	107.2	99.5	106.9	
11:01:50	28.5	192.95	73.3	140.2	78.9	108.9	136.6	98.9		90.5	87.0	105.1	96.5	102.1	
11:02:20	29.0	196.33	74.2	139.4	83.9	104.0	142.0	100.7		89.0	91.3	104.4	93.9	100.8	

SUMATORIAS

10011.7 12393 10590.7 12772.8 12055.6 11833.3 11068.1 11637.4 10394.8 11954 11622 12340.9

HORA	TIEMPO DISTANCIA		TEMPERATURAS		XC.V.	1a.DERIV	2a.DERIV	Fp MINIMO
	REC.(min)	(cm)	MINIMAS	PROMEDIO				
10:33:20	0.0	0.00	32.1	34.62	5.03%	0	0	0.00
10:33:50	0.5	3.39	35.1	35.88	10.47%	5.27	5.27	0.00
10:34:20	1.0	6.77	42.2	48.93	13.74%	9.04	3.78	0.00
10:34:50	1.5	10.16	51.8	59.95	13.95%	11.03	1.98	0.00
10:35:20	2.0	13.54	61.3	73.49	13.92%	13.54	2.52	0.00
10:35:50	2.5	16.93	69.9	87.23	13.55%	13.74	0.20	0.00
10:36:20	3.0	20.31	75.3	101.78	15.51%	14.54	0.80	0.00
10:36:50	3.5	23.70	88.4	114.74	13.69%	12.97	1.57	0.00
10:37:20	4.0	27.08	95.4	128.02	13.36%	13.28	0.31	0.00
10:37:50	4.5	30.47	101.9	139.51	12.13%	11.49	1.78	0.00
10:38:20	5.0	33.85	113.3	149.38	11.37%	9.88	1.62	0.00
10:38:50	5.5	37.24	123.1	161.34	11.16%	11.96	2.08	0.00
10:39:20	6.0	40.62	138.7	173.94	11.00%	12.60	0.64	0.00
10:39:50	6.5	44.01	148.1	183.99	10.27%	10.05	2.55	0.01
10:40:20	7.0	47.39	158.8	196.78	9.76%	12.79	2.74	0.01
10:40:50	7.5	50.78	157.4	208.93	10.37%	12.15	0.64	0.02
10:41:20	8.0	54.16	175.3	218.23	10.93%	9.29	2.86	0.02
10:41:50	8.5	57.55	182.0	225.02	10.85%	6.79	2.50	0.03
10:42:20	9.0	60.93	190.9	234.83	10.78%	9.82	3.02	0.05
10:42:50	9.5	64.32	198.8	242.93	10.51%	8.09	1.72	0.08
10:43:20	10.0	67.70	207.2	250.68	10.10%	7.76	0.33	0.12
10:43:50	10.5	71.09	216.2	259.88	9.74%	9.19	1.43	0.19
10:44:20	11.0	74.47	224.2	266.83	9.19%	6.95	2.24	0.28
10:44:50	11.5	77.85	231.7	272.32	8.55%	5.49	1.45	0.40
10:45:20	12.0	81.24	239.7	278.45	8.14%	6.13	0.64	0.60
10:45:50	12.5	84.63	247.2	284.51	7.89%	6.06	0.07	0.87
10:46:20	13.0	88.01	255.7	292.51	7.70%	8.00	1.94	1.33
10:46:50	13.5	91.40	262.5	297.25	7.15%	4.74	3.26	1.86
10:47:20	14.0	94.78	268.8	300.37	6.51%	3.12	1.63	2.54

10:47:50	14.5	98.17	276.5	307.08	6.31%	6.72	3.60	3.72
10:48:20	15.0	101.55 ***	281.9	309.82	5.70%	2.73	3.98	4.87
10:48:50	15.5	104.94	266.1	309.58	4.80%	0.23	2.50	6.00
10:49:20	16.0	108.32	237.5	306.32	3.94%	3.27	3.03	6.43
10:49:50	16.5	111.71	290.1	307.89	3.77%	1.57	1.69	7.32
10:50:20	17.0	115.09	295.3	312.79	3.93%	4.90	3.33	9.47
10:50:50	17.5	118.48	297.3	312.83	3.75%	0.03	4.87	10.46
10:51:20	18.0	121.86	289.7	308.24	3.54%	4.58	4.55	7.17
10:51:50	18.5	125.25 ***	279.1	301.48	3.50%	6.77	2.18	4.24
10:52:20	19.0	128.63	266.2	293.07	3.66%	8.41	1.64	2.47
10:52:50	19.5	132.02	254.9	283.67	4.21%	9.40	0.99	1.28
10:53:20	20.0	135.40	241.7	272.90	4.78%	10.77	1.37	0.66
10:53:50	20.5	138.79	229.8	263.08	5.19%	9.82	0.94	0.37
10:54:20	21.0	142.17	212.4	249.22	6.09%	13.86	4.03	0.15
10:54:50	21.5	145.55	199.1	234.73	6.83%	14.49	0.63	0.08
10:55:20	22.0	148.94	187.7	221.52	7.39%	13.21	1.28	0.05
10:55:50	22.5	152.33	174.6	206.65	8.43%	14.67	1.46	0.02
10:56:20	23.0	155.71	155.4	184.40	9.94%	22.45	7.78	0.01
10:56:50	23.5	159.10	126.2	158.46	10.06%	25.94	3.49	0.00
10:57:20	24.0	162.48	119.7	140.54	11.96%	17.92	8.03	0.00
10:57:50	24.5	165.87	104.1	126.22	13.66%	14.32	3.59	0.00
10:58:20	25.0	169.25	93.5	115.95	15.47%	10.27	4.06	0.00
10:58:50	25.5	172.64	87.7	111.55	16.85%	4.40	5.87	0.00
10:59:20	26.0	176.02	84.5	109.47	18.13%	2.08	2.32	0.00
10:59:50	26.5	179.41	82.8	108.19	18.58%	1.28	0.61	0.00
11:00:20	27.0	182.79	80.8	108.47	20.53%	0.28	0.99	0.00
11:00:50	27.5	186.18	79.1	105.87	20.50%	2.61	2.33	0.00
11:01:20	28.0	189.56	76.6	102.23	20.20%	3.63	1.03	0.00
11:01:50	28.5	192.95	73.8	100.30	19.80%	1.93	1.70	0.00
11:02:20	29.0	196.33	74.2	100.17	19.84%	0.13	1.80	0.00

VALIDACION PROCESO ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION

PROCESO DE DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO

PENETRACION DE CALOR
TUNEL STRUNCIFORMATO 1 ml
SEGUNDA CORRIDO

NO DE TEMPERA

HORA	TIEMPO REC. (min)	DISTANCIA (cm)	TEMPERATURAS										
			1	2	3	4	5	7	8	9	10	11	12
11:37:50	0.0	0.00	48.4	41.8	46.1	40.6	50.8	51.8	41.3	46.4	43.8	45.6	40.2
11:38:20	0.5	3.39	48.6	41.8	46.4	40.8	51.0	51.8	41.4	46.6	44.0	45.8	40.3
11:39:50	2.0	13.54	50.5	42.8	48.2	41.6	53.8	55.1	42.3	48.2	45.5	47.0	41.0
11:40:20	2.5	16.93	58.4	49.0	54.1	45.2	62.9	64.5	46.6	54.7	54.0	53.5	45.3
11:40:50	3.0	20.31	64.3	55.5	59.3	49.7	68.9	71.4	52.4	60.0	62.1	58.7	50.6
11:41:20	3.5	23.70	76.9	64.3	67.0	56.2	80.3	83.1	59.6	69.9	73.7	67.1	58.2
11:41:50	4.0	27.08	99.1	77.6	84.5	66.9	102.6	109.0	73.9	89.1	87.5	84.4	70.9
11:42:20	4.5	30.47	124.6	95.4	105.4	78.2	129.5	136.6	88.6	111.9	103.2	106.8	84.3
11:42:50	5.0	33.85	150.2	112.0	127.4	92.2	154.4	160.2	104.4	132.1	126.4	128.9	99.9
11:43:20	5.5	37.24	173.7	128.5	147.1	106.7	177.4	181.5	123.2	153.1	137.7	149.0	116.3
11:43:50	6.0	40.62	192.7	144.2	162.1	123.4	192.6	197.1	138.1	163.4	151.1	165.3	125.5
11:44:20	6.5	44.01	206.0	165.0	174.0	135.9	204.8	210.8	151.1	160.3	161.5	178.7	140.5
11:44:50	7.0	47.39	219.6	163.7	186.0	146.5	218.9	225.9	163.7	195.9	171.7	193.6	150.8
11:45:20	7.5	50.78	229.2	177.4	198.6	160.1	231.2	237.5	179.1	206.7	187.6	208.9	169.3
11:45:50	8.0	54.16	231.3	187.6	201.3	168.7	233.3	239.4	189.7	209.2	196.7	213.9	184.8
11:46:20	8.5	57.55	236.1	197.2	207.9	176.3	241.1	247.4	196.6	217.4	207.5	222.1	194.1
11:46:50	9.0	60.93	245.1	204.9	216.2	183.4	248.7	255.3	205.4	227.5	216.2	231.2	202.1
11:47:20	9.5	64.32	255.4	213.4	227.0	192.3	258.9	265.4	217.2	237.8	226.7	240.3	211.2
11:47:50	10.0	67.70	267.9	223.7	238.4	202.7	271.9	278.0	229.5	248.1	238.9	252.3	221.7
11:48:20	10.5	71.09	272.5	230.7	244.4	210.5	278.0	283.8	237.6	253.7	245.9	256.3	229.5
11:48:50	11.0	74.47	275.4	235.6	247.5	215.8	280.7	286.1	242.7	257.8	250.0	261.7	234.0
11:49:20	11.5	77.85	281.0	242.3	253.2	221.1	285.9	291.1	246.3	264.4	256.1	267.4	240.2
11:49:50	12.0	81.24	294.2	253.1	262.5	222.7	299.1	304.0	254.9	277.0	266.2	279.3	250.2
11:50:20	12.5	84.63	310.6	267.8	278.1	237.4	315.1	319.3	268.0	291.6	279.8	295.8	262.3

PROCESO DE DESHIDRATACION POR CALOR SECO

PENETRACION DE CALOR
TUNEL STRANCK

FORMATO 1 a1
SEGUNDA CORRIIDA

11:54:50	13.0	88.01	320.4	279.0	288.3	247.3	325.2	329.2	277.3	301.0	290.0	307.8	273.6
11:51:20	13.5	91.40	324.0	296.0	293.5	258.5	328.1	322.2	283.6	295.2	294.8	291.5	291.5
11:51:50	14.0	94.78	323.8	289.3	295.2	265.5	327.7	331.8	307.5	306.5	296.9	314.3	287.1
11:52:20	14.5	96.17	326.7	295.3	301.0	275.0	331.3	335.3	292.1	311.6	301.9	319.9	294.2
11:52:50	15.0	101.55	336.1	302.8	307.7	282.7	337.3	341.6	301.5	319.8	310.0	328.4	303.2
11:53:20	15.5	104.94	344.4	312.5	313.3	291.0	344.7	349.6	306.9	329.8	316.8	338.0	312.8
11:53:50	16.0	108.32	347.9	317.1	323.0	297.5	347.4	352.1	313.8	334.7	322.6	341.0	319.8
11:54:20	16.5	111.71	348.0	319.4	326.6	301.0	347.1	351.5	316.7	337.9	327.1	343.8	325.8
11:54:50	17.0	115.09	348.2	322.7	328.7	305.7	345.5	348.8	320.1	338.2	330.0	345.5	331.1
11:55:20	17.5	118.48	348.1	327.1	332.6	311.2	345.3	349.2	325.3	341.6	333.3	347.9	336.0
11:55:50	18.0	121.66	351.3	332.7	337.3	316.7	348.8	351.8	331.4	345.8	338.5	351.9	342.9
11:56:20	18.5	125.25	348.5	334.8	337.7	321.0	346.3	349.8	334.6	346.4	341.4	352.6	347.0
11:56:50	19.0	128.63	347.0	335.8	337.8	324.7	343.5	346.2	336.1	345.0	341.7	351.4	345.4
11:57:20	19.5	132.62	345.5	336.4	338.1	327.7	341.2	343.4	336.6	343.4	341.1	349.7	350.3
11:57:50	20.0	136.40	345.7	337.6	339.2	330.0	343.1	345.3	337.8	343.5	341.9	347.5	350.3
11:58:20	20.5	139.79	332.8	331.6	333.8	329.0	331.2	331.5	332.1	333.2	333.0	336.5	334.0
11:58:50	21.0	142.17	316.4	321.1	323.2	323.3	314.5	314.4	326.7	318.2	318.9	321.9	333.3
11:59:20	21.5	145.65	295.5	304.4	309.1	313.2	293.3	291.5	302.0	296.6	296.5	301.0	314.6
11:59:50	22.0	148.94	280.3	289.5	294.5	301.4	277.8	275.7	284.7	281.4	278.5	285.1	297.3
12:00:20	22.5	152.33	265.9	275.4	280.9	288.6	262.9	261.2	268.7	267.2	263.1	270.1	280.6
12:00:50	23.0	155.71	245.7	257.4	262.4	272.9	242.5	241.6	250.0	247.8	245.2	251.1	263.0
12:01:20	23.5	159.10	220.2	232.7	238.1	251.9	215.0	214.5	225.4	225.6	220.9	228.6	241.0
12:01:50	24.0	162.48	198.5	210.3	219.1	231.3	192.3	191.3	201.8	203.0	198.0	206.3	217.4
12:02:20	24.5	165.87	174.6	187.1	200.4	210.6	172.0	170.0	180.2	182.6	177.5	183.1	193.3
12:02:50	25.0	169.25	151.0	164.0	175.3	189.2	150.0	147.0	158.6	156.2	157.1	157.3	169.4
12:03:20	25.5	172.64	125.1	141.1	145.1	165.7	123.6	122.0	136.5	125.2	125.1	127.1	144.8
12:03:50	26.0	176.02	96.3	116.5	109.5	137.9	91.9	96.0	109.4	91.9	108.0	96.3	115.5
12:04:20	26.5	179.41	75.9	89.9	78.3	103.9	71.3	76.1	82.9	69.8	83.3	73.9	86.3
12:04:50	27.0	182.79	65.5	75.6	64.4	84.0	65.8	69.5	71.3	62.4	70.8	62.1	70.5
12:05:20	27.5	186.18	62.9	67.9	60.2	74.2	66.4	66.4	67.3	60.6	65.0	59.5	63.0
12:05:50	28.0	189.56	61.2	62.8	56.7	61.5	63.1	63.5	60.8	56.9	56.4	54.9	56.1
12:06:20	28.5	192.95	45.0	41.3	46.1	47.5	44.6	39.5	49.2	44.3	26.3	40.6	44.9

SUMATORIAS

12534.5 11903.4 11834.8 11055.5 12572.9 12733.8 11399.7 12018.3 11691.2 12161.7 11497.4

HORA	TIEMPO DISTANCIA		TEMPERATURAS			%C.V.	1a.DERIV	2a.DERIV	Fp MINIMO
	REC. (m.n)	(cm)	MAXIMAS	MINIMAS	PROMEDIO				
11:37:50	0.0	0.00	51.8	40.2	45.16	8.51%	0	0	0.00
11:38:20	0.5	3.33	51.8	40.3	45.32	8.50%	0.15	0.15	0.00
11:39:50	2.0	13.54	55.1	41.0	46.91	9.83%	1.59	1.44	0.00
11:40:20	2.5	16.93	64.5	45.2	53.47	11.82%	6.56	4.97	0.00
11:40:50	3.0	20.31	71.4	49.7	59.35	11.38%	5.88	0.68	0.00
11:41:20	3.5	23.70	83.1	56.2	68.75	12.48%	9.40	3.52	0.00
11:41:50	4.0	27.08	105.0	65.9	85.96	15.07%	17.11	7.71	0.00
11:42:20	4.5	30.47	135.6	78.2	106.68	16.82%	19.82	2.71	0.00
11:42:50	5.0	33.85	160.2	92.2	125.65	17.16%	19.96	0.15	0.00
11:43:20	5.5	37.24	181.5	106.7	144.95	16.60%	19.30	0.66	0.00
11:43:50	6.0	40.62	197.1	123.4	160.41	15.37%	15.46	3.84	0.00
11:44:20	6.5	44.01	210.8	135.9	172.58	14.60%	12.17	3.29	0.00
11:44:50	7.0	47.39	225.9	146.5	184.85	14.43%	12.26	0.09	0.01
11:45:20	7.5	50.78	237.5	160.1	198.69	12.67%	13.85	1.58	0.01
11:45:50	8.0	54.16	239.4	163.7	205.26	10.48%	6.57	7.27	0.02
11:46:20	8.5	57.55	247.4	176.3	213.26	9.97%	8.00	1.43	0.03
11:46:50	9.0	60.93	255.3	183.4	221.45	9.62%	8.19	0.19	0.04
11:47:20	9.5	64.32	265.4	192.3	231.42	9.32%	9.96	1.77	0.06
11:47:50	10.0	67.70	278.0	202.7	243.01	9.17%	11.59	1.63	0.10
11:48:20	10.5	71.09	283.8	210.5	249.54	8.60%	6.53	5.06	0.14
11:48:50	11.0	74.47	286.1	215.8	253.39	8.12%	3.85	2.67	0.18
11:49:20	11.5	77.85	291.1	221.1	259.00	7.90%	5.61	1.75	0.24
11:49:50	12.0	81.24	304.0	222.7	269.47	8.61%	10.47	4.86	0.26
11:50:20	12.5	84.63	319.3	237.4	284.16	8.44%	14.69	4.22	0.54
11:50:50	13.0	88.01	325.2	247.3	292.46	8.12%	10.30	4.39	0.87
11:51:20	13.5	91.40	332.2	258.5	300.04	7.24%	5.57	4.73	1.52
11:51:50	14.0	94.78	331.8	265.5	302.33	6.46%	2.29	3.28	2.16

11:52:20	14.5	98.17	335.3	275.0	307.94	5.89%	5.61	3.32	5.46	
11:52:50	15.0	101.55	341.6	282.7	315.65	5.58%	7.71	2.10	5.07	
11:53:20	15.5	104.94	348.6	291.0	324.07	5.44%	8.43	0.72	7.65	
11:53:50	16.0	108.32	352.1	297.5	328.81	4.97%	4.74	3.69	10.56	
11:54:20	16.5	111.71	351.5	301.0	331.35	4.53%	2.55	2.19	12.56	
11:54:50	17.0	115.09	348.8	305.7	333.32	++++++	3.91%	1.96	0.58	15.86
11:55:20	17.5	118.48	348.2	311.2	336.05	3.34%	2.74	0.77	20.84	
11:55:50	18.0	121.86	351.9	316.7	340.83	3.06%	4.77	2.04	27.38	
11:56:20	18.5	125.25	352.6	321.0	341.83	2.56%	1.00	3.77	33.90	
11:56:50	19.0	128.63	351.4	324.7	341.69	2.14%	0.14	0.86	40.73	
11:57:20	19.5	132.02	350.3	327.7	341.25	1.82%	0.44	0.30	47.27	
11:57:50	20.0	135.40	350.3	330.0	341.99	1.57%	0.74	0.30	52.98	
11:58:20	20.5	138.79	336.5	329.0	332.62	++++++	0.55%	9.37	8.64	50.42
11:59:50	21.0	142.17	335.3	314.4	320.57	1.56%	12.05	2.67	24.43	
11:59:20	21.5	145.55	314.6	291.3	301.50	2.48%	19.07	7.03	7.76	
11:59:50	22.0	148.94	301.4	275.7	286.02	2.86%	15.48	3.59	3.58	
12:00:20	22.5	152.33	286.6	261.2	271.33	3.12%	14.69	0.79	1.74	
12:00:50	23.0	155.71	272.9	241.6	252.70	3.76%	18.63	3.94	0.66	
12:01:20	23.5	159.10	251.9	214.5	228.45	4.89%	24.25	5.63	0.17	
12:01:50	24.0	162.48	231.3	191.3	206.30	5.68%	22.15	2.11	0.05	
12:02:20	24.5	165.87	210.6	170.0	184.67	6.44%	21.63	0.52	0.02	
12:02:50	25.0	169.25	189.2	147.0	161.37	7.36%	23.30	1.67	0.01	
12:03:20	25.5	172.64	165.7	122.0	135.57	9.26%	25.80	2.50	0.00	
12:03:50	26.0	176.02	137.9	91.9	106.29	12.46%	29.28	3.48	0.00	
12:04:20	26.5	179.41	103.9	69.8	81.05	11.57%	25.24	4.05	0.00	
12:04:50	27.0	182.79	84.0	62.1	69.26	8.85%	11.79	13.45	0.00	
12:05:20	27.5	186.18	74.2	59.5	64.85	6.29%	4.41	7.38	0.00	
12:05:50	28.0	189.56	63.9	54.9	59.46	5.29%	5.37	0.96	0.00	
12:06:20	28.5	192.95	49.2	26.3	42.66	13.75%	16.82	11.45	0.00	

VALIDACION PROCESO ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION

PROCESO DE DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO

PENETRACION DE CALOR
TUNEL STANWAYFORMATO : ml
TERCERA CORRIENTA

No DE TERCEPAS

HORA	TIEMPO REC. (min.)	DISTANCIA (cm)	TEMPERATURAS											
			1	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
14:53:50	0.0	0.00	46.0	38.2	39.2	49.7	38.8	44.2	38.7	37.8	43.0	41.7	38.1	
14:54:20	0.5	0.39	53.7	42.4	44.2	56.6	44.1	51.3	43.9	41.6	49.4	47.0	42.8	
14:54:50	1.0	0.77	62.3	49.8	50.8	67.3	51.9	61.3	50.7	49.6	57.9	55.7	49.7	
14:55:20	1.5	1.16	73.2	57.7	58.7	80.6	61.5	73.0	58.8	57.5	68.4	66.6	59.1	
14:55:50	2.0	1.54	85.8	63.3	68.8	91.6	71.8	84.4	69.4	66.2	81.9	77.7	69.8	
14:56:20	2.5	1.93	99.8	75.0	80.5	106.3	86.3	98.3	81.7	74.8	97.4	90.1	81.6	
14:56:50	3.0	2.31	113.9	86.8	91.8	122.4	101.1	114.0	94.2	87.6	113.5	103.4	94.1	
14:57:20	3.5	2.70	121.1	100.3	100.8	131.9	112.7	125.1	105.6	105.5	125.5	112.7	106.3	
14:57:50	4.0	2.78	128.7	116.4	119.0	137.2	121.4	132.5	116.0	114.9	134.4	120.6	116.8	
14:58:20	4.5	3.07	140.1	127.9	116.8	144.7	130.2	141.1	126.1	123.5	143.0	129.4	127.4	
14:58:50	5.0	3.35	147.7	138.9	125.4	154.1	140.4	150.4	137.0	133.3	153.4	139.1	138.3	
14:59:20	5.5	3.74	155.7	147.7	133.7	161.4	149.1	158.1	146.3	142.1	162.2	148.3	148.5	
14:59:50	6.0	4.02	164.3	155.5	142.2	169.8	157.9	166.9	156.3	149.6	171.3	153.5	159.9	
14:40:20	6.5	4.41	173.9	162.2	150.9	175.1	167.1	166.5	166.4	157.2	180.7	168.6	171.3	
14:40:50	7.0	4.79	182.6	170.1	158.8	186.2	173.8	184.7	174.8	164.0	188.1	177.4	180.7	
14:41:20	7.5	5.07	190.8	179.6	166.0	195.6	179.4	195.5	183.1	174.1	196.2	187.7	189.6	
14:41:50	8.0	5.46	200.5	189.2	175.6	205.1	185.7	205.7	192.8	183.1	205.5	197.5	206.7	
14:42:20	8.5	5.75	210.2	198.0	184.2	213.0	192.4	214.4	202.4	191.7	214.3	206.9	211.0	
14:42:50	9.0	6.03	218.2	205.4	193.6	220.6	199.2	222.1	211.6	203.8	222.3	215.9	220.4	
14:43:20	9.5	6.42	226.5	215.9	204.0	229.5	210.7	230.6	221.0	217.5	231.7	225.7	229.0	
14:43:50	10.0	6.77	233.4	224.7	212.6	238.5	220.6	238.4	230.1	227.8	240.3	234.8	237.3	
14:44:20	10.5	7.19	240.1	232.1	220.3	242.9	228.2	244.9	238.0	236.1	247.7	243.0	245.1	
14:44:50	11.0	74.47	245.3	235.6	228.8	250.3	237.0	253.2	247.3	244.3	256.0	252.5	256.0	
14:45:20	11.5	77.85	252.2	243.6	237.1	256.9	244.3	259.1	254.9	251.4	263.4	260.1	263.4	

PROCESO DE DESPIROGENACION POR CALOR SECO

PEREGRACION DE CALOR
TUNEL STRANCK

FORMATO 1 ml
TERCERA CURRIDA

14:45:50	12.0	61.24	257.7	250.3	244.1	251.9	250.4	263.8	261.8	259.2	269.4	266.8	270.7
14:45:20	12.5	84.53	263.4	257.4	251.6	268.5	257.1	270.2	271.8	277.0	275.8	274.8	279.8
14:45:50	13.0	88.01	270.1	266.4	260.3	277.1	265.0	278.9	282.3	277.0	283.9	283.8	289.6
14:47:20	15.5	91.40	280.4	276.1	265.8	286.8	274.6	288.6	292.1	286.8	292.9	292.7	299.0
14:47:50	14.0	94.78	288.2	285.2	278.5	294.2	283.3	296.0	300.2	295.7	300.3	300.8	306.7
14:43:20	14.5	96.17	292.3	291.9	285.2	298.7	289.7	301.0	308.6	302.5	305.0	307.2	313.4
14:43:50	15.0	101.55	297.3	298.4	292.3	303.3	296.1	306.2	317.3	309.5	310.5	313.7	320.7
14:43:20	15.5	104.94	303.4	304.8	295.5	308.8	313.1	311.7	324.7	316.1	316.8	319.7	327.6
14:49:50	16.0	108.32 ***	306.4	309.6	304.7	312.3	308.2	315.3	329.2	320.8	320.9	323.8	331.5
14:59:20	16.5	111.71	308.9	312.6	308.5	314.2	311.5	317.6	333.1	324.6	323.4	326.6	334.2
14:59:50	17.0	115.09	310.9	314.7	311.5	315.9	314.3	319.4	335.4	327.0	325.5	328.6	336.4
14:51:20	17.5	118.48	312.1	315.8	313.4	317.1	316.1	320.4	335.8	327.2	326.3	329.0	336.9
14:51:50	18.0	121.86	312.6	316.0	314.7	317.6	317.2	320.7	333.5	326.0	326.0	327.9	335.2
14:52:20	18.5	125.25	313.4	316.4	315.4	318.3	318.0	320.9	330.5	326.1	325.3	326.9	332.2
14:52:50	19.0	128.63	314.1	316.3	315.8	318.6	318.4	320.7	328.0	325.0	324.6	325.6	329.5
14:53:20	19.5	132.02 ***	313.2	314.6	314.7	315.9	317.1	317.9	325.0	322.2	322.4	322.6	325.9
14:53:50	20.0	135.40	309.2	310.1	311.3	309.1	313.7	311.6	321.1	317.3	317.7	317.5	322.0
14:54:20	20.5	138.79	303.2	304.1	305.6	301.8	309.2	304.3	316.1	311.4	311.1	311.2	316.4
14:54:50	21.0	142.17	298.3	299.4	302.7	296.4	304.7	296.2	311.3	306.4	304.5	305.8	311.1
14:55:20	21.5	145.55	290.6	290.1	295.4	292.6	294.8	288.9	304.7	300.5	296.1	298.9	305.4
14:55:50	22.0	148.94	268.5	264.8	274.6	245.0	264.4	254.8	283.9	280.9	265.4	278.0	287.0
14:56:20	22.5	152.33	194.0	206.8	223.3	171.6	207.8	199.0	231.6	231.9	209.0	227.7	136.2
14:56:50	23.0	155.71	129.8	147.5	163.3	116.4	154.6	123.5	174.7	156.6	149.6	154.2	176.1
14:57:20	23.5	159.10	97.3	108.2	125.5	88.7	120.4	92.7	129.4	111.9	113.9	114.1	135.3
14:57:50	24.0	162.48	77.8	84.7	102.9	73.0	95.9	75.3	98.1	85.8	91.4	94.8	105.8
14:58:20	24.5	165.87	63.9	69.4	85.5	62.5	78.3	61.8	78.4	68.4	75.3	81.3	87.8
14:58:50	25.0	169.25	54.4	58.5	72.5	54.5	66.4	53.4	65.4	58.1	63.5	70.8	75.3
14:59:20	25.5	172.64	48.4	51.3	62.6	48.5	57.8	47.6	55.9	50.9	55.1	60.8	64.2
14:59:50	26.0	176.02	41.8	45.8	54.2	43.9	50.8	42.9	49.6	45.9	48.5	53.7	56.4
15:00:20	26.5	179.41	39.1	41.7	49.7	40.1	45.0	39.3	44.6	42.6	44.2	48.2	51.1
15:00:50	27.0	182.79	36.3	38.9	44.6	37.2	40.9	36.5	41.2	40.3	41.9	45.8	48.2
15:01:20	27.5	186.18	32.1	33.6	37.3	32.4	36.0	33.2	37.1	36.3	37.4	40.3	41.5
15:01:50	28.0	189.56	29.6	31.5	34.5	30.7	34.3	31.8	35.0	34.7	35.4	37.7	39.1
15:02:20	28.5	192.95	37.6	30.1	32.6	29.6	32.7	30.7	33.2	33.2	33.8	36.0	37.4

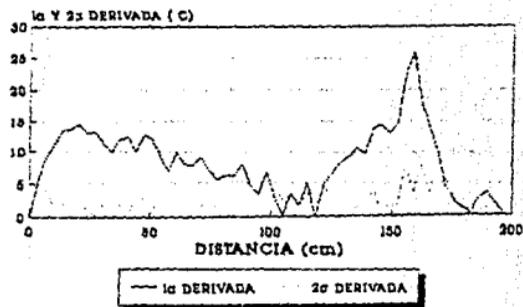
SUMATORIAS

10862.3 10627.3 10553.1 10983.5 10763.4 11010.5 11167.7 10869.8 11291.3 11198.2 11303.7

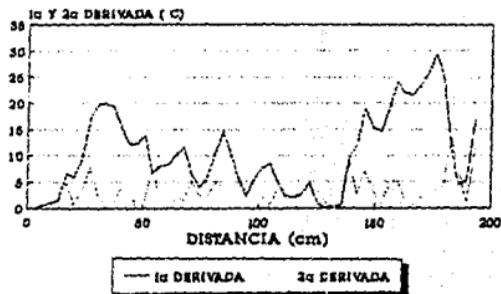
HORA	TIEMPO DISTANCIA		TEMPERATURAS					
	REC. (min)	(cm)	MINIMAS	PROMEDIO	SC.V.	1a.DERIV	2a.DERIV	Fp MINIMO
14:33:50	0.0	0.00	37.8	41.40	9.02%	0	0	0.00
14:34:20	0.5	3.39	41.6	47.00	10.25%	5.60	5.60	0.00
14:34:50	1.0	6.77	48.6	55.00	11.05%	8.00	2.40	0.00
14:35:20	1.5	10.16	57.5	65.01	11.56%	10.01	2.01	0.00
14:35:50	2.0	13.54	63.3	75.52	11.67%	10.51	0.50	0.00
14:36:20	2.5	16.93	74.8	88.35	11.60%	12.83	2.32	0.00
14:36:50	3.0	20.31	86.8	102.07	11.45%	13.73	0.90	0.00
14:37:20	3.5	23.70	100.8	114.14	8.51%	12.06	1.66	0.00
14:37:50	4.0	27.08	109.0	122.72	7.09%	8.58	3.48	0.00
14:38:20	4.5	30.47	116.8	131.84	6.53%	9.12	0.54	0.00
14:38:50	5.0	33.85	125.4	141.64	5.96%	9.80	0.68	0.00
14:39:20	5.5	37.24	133.7	150.28	5.42%	8.65	1.15	0.00
14:39:50	6.0	40.62	142.2	159.29	5.18%	9.01	0.36	0.00
14:40:20	6.5	44.01	150.9	167.63	5.01%	8.34	0.67	0.01
14:40:50	7.0	47.39	158.3	176.47	5.05%	8.85	0.51	0.01
14:41:20	7.5	50.78	166.0	185.25	5.03%	8.78	0.06	0.02
14:41:50	8.0	54.16	175.6	194.58	5.02%	9.33	0.55	0.02
14:42:20	8.5	57.55	184.2	203.32	4.99%	8.74	0.59	0.04
14:42:50	9.0	60.93	193.8	212.12	4.52%	8.80	0.06	0.06
14:43:20	9.5	64.32	204.0	222.01	3.88%	9.89	1.09	0.10
14:43:50	10.0	67.70	212.6	230.77	3.59%	8.76	1.13	0.16
14:44:20	10.5	71.09	220.3	238.13	3.37%	7.35	1.41	0.23
14:44:50	11.0	74.47	228.8	246.03	3.47%	7.90	0.55	0.35
14:45:20	11.5	77.85	237.1	253.22	3.23%	7.19	0.71	0.53
14:45:50	12.0	81.24	244.1	259.65	3.10%	6.43	0.76	0.75

14:45:50	12.0	81.24	244.1	259.65	3.10%	6.43	0.76	0.75
14:46:20	12.5	84.63	251.6	267.95	3.32%	8.30	1.87	1.08
14:46:50	13.0	88.01	260.3	275.85	3.19%	7.91	0.39	1.67
14:47:20	13.5	91.40	269.8	285.44	3.03%	9.58	1.67	2.67
14:47:50	14.0	94.78	278.5	293.55	2.82%	8.12	1.46	4.11
14:48:20	14.5	98.17	285.2	299.59	2.82%	6.04	2.08	5.74
14:48:50	15.0	101.55	292.3	306.94	2.89%	6.35	0.31	8.16
14:49:20	15.5	104.94	299.5	313.29	2.69%	7.35	1.01	11.66
14:49:50	16.0	108.32	304.7	316.61	2.78%	3.32	4.04	15.10
14:50:20	16.5	111.71	308.5	319.56	2.78%	2.95	0.35	18.23
14:50:50	17.0	115.09	310.9	321.78	2.74%	2.22	0.74	20.54
14:51:20	17.5	118.48	312.1	322.74	2.60%	0.95	1.26	21.80
14:51:50	18.0	121.86	312.6	322.49	2.28%	0.25	0.71	22.34
14:52:20	18.5	125.25	313.4	322.13	1.89%	0.36	0.12	23.25
14:52:50	19.0	128.63	314.1	321.51	1.56%	0.62	0.25	24.07
14:53:20	19.5	132.02	313.2	319.23	1.35%	2.28	1.66	23.02
14:53:50	20.0	135.40	309.1	314.60	1.43%	4.63	2.35	18.78
14:54:20	20.5	138.79	301.8	308.67	1.56%	5.93	1.30	13.07
14:54:50	21.0	142.17	296.4	303.53	1.59%	5.15	0.78	10.00
14:55:20	21.5	145.55	282.6	295.27	2.24%	8.25	3.11	5.04
14:55:50	22.0	148.94	245.0	269.85	4.49%	25.43	17.17	0.78
14:56:20	22.5	152.33	135.2	203.72	13.49%	66.13	40.70	0.00
14:56:50	23.0	155.71	116.4	149.66	12.41%	54.05	12.07	0.00
14:57:20	23.5	159.10	88.7	112.58	12.76%	37.08	16.97	0.00
14:57:50	24.0	162.48	73.0	89.59	11.85%	22.99	14.09	0.00
14:58:20	24.5	165.87	61.6	73.87	11.91%	15.72	7.27	0.00
14:58:50	25.0	169.25	53.4	62.98	11.75%	10.89	4.83	0.00
14:59:20	25.5	172.64	47.6	54.83	10.37%	8.15	2.74	0.00
14:59:50	26.0	176.02	41.8	48.50	9.63%	6.33	1.83	0.00
15:00:20	26.5	179.41	39.1	44.05	8.66%	4.45	1.88	0.00
15:00:50	27.0	182.79	36.3	41.07	9.00%	2.98	1.46	0.00
15:01:20	27.5	186.18	32.1	36.11	8.15%	4.96	1.98	0.00
15:01:50	28.0	189.56	27.7	33.12	9.21%	2.99	1.97	0.00
15:02:20	28.5	192.95	29.6	33.35	7.80%	0.24	2.75	0.00

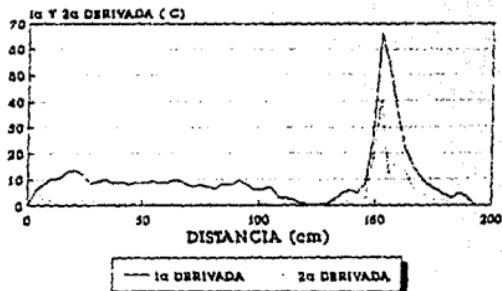
PENETRACION DE CALOR (1 ml)
PRIMERA CORRIDA



PENETRACION DE CALOR (1 ml)
SEGUNDA CORRIDA



PENETRACION DE CALOR (1 ml)
TERCERA CORRIDA



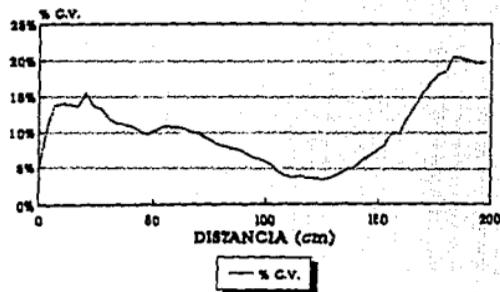
A diferencia de los resultados del estudio de distribución de calor en cámara vacía, la zona de calentamiento mide aprox. 25 cm. mientras que en este estudio fue de 35 cm.; esto se puede explicar por las diferencias que hubo en las condiciones operativas, ya que durante la distribución no había carga, sólo funcionó el túnel, por lo cual ninguna de las otras máquinas en línea interfirió en el funcionamiento y por ambas causas, la velocidad de la banda fue distinta y en cuanto a las condiciones experimentales, varió el tipo de gradilla y el número de termopares utilizado pero aún con esto, la zona de calentamiento se ubicó aproximadamente a los 100 cm. en ambos casos.

En cuanto a los % C.V., se observa que en la 1a. y 2a corridas, fue de aproximadamente 5-15 % (en general) y en la 3a. corrida fue de 3-6 %, lo cual habla nuevamente de que la 3a corrida fue la mejor controlada, tomando en cuenta que si se iba a encontrar cierta variación tanto por la colocación de los termopares (que no fue en línea) como por las características inherentes al proceso.

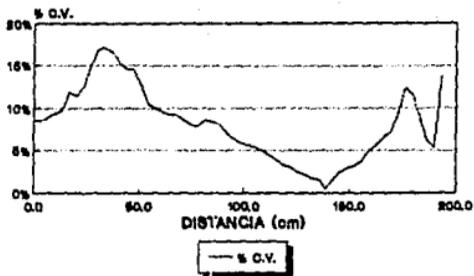
No se observó mucha uniformidad en los registros de las temperaturas máximas y mínimas de los termopares y lo mismo ocurre con los Fp en la zona de calentamiento en base a la temperatura promedio en las 3 corridas. En la 1a., los termopares que registraron las mayores sumatorias de temperatura fueron el 2 y el 12 (para la ubicación de los termopares, ver diagrama correspondiente a la colocación de éstos), con 13293.0 y 12340.9°C respectivamente y un valor de Fp en la zona de calentamiento de 324.7 y 374.75, los de menor temperatura fueron el 3 y el 9, con sumatorias de 10590.7 y 10394.8°C respectivamente y un Fp acumulado en la zona de calentamiento de 63.43 y 63.84. En la 2a. corrida, los termopares 5 y 7 fueron los que obtuvieron las máximas sumatorias, que fueron 12572.9 y 12733.8°C y los de Fp mayor fueron el termopar 1 (962,14 min.) y el 11 (1056.33 min). En la 3a. corrida se observa una tendencia de desplazamiento del calor hacia la derecha, siendo los termopares que registraron las sumatorias más elevadas el 10 (11291.3°C) y el 12 (11303.7°C), obteniendo los valores máximos de Fp en la zona de calentamiento con los termopares 8 y 12 de 459.3 y 492.34 respectivamente. Con todos estos datos, se puede reafirmar que los resultados cubren ampliamente las expectativas con respecto a la efectividad del proceso.

Otro punto importante es la comparación entre el registro de temperatura realizado por el termopar del túnel con los resultados que se obtuvieron.

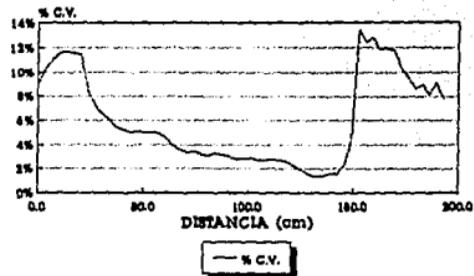
PENETRACION DE CALOR (1 ml)
PRIMERA CORRIDA



PENETRACION DE CALOR (1 ml)
SEGUNDA CORRIDA



PENETRACION DE CALOR (1 ml)
TERCERA CORRIDA



VALIDACION PROCESO ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION

PROCESO DE DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO

PENETRACION DE CALOR
TUNEL STRONCKFORMATO 1 ml
PRIMERA CORRIDA

NO. TERMOPAR	F ₀ ZONA DE CALENTAMIENTO											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	6.95	81.23	5.92	44.54	37.81	20.64	10.67	16.10	4.87	29.94	19.35	51.94
	8.90	57.36	6.49	41.96	28.21	20.84	11.49	17.52	6.00	28.45	21.26	47.74
	8.04	33.23	6.43	34.07	14.80	19.06	10.88	17.18	6.53	25.55	20.03	35.62
	9.33	34.24	7.32	38.00	13.74	22.34	11.55	19.44	7.69	24.19	20.74	39.73
	12.02	44.54	9.47	52.98	14.95	31.31	13.74	25.29	9.71	31.62	24.07	53.78
	13.40	35.52	10.46	49.92	11.55	32.10	14.15	27.25	10.77	34.07	23.95	55.13
	12.56	22.45	9.56	35.10	7.17	25.93	12.26	24.07	10.00	28.78	18.32	42.17
	10.61	13.14	7.88	22.12	4.24	19.44	9.38	18.78	8.28	20.64	11.90	28.63
	80.92	314.70	63.43	318.68	132.46	191.67	94.11	165.64	63.84	223.28	159.62	354.75

ZONA DE DESPIROGENACION

TEMPERATURA	:	F ₀ 250 ACUMULADO
MEDIA DEL PROMEDIO	:	PROMEDIO
(12 TERMOPARES)	:	(12 TERMOPARES)
	:	
308.6 °C	:	181.09 min.
	:	

VALIDACION PROCESO ESTERILIZACION/DESPIROGENIZACION

PROCESO DE DESPIROGENIZACION POR CALOR SECO

PENETRACION DE CALOR
TUNEL STRANCKFORMATO : ml
SEGUNDA CORRIDAFp ZONA
DE CALENTAMIENTO

NO. TERMPAR	1	2	3	4	5	7	8	9	10	11	12
130.73	36.88	52.20	15.86	114.34	134.68	32.42	83.64	52.98	114.34	55.96	
130.68	45.88	60.28	20.84	113.21	130.73	41.56	94.22	62.41	128.80	71.36	
132.47	60.58	76.11	27.38	134.68	156.39	56.89	116.05	80.79	157.08	100.50	
132.69	67.23	77.64	33.90	118.97	141.53	66.57	115.56	93.29	162.63	123.17	
123.17	70.65	78.03	40.73	103.53	118.36	71.71	111.54	94.69	153.23	138.75	
116.63	72.79	79.20	47.27	92.37	103.02	73.52	106.02	91.91	140.83	145.09	
115.48	77.26	83.64	52.90	101.50	113.21	78.03	105.53	95.63	126.27	145.09	
60.68	57.36	63.98	50.42	56.23	57.08	58.80	62.41	61.49	73.15	64.62	
962.14	486.64	571.08	289.39	834.83	954.94	479.80	795.97	633.18	1056.33	844.54	

ZONA DE DESPIROGENACION

TEMPERATURA	:	Fp ACUMULADO
MEDIA DEL PROMEDIO	:	PROMEDIO
(12 TERMPARES)	:	(12 TERMPARES)
	:	
338.70 (C)	:	718.99 min.
	:	

PROCESO DE DESPIROGENACION POR CALOR SECO

PENETRACION DE CALOR
TUNEL STRANCK

FORMATO 1 m1
TERCERA CORRIIDA

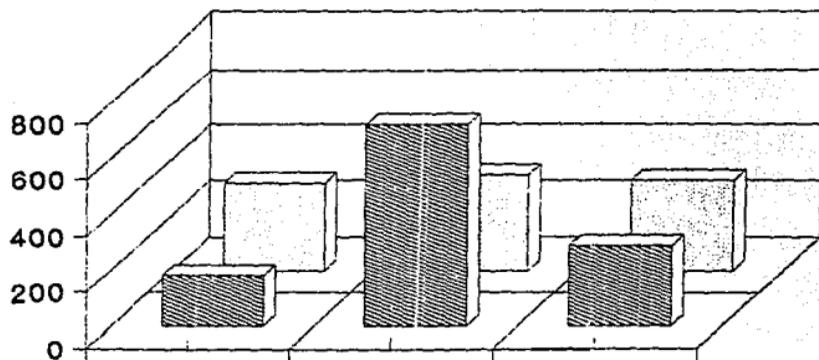
Fz ZONA
DE CALENTAMIENTO

	1	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	16.43	19.25	15.10	22.01	17.96	25.55	50.92	33.56	33.73	38.95	57.00
	18.60	22.24	19.23	24.19	21.16	28.63	61.79	40.53	38.19	44.76	65.26
	20.54	24.10	21.16	26.32	24.31	31.31	69.27	45.65	42.38	49.43	72.79
	21.80	26.19	23.25	27.93	26.58	32.90	70.65	46.11	44.10	50.42	74.62
	22.34	26.45	24.90	28.63	28.07	33.40	63.03	43.44	43.44	47.74	68.58
	23.25	26.38	25.67	29.65	29.21	33.73	54.31	43.66	41.96	45.43	59.10
	24.07	26.35	26.19	30.09	29.79	33.40	47.96	41.34	40.53	42.59	51.68
	23.02	24.57	24.80	26.32	27.53	29.06	41.34	35.98	36.34	36.70	43.23
	170.03	197.53	179.18	215.15	205.02	247.98	459.30	330.28	323.66	356.01	492.34

ZONA DE DESPIROGENACION

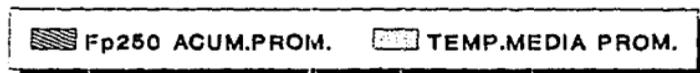
TEMPERATURA	:	Fz-250 ACUMULADO
MEDID. DEL PROMEDIO	:	PROMEDIO
(12 TERMOPARES)	:	(12 TERMOPARES)
	:	
30.6 IC	:	288.50 min.
	:	

PENETRACION DE CALOR (1ml)

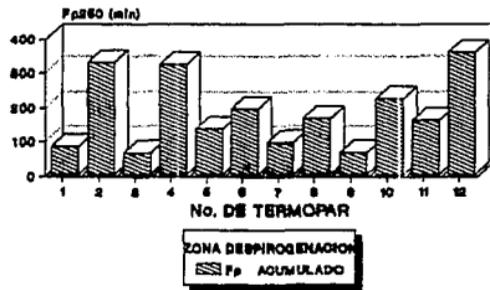


	1a. CORRIDA	2a. CORRIDA	3a. CORRIDA
TEMP.MEDIA PROM.	308.6 °C	338.7 °C	320.8 °C
Fp250 ACUM.PROM.	181.09 min.	718.99 min.	288.5 min.

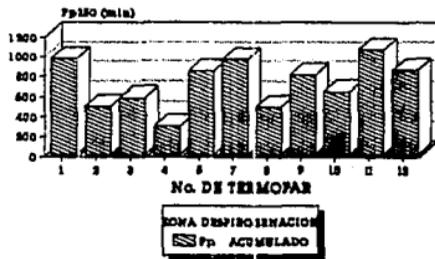
No. DE CORRIDA



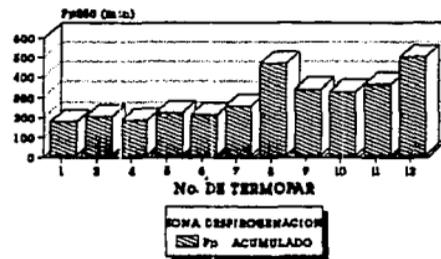
**PENETRACION DE CALOR (1 ml)
PRIMERA CORRIDA**



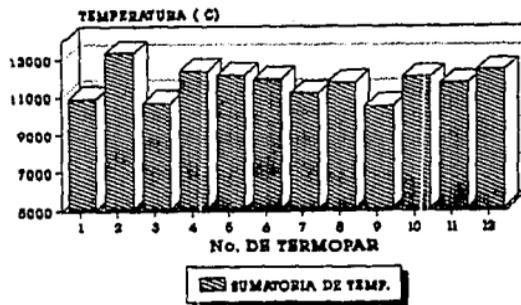
**PENETRACION DE CALOR (1 ml)
SEGUNDA CORRIDA**



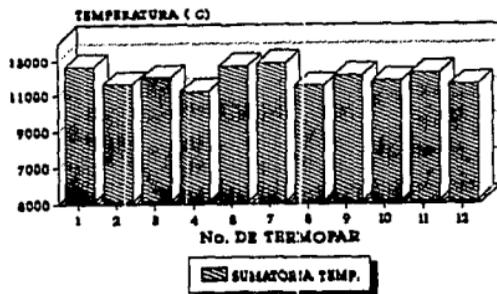
**PENETRACION DE CALOR (1ml)
TERCERA CORRIDA**



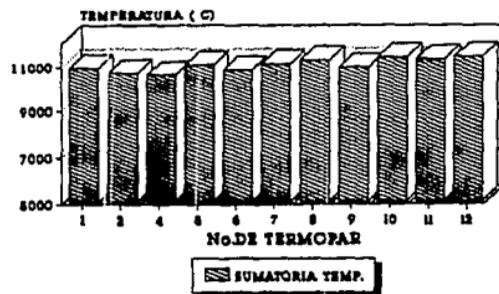
**PENETRACION DE CALOR (1 ml)
PRIMERA CORRIDA**



**PENETRACION DE CALOR (1ml)
SEGUNDA CORRIDA**



**PENETRACION DE CALOR (1ml)
TERCERA CORRIDA**



Se puede observar que el termopar del túnel registra una temperatura cercana a 350°C durante lo que sería la fase de calentamiento, no presenta ninguna variación, por lo que se puede ver que no se trata de un termopar de arrastre, sino que se concreta a detectar la fase de calentamiento, sosteniendo la temperatura máxima de acuerdo al termostato y finalmente la fase de enfriamiento, todo ésto en un solo punto. Es evidente que es necesario un termopar de arrastre para dar un seguimiento real al proceso lo cual, por otra parte, hubiera sido de gran ayuda para el estudio realizado, aunque no se descarta el hecho de que se puede hacer una comparación muy general con los datos obtenidos, pudiendo decir que muestran concordancia en cuanto a la realización del ciclo.

Cabe mencionar un tanto al margen de los resultados, que la integridad física de los termopares, cuya cubierta exterior es de Kapton, se vio afectada por el tiempo de permanencia a elevadas temperaturas, sin embargo, no afectó sus cualidades de medición ni su calibración, lo cual se observó al verificar cada uno de los termopares.

Registro de Temperatura
del gradicadacumulativo
del Trazo Strunk

12

11

10

9

8

7

6

5

5/11/88370
1/11/88320

4/923704
4/83/015
78/2/91

13/II/91

Buena Vista
Imbaya

CORRIDA

100

200

300

400

500

R/W

CONCLUSIONES

- Una serie de variables tales como problemas en el desplazamiento de la gradilla, paros en el equipo, cambios en la velocidad de flujo del aire debido a los cambios de presión positiva ocasionados por entradas y salidas del personal del área aséptica, influyeron de distinta manera en cada una de las corridas, con lo cual se concluye que es importante controlar al máximo las variables que afectaron el experimento para poder obtener una mayor reproducibilidad en los resultados.
- No se detectó ninguna tendencia definida del desplazamiento del calor y, por lo tanto, no se pudo ubicar con exactitud la "zona fría" del túnel, aunque hubo coincidencia con la que se encontró en el estudio de distribución de calor.
- Aún en las zonas en que se registraron las menores temperaturas, se cubrió el criterio de obtener un FP_{250} igual o mayor a 30 min.
- En un promedio de 16 min., alcanzando una temperatura de 295°C aprox., se cubre el criterio anteriormente mencionado, por lo tanto, el proceso origina una "sobredestrucción" de endotoxina, concluyéndose así que el túnel Strunck esteriliza y despirogeniza la carga de ampollitas de 1 ml con la cual opera. (Todo esto se complementará con los resultados obtenidos en el estudio de Reto Biológico, que corresponde a la siguiente fase).
- Se sugiere localizar el lugar exacto en que se ubica el termopar con el cual funciona actualmente el túnel y colocar los 2 termopares de arrastre que debe tener.
- Fue particularmente importante para la integridad física de los termopares utilizados el hecho de que el funcionamiento del equipo fuera continuo al igual que el desplazamiento de la gradilla. Debido a esto, se sugiere utilizar otra clase de termopares más resistente para este tipo de estudios.
- En la verificación final de los termopares, todos mostraron una variación menor a 0.5°C indicado por el RTD, por lo tanto, se consideran válidos los resultados.

3.4 RETO BIOLÓGICO

3.4.1. PROTOCOLO

OBJETIVO:

Establecer evidencia documentada que compruebe y certifique con alto grado de confianza, que el proceso de despirogenización de ampollitas llevado a cabo en el túnel Strunck TSQ W 02, se realiza de manera constante, segura y reproducible.

METODOLOGIA:

Para retar el proceso de despirogenización, se trabajará con indicadores elaborados con endotoxina de *E. coli* en una concentración de 75,000 U.E.. La preparación de estos indicadores se realizará en la zona considerada como estéril alrededor de un mechero y previa sanitización del lugar de trabajo.

La metodología a seguir es la siguiente:

- 1) Se reconstituirá el liofilizado de la endotoxina indicada con 5 ml de agua libre de pirógenos. El contenido de endotoxina en el liofilizado es de 5 U.E./ng y la concentración final después de haber reconstituido con el agua libre de pirógenos es de 500 ug/ml.
- 2) Posteriormente, se agita la solución resultante con ayuda de un vórtex hasta que quede homogénea.
- 3) De esta solución se toman 3 ml con una pipeta estéril, se colocan en un matraz aforado de 10 ml y se lleva al aforo con agua libre de pirógenos.
- 4) De esta nueva solución, se tomarán 0.1 ml con una pipeta estéril y se colocarán esta cantidad en cada una de las 30 ampollitas de que constará el reto; éstas ampollitas deberán estar estériles para evitar al máximo posibles interferencias.

- 5) Una vez que se ha terminado de colocar la cantidad señalada de la solución de pirógenos en cada una de las ampollitas, éstas se cubren con papel aluminio previamente sanitizado con alcohol.
- 6) El grupo de 30 ampollitas se dividirá en 3 corridas de 10 ampollitas cada una, las cuales se someterán al proceso de esterilización/despirogenización a distintos intervalos.
- 7) Todas se marcarán amarrándoles en el cuello alambre de cobre. Una vez marcadas, se colocarán las ampollitas de la corrida correspondiente intercalándolas entre las que ya se encuentran sobre la banda del túnel, el cual se dejará funcionar de manera normal.
- 8) Cada una de las corridas contará con 1 testigo positivo y 1 negativo. Los testigos positivos tendrán una concentración de 75,000 U.E. y los negativos serán ampollitas estériles.
- 9) Las condiciones operativas serán las siguientes:
 - Se trabajará con ampollita transparente de 1 ml.
 - Se alcanzarán temperaturas hasta de 350°C aprox.
 - Duración del proceso: 35-47 min.
 - Velocidad promedio de la banda de transporte: 6.51 cm/min.
- 10) Una vez que haya concluido el ciclo de esterilización/despirogenización para cada corrida, se procede a cubrir las ampollitas con papel aluminio previamente sanitizado y se trasladan al departamento de Microbiología para que sean analizadas, procurando que el análisis se lleve a cabo el mismo día en que se realizó el reto.
- 11) Se evaluará también la cantidad aproximada de endotoxina con la cual ingresan las ampollitas al túnel, lo cual se hará de la siguiente manera:
 - a) Se prepararán por duplicado 4 concentraciones distintas de endotoxina que serán de 1000, 100, 50 y 10 U.E. y se les realizará la prueba de L.A.L. La elección de las concentraciones se hizo un tanto al azar, tomando como base la concentración indicada en la U.S.P. XXI para retos de este tipo, que es de 1000 U.E.

3.4.2 RESUMEN Y RESULTADOS

RETO BIOLOGICO

La metodología seguida para la preparación de los indicadores de endotoxina, para la realización del reto y para la evaluación de la endotoxina en las ampolletas que ingresan al túnel fue de acuerdo a lo establecido en el protocolo correspondiente ("Evaluación del proceso de Despirogenización").

La elección de la concentración que debían llevar cada uno de los indicadores elaborados, se hizo en base a la información encontrada en algunas referencias bibliográficas (3) (4), donde se establecen concentraciones usuales (aunque no estándares) de la endotoxina.

Durante la realización del estudio, se detectaron una serie de factores que tuvieron influencia en los resultados obtenidos. En base a esto, se tomaron ciertas medidas para disminuir al máximo los errores que pudiera haber tanto en la preparación de los indicadores como en la realización de la prueba y su análisis.

Dichas medidas fueron:

- 1) Preparar y analizar los indicadores bajo las condiciones más asépticas posibles.
- 2) Utilizar material estéril, teniendo cuidado en la correcta manipulación de éste para conservar su esterilidad.
- 3) Trabajar con cofia, sobrebocas y guantes tanto al preparar como al analizar los indicadores.
- 4) Tratar de elaborar dichos indicadores, llevar a cabo el reto y realizar el análisis el mismo día; si esto no fuera posible, mantenerlos almacenados el mínimo de tiempo posible bajo condiciones de refrigeración y cubiertos perfectamente con papel aluminio previamente esterilizado o sanitizado.

Antes de presentar los resultados obtenidos, se describirán las características de la endotoxina utilizada para los patrones de comparación en la evaluación de la concentración aproximada de endotoxina con que ingresan las ampolletas al túnel:

Endotoxina de E. coli 055: B 5

Lote: 9L2790 A

5 UE/ng.

Fecha de caducidad: 7 ago. 1992.
Elaborada por: Whittaker bioproducts.

Los datos del baño de temperatura constante utilizado son:
Marca: Thermolyne.
Mod.: S900 DIT

Una vez realizadas las pruebas para evaluar la concentración aproximada de endotoxina con que ingresan las ampollitas al túnel, se encontró que está en el rango de 10-50 U.E.

Por otra parte, se presentan los datos de la endotoxina utilizada para la realización del reto:

Endotoxina de E. coli 055:B 5
Lote: 8L2830
5 UE/ng
Fecha de caducidad: 14 nov. 1990
Elaborada por: Whittaker bioproducts.

Endotoxina de E. coli 055:B 5
Lote: 9L2200
5 UE/ng
Fecha de caducidad: 23 abr. 1991
Elaborada por: Whittaker bioproducts.

En todos los casos, la endotoxina se utilizó antes de que se venciera la fecha de caducidad y dentro del periodo de 4 semanas después de haber sido reconstituida. Estos datos corresponden también al reactivo de L.A.L.

Una vez descritas las características de la endotoxina, se procederá a presentar los resultados:

Corrida 1
Fecha de realización: 27/jul/90
Fecha de análisis: 27/jul/90

Testigo positivo 1 (75,000 U.E).	Resultado prueba de LAL:(+)
Testigo positivo 2.(75,000 U.E).	Resultado prueba de LAL:(+)
Testigo negativo 1 (ampolleta estéril)	Resultado prueba de LAL:(-)
Testigo negativo 2 (ampolleta estéril)	Resultado prueba de LAL:(-)

Indicadores. Concentración: 75,000 U.E.

No. de ampollita	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Resultado prueba de LAL	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Corrida 2

Fecha de realización: 3/ene/91

Fecha de análisis: 3/ene/91

Testigo positivo 1 (75,000 U.E).	Resultado prueba de LAL:(+)
Testigo positivo 2.(75,000 U.E).	Resultado prueba de LAL:(+)
Testigo negativo 1 (ampollita estéril)	Resultado prueba de LAL:(-)
Testigo negativo 2 (ampollita estéril)	Resultado prueba de LAL:(-)

Indicadores. Concentración: 75,000 U.E.

No. de ampollita	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Resultado prueba de LAL	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Corrida 3

Fecha de realización: 11/ene/91

Fecha de análisis: 14/ene/91

Testigo positivo 1 (75,000 U.E).	Resultado prueba de LAL:(+)
Testigo positivo 2.(75,000 U.E).	Resultado prueba de LAL:(+)
Testigo negativo 1 (ampollita estéril)	Resultado prueba de LAL:(-)
Testigo negativo 2 (ampollita estéril)	Resultado prueba de LAL:(-)

Indicadores. Concentración: 75,000 U.E.

No. de ampollita	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Resultado prueba de LAL	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

De acuerdo a estos resultados, se puede observar que el Túnel Strunck alcanza a despirogenizar ampollitas aún con concentraciones de endotoxina muy superiores a las que pudieran encontrarse realmente en las ampollitas que comúnmente se someten a los procesos de lavado y esterilización/despirogenización, tomando como base los resultados obtenidos en la evaluación.

CONCLUSIONES:

- El túnel Strunck es capaz de eliminar un total de 75,000 U.E. en ampollitas de 1 ml, sometiéndolas al proceso de esterilización/despirogenización con una duración global de 35-47 min, alcanzándose temperaturas hasta de 350°C y con una velocidad de transporte de las ampollitas de 6.51 cm/min.
- Se demostró una reducción de 3 logaritmos en la concentración inicial de endotoxina, ya que ésta fue de 75,000 U.E. y el resultado de la prueba de L.A.L. fue negativo en todos los casos. Es importante en este punto tomar en cuenta la sensibilidad del reactivo de L.A.L., que es de 0.125 U.E./ml.
- Si el túnel Strunck elimina concentraciones tan altas de endotoxina como 75,000 U.E., entonces es capaz de destruir la cantidad de pirógenos contenida en las ampollitas que se manejan comúnmente, ya que está muy por debajo de la que fue utilizada en el reto.
- Para obtener resultados óptimos en la realización del reto, se deben manejar los indicadores con suma precaución tanto al elaborarlos como al analizarlos.
- Es conveniente que el análisis de pirógenos se realice el mismo día de la prueba, ya que existe el riesgo de que factores externos alteren los resultados.
- El proceso de despirogenización llevado a cabo en el túnel Strunck se realiza de manera segura, reproducible y consistente.
- Los objetivos y criterios de aceptación planteados al inicio fueron cubiertos.

PARTE PRACTICA

REFERENCIAS

- (1) American National Standar for Temperature Measure -
ment Thermocouples. ANSI-MC 96.1.1975. Instrument
Society of America, Pittsburgh, Pa.
- (2) Curso de Esterilización por Calor Seco impartido por
el Q.F.B. Mario Jiménez. Mayo 1990.
- (3) U.S.P. XX ref. 1980. Mack Pub. Co. Easton Pa. p.888.
- (4) Tsuji K., Harrison, S. DRY HEAT DESTRUCTION OF LYPO-
POLISACCHARIDE: DRY HEAT DESTRUCTION KINETICS. Appl.
Envir. Microbiol. 1986. 36(5): 710-714.

MATERIAL DE APOYO.

Manual de Operación y Mantenimiento del Túnel Strunck
TSQ W 02. Strunck Co.

4 CALIFICACION OPERACIONAL DE LA LAVADORA DE AMPOLLETAS

4.1 PROTOCOLO

OBJETIVO:

Establecer evidencia documentada que compruebe y certifique con alto grado de confianza, que el equipo e instrumentos integrados a los sistemas que intervienen en el proceso de lavado de ampolletas efectuado por la Máquina Lavadora Strunck RUR D 07 funciona dentro de los parámetros establecidos por los fabricantes.

METODOLOGIA:

El primer paso de la calificación operacional es una inspección visual de los instrumentos integrados a la máquina lavadora; esto se realiza con el fin de detectar posibles fallas y así tomar las medidas pertinentes que corresponden al caso. Se requiere también la verificación del funcionamiento correcto de los sistemas críticos.

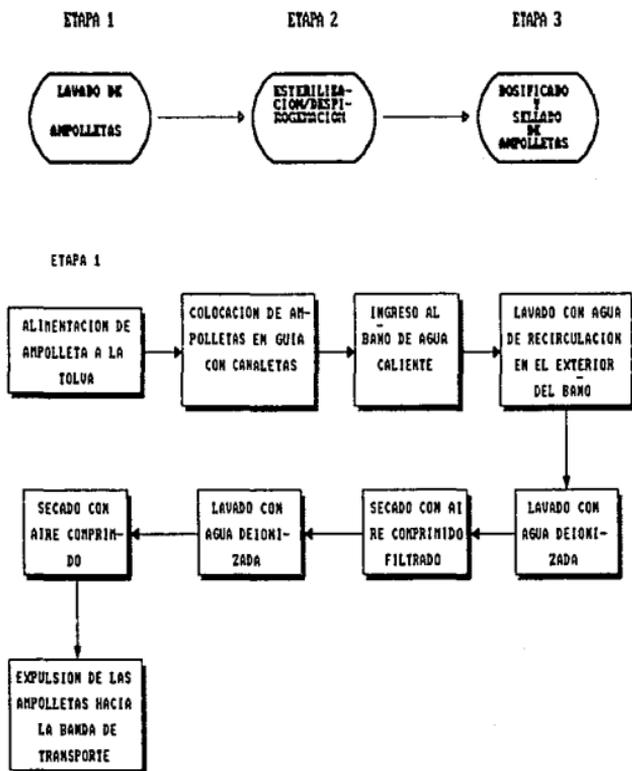
Se llevará al cabo el seguimiento de 3 ciclos de lavado (diario, durante una semana) desde su inicio hasta su término, para verificar que el proceso se desarrolle de manera adecuada.

CRITERIOS DE ACEPTACION:

1. Todos los instrumentos, sistemas y equipo involucrados en el proceso a calificar, deberán operar y cumplir con las especificaciones de funcionamiento dadas por el fabricante.
2. Los instrumentos de medición que intervengan de manera directa o indirecta en el proceso de esterilización/despirogenización, deberán estar avalados por un certificado calibración vigente, en donde se manifieste el grado de exactitud de la medición realizada y la incertidumbre inherente a la misma.
3. El agua de recirculación debe mantenerse durante el proceso a aprox. 60°C.

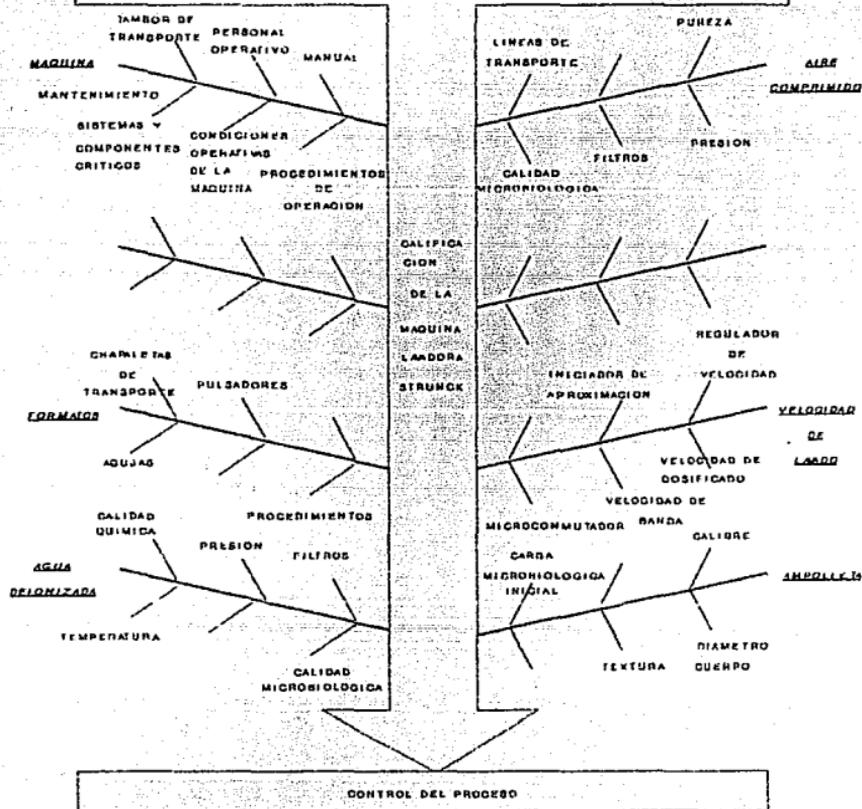
DIAGRAMA DE FLUJO

PROCESO DE LAVADO DE AMPOLLETAS EN LA MAQUINA LAVADORA STRUMCK



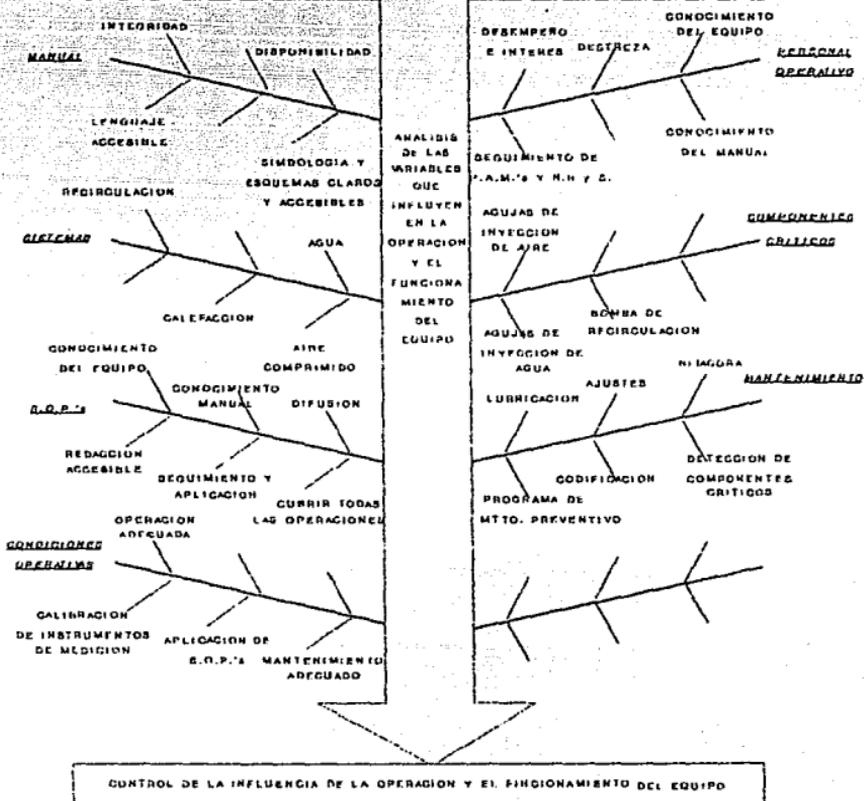
VALIDACION DE PROCESOS

LAVADO DE AMPOLLETAS



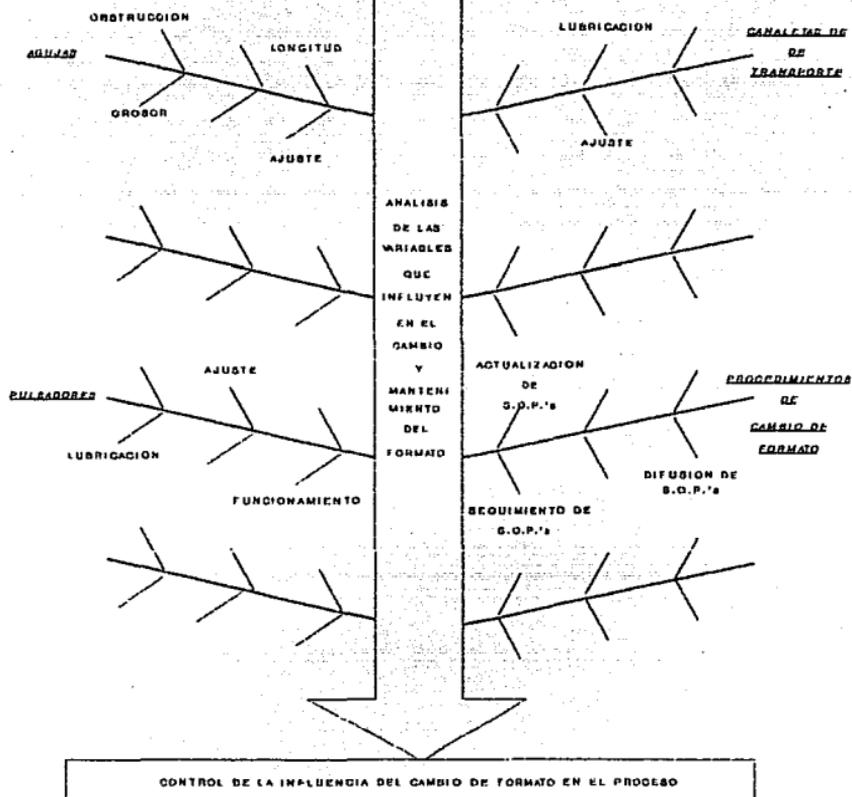
VALIDACION DE PROCESOS

EQUIPO (MAQUINA)



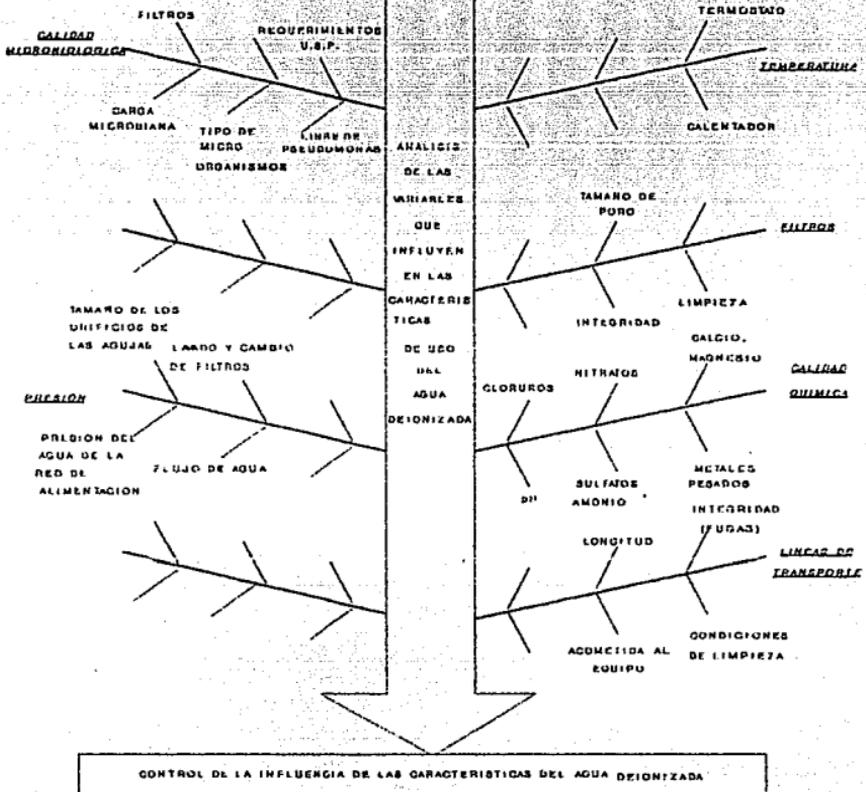
VALIDACION DE PROCESOS

FORMATO



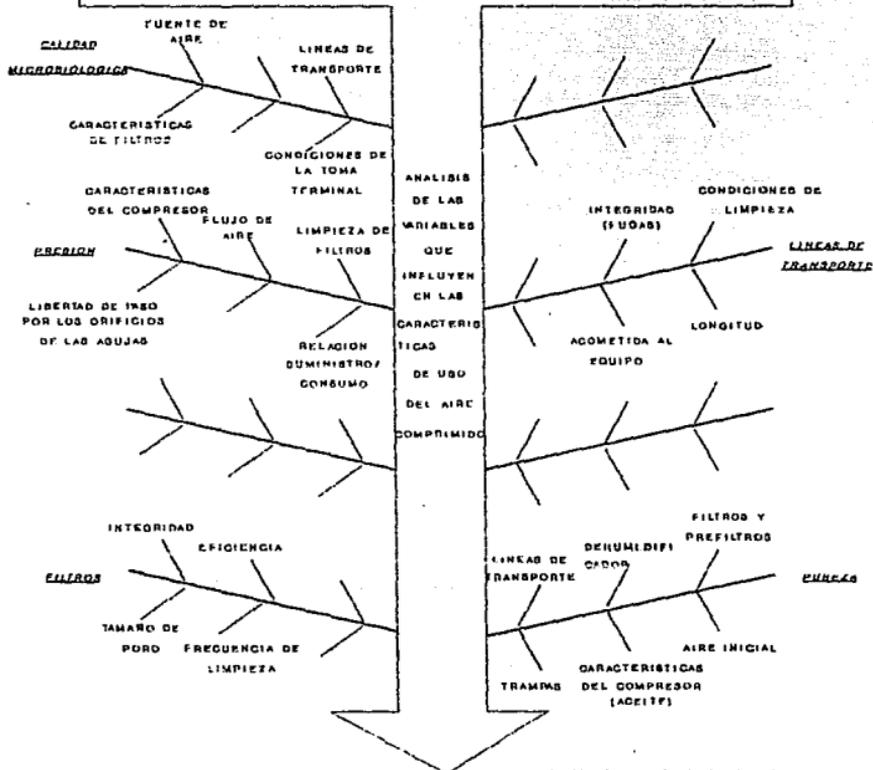
VALIDACION DE PROCESOS

AGUA DEIONIZADA



VALIDACION DE PROCESOS

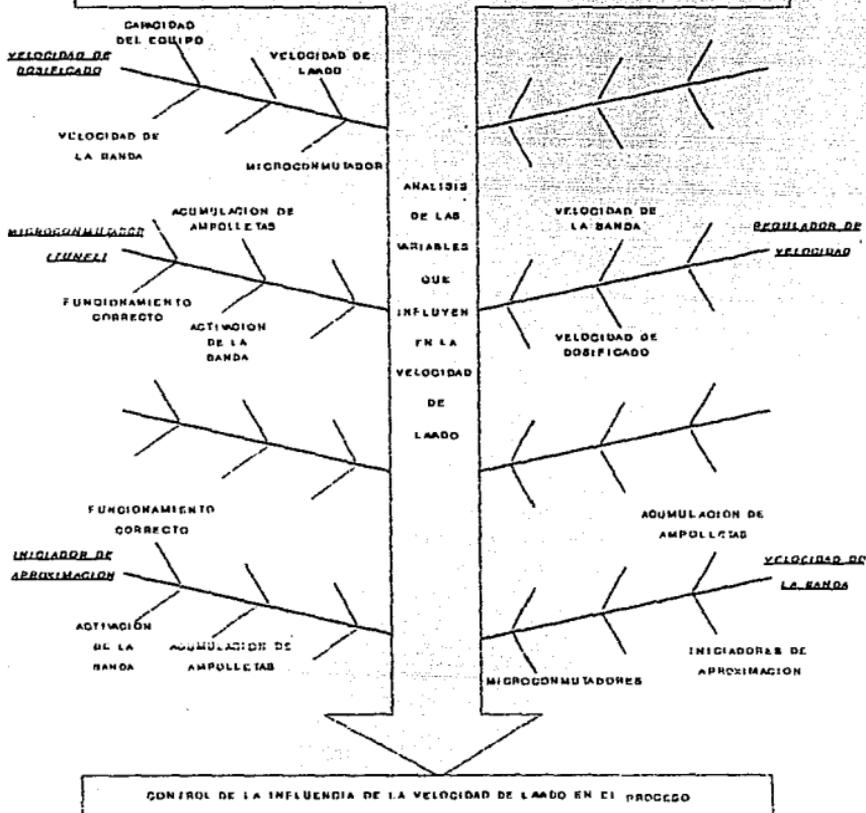
AIRE COMPRIMIDO



CONTROL DE LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERISTICAS DEL AIRE COMPRIMIDO EN EL PROCESO

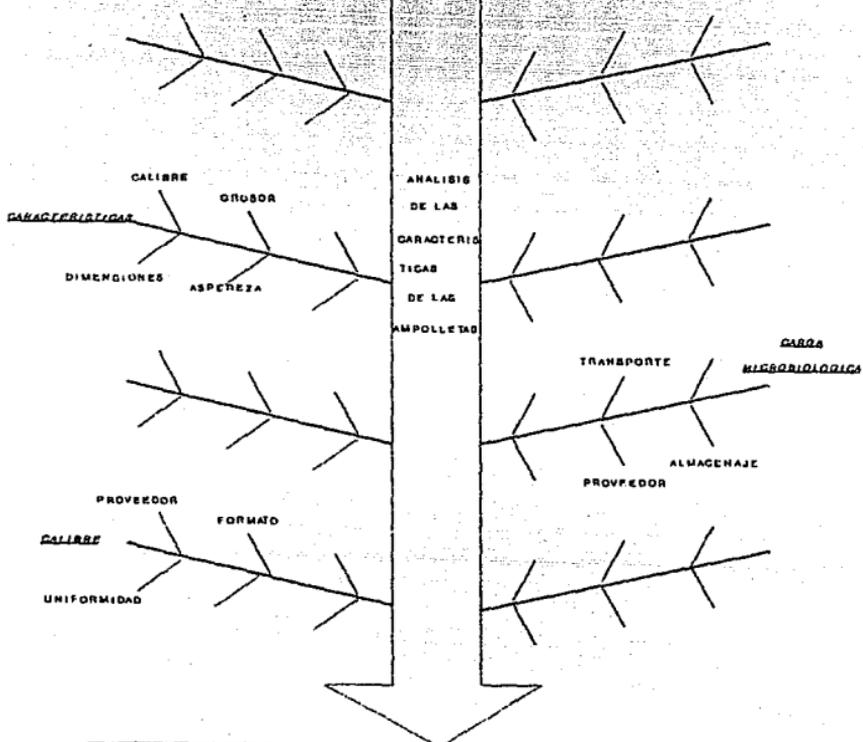
VALIDACION DE PROCESOS

VELOCIDAD DE LAVADO



VALIDACION DE PROCESOS

AMPOLLETA



CONTROL DE LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERISTICAS DE LA AMPOLLETA EN EL PROCESO

CALIFICACION OPERACIONAL	LAVADORA DE AMPOLLETAS	HOJA
HOJA DE TRABAJO		1/5

NOMBRE/CLAVE DEL EQUIPO: _____

N° DE SERIE: _____

UBICACION: _____

JEFATURA A LA QUE PERTENECE _____

FECHA DE ULTIMA VERIFICACION _____

PROXIMA VERIFICACION: _____

El equipo es utilizado para el lavado de ampollitas de 1ml, 2ml y esporádicamente de 10 ml.

INSTALACIONES ELECTRICAS

- 1) Tipo de fase: _____
- 2) Estado actual en que se encuentran los cables y contactos: _____
- 3) Voltaje que utiliza el equipo: _____

SERVICIOS:

AGUA DEIONIZADA

- a) Origen: _____
- b) Tubería identificada SI _____ NO _____
- c) Aspecto general: _____
- d) Medidas de la tubería: _____

AIRE

- a) Origen: _____
- b) Tubería identificada SI _____ NO _____
- c) Aspecto general: _____
- d) Medidas de la tubería: _____

DESAGUE

Características: _____

SISTEMA DE ASPIRACION DE VAPOR

Instalación correcta SI _____ NO _____

FILTROS PARA AGUA

Están identificados: SI _____ NO _____

Características: _____

Periodos de cambio _____

FILTROS PARA AIRE

Están identificados: SI _____ NO _____

Características: _____

Periodos de cambio _____

CALENTADOR

Potencia: _____
Amperaje: _____
Voltaje: _____

OBSERVACIONES: _____

MOTOR DE BOMBA DE AGUA

Potencia: _____
Voltaje: _____
Amperaje: _____
R.P.M.: _____

MOTOR DE LA BANDA:

Potencia: _____
Voltaje: _____
Amperaje: _____
R.P.M.: _____

BOMBA DE AGUA DE REBOMBEO:

Potencia: _____
Voltaje: _____
Amperaje: _____
R.P.M.: _____

BOMBA DE AGUA (AUMENTO DE PRESION):

Potencia: _____
Voltaje: _____
Amperaje: _____
R.P.M.: _____

MANOMETROS DEL AGUA

Cantidad: _____
Nombre/ Clave: _____
Ubicación: _____
Fecha de última calibración: _____
Proxima calibración: _____

MANOMETROS DEL AIRE

Nombre/ Clave: _____
Ubicación: _____
Fecha de última calibración: _____
Proxima calibración: _____

TERMOSTATO:

Nombre/ Clave: _____
Ubicación: _____
Fecha de última verificación: _____
Proxima verificación: _____

PULVERIZADORES

Funcionamiento adecuado SI _____ NO _____
Aspecto: _____

CANALETA DE ALIMENTACION DE AMPOLLETAS A LA TINA DE LAVADO

Funcionamiento correcto (SI o NO) _____
 Lubricación adecuada: SI _____ NO _____
 Ajuste correcto: SI _____ NO _____

PULSADORES

Funcionamiento correcto (SI o NO) _____
 Lubricación adecuada: SI _____ NO _____
 Ajuste correcto: SI _____ NO _____

TAMBOR DE TRANSPORTE

Funcionamiento correcto (SI o NO) _____
 Lubricación adecuada: SI _____ NO _____
 Ajuste correcto: SI _____ NO _____

INDICAR SI EL FUNCIONAMIENTO ES ADECUADO:

- 1) FOCOS INDICADORES SI _____ NO _____
- 2) BOTON DE LA BOMBA DE AGUA DE CIRCULACION SI _____ NO _____
- 3) SELECTOR PARA LA CALEFACCION SI _____ NO _____
- 4) PERILLA DE AJUSTE PARA RENDIMIENTO SI _____ NO _____
- 5) BOTON DE DETENCION DE LA MAQUINA SI _____ NO _____
- 6) DISPOSITIVO DE SEGURIDAD CONTRA FUNCIONAMIENTO EN SECO SI _____ NO _____

OBSERVACIONES: _____

4.3 RESUMEN

CALIFICACION OPERACIONAL DE LA LAVADORA DE AMPOLLETAS

Como primera parte del resumen de la etapa de calificación operacional de la máquina lavadora, es necesario hacer referencia al proceso al cual se dio seguimiento y para ello, se requiere consultar el protocolo de calificación operacional. Como resultado de dicho seguimiento, se pudo constatar que el proceso se lleva a cabo de acuerdo a lo descrito al respecto en el manual correspondiente proporcionado por la compañía fabricante.

Se verificó que la temperatura del agua contenida en la tina de lavado fue cercana a los 60 °C según marcan las especificaciones del fabricante, esto se llevó a cabo de la manera siguiente: se utilizó un termómetro de vidrio calibrado cuyo rango de temperatura va de -20 a 150 ° C , se colocó en la parte media de la tina esperando que se estabilizara la lectura; una vez estable, se tomó la lectura (el termómetro registró 30° C al inicio de cada lectura a partir de la segunda). Este procedimiento se repitió 5 veces, obteniéndose los siguientes resultados:

Temperaturas registradas (°C)					T. promedio (°C)
T1	T2	T3	T4	T5	
56,	58,	60,	60,	60	58.8

De acuerdo a estos resultados, se puede decir que el sistema de calentamiento del agua funciona de acuerdo a lo establecido por el fabricante del equipo.

Con respecto a la parte eléctrica, los criterios de aceptación se basan en la inspección visual realizada.

También se hace mención a la calificación del sistema de desagüe, el cual se verificó de acuerdo a lo que se pudo observar en una inspección visual.

Respecto a la parte mecánica, la calificación se realizó en base a lo establecido en las hojas de trabajo 4, 6 y 7.

En lo referente al sistema de filtración utilizado por la máquina lavadora, se pudo constatar que la colocación de los filtros es la adecuada, es decir en orden decreciente de micraje de acuerdo a lo especificado en las hojas de trabajo. Los que intervienen en la prefiltración y en el rebombeo, son de acero inoxidable y se lavan cada semana, el resto de los filtros para agua, al igual que el de aire, son sustituidos por otros nuevos cuando se observa una alteración en los manómetros indicadores del registro de la presión.

Respecto a los instrumentos de medición relacionados con el proceso (hoja de trabajo No. 5), se verificó que estuvieran calibrados, lo cual asegura su funcionamiento correcto y esto a su vez, está respaldado por los certificados de calibración correspondientes.

CONCLUSIONES:

- El funcionamiento del equipo se lleva a cabo de la manera descrita por el fabricante del equipo en el manual correspondiente.
- La parte eléctrica del equipo se encuentra en condiciones adecuadas de operación.
- En lo referente a la parte mecánica, se puede concluir que el funcionamiento se lleva a cabo de manera correcta, de acuerdo con los requerimientos del proceso.
- El sistema de filtración utilizado para el agua y el aire, es el adecuado para los propósitos del proceso.
- Los instrumentos de medición presentan calibración vigente.
- Se sugiere colocar un sistema de extracción de vapor en el puerto correspondiente.
- Después de haber efectuado las pruebas indicadas en el protocolo correspondiente, se concluye que el equipo está "APTO PARA OPERAR", por lo que se considera concluida la etapa de Calificación Operacional.

5 CALIFICACION OPERACIONAL DE LA MAQUINA DOSIFICADORA

5.1 PROTOCOLO

OBJETIVO:

Establecer evidencia documentada que compruebe y certifique con alto grado de confianza, que el equipo e instrumentos integrados a los sistemas que intervienen en el proceso de llenado y sellado efectuado por la Máquina AVR D 04 funciona dentro de los parámetros establecidos por los fabricantes.

METODOLOGÍA:

La calificación se inicia con una inspección visual de los instrumentos y equipo integrados a la llenadora AVR D 04 con lo cual se pretende detectar posibles descomposturas para tomar las medidas adecuadas que pueden ser reemplazar la pieza o el instrumento correspondientes o bien efectuar una calibración.

Deberá verificarse que todos los sistemas críticos funcionen de manera adecuada y en caso contrario, se efectuarán las modificaciones necesarias para que esto se lleve a cabo.

Se anexarán hojas de trabajo en donde se desglosen los puntos a verificar para llevar a cabo la calificación de la operación de la máquina llenadora en cuestión.

CRITERIOS DE ACEPTACION:

1. Todos los instrumentos, sistemas y equipo deberán operar y cumplir con las especificaciones de funcionamiento dadas por el fabricante.
2. Los instrumentos de medición que intervengan de manera directa o indirecta en los procesos de llenado y sellado, deberán estar avalados por un certificado de calibración vigente, en donde se manifieste el grado de exactitud de la medición realizada y la incertidumbre inherente a la misma.

DIAGRAMA DE FLUJO

PROCESO DE LLENADO DE AMPOLLETAS EN LA MAQUINA LLENADORA STIMUCK

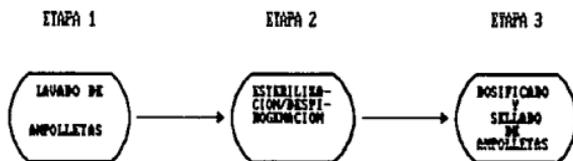
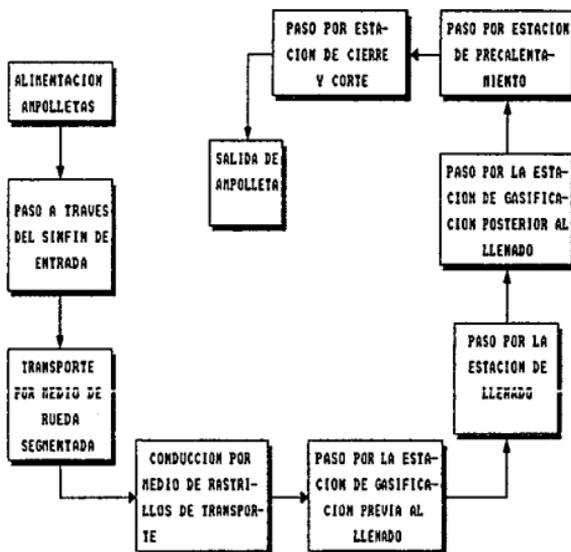
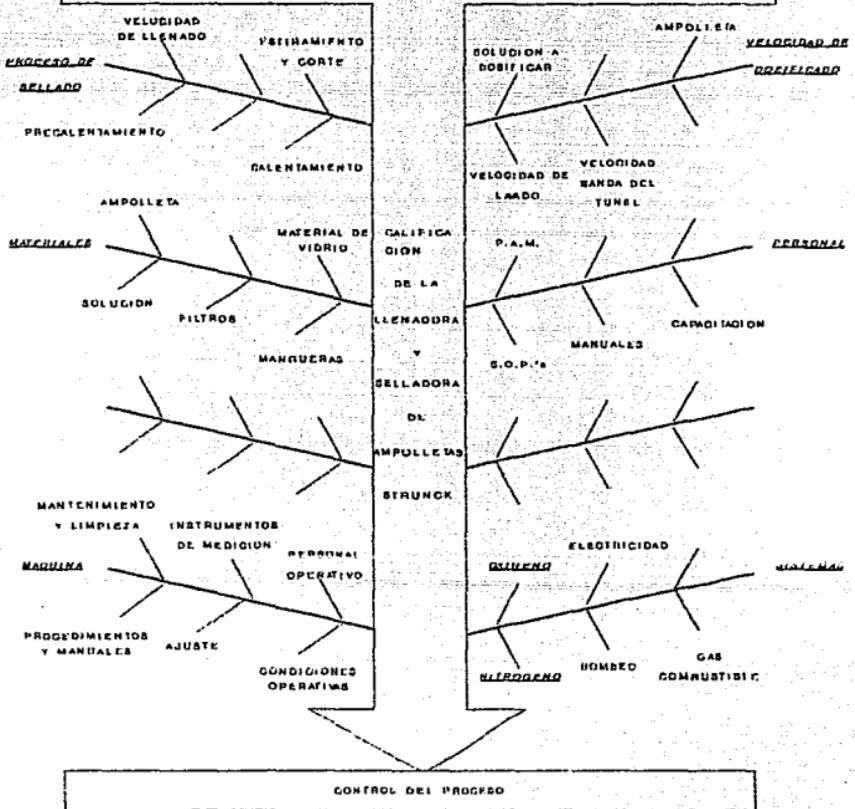


DIAGRAMA DE FLUJO ETAPA 3



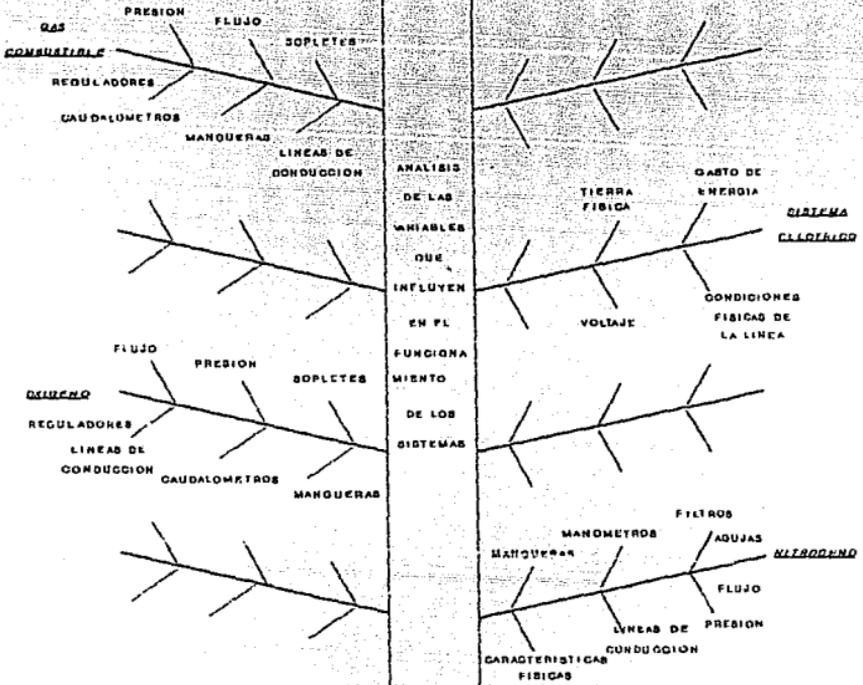
VALIDACION DE PROCESOS

LLENADO Y SELLADO DE AMPOLLETAS



VALIDACION DE PROCESOS

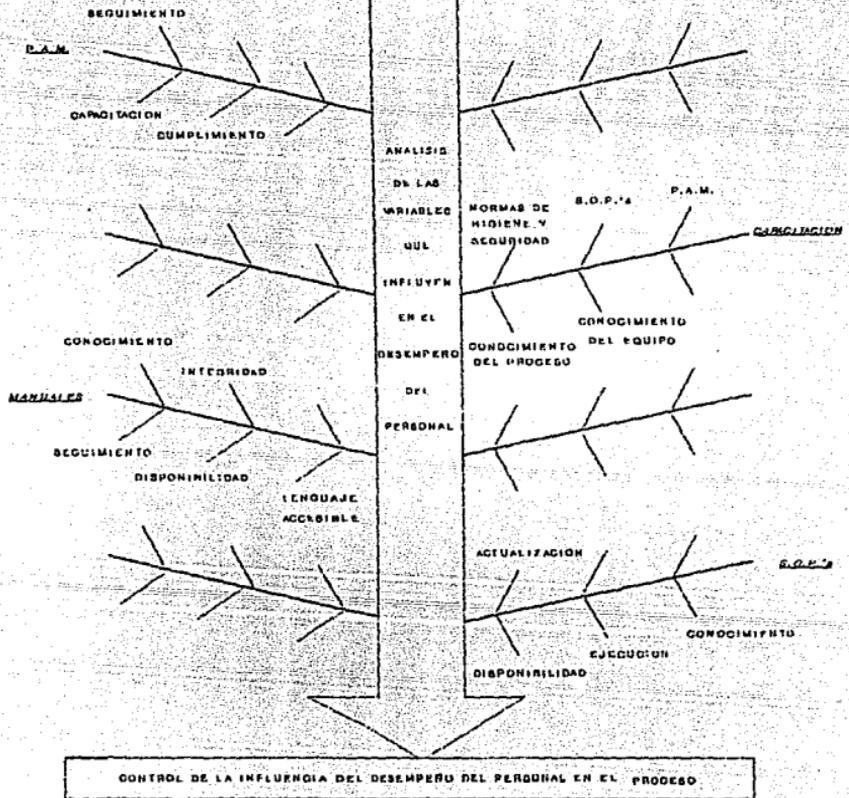
SISTEMAS



CONTROL DEL FUNCIONAMIENTO DE LOS SISTEMAS QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO

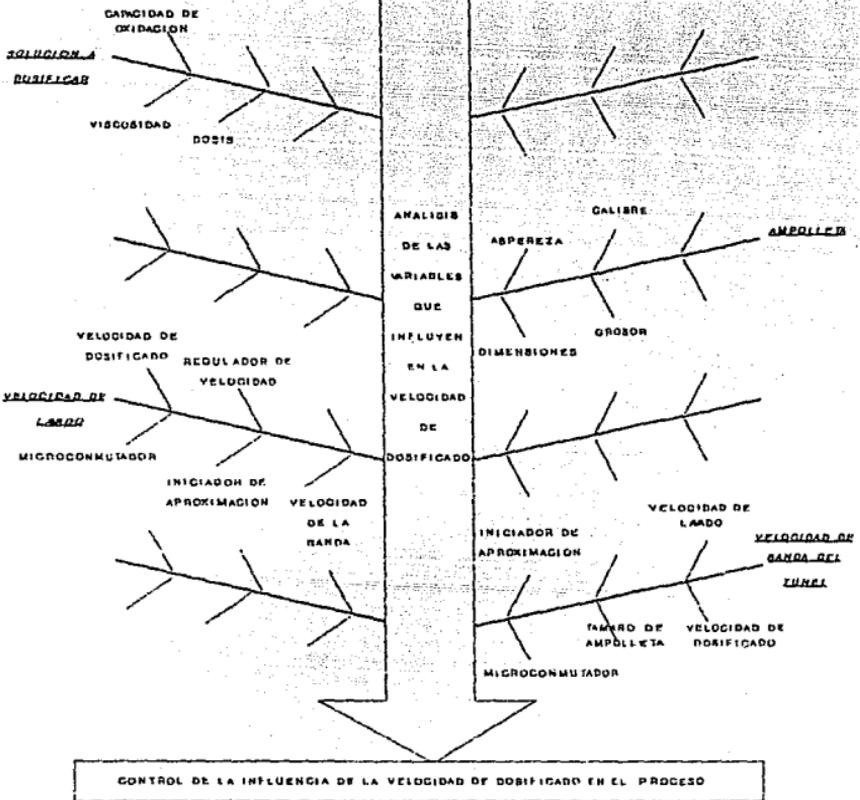
VALIDACION DE PROCESOS

PERSONAL



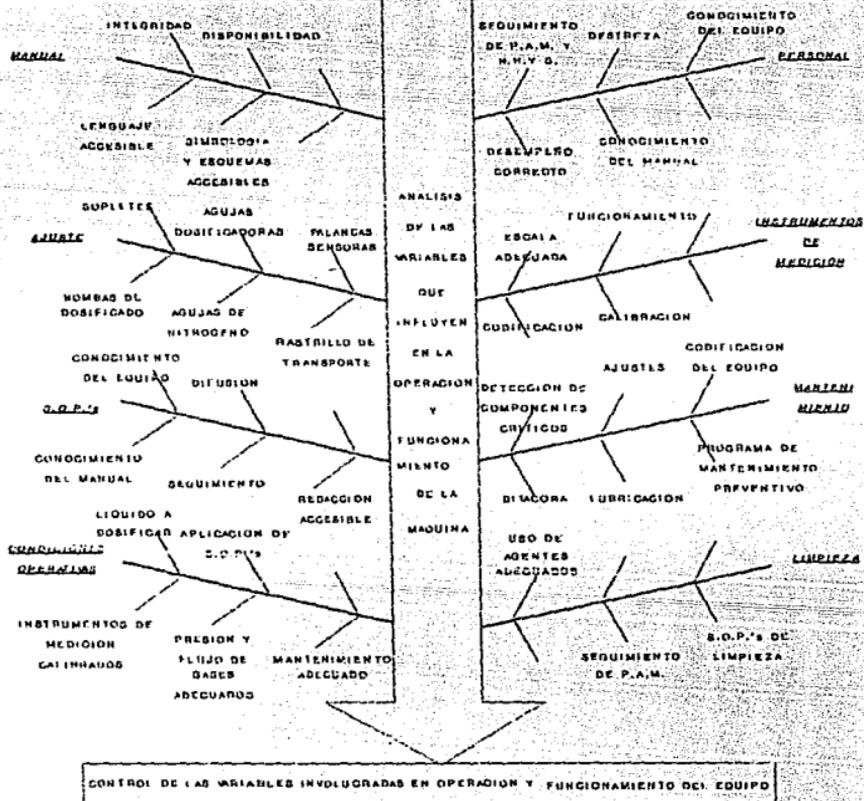
VALIDACION DE PROCESOS

VELOCIDAD DE DOSIFICADO

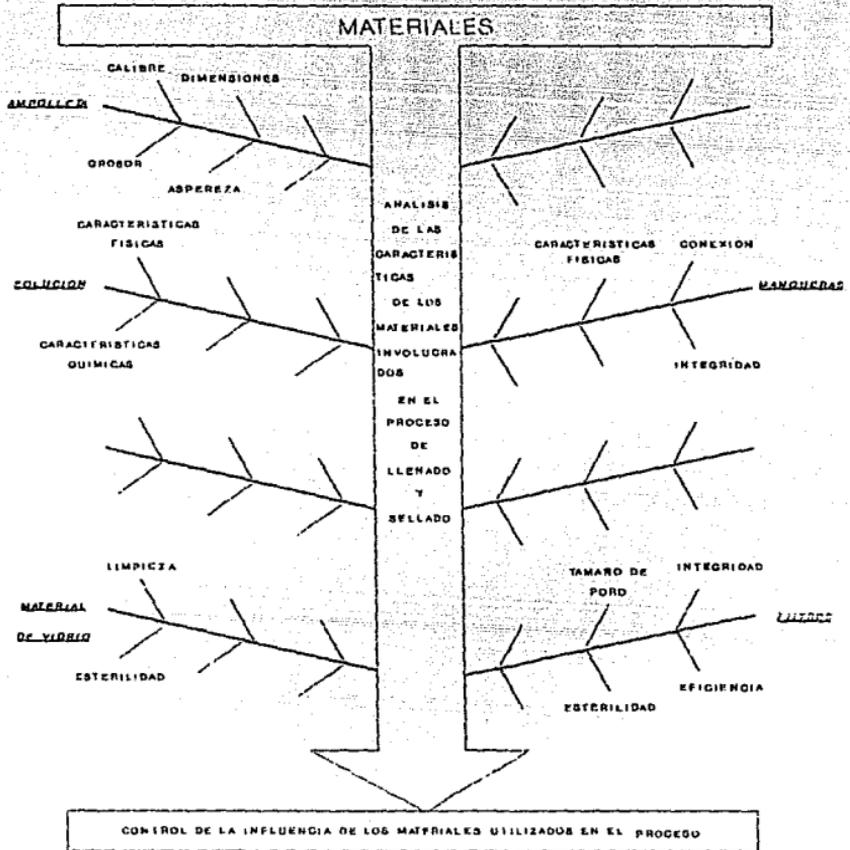


VALIDACION DE PROCESOS

MAQUINA

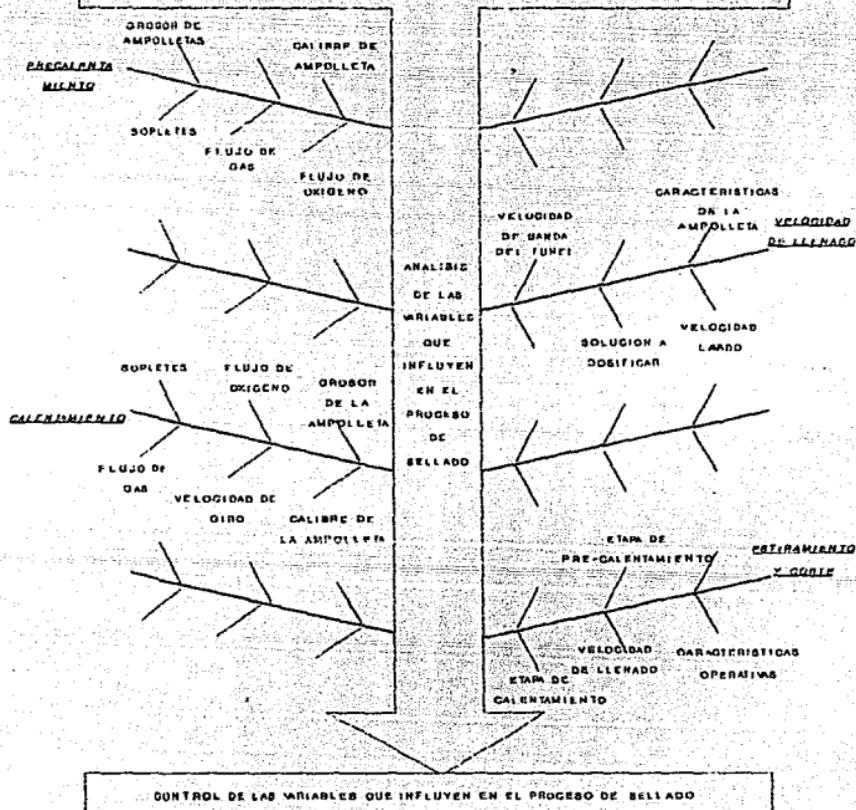


VALIDACION DE PROCESOS



VALIDACION DE PROCESOS

PROCESO DE SELLADO



CALIFICACION OPERACIONAL	LLENADORA STRUNCK	HOJA
HOJA DE TRABAJO		1/5

NOMBRE/CLAVE DEL EQUIPO: _____

N° DE INVENTARIO: _____

N° DE SERIE: _____

UBICACION: _____

JEFATURA A LA QUE PERTENECE _____

FECHA DE ULTIMA VERIFICACION: _____

PROXIMA VERIFICACION: _____

El equipo es utilizado para el llenado y sellado de ampollitas de 1ml, 2ml y esporádicamente de 10 ml.

La máquina puede ser equipada con bombas de 0-4 ml o bien de 0-25 ml. Con ambos tamaños de bomba, es posible una sobredosificación de un 10%.

Los márgenes mecánicos de ajuste para este modelo son de 70 a 200 piezas por minuto.

INSTALACIONES ELECTRICAS

1) Estado actual en que se encuentran los cables y conexiones: _____

2) Voltaje que utiliza el equipo: _____

OBSERVACIONES: _____

SERVICIOS:

Nitrógeno

Características de la tubería y de la instalación: _____

Presión de entrada: _____
Presión de inyección: _____

Criterio de pureza: "El nitrógeno utilizado debe ser 99% puro y debe tener menos de 0.001% de contenido de monóxido de carbono"
Cumple _____ No cumple _____

Conteo de partículas no viables: _____
Conteo de partículas viables: _____

Gas combustible

Características de la tubería de transporte y aspecto de la instalación:

Presión de entrada: _____

OBSERVACIONES: _____

Oxígeno

Características de la tubería de transporte y aspecto de la instalación:

Presión de entrada: _____

FILTRO PARA NITROGENO

Características: _____
Periodos de cambio: _____

CALIFICACION OPERACIONAL	LLENADORA STRUNCK	HOJA
HOJA DE TRABAJO		3/5

MANOMETRO INDICADOR DE LA PRESION DE BURBUJEO DE NITROGENO A LA SOLUCION

- a) NOMBRE/ CLAVE: _____
- b) UBICACION: _____
- c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
- d) CALIBRADO POR: _____
- e) PROXIMA CALIBRACION: _____

CAUDALOMETROS DE LA ESTACION DE PRE-GASIFICACION

- 1)
- a) NOMBRE/ CLAVE: _____
- b) UBICACION: _____
- c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
- d) CALIBRADO POR: _____
- e) PROXIMA CALIBRACION: _____

OBSERVACIONES: _____

- 2)
- a) NOMBRE/ CLAVE: _____
- b) UBICACION: _____
- c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
- d) CALIBRADO POR: _____
- e) PROXIMA CALIBRACION: _____

- 3)
- a) NOMBRE/ CLAVE: _____
- b) UBICACION: _____
- c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
- d) CALIBRADO POR: _____
- e) PROXIMA CALIBRACION: _____

- 4)
- a) NOMBRE/ CLAVE: _____
- b) UBICACION: _____
- c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
- d) CALIBRADO POR: _____
- e) PROXIMA CALIBRACION: _____

CAUDALOMETROS DE LA ESTACION DE POST-GASIFICACION

- 1)
a) NOMBRE/ CLAVE: _____
b) UBICACION: _____
c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
d) CALIBRADO POR: _____
e) PROXIMA CALIBRACION: _____

- 2)
a) NOMBRE/ CLAVE: _____
b) UBICACION: _____
c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
d) CALIBRADO POR: _____
e) PROXIMA CALIBRACION: _____

- 3)
a) NOMBRE/ CLAVE: _____
b) UBICACION: _____
c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
d) CALIBRADO POR: _____
e) PROXIMA CALIBRACION: _____

- 4)
a) NOMBRE/ CLAVE: _____
b) UBICACION: _____
c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
d) CALIBRADO POR: _____
e) PROXIMA CALIBRACION: _____

OBSERVACIONES: _____

CAUDALOMETROS PARA GAS COMBUSTIBLE

- 1)
a) NOMBRE/ CLAVE: _____
b) UBICACION: _____
c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
d) CALIBRADO POR: _____
e) PROXIMA CALIBRACION: _____

- 2)
a) NOMBRE/ CLAVE: _____
b) UBICACION: _____
c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
d) CALIBRADO POR: _____
e) PROXIMA CALIBRACION: _____

CAUDALOMETROS PARA OXIGENO

- 1) a) NOMBRE / CLAVE: _____
 b) UBICACION: _____
 c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
 d) CALIBRADO POR: _____
 e) PROXIMA CALIBRACION: _____
- 2) a) NOMBRE / CLAVE: _____
 b) UBICACION: _____
 c) FECHA DE ULTIMA CALIBRACION: _____
 d) CALIBRADO POR: _____
 e) PROXIMA CALIBRACION: _____

OBSERVACIONES: _____

INDICAR SI EL FUNCIONAMIENTO DE LAS SIGUIENTES PIEZAS ES CORRECTO

- | | | |
|-----------------------------------------------|----------|----------|
| 1) BANDA DE TRANSPORTE | SI _____ | NO _____ |
| 2) MICROCONUTADOR | SI _____ | NO _____ |
| 3) SINFIN DE ENTRADA | SI _____ | NO _____ |
| 4) RUEDA DE TRANSPORTE | SI _____ | NO _____ |
| 5) RASTRILLO DE TRANSPORTE | SI _____ | NO _____ |
| 6) RASTRILLOS CENTRADORES | SI _____ | NO _____ |
| 7) REGULADOR DE VOLUMEN | SI _____ | NO _____ |
| 8) AGUJAS DE INYECCION
DE NITROGENO | SI _____ | NO _____ |
| 9) AGUJAS DE LLENADO | SI _____ | NO _____ |
| 10) PALANCAS DETECTORAS DE
AMPOLLETAS | SI _____ | NO _____ |
| 11) SOPLETES | SI _____ | NO _____ |
| 12) COPTADORES | SI _____ | NO _____ |
| 13) EXTRACTOR DE GASES | SI _____ | NO _____ |
| 14) FUCOS INDICADORES DEL
PANEL DE CONTROL | SI _____ | NO _____ |

MOTOR DEL SISTEMA DE EXTRACCION

Potencia: _____
 Voltaje: _____
 Amperaje: _____
 R.P.M.: _____

5.3 RESUMEN

CALIFICACION OPERACIONAL DE LA MAQUINA DOSIFICADORA

Durante la etapa de calificación operacional, se pudo constatar que el proceso en estudio (descrito en el protocolo correspondiente) se lleva a cabo de la forma indicada en el manual proporcionado por la compañía fabricante.

En lo referente a la parte eléctrica, no se apreciaron instalaciones o conexiones visibles, el panel de control, los focos indicadores, y el microconmutador funcionan de manera satisfactoria, por lo que se puede decir que el funcionamiento de la parte eléctrica del equipo resulta ser adecuada, cumpliendo los criterios de aceptación basados en la inspección visual realizada y en los reportes emitidos al respecto por el departamento de mantenimiento.

La calificación del funcionamiento del equipo en la parte mecánica, abarcó: banda de transporte, bombas y agujas dosificadoras y de inyección de nitrógeno, palancas detectoras de ampollitas y cortadores (ver hoja de trabajo No. 7). Durante el seguimiento del proceso, se pudo evaluar el funcionamiento de éstas piezas, determinándose que era correcto. Dentro de la misma hoja de trabajo, se mencionan los sopletes y el regulador de volumen, los cuales también fueron evaluados, observándose que se encontraban en condiciones adecuadas de operación.

En relación a las agujas dosificadoras, se apreció que en la parte que se acopla a las mangueras que conducen el líquido a llenar, hay cierto escurrimiento debido a que las mangueras que se encontraban en uso eran muy blandas, por lo cual se recomendó cambiarlas por unas más rígidas.

Respecto a los servicios involucrados, el de nitrógeno sólo se pudo calificar respecto a su instalación, la cual se encontró que era correcta aunque se detectó la falta de manómetros que indicaran tanto la presión de entrada como la de inyección. En cuanto a pureza y características, se realizará otro proyecto dedicado exclusivamente al estudio de este gas.

Con respecto al gas combustible y al oxígeno, también se evaluaron las instalaciones, observándose que una de las mangueras que está conectada a uno de los sopletes correspondiente al oxígeno no se encuentra en buenas condiciones, por lo que se sugirió cambiarla. También se detectó la necesidad de colocar manómetros para determinar la presión tanto del gas combustible como para el oxígeno.

El sistema de extracción de gases funciona correctamente, pero la instalación no es la adecuada, ya que el flujo de gases que extrae es enviado dentro de la misma área aséptica, lo cual no es correcto, por lo que se sugiere hacer las adaptaciones convenientes para que el flujo de gases sea extralido al exterior del área.

Se hizo la revisión de los instrumentos de medición involucrados (manómetros, caudalómetros) para detectar si todos contaban con la etiqueta que certificara que estaban calibrados, pero se observó que ninguno la tenía, por lo cual la verificación y calibración deberán llevarse a cabo en el momento en que se le de mantenimiento general al equipo, ya que no es posible hacerlo en periodo normal de operación debido al uso continuo que se le da y a la necesidad de que permanezcan instalados los instrumentos durante su funcionamiento.

CONCLUSIONES:

- El funcionamiento del equipo se lleva a cabo de la manera descrita por el fabricante en el manual correspondiente.
- La parte eléctrica del equipo se encuentra en condiciones adecuadas de operación.
- En lo referente a la parte mecánica, se puede concluir que el funcionamiento se lleva a cabo de manera correcta, de acuerdo a los requerimientos del proceso.
- Hace falta la corrección de algunos detalles en el equipo (por ejemplo, el cambio de mangueras acopladas a las agujas dosificadoras, la instalación del sistema de extracción de gases al exterior) para que se encuentre en condiciones óptimas, aunque esto no quiere decir que el proceso no se esté realizando adecuadamente.
- Se sugiere orientar la salida de los gases extralidos fuera del área aséptica.

MATERIAL DE APOYO PARA LA PARTE DE CALIFICACION OPERACIONAL DE LA MAQUINA LAVADORA.

Manual de Operación y Mantenimiento de la Máquina Lavadora de Ampolletas RUR D 07. Strunck Co.

MATERIAL DE APOYO PARA LA PARTE DE CALIFICACION OPERACIONAL DE LA MAQUINA DOSIFICADORA.

Manual de Operación y Mantenimiento de la Máquina Dosificadora AVR D 04. Strunck Co.

6 RESUMEN FINAL, SUGERENCIAS, CONCLUSIONES

6.1 RESUMEN FINAL

Los resultados obtenidos durante la validación del proceso de esterilización/despirogenización de ampollitas de 1 ml llevado a cabo en el túnel Strunck cumplieron en general con los objetivos planteados en cada una de las fases. Durante la calificación operacional, etapa previa a la validación, se obtuvieron muy buenos resultados, mismos que permitieron concluir que el túnel, la lavadora de ampollitas y la dosificadora se encontraban en condiciones adecuadas de funcionamiento, aunque cabe mencionar que faltaron de evaluar algunas cosas importantes tales como la calidad del agua y del aire, en el caso de la lavadora de ampollitas y la calidad del nitrógeno utilizado en la máquina dosificadora; tales evaluaciones no fueron posibles debido a la falta de tiempo, aunque en realidad la calidad del nitrógeno no es de vital importancia para la validación del proceso en cuestión, mientras que en un momento dado, la calidad del agua de lavado de ampollitas sí lo sería pero, si bien no se pudo realizar la evaluación, sí se pudo cubrir de manera parcial o indirecta una parte relacionada con el lavado de las ampollitas, que sería la determinación aproximada de la carga pirogénica de las ampollitas que ingresan al túnel (esto se reportó en la fase referente a la evaluación del proceso de despirogenización).

En cuanto a la calificación operacional del túnel, también se encontraron algunos aspectos que hubiera sido interesante cubrir, como la evaluación del aire en el interior del túnel y el conteo de partículas en el interior de las ampollitas; otros que se podrían mejorar, como realizar un mayor número de mediciones tanto de la velocidad del aire que ingresa al túnel como del conteo de partículas y finalmente, otros que es necesario llevar a cabo, como ubicar exactamente los sensores de temperatura que mandan la señal al registrador de 6 puntos, colocar los 2 termopares de arrastre, controlar el aire en el área de lavado de ampollitas, que es donde se encuentran las 3 máquinas en línea.

Pasando a lo que es la validación como tal, se encontraron ciertos problemas de tipo experimental. En el estudio de distribución de calor en cámara vacía, no se observó una reproducibilidad completa en cuanto a las temperaturas registradas por los 5 termopares utilizados pero sí se pudo obtener un perfil general de distribución del calor; se localizaron también las zonas de pre-calentamiento, calentamiento y enfriamiento, se observó cierta tendencia de desplazamiento del calor hacia la izquierda, aunque faltó reproducibilidad en los datos, como se mencionó anteriormente, aunque en todas las corridas coincidió con que la zona media fue el "punto frío", que sería lo que abarcaría el cuerpo de la ampollita en la zona central de la cámara.

En cuanto a la distribución de calor con patrón de carga, a pesar de haberse realizado el estudio, no se consideró válido debido a que sólo se utilizaron 4 termopares, que eran los que estaban disponibles para cubrir toda la cámara, lo cual no es adecuado, además, en 1 de las 3 corridas se presentaron fallas en los termopares perdiéndose información y los resultados de las otras 2 no fueron útiles por una completa falta de reproducibilidad. Lo que pudo observarse, fue que no había comparación con respecto a las temperaturas registradas en el estudio con cámara vacía ya que fueron en este caso mucho menores que con patrón de carga, lo cual se explica por las diferencias entre la velocidad de la banda en ambos casos. Por lo anterior no fue posible evaluar el grado de interferencia de la carga en la distribución del calor, aunque ésta naturalmente existe, pero esto no es muy importante si se recurre a los resultados obtenidos en el estudio de penetración de calor, en donde se puede apreciar que el proceso de esterilización/ despirogenización es realmente efectivo. La efectividad del proceso pudo comprobarse con los datos obtenidos de los F_{p250} correspondiente a las temperaturas mínimas que aún en el peor de los casos, que podría tomarse como la corrida 1, que fue en donde la gradilla utilizada se desacomodó en más ocasiones, se obtiene un F_{p250} bastante aceptable, superior a 30 min., aunque los perfiles de penetración de calor muestran ciertas alteraciones que son resultado de las variables de tipo experimental que no se pudieron controlar del todo.

Pero retomando la efectividad del proceso, el reto biológico realizado con una concentración sumamente elevada de endotoxina (75,000 U.E.) con respecto a la que ingresa al túnel en el interior de cada ampollita (aprox. 50 U.E.) vino a reafirmar que el proceso se lleva a cabo de manera eficiente.

Se obtuvieron resultados negativos en las 3 corridas realizadas, lo cual habla sin lugar a dudas de que el túnel Strunck, en las condiciones en que fue evaluado, realmente cumple con su objetivo.

Otro aspecto que se encontró era de vital importancia para el desarrollo del proceso, fueron las características físicas de las ampollitas, principalmente el grosor del vidrio con el cual fueron elaboradas. Esto influye de diversas maneras como son la transferencia del calor hacia el interior de las ampollitas y la velocidad de funcionamiento de las máquinas en línea con el túnel, lo cual determina el tiempo de permanencia de la carga en el interior de éste.

Finalmente, aunque se presentaron algunos problemas de tipo experimental principalmente, se puede decir que la validación del proceso de esterilización/despirogenización de ampollitas de 1 ml, bajo las condiciones de trabajo descritas, arrojó buenos resultados y este estudio a su vez, establece las bases para estudios de validación posteriores, es decir, para el otro formato que se maneja, que es de 2 ml, así como lo que puede ser el inicio de la validación de los procesos de lavado de ampollitas y dosificado.

Como parte complementaria a todo esto, es necesario hacer resaltar la importancia que tiene cada uno de los elementos que hacen posible la realización de la validación de un proceso, esto es, desde las partes críticas de un equipo, involucrando en esto el conocimiento de toda la documentación relacionada como son manuales, S.O.P.'s, hasta lo que sería el factor humano, incluyéndose aquí desde operadores hasta el propio Comité de Validación. En el caso particular de la validación del proceso en cuestión, se realizó un análisis profundo de cada uno de los elementos que en un momento dado pudieron intervenir, evaluando su importancia y la manera en que participan. Todo esto puede dar una visión amplia del proceso, lo cual es necesario para llevar a cabo la validación del mismo; además, mientras mejor se conozca, más se facilitará la validación y se podrán esperar mejores resultados.

6.2 SUGERENCIAS

A continuación se presentan una serie de sugerencias concretas, que nacen como resultado de la realización de la Calificación Operacional de los 3 equipos (túnel, lavadora de ampollitas y dosificadora), así como de la evaluación de los sistemas involucrados y de la validación del proceso de esterilización/despirogenización.

Máquina Lavadora de Ampollitas

- Realizar mediciones de la temperatura de la tina de lavado al inicio y durante el proceso y llevar un registro de esto.
- Colocar un sistema de extracción adecuado para el vapor desprendido.
- Identificar las mangueras que conducen el agua deionizada, el aire filtrado y el agua de recirculación a las agujas.
- Realizar muestreos y análisis del agua de recirculación y principalmente de la deionizada y del aire filtrado utilizado en el proceso
- Evaluar periódicamente la carga microbiana y pirogénica con la que entran y con la que salen las ampollitas de la lavadora, así como la evaluación de las partículas no viables.
- Determinar la presión de inyección del aire y del agua.

Dosificadora

- Colocar las mangueras adecuadas para el transporte de las soluciones a llenar.
- Revisar la manguera que conduce el oxígeno que está conectada a uno de los sopletes, ya que está en mal estado.
- Colocar manómetros para el gas combustible y para el oxígeno.
- Reparar los detectores de nitrógeno de los caudalímetros.
- Calibrar los instrumentos de medición del equipo.
- Realizar más mediciones, con instrumentos calibrados, de la dosificación realizada por la máquina, se sugieren 12 mediciones por hora, 3 de cada aguja, en vez de 4 por hora.
- Evaluar la calidad del nitrógeno.

Túnel

- Colocar los termopares de arrastre y localizar los puntos en que se deben ubicar el resto de los termopares (fijos).
- Verificar periódicamente la velocidad del aire bajo los filtros absolutos, así como el conteo de partículas.
- Realizar una evaluación de las partículas no viables con que ingresan las ampollitas al área aséptica.

Respecto a la parte experimental (útil para otros estudios de validación o para la revalidación):

- Determinar la velocidad de la banda con ampollitas del mismo formato pero de distintas características (aunque teóricamente tengan las mismas) de grosor y aspereza.
- Hacer un mayor número de conteo de partículas debajo de los filtros absolutos que el que se hizo en el presente estudio, se sugiere 3 diarios de 2 minutos, dinámicos, a distintas horas, durante una semana.
- Realizar más mediciones de la velocidad del aire debajo de los filtros absolutos, se sugiere 3 veces al día, durante 1 semana.
- Colocar cuidadosamente la gradilla para el estudio de penetración de calor, cuidando que quede bien presionada por la carga de ampollitas.
- Cuidar de alimentar los termopares que se utilicen con cierta holgura, así como de separarlos por ramilletes, amarrándolos con alambre de cobre.
- Preferentemente utilizar termopares más resistentes que los tipo T y si no es posible, cuidar de extraerlos en cuanto la gradilla haya terminado su recorrido.
- Cuidar de que no se altere por ningún motivo el flujo de aire en el interior del túnel.
- Que el estudio se realice preferentemente por 3 personas y que una de ellas ingrese al área aséptica por si se requiere apoyo adicional en caso de problemas de desplazamiento con la gradilla.

- Para determinar la velocidad de la banda, colocar una ampollita de distinto color al que se está trabajando al inicio de la banda de la lavadora.
- En cuanto al reto biológico, realizarlo con 10 ampollitas con 1000 U.E. según marca la U.S.P. XXI y evaluarlas o bien utilizar 3 concentraciones distintas de endotoxina como por ejemplo 1,500, 1,000, 500, 100 y 10 y medir la velocidad de la banda y las condiciones en general en que se realice la prueba.

Sugerencias generales

- Controlar el aire del cuarto de lavado de ampollita.
- Dar mantenimiento preventivo al equipo cada 6 meses.
- Capacitar adecuadamente al personal involucrado en el proceso, facilitándole manuales y toda la información que le pueda servir para comprender el equipo, el proceso y los cuidados que debe tener.
- Se sugiere también establecer especificaciones en cuanto al grosor de las ampollitas y la calidad del vidrio.
- Cumplir con las fechas establecidas para la calibración de instrumentos y equipos.

6.3 CONCLUSIONES

- El Túnel Strunck esteriliza y despirogeniza de manera constante y efectiva las ampollitas transparentes de 1 ml que son introducidas en él, bajo las condiciones operativas (que se pueden considerar normales) en las que se realizó el estudio.
- Con los resultados obtenidos y las sugerencias hechas, se puede decir que el túnel Strunck, la máquina lavadora de ampollitas y la dosificadora se pueden mantener bajo control.
- En cuanto a la parte experimental, es importante tomar en cuenta todas las dificultades que se tuvieron o errores que se cometieron en cada una de las fases, principal y concretamente: en el estudio de penetración de calor, fijar bien la gradilla utilizada en la banda del túnel, tener cuidado con el manejo de los termopares, mantener las condiciones normales de funcionamiento del equipo durante todo el estudio.

En la fase de reto biológico, preparar y manipular con mucho cuidado los indicadores.

- La validación del proceso de esterilización/despirogenización llevado a cabo en el túnel Strunck requirió de un minucioso análisis previo de las variables que lo pudieran afectar, tanto en el aspecto humano como en el mecánico, eléctrico o bien de sistemas auxiliares; dicho análisis fue un gran apoyo para la realización del estudio y se conjuntó en base a la información aportada por el mismo personal operario, por medio de manuales, S.O.P.'s, bibliografía especializada consultada y, por supuesto, con ayuda del Comité de Validación. Todo esto fue esencial para la obtención de los resultados.
- Se puede decir que con este estudio quedan establecidas las bases para la validación del mismo proceso pero para otro formato, así como para otros hornos de funcionamiento continuo y para los procesos de lavado de ampollitas y dosificado.