

17  
201



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"**

**" VALIDACION DEL PROCESO DEL CICLO DE  
ESTERILIZACION EN TANQUE REACTOR  
CON UNA SOLUCION DE HIDROXI-PROPIL-  
METIL-CELULOSA (H.P.M.C.). "**

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A N  
**CRUZ GARCIA, EFREN  
GOMEZ BERNAL JUAN MANUEL**

U. N. A. M.  
FES.  
ZARAGOZA



LO QUE MÁS NOS  
DISTINGUE

MEXICO, D. F.

JULIO DE 1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México

UNAM



## **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.

**JURADO.**

**PRESIDENTE: M. en C. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO.**

**VOCAL: Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES.**

**SECRETARIO: Q.F.B. BLANCA LYDIA GARCIA VALDEZ.**

**SUPLENTE: Q.F.B. LOURDES CERVANTES MARTINEZ.**

**SUPLENTE: Q.F.B. LETICIA CRUZ ANTONIO.**

**DEDICO MI TESIS A LA BASE DE MIS ORIGENES: MI FAMILIA.**

**A MI PADRE: JESUS GOMEZ NIEVES.**

**QUE EN CUALQUIER LUGAR QUE SE ENCUENTRE. SE QUE  
ESTA ORGULOSO DE TODOS SUS HIJOS YA QUE NO LO  
HEMOS DEFRAUDADO EN SEGUIR SIEMPRE ADELANTE.**

**A MI MADRE: FELIPA BERNAL MARTINEZ.**

**QUIEN CON SUFRIMIENTOS, ESFUERZOS Y TENACIDAD  
HA FORMADO EN CADA UNO DE SUS HIJOS HOMBRES Y  
MUJERES CAPACES DE LOGRAR CUALQUIER META EN LA  
VIDA, ADEMAS DE SER LA MEJOR AMIGA.**

**A MIS HERMANOS.**

**CON QUIENES HE PASADO LOS MOMENTOS MAS  
ALEGRES DE MI VIDA Y TAMBIEN LOS MAS DIFICILES.**

**JESUS ADRIAN Y TERESA (esposa).**

**JOSE CRUZ.**

**MARIA ESTHER.**

**GABRIEL Y CLAUDIA (esposa).**

**CLAUDIA.**

**A MIS SOBRINAS: MARISOL Y MARIANA.**

**QUIEN HAN TRAIIDO LA FELICIDAD Y ALEGRIA A LA  
CASA.**

**A TODOS USTEDES GRACIAS POR APOYARME EN TODO**

**JUAN MANUEL GOMEZ BERNAL.**

**DEDICO MI TESIS A TODOS AQUELLOS SERES QUE HAN  
COMPARTIDO CONMIGO SUS PROBLEMAS, SUS ALEGRÍAS Y  
SUS SUEÑOS: MIS AMIGOS.**

**COMPAÑEROS DE FES-ZARAGOZA:**

**ISABEL.**

**LETICIA.**

**JANETTE.**

**ORTENCIA.**

**RAQUEL.**

**LUIS GERMAN.**

**SERGIO.**

**OSCAR.**

**EFREN.**

**MUY ESPECIALMENTE A UNA PERSONA QUE ME HA  
AYUDO A SUPERARME DIA CON DIA Y QUE ME HA ENSEÑADO  
A VER LA VIDA DE DIFERENTE MANERA: MARIA ISABEL.**

**CON PROFUNDO AGRADECIMIENTO A LA COMPAÑIA DE  
ALCON DE MEXICO S.A. DE C.V.: LUGAR DONDE SE REALIZO  
LA TESIS.**

**GERENTE DE LA PLANTA: JAIME DE LA FUENTE.**

**QUIEN NOS BRINDO LA OPORTUNIDAD DE REALIZAR LA  
TESIS EN ESTA COMPAÑIA.**

**GERENTE DE CONTROL DE CALIDAD: ARMANDO DAVILA.**

**QUE NOS APOYO INCONDICIONALMENTE EN LA  
REALIZACION DE LA TESIS.**

**JEFE DE VALIDACIONES: JESUS IGNACIO GUTIERRES.**

**QUIEN NOS AYUDO EN EL DESARROLLO EXPERIMENTAL  
Y REDACCION DE LA MISMA.**

## TABLA DE CONTENIDO

	Pag
<b>INTRODUCCION</b> .....	1
<b>FUNDAMENTACION DEL TEMA</b> .....	3
I <b>COMO SURGE LA VALIDACION EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA</b> .....	3
II <b>DEFINICION DE VALIDACION</b> .....	4
III <b>REQUERIMIENTOS DE LA VALIDACION DE LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA (GMP'S)</b> .....	5
IV <b>RAZONES POR LAS CUALES SE EMPLEA LA VALIDACION DE PROCESOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA</b> .....	6
V <b>TIPOS DE VALIDACION</b> .....	7
a) Validación retrospectiva.....	7
b) Validación prospectiva.....	9
b.1) Validación concurrente.....	12
c) Parámetros microbiológicos y físicos empleados en la validación del proceso de esterilización.....	13
VI <b>PROTOCOLO DE VALIDACION</b> .....	14
VII <b>DOCUMENTACION DE VALIDACION</b> .....	15
VIII <b>COMPONENTES DE LA VALIDACION</b> .....	15
a) Calificación de instrumentos y equipos.....	15
b) Calibración de instrumentos.....	15
c) Calificación de servicios.....	15
d) Calificación de operadores.....	16
e) Calificación de equipo.....	16
f) Procedimiento de manufactura.....	16
IX <b>ACTIVIDADES POSTERIORES A LA VALIDACION</b> .....	17
X <b>CONCEPTOS DE ESTERILIZACION</b> .....	18
XI <b>METODOS DE ESTERILIZACION</b> .....	19
a) Radiación.....	19
b) filtración.....	19
c) calor.....	19
c.1) Esterilización mediante calor seco.....	19
c.2) Esterilización por vapor saturado.....	20

XII	CINETICA DE ESTERILIZACION POR EL CALOR HUMEDO.....	22
	a) CURVAS DE SUPERVIVENCIA.....	22
	a.1) VALOR D.....	22
	b) CURVAS DE RESISTENCIA TERMICA.....	24
	b.1) VALOR Z.....	24
	c) VALOR Fo.....	26
XIII	INDICADORES BIOLÓGICOS PARA LA ESTERILIZACION POR VAPOR.....	28
XIV	TANQUE REACTOR ENCHAQUETADO.....	29
XV	TERMOPARES.....	29
XVI	MICROPROCESADOR DIGISTRI 4 S PLUS.....	30
XVII	TERMOMETRO PATRON DE RESISTENCIA DE PLATINO (R.T.D.).....	30
XVIII	HIDROXI-PROPIL-METIL-CELULOSA (H.P.M.C.).....	31
	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>32</b>
	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>33</b>
	<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>34</b>
	<b>MATERIAL Y EQUIPO.....</b>	<b>35</b>
	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>36</b>
I.	DIAGRAMA DE FLUJO DE LA VALIDACION DEL PROCESO DE ESTERILIZACION EN TANQUE REACTOR.....	36
II.	CALIFICACION DE LOS SERVICIOS.....	37
III.	CALIFICACION DEL EQUIPO.....	38
IV.	CALIFICACION INSTRUMENTAL.....	39
	a) Sensor de temperatura del tanque.....	39
	b) Sensor de presión del tanque.....	39
	c) Sensor de presión en la línea de vapor.....	39
	d) Línea de vapor en el área de oftálmicos.....	39
	e) Válvula de seguridad en línea de vapor.....	39
V.	PROCEDIMIENTOS PARA LA CALIBRACION DE LOS INSTRUMENTOS.....	40
	a) CALIBRACION DEL TERMOMETRO BIMETALICO DE CARATURA.....	40

B. CALIBRACION DE MANOMETRO BOURDON.....	41
C. CALIBRACION DE TERMOPARES.....	41
VI CALIFICACION OPERACIONAL DEL PROCEDIMIENTO PARA LA ESTERILIZACION DE HPMC EN TANQUE REACTOR.....	44
VII. DETERMINACION DE LOS PUNTOS FRIOS EN EL INTERIOR DEL TANQUE.....	47
VIII DETERMINACION DEL VALOR $F_0$ PARA LOS BIOINDICADORES CERTIFICADOS.....	48
IX. CICLOS DE ESTERILIZACION EN CAMARA VACIA CON BIOINDICADORES Y VALVULA DE DESCARGA ABIERTA.....	49
X CICLOS DE ESTERILIZACION EN CAMARA LLENA ( HPMC) CON BIOINDICADORES Y VALVULA DE DESCARGA CERRADA.....	50
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
<b>ANALISIS DE RESULTADOS.....</b>	<b>83</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>89</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>92</b>

## INDICE DE TABLAS

<b>TABLA I</b>	<b>CALIBRACION DEL MANOMETRO ANTES DE LA VALIDACION.....</b>	<b>54</b>
<b>TABLA II</b>	<b>CALIBRACION DEL MANOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION.....</b>	<b>55</b>
<b>TABLA III</b>	<b>CALIBRACION DEL TERMOMETRO ANTES DE LA VALIDACION.....</b>	<b>56</b>
<b>TABLA IV</b>	<b>CALIBRACION DEL TERMOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION.....</b>	<b>57</b>
<b>TABLA V</b>	<b>CALIBRACION DE TERMOPARES A 0.0 °C ANTES DE LA VALIDACION.....</b>	<b>59</b>
<b>TABLA VI</b>	<b>CALIBRACION DE TERMOPARES A 122.4 °C ANTES DE LA VALIDACION.....</b>	<b>59</b>
<b>TABLA VII</b>	<b>CALIBRACION DE TERMOPARES A 0.0 °C DESPUES DE LA VALIDACION.....</b>	<b>61</b>
<b>TABLA VIII</b>	<b>CALIBRACION DE TERMOPARES A 123.1 °C DESPUES DE LA VALIDACION.....</b>	<b>61</b>
<b>TABLA IX</b>	<b>REGISTROS DE TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS PARA LA LOCALIZACION DE PUNTOS FRIOS EN EL CICLO 1.....</b>	<b>62</b>
<b>TABLA X</b>	<b>REGISTROS DE TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS PARA LA LOCALIZACION DE PUNTOS FRIOS EN EL CICLO NUMERO 2.....</b>	<b>64</b>
<b>TABLA XI</b>	<b>REGISTROS DE TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS Y TEMPERATURAS MAXIMAS EN CAMARA VACIA DURANTE EL CICLO NUMERO 1.....</b>	<b>67</b>
<b>TABLA XII</b>	<b>REGISTROS DE TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS Y TEMPERATURAS MAXIMAS EN CAMARA VACIA DURANTE EL CICLO NUMERO 2.....</b>	<b>69</b>
<b>TABLA XIII</b>	<b>REGISTROS DE TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS Y TEMPERATURAS MAXIMAS EN CAMARA VACIA DURANTE EL CICLO NUMERO 3.....</b>	<b>71</b>

<b>TABLA XIV</b>	<b>REGISTROS DE TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS Y TEMPERATURAS MAXIMAS EN CAMARA LLENA DURANTE EL CICLO NUMERO 1.....</b>	<b>74</b>
<b>TABLA XV</b>	<b>REGISTROS DE TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS Y TEMPERATURAS MAXIMAS EN CAMARA LLENA DURANTE EL CICLO NUMERO 2.....</b>	<b>76</b>
<b>TABLA XVI</b>	<b>REGISTROS DE TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS Y TEMPERATURAS MAXIMAS EN CAMARA LLENA DURANTE EL CICLO NUMERO 3.....</b>	<b>78</b>
<b>TABLA XVII</b>	<b>REPORTE MICROBIOLÓGICO DE LOS BIOINDICADORES UTILIZADOS EN LOS CICLOS DE CAMARA VACIA.....</b>	<b>80</b>
<b>TABLA XVIII</b>	<b>REPORTE MICROBIOLÓGICO DE LOS BIOINDICADORES UTILIZADOS EN LOS CICLOS DE CAMARA LLENA.....</b>	<b>81</b>

## INDICE DE GRAFICAS

<b>GRAFICA I</b>	<b>REGISTROS DE TEMPERATURA DEL TERMOMETRO DE RESISTENCIA DE PLATINO ( R.T.D.) EN EL PUNTO FRIO.....</b>	<b>58</b>
<b>GRAFICA II</b>	<b>REGISTROS DE TEMPERATURA DEL TERMOMETRO DE RESISTENCIA DE PLATINO ( R.T.D) EN EL PUNTO ALTO.....</b>	<b>58</b>
<b>GRAFICA III</b>	<b>REGISTROS DE TEMPERATURA DEL TERMOMETRO DE RESISTENCIA DE PLATINO ( R.T.D.) EN EL PUNTO FRIO.....</b>	<b>60</b>
<b>GRAFICA IV</b>	<b>REGISTROS DE TEMPERATURA DEL TERMOMETRO DE RESISTENCIA DE PLATINO (R.T.D.) EN EL PUNTO ALTO.....</b>	<b>60</b>
<b>GRAFICA V</b>	<b>LOCALIZACION DE PUNTOS FRIOS EN EL TANQUE CON LOS TERMOPARES DEL 1-8.....</b>	<b>63</b>
<b>GRAFICA VI</b>	<b>LOCALIZACION DE LOS PUNTOS FRIOS EN EL TANQUE CON LOS TERMOPARES DEL 9-16.....</b>	<b>63</b>
<b>GRAFICA VII</b>	<b>LOCALIZACION DE LOS PUNTOS FRIOS EN EL TANQUE CON LOS TERMOPARES DEL 1-8.....</b>	<b>65</b>
<b>GRAFICA VIII</b>	<b>LOCALIZACION DE LOS PUNTOS FRIOS EN EL TANQUE CON LOS TERMOPARES DEL 9-16.....</b>	<b>65</b>
<b>GRAFICA IX</b>	<b>CICLO I: CAMARA VACIA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 1-8.....</b>	<b>68</b>
<b>GRAFICA X</b>	<b>CICLO I: CAMARA VACIA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 9-16.....</b>	<b>68</b>
<b>GRAFICA XI</b>	<b>CICLO II: CAMARA VACIA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 1-8.....</b>	<b>70</b>
<b>GRAFICA XII</b>	<b>CICLO II: CAMARA VACIA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 9-16.....</b>	<b>70</b>
<b>GRAFICA XIII</b>	<b>CICLO III: CAMARA VACIA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 1-8.....</b>	<b>72</b>
<b>GRAFICA XIV</b>	<b>CICLO III: CAMARA VACIA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 9-16.....</b>	<b>72</b>

<b>GRAFICA XV</b>	<b>CICLO I: CAMARA LLENA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 1-8.....</b>	<b>75</b>
<b>GRAFICA XVI</b>	<b>CICLO I: CAMARA LLENA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 9-16.....</b>	<b>75</b>
<b>GRAFICA XVII</b>	<b>CICLO II: CAMARA LLENA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 1-8.....</b>	<b>77</b>
<b>GRAFICA XVIII</b>	<b>CICLO II: CAMARA LLENA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 9-16.....</b>	<b>77</b>
<b>GRAFICA XIX</b>	<b>CICLO III: CAMARA LLENA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 1-8.....</b>	<b>79</b>
<b>GRAFICA XX</b>	<b>CICLO III: CAMARA LLENA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 9-16.....</b>	<b>79</b>

## **INTRODUCCIÓN**

Uno de los excipientes que se emplea para la fabricación de suspensiones oftálmicas, es el hidroxipropilmetilcelulosa ( H.P.M.C. ) el cual actúa como agente suspensor y viscosante en la suspensión.

Hoy en día es de vital importancia garantizar la esterilidad en los productos oftálmicos, por lo cual el H.P.M.C. es esterilizado por calor húmedo en autoclave.

Debido a que se quiere optimizar el proceso de esterilización, se pretende sustituir el proceso de esterilización en autoclave por el proceso de esterilización en tanque reactor. Los principales motivos por los que se requiere cambiar dicho proceso es que al utilizar el proceso en autoclave se requiere la utilización de garrafones de vidrio lo cual expone al producto a la posible contaminación o pérdida de este por un mal manejo, además que saturan la capacidad del autoclave, lo cual impide esterilizar al mismo tiempo un mayor volumen de la solución. Otro de los motivos de la sustitución del proceso es la reducción del tiempo total del ciclo esterilización, así como la disminución del número de operadores para la realización de este proceso.

Las ventajas que ofrece el proceso de esterilización en tanque reactor son las siguientes:

- Disminuye el número de partículas extrañas en la solución.
- El tiempo de preparación de la solución de H.P.M.C. es más rápida debido al sistema de agitación con que cuenta el equipo.
- Tiempo de enfriamiento más corto, ya que se puede hacer recircular agua fría en el interior de las chaquetas que rodean al tanque, también por el sistema de agitación que tiene el tanque se favorece el enfriamiento.
- Disminuye el número de operadores para la realización de este proceso, ya que una sola persona capacitada puede hacerlo.
- El traslado de la solución de H.P.M.C. estéril, es asegurado dentro del tanque reactor.

Debido a que no existe un estudio que asegure la eficiencia del proceso de esterilización de H.P.M.C. en tanque reactor, surge la necesidad de realizar una validación prospectiva para este proceso.

La validación del proceso de esterilización de la solución de hidroxipropilmetilcelulosa (H.P.M.C.) al 2%, se realizó directamente en el tanque reactor, para dar un alto grado de confianza a los ciclos de esterilización " in situ ", con el empleo de vapor saturado.

La forma en que se realizó la validación, fue elaborando primeramente un protocolo de validación, para la esterilización de H.P.M.C. en tanque reactor, posteriormente se calificaron las instalaciones y operaciones del proceso, se calibró cada uno de los instrumentos que se utilizó en el proceso antes y después de la validación.

Para comprobar que el tanque reactor es adecuado para el proceso de esterilización, se realizaron estudios de distribución de calor en el tanque, en donde se detectaron los puntos fríos, una vez que se localizaron estos sitios, se realizaron los estudios de distribución-penetración, tanto en cámara vacía como en cámara llena, donde se reto al equipo con una carga microbiana resistente al proceso de esterilización.

En todos los ciclos de esterilización que se realizaron, al incubar los bioindicadores de cada ciclo, no existió crecimiento microbiano, así como todas las temperaturas registradas por los termopares, alcanzaron y se mantuvieron la temperatura de esterilización durante todo el ciclo. Con esto se asegura la efectividad del proceso de esterilización en el tanque reactor.

El tiempo total del ciclo de esterilización en el tanque reactor, al esterilizar primero la válvula de descarga y posteriormente la solución de H.P.M.C. en el interior del tanque es de tres horas treinta minutos, en tanto que al realizarlo en autoclave es de cinco horas, por lo cual al realizar el proceso de esterilización en tanque reactor hay un ahorro de tiempo de 1 hora con 30 minutos, en comparación con el proceso en autoclave.

Al termino de la validación del proceso de esterilización de H.P.M.C. en tanque reactor, se obtuvieron resultados favorables que aseguran que este proceso es efectivo para la fabricación de suspensiones oftálmicas, además de ser un proceso que requiere menos tiempo y un menor número de operarios para su realización.

## **FUNDAMENTACION DEL TEMA**

### **I. COMO SURGE LA VALIDACION EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.**

Históricamente, la calidad de producto en la industria farmacéutica, era asegurada basándose en dos actividades fundamentales: 1) La inspección física de productos en procesos y terminados, 2) La inspección química de materias primas y productos. [1]

El análisis de muestras de productos terminado es inadecuado para detectar ciertos tipos de defectos en los productos. El análisis de producto terminado es estadístico en naturaleza. Sería imposible e impracticable analizar cada unidad de producto para cumplimiento total con todas las especificaciones. Aparte del enorme volumen de trabajo, y aún así, todavía no tendríamos el cien por ciento de garantía debido a variabilidad en los métodos de análisis. Algunos defectos tienen la tendencia de aparecer a través de todo el lote en una forma relativamente uniforme; otros están distribuidos al azar en el lote, frecuentemente en forma aislada. Muchos de los defectos al azar son difíciles si no imposibles de detectar mediante muestreo y análisis normales.[2]

Actualmente en la fabricación de medicamentos, se ha tenido la necesidad de implantar un control integral del proceso de fabricación de medicamentos, para asegurar una alta calidad de los productos, la cual es necesaria para devolver y/o preservar la salud de los consumidores.

Lo anterior implica certificación de las etapas del proceso para que en la fabricación se cumplan las normas establecidas, además, se garantiza que los resultados obtenidos en el control de calidad de una muestra tomada al azar, sean representativos de todo el lote de producto. Desde este punto de vista, las operaciones mal controladas no deben ser permitidas en la elaboración de dichos productos. [2]

Todo lo anterior nos lleva al concepto de validación del proceso total; desde las materias primas a los procesos de manufactura, a sistemas relacionados y un círculo completo hasta el análisis del producto terminado.[2]

## **II DEFINICION DE VALIDACION**

Una definición estricta de validación de procesos está dada por la Food and Drug Administration (FDA), de los Estados Unidos de Norte América publicados en marzo 20, 1986: "La validación es el establecimiento de evidencia documentada la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados." [3]

La Secretaría de Salud (S.S.), así como la Asociación Farmacéutica Mexicana (A.F.M.) adquirieron la definición que propuso la FDA. La S.S se basa en esta definición para hacer y editar las disposiciones que ha de seguir y cumplir la Industria Farmacéutica Mexicana, para tener el permiso de producir y vender sus productos. [1]

### **III REQUERIMIENTOS DE LA VALIDACION EN LAS PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA (PAM'S)**

La validación de procesos está ligada a la Industria Farmacéutica por lo menos desde la mitad de la década de 1970. en México se dio mayor auge a ésta apartir de la década de los 80's, aunque el tema no era totalmente desconocido, ya que los requerimientos para la validación de procesos está directamente o implícitamente definido en varias secciones de "prácticas adecuadas de manufactura" (PAM'S) para productos farmacéuticos y para "dispositivos médicos." [2]

Las secciones de las PAM'S. de 1983. describe los requerimientos para una validación de procesos como puede observarse en las siguientes secciones:

**SECCION 211.63:** "Equipo ... debe ser de diseño apropiado, tamaño adecuado y propiamente localizado para facilitar las operaciones de uso, limpieza y mantenimiento". [4]

**SECCION 211.94 (B):** Indica que: "Los sistemas de recipientes/cierre deben proveer protección adecuada contra factores que puedan causar deterioro o contaminación al producto." [4]

**SECCION 211.100 (A) :** Frecuentemente mencionada por la F.D.A. como un requisito para validación de proceso indica que: " Deben existir procedimientos escritos para producción y control de proceso diseñados para asegurar que los productos farmacéuticos poseen la identidad, potencia, calidad y pureza indicada o que representa poseer." [4]

**SECCION 211.110 (B) :** Cuando describe controles en proceso indica que: "Deben establecerse procedimientos de control para vigilar la producción total y para validar el funcionamiento de aquellos procesos de manufactura que pueden ser responsables de variaciones en el procedimiento farmacéutico." [4]

**SECCION 211.113 (B):** Requiere que: "Se debe establecer y seguir procedimientos escritos adecuados, diseñados para prevenir contaminación de productos que deben ser estériles. Tales procedimientos deben incluir la validación de cualquier proceso de esterilización." [4]

## **IV RAZONES POR LAS CUALES SE EMPLEA LA VALIDACION DE PROCESOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA**

### **a) NORMAS LEGALES Y REGLAMENTACIONES OFICIALES**

En los Estados Unidos Mexicanos, el gobierno exige por medio de la Secretaria de Salud, que todos los procesos farmacéuticos cumplan con las PAM'S. Como puede observarse el concepto de validación está claramente implícito a lo largo de todas las Prácticas Adecuadas de Manufactura (PAM'S). [4]

Las PAM'S. no hablan específicamente de la validación de procesos, pero el concepto de validación está involucrado fuertemente a través de este documento. La implicación de la validación en las PAM'S. puede observarse en la sección 211.100. [4]

Tales procedimientos de control deberán establecerse para monitorear y validar la o las etapas del proceso de manufactura que pueden causar variabilidad en las características del material en proceso o producto terminado. Las especificaciones de tales características deberán ser consistentes con las especificaciones en el producto terminado y se derivan de procesos aceptados previamente con variaciones estimadas y determinadas por la aplicación de procedimientos estadísticos apropiados. [5]

### **b) ASEGURAMIENTO DE CALIDAD**

La validación de procesos que es bien conocido y se encuentra bajo control. Las PAM'S. y la validación de procesos son dos conceptos que no pueden ser separados y son esenciales para garantizar la calidad de un producto. Frecuentemente, la validación de procesos conducirá a mejorar la calidad y en resumen se logrará consistencia en la calidad del producto lote tras lote. Todas y cada una de las etapas de un proceso de manufactura deben conocerse y controlarse de tal manera que se tenga la certeza de que aquellas variables que afectan la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos se mantienen uniformes, y que cada producto terminado cubre consistentemente todas las especificaciones de calidad y diseño. [5]

### **c) REDUCCION DE COSTOS.**

La experiencia y sentido común indican que la validación de procesos vuelve a un proceso más eficiente, reduciendo la cantidad de reprocesos, rechazos y mermas. Con ello se ahorra energía eléctrica, mano de obra y tiempo de proceso. El carácter regulatorio es importante, sin embargo la principal razón para validar un proceso es asegurar la calidad del producto y reducir su costo. [5]

## **V TIPOS DE VALIDACION**

Dependiendo de las circunstancias en que se lleve a cabo la validación, algunos autores la han clasificado en:

- a) VALIDACION RETROSPECTIVA.
- b) VALIDACION PROSPECTIVA.
- b.1) VALIDACION CONCURRENTE.
- c) PARAMETROS MICROBIOLÓGICOS Y FÍSICOS EMPLEADOS EN LA VALIDACION DEL PROCESO DE ESTERILIZACION. [6]

### **a) VALIDACION RESTROSPECTIVA.**

Evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción (datos históricos), análisis y control de un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad.

La validación retrospectiva abarca las situaciones donde un producto se elabora sin proceso de documentación validado, depende de un registro adecuado de datos históricos de los procesos tales como: tiempo de mezclado, equipo utilizado, especificaciones, etc. [7]

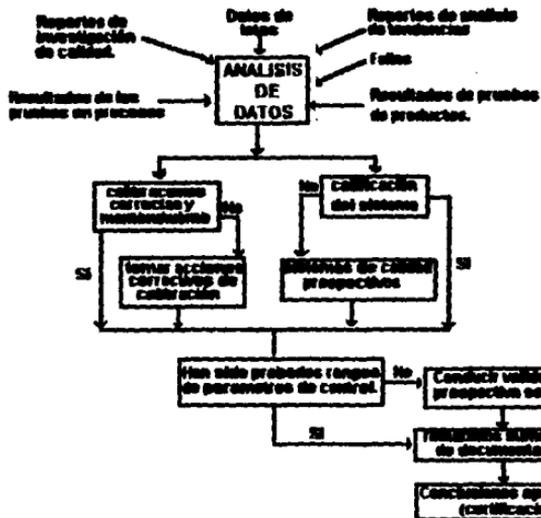
Para que un producto pueda ser considerado para la validación retrospectiva, se requiere que tenga un proceso estable, es decir: un proceso por el cual el método de manufactura permanece constante, es necesario haber trabajado durante un tiempo razonable bajo condiciones correctas de manufactura y tener completa la documentación correspondiente. [7]

Si tenemos la confianza de contar con suficiente información de por lo menos siete lotes de producción fabricado en las mismas condiciones, podemos proceder a efectuar la validación retrospectiva, de acuerdo a la siguiente secuencia:

1. Diagrama de flujo.
2. Definición del tamaño de muestra.
3. Examen de registros.
4. Pruebas adicionales.
5. Interpretación de resultados.

#### **1. Diagrama de flujo**

El primer paso que se recomienda para realizar una validación retrospectiva es dibujar un diagrama de flujo del proceso de acuerdo con las técnicas de fabricación vigentes, como se muestra en la figura 1. Este diagrama nos permite identificar aquellas etapas del proceso que se consideren fundamentales, definir las consecuencias de operación ideales y señalar aquellos controles de proceso y productos en que deben de efectuarse.



**FIGURA 1** Diagrama de flujo de una validación retrospectiva.

## **2. Definición de tamaño de muestra.**

El procedimiento general para seleccionar el número de lotes que se deben de evaluar, recomienda lo siguiente:

Si se han realizado más de 100 lotes, tomar el 10% de ellos aleatoriamente, si son menos de 100 lotes seleccionar 10 al azar y si son menos de 15, deberá considerarse toda la documentación histórica del producto para proceder al examen de registros. [7]

## **3. Examen de registros.**

Se procede a examinar la información registrada para apreciar si los lotes se fabrican normalmente y para seleccionar los datos que sean de mayor utilidad.

## **4. Pruebas adicionales.**

En muchas ocasiones es necesario realizar pruebas complementarias en muestras de retención del producto o de las materias primas, o bien efectuar los análisis con un muestreo distinto cuando todavía se cuente con producto. Los resultados de estas pruebas se deberán anexar a la documentación.

## **5. Interpretación de resultados.**

Con los datos seleccionados, el siguiente paso será clasificar, tabular y graficar la información, es recomendable realizar figuras o tablas con el correspondiente análisis estadístico, una para cada atributo de calidad. Se pueden analizar los resultados entre los lotes o un mismo lote, empleando métodos estadísticos sencillos tales como: cartas de control, análisis de regresión, análisis de varianza o límites de tolerancia. Las cartas de control son las herramientas más útiles para detectar causas y corregir variaciones durante el proceso, así como para establecer, monitorear y verificar la validación de un determinado proceso.

## **b) VALIDACION PROSPECTIVA.**

Evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado que demuestra que las operaciones se encuentran bajo control.

La validación prospectiva se refiere a comprobar que a través de un proceso predeterminado se obtienen productos con calidad diseñada.

Muchos tienden a pensar que la validación es como un solo punto o una idea al final o al inicio del desarrollo de un producto o proceso, puede ser considerado validado si los primeros dos o tres lotes del producto cumplen con las especificaciones. Por el contrario la validación prospectiva es la parte integral de un programa lógico y cuidadosamente planeado del desarrollo de un producto o proceso. [8]

Para obtener el éxito completo, la validación prospectiva requiere de un programa planeado y organizado. La organización deberá tener definidas claramente las áreas de responsabilidad y de autoridad.

Un programa efectivo de validación prospectiva deberá estar apoyado por una documentación extensa generada desde el desarrollo del producto lo más completa posible, dicha documentación lleva el nombre de documentación maestra, la cual cuenta con reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos y algunos otros documentos críticos pertenecientes a la formulación y el proceso, con lo cual se pueden fundamentar los aspectos del proceso del producto. [8]. En la figura 2 se muestra la secuencia de eventos que se realizan durante la validación prospectiva.

Elementos de la validación prospectiva:

### 1. Características del producto .

Esto es las características medibles (especificaciones o atributos). [7]

- a. Físicas: Material extraño, peso, espesor, forma, color, etc. [9]
- b. Químicas: Pureza del activo y productos de degradación, uniformidad de contenido.
- c. Potencia: Tiempo de disolución el cual es usado como indicador de biodisponibilidad, degradación.
- d. Biológicos: Cuenta microbiana.

### 2 Aceptación del producto.

Estará basado en la uniformidad y consistencia de los atributos del proceso y será un sistema sobre bases estadísticas durante el desarrollo inicial y la fase de fabricación. [7]



**FIGURA 2** Diagrama de flujo de una validación prospectiva.

### **3. Calibración del equipo.**

Es un método que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables. [7]

### **4. Calificación de instalaciones.**

Mediante la calificación de instalaciones nos aseguramos, que el equipo del proceso y de los sistemas auxiliares, son capaces de operar consistentemente en los límites establecidos. [10]

### **5. Documentación**

Es necesario que los estudios de validación sean hechos de acuerdo a un protocolo escrito, puesto que un programa de validación debe ser documentado para su revisión. [7]

Dentro de la validación prospectiva se pueden derivar:

#### **b.1) Validación concurrente.**

Es un tipo de validación que se aplica exclusivamente en productos y procesos que se realizan esporádicamente, esta validación se realiza con el análisis representativo de muestras, las cuales son tomadas durante el proceso. [6]

Ya que se ha validado el proceso, es necesario verificarlo posteriormente, pues distintas circunstancias pudiesen haber provocado cambios en el proceso o bien, se realiza otra validación para comprobar que el proceso sigue bajo control, aunque no haya sufrido cambios. Esta actividad se conoce como revalidación. [6]

Por lo general, la primera validación que se realiza de un proceso es prospectiva después de la primera validación, los procesos pueden ser revalidados por cualquiera de las dos rutas, prospectiva o retrospectiva.

El número de lotes para considerar un proceso validado depende del mismo proceso.

La F.D.A. exige que cuando menos sean 3 lotes para considerar que el proceso este validado, también requiere que el proceso de documentación incluya los procesos en los que se presentan los casos más críticos. El examen de las condiciones más críticas del proceso es esencial para conocer las condiciones básicas y lograr un mejor entendimiento de la organización del proceso, y proporcionará un alto grado de confiabilidad en el establecimiento de los puntos críticos del proceso, para futuros cambios esencialmente en el caso de la automatización del proceso.

El conjunto de condiciones y circunstancias cercanas a los límites de proceso inferior y superior, incluyendo aquellos dentro de los procedimientos estándar de operación, que posee una gran oportunidad de falla de producto cuando se comparan a las situaciones, tales condiciones no inducen necesariamente una falla de proceso o del producto.

Deberá establecerse un programa de auditoría una vez que el proceso ya ha sido validado, esto tendrá como beneficio el seguimiento de los procesos para hacer correcciones antes de que el proceso exceda las especificaciones.

El estudio de los casos más críticos en la validación retrospectiva de los productos, puede ser conducido por el examen de los límites de almacenaje.

Para productos que no tienen especificaciones de condiciones de almacenaje, podría llevarse a cabo un estudio de estabilidad basado en condiciones adversas de almacenaje, buscando situaciones críticas del estado de la temperatura de almacenaje. El análisis de los productos devueltos también puede usarse para cumplir con el mismo objetivo.

#### **c) PARAMETROS MICROBIOLÓGICOS Y FÍSICOS EMPLEADOS EN LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN.**

- a) En los sitios en que se registre menor calentamiento, se deberá tener el dato de la temperatura obtenida.
- b) Los bioindicadores certificados, se expondrán a las condiciones mínimas de esterilización, estos no deben presentar crecimiento después de ser incubados.
- c) En las corridas se probará las condiciones más difíciles de producción, por ejemplo el mínimo volumen a esterilizar, la máxima densidad, etc.
- d) Se requiere efectuar por lo menos dos ciclos para que el proceso sea reproducible.

## **VI PROTOCOLO DE VALIDACION**

La elaboración del protocolo de validación constituye el primer paso en cualquier proceso de validación, ya que en él se define como se va a realizar la validación, como se van a manejar los datos y cuales son los resultados esperados. [2]

Los elementos de un protocolo de validación son los siguientes:

a) **Objetivos.**

El objetivo es un enunciado sobre lo que se trata de obtener con la validación; mostrando que un proceso determinado está controlado dentro de los límites necesarios preestablecidos, para la operación satisfactoria del sistema. [2]

b) **Alcance.**

Aplicación del estudio para el equipo a validar.

c) **Responsabilidades.**

Asignar las responsabilidades a los diferentes departamentos para realizar el estudio. [2]

d) **Calificación de equipo.**

Verificar las características de manejo y uso del equipo.

e) **Calificación de la instalación.**

Verificar los servicios con que cuenta la instalación, así como las características del equipo a calificar y los instrumentos de medición. [5]

f) **Calificación operacional.**

Listado de procedimientos aplicables, calibración de instrumentos antes y después de la prueba, dar las variables del proceso y equipo para realizar la validación. [5]

g) **Calificación de la operación de las pruebas a realizar.**

Estudio de distribución de calor para determinar puntos fríos, estudio de distribución-penetración en cámara vacía con exposición de microorganismos y estudios de distribución-penetración con producto y exposición de microorganismos. [11]

h) **Informe de validación.**

Donde incluyan conclusiones, reporte microbiológico, reportes de calibración de manómetro, termómetro, termopares, registro de temperatura del registrador Kaye y certificado de bioindicadores.

El protocolo debe especificar el número de ciclos del proceso, considerándose suficientes para demostrar la reproducibilidad. El número de ciclos se comparan entre ellos mismos para ver su variabilidad en el proceso, y también debe incluir este un reto al proceso. El reto debe incluir aquellos límites operacionales de la producción normal, para evitar la elaboración de productos que no cumplen con las especificaciones establecidas. [5]

## **VII DOCUMENTACION DE VALIDACION**

La documentación de validación debe incluir el protocolo de validación, listado de los procedimientos aplicables de los cuales se hace referencia, y reportes de calibraciones, reportes de biindicadores después de la incubación, todos los resultados de evaluaciones realizados por control de calidad, ingeniería, manufactura, mantenimiento y desarrollo de proceso y finalmente, una revisión y certificación firmada por cada uno de los departamentos y/o individuos responsables de que todos los criterios de aceptación se han cumplido y la validación es completa. [2]

La documentación de validación es un registro completo de validación, el cual de ser necesario, puede ser usado para volver a realizar la validación original en el futuro y determinar si han sucedido algunos cambios con el tiempo. También puede ser usado como prueba de que un proceso, sistema o equipo ha sido validado y es apropiado para su uso. Puede establecer y aprobar efectividad y puede ser usado como base para programas de validación a intervalos periódicos. [2]

## **VIII COMPONENTES DE LA VALIDACION**

La validación de procesos requiere la calificación de cada uno de los procesos de los elementos importantes en el proceso. La importancia relativa de un elemento puede variar de proceso en proceso. Algunos de los componentes considerados en un estudio de validación de procesos incluye:

### **a) CALIFICACION DE INSTRUMENTOS Y EQUIPOS**

Verificar las características en las que se encuentran los instrumentos y equipos antes de validar, con la finalidad de asegurar que presenten las condiciones óptimas para su uso. [5]

### **b) CALIBRACION DE INSTRUMENTOS**

Un proceso farmacéutico emplea varios instrumentos de medición para controlar el proceso. El propósito de la calibración de algún instrumento de medición es el de reportar el valor correcto para la propiedad que se quiere medir. La calibración puede ser definida como el proceso para determinar los factores de corrección para el sensor, por comparación de la lectura sensada por el instrumento contra la de un estándar certificado. Los instrumentos de medición que necesitan calibración son termómetros, manómetros, termopares, resistance thermometer detector (RTD) y registrador múltipunto (Kaye). [5]

### **c) CALIFICACION DE SERVICIOS.**

Un servicio es un sistema general que necesita la planta para operar diariamente.

Estos incluyen los siguientes sistemas:

1. **AIRE COMPRIMIDO.** Donde se encuentran los siguientes tipos: Aire libre de humedad, aire libre de partículas y aire industrial. Es evidente, por ejemplo que una inadecuada filtración de aire podría traer como consecuencia un producto contaminado, especialmente cuando se esta llevando a cabo un proceso de llenado estéril. [5]

2. **AGUA.** Existen los siguientes tipos: agua potable, agua destilada, agua desmineralizada.

3. **VAPOR.** El vapor industrial, vapor limpio.

4. **INSTALACION ELECTRICA.** Capacidad de 60 ampers/120 volts.

Todos estos sistemas deben operar en un cierto nivel para mantener el nivel requerido de calidad en el producto terminado. [2]

#### d) CALIFICACION DE OPERADORES.

La calificación de un operador por medio de la instrucción y experiencia es absolutamente esencial para cubrir el completo programa de validación. Un operador no entrenado puede hacer negativo el trabajo de calificación de los otros componentes del proceso. [5]

La calificación de operadores se lleva a cabo en todos los aspectos del trabajo técnico, supervisión, producción, buenas prácticas de manufactura, etc. .

Es importante enfatizar en el programa de capacitación, la necesidad de no efectuar cambios en un proceso válido sin considerar las consecuencia del cambio, así como la necesidad de revalidar el proceso si el cambio es significativo. [5]

#### e) CALIFICACION DE EQUIPO

La calificación del equipo comienza con el desarrollo o selección del proceso, seguido de la instalación y verificación de las funciones deseadas del equipo. La calificación del equipo también requiere del desarrollo de procedimientos escritos que describan la operación apropiada del equipo, el desarrollo de un programa preventivo de mantenimiento, la validación de procedimientos de limpieza y la capacitación del personal en el uso o supervisión del equipo. Deberá mostrarse que los procedimientos de limpieza son adecuados para remover el producto y sus trazas y la eliminación al nivel más bajo posible de agentes sanitizantes, solventes, etc. [5]

#### f) PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA.

Existen varios procedimientos de manufactura para cada forma farmacéutica que necesitan ser calificados para validar el proceso completamente.

## **IX. ACTIVIDADES POSTERIORES A LA VALIDACION**

Es muy importante en la validación establecer un sistema de control de cambios como parte integral de los procedimientos de post-validación. Este sistema deberá estar diseñado en forma tal que requiera una revisión documentada de cualquier cambio propuesto por todas las partes envueltas. El cambio solo podrá ser implementado después que haya sido debidamente aprobado. [2]

Cuando un cambio o reparación es necesario, se debe evaluar su impacto sobre la validación original y se debe tomar una decisión en este caso. Estas evaluaciones y decisiones deben documentarse en forma apropiada. Un sistema de control de cambios apropiadamente diseñado debe ser capaz de prevenir la implementación de cambios de equipos y sistemas críticos, sin la autorización correspondiente, solamente de esta manera se puede mantener la integridad de la validación. [2]

En ocasiones es necesario revalidar ya sea como parte del programa periódico de revalidación o como consecuencia de cambios planteados de equipo o proceso. Se encontrará que varios sistemas tienden a degradarse con el tiempo. Esto puede determinarse durante las verificaciones rutinarias de proceso. [2]

## **X CONCEPTO DE ESTERILIZACION**

**La esterilización es el proceso por el cual se eliminan o se destruyen todas las formas de microorganismos que se encuentren en un objeto o preparado, basado en la función de probabilidad.**

**Como en los últimos años han aumentado la variedad y cantidad de productos estériles que son requeridos para la salud, las técnicas de esterilización han adquirido creciente importancia. [12]**

**En la Industria Farmacéutica garantizar la esterilización de los productos farmacéuticos, tales como parenterales y oftálmicos es de vital importancia, ya que de no ser así se causaría un daño a la salud de los consumidores.**

**Mediante la validación se garantiza la efectividad del proceso de esterilización, para la fabricación de un producto estéril**

**Es por ello que el comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control e Insumos para la Salud, publicó varias guías para la validación de autoclaves, estos documentos exponen los puntos básicos para la validación del proceso de esterilización en estos equipos, basados en las buenas prácticas de manufactura. [11]**

## **XI METODOS DE ESTERILIZACION.**

Los métodos para destruir microorganismos se pueden clasificar en métodos químicos y métodos físicos.

Los métodos químicos consisten en diversas sustancias químicas que funcionan como bacteriostáticos, bactericidas, antisépticos o desinfectantes, según las características del compuesto empleado. [15]

Los métodos físicos comprenden los siguientes métodos:

### a) Radiación.

La radiación tiene una apreciable actividad bactericida. Su acción depende principalmente a su contenido de rayos gamma y ultravioleta. [15]

### b) Filtración.

Es el principal método utilizado para la esterilización de materiales lábiles al calor. Su acción consiste en la retención de los microorganismos por tamizado y fenómenos electrostáticos o de absorción, esto depende de la construcción física del filtro. [15]

### c) Calor.

La esterilización por calor, siempre que su aplicación no afecte la resistencia o estabilidad de los materiales, es el sistema que más conviene aplicar, por ser el que resulta no sólo más eficaz y seguro, sino que ha sido el mejor estudiado y está dotado de equipos adecuados a todas las situaciones que se pueden presentar en la práctica.

El calor es una forma de energía capaz de ser transferida de un sistema a otro cuando existe una diferencia de temperatura. La temperatura, por lo tanto, marca el nivel de la energía interna del sistema y la transferencia de calor está determinada por esa diferencia, la naturaleza de los cuerpos y el medio en que se transmite. [14]

#### c.1) Esterilización mediante calor seco.

La esterilización con calor seco requiere temperaturas más elevadas y un período más prolongado de calentamiento que la esterilización con vapor. Su uso está limitado primariamente a la esterilización de material de vidrio y aquellas sustancias como aceites, gelatinas y polvos que son impermeables al vapor. La acción letal es resultado del calor transmitido desde el material con el cual los organismos están en contacto y no del aire caliente que lo rodea, enfatizando la importancia de un calentamiento uniforme de todo el objeto a esterilizar. El tipo más ampliamente utilizado de calor seco es el horno con aire caliente. Se requiere un tiempo de esterilización de 2 horas a 180 °C para destruir todos los organismos, incluyendo los formadores de esporas.

Otras formas útiles de calor seco incluyen incineración para objetos que deben ser destruidos y flameados por pasaje de agujas o pequeños instrumentos a través de la llama de un mechero Bunsen. [14]

### c.2) Esterilización mediante vapor saturado a presión.

El calor húmedo como vapor saturado a presión es el método más seguro y más utilizado para esterilizar. En esta condición el poder de destrucción de microorganismos, tiene dos componentes básicos: humedad y calor. De aquí la necesidad de cuidar que el vapor empleado sea saturado y no sobre calentado. El vapor saturado, al ceder su calor latente de vaporización (970 BTU/lb °C), calienta la carga, se enfría y en parte condensa, proporcionando la humedad necesaria para efectuar la destrucción de elementos vitales para los microorganismos. El vapor sobre calentado cede únicamente su calor específico (1 BTU/lb °C), no llega a condensarse y por lo tanto no es capaz de efectuar la esterilización en un tiempo razonable (se equipara a la esterilización por calor seco). [16]

La eficacia del calor húmedo está determinado en última instancia por la presencia del agua de condensación: hay que tener en cuenta que el sistema está en equilibrio y, por lo tanto, es agua a 121°C.

Si consideramos que el microorganismo es un sistema coloidal proteico sumergido en una solución salina rodeada por pared celular, la coagulación de esas proteínas se produce por el calor en la medida de la disponibilidad de agua libre presente. Un ejemplo de interés, al recordar que las proteínas del huevo coagulan a 56 °C si se elimina el 50% del agua; la coagulación se produce a 76°C con 25% de agua y a 145 °C si solo tiene una humedad del 6%. Cuando se trata de polvo seco, recién se produce una oxidación irreversible entre 160 y 170°C, que es la temperatura y el mecanismo de la esterilización por calor seco. [14]

Al hacer estudios de la resistencia térmica de los microorganismos, es necesario efectuarlos en una solución semejante a la que se pretende esterilizar, pues un mismo microorganismos puede tener resistencia que varían por factores de 2 y hasta 3, dependiendo de pH, concentraciones salinas, etc. [16]

En la figura 3, se observa como varían con el tiempo las temperaturas en ciclo de esterilización.

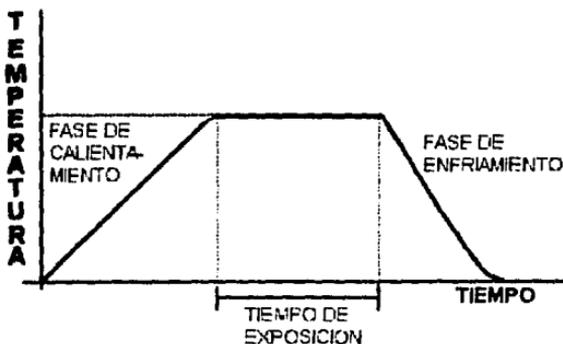


Figura 3. Ciclo de esterilización.

Obsérvese que la carga se somete a la acción de la temperatura aún antes de llegar a la temperatura prefijada de esterilización y después que ha transcurrido el tiempo de esterilización prefijado. Esto implica que si se puede calcular la fracción de esterilización alcanzada en los tiempos de calentamiento y enfriamiento, se podrá disminuir el tiempo de esterilización prefijado. Esto es importante para la esterilización de productos termosensibles. Por otra parte, también es factible para dichos productos termosensibles, calcular un tiempo de esterilización prefijado a una temperatura más baja que la temperatura de esterilización prefijada estándar. La temperatura de esterilización húmeda estándar prefijada es de 121 °C. Esta temperatura base, es la utilizada como punto de referencia, por que la experiencia ha demostrado que, si se prolonga durante 20 minutos, es económica y efectiva para la esterilización por vapor húmedo. [16]

## XII CINÉTICA DE LA ESTERILIZACIÓN POR CALOR HUMEDO

La muerte de un microorganismo por la aplicación de calor es la resultante de alguna reacción química. Si aceptamos esto, podemos esperar que cualquiera de estos mecanismos en que se produzca la esterilización por calor estará caracterizada aproximadamente por una cinética de primer orden. [14]

Por analogía con la ecuación general para reacciones de primer orden tenemos que la velocidad de reacción estará dada por la ecuación:

$$-dx / dt = k ( a - x )$$

Reemplazando:

$$-dN / dt = k ( N_0 - N' ) = k N$$

Donde:

$N_0$  es el número de microorganismos viables presentes inicialmente.

$N$  es el número de microorganismos que permanece viable a un tiempo  $t$ .

$N'$  es el número de microorganismos que ha muerto luego de un tiempo  $t$  a temperatura constante.

Integrando:

$$k t = \ln ( N_0 / N ) \text{ o } \ln ( N / N_0 ) = -k t$$

$N / N_0$ . Representa la fracción de microorganismos viables que sobreviven luego de un tratamiento por calor a temperatura constante, por un tiempo  $t$ , y  $k$  es una constante que depende de la temperatura. [14]

### a) CURVAS DE SUPERVIVENCIA.

#### a.1) Valor D

Es el tiempo necesario a una temperatura determinada para reducir en un 90% la concentración de un organismo viable en particular, o sea bajar un ciclo logarítmico en las curvas de supervivencia de dicho microorganismo. [16]

La forma de determinarlo experimentalmente es por dos métodos, el método de la curva de supervivencia o el método de fracción-negativa. [17]

**METODO DE SUPERVIVENCIA**: Se obtienen para cada microorganismo al graficar, para una determinada temperatura, el logaritmo de la concentración de dicho organismo viable  $N$  (eje de las ordenadas), contra el tiempo  $T$  (eje de las abscisas) al que se somete el organismo viable a dicha temperatura. [16]

Un número conocido de microorganismos, se somete a esterilización a temperatura constante durante un cierto tiempo durante el cual, a intervalos determinados, se toman muestras y se determina el número de supervivientes, usando pruebas estándar de cuenta de placa. Con estos valores se construye una curva de supervivencia (log N en las ordenadas y T en las Abscisas).

En la FIGURA 4, se observa las curvas de supervivencia para un microorganismo a diferentes temperaturas. [16]

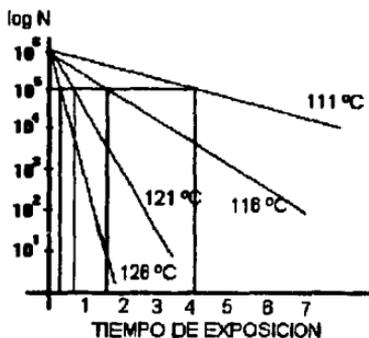


FIGURA 4: Curvas de supervivencia para un mismo microorganismo a diferentes temperaturas

En la FIGURA 5, se muestra este tipo de curva a una temperatura constante. [16,5]

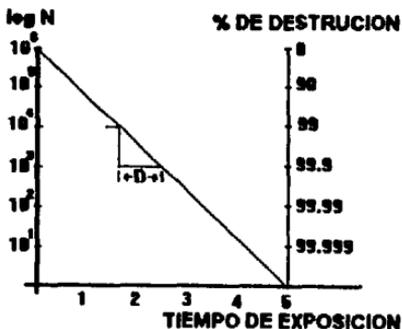


FIGURA 5: Curva de supervivencia.

## EL METODO DE FRACCION NEGATIVA :

En este método se usan pruebas por duplicados, conteniendo poblaciones de esporas idénticas tratadas de la misma manera y determinando el número de muerte microbiana determinada en la prueba, seguida por el tratamiento y la incubación. [17]

Los datos de el método de fracción negativa son usados principalmente para determinar valores D en los microorganismos expuestos, para procesos de destrucción. [17]

### b) CURVAS DE RESISTENCIA TERMICA.

Para cada microorganismo en particular se obtienen al gráficar los logaritmos D en minutos (eje de las ordenadas), contra sus correspondientes temperaturas T en grados centígrados (eje de las abscisas), obteniéndose así la curva de resistencia térmica del microorganismo probado. [16]

#### b.1) Valor Z.

Aumento de temperatura necesario para disminuir el valor de D en 90 %, o sea en un ciclo logarítmico en la curva de resistencia. [16]

En la FIGURA 6, se observa como se puede determinar el valor Z, o sea el incremento de temperatura necesario para reducir en 90% (un ciclo logarítmico) el valor D. [16]

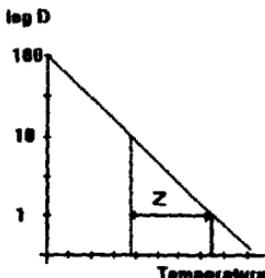


FIGURA 6: CURVA DE RESISTENCIA TERMICA

Como se ve, la curva de resistencia térmica corresponde a una línea recta con pendiente negativa, por lo tanto, su ecuación es:

$$\log D = -aT + B$$

El valor de la pendiente está dado por:

$$a = \frac{\log A - \log B}{T_A - T_B}$$

Si  $T_A - T_B = Z$ , entonces  $\log A - \log B$  corresponde a la disminución de un ciclo logarítmico:

$$\log A - \log B = 1$$

Por lo tanto, la pendiente valdrá:

$$a = 1/Z$$

Y la ecuación asume la forma :

$$\log D = -(1/Z) T + b \quad \text{Donde T es la}$$

temperatura.

Para la temperatura de 121 °C:

$$\log D_{121} = -\frac{121}{Z} + b \quad \text{Despejando} \quad D_{121} = 10 \left( -\frac{121}{Z} + b \right)$$

Y D a la temperatura T, será:

$$D_T = 10 \left( -\frac{121}{Z} + b \right)$$

Si se recuerda que D es un tiempo medido en un minutos, se puede calcular la fracción de ciclo logarítmico de esterilización, cuando calienta la masa bacteriana durante un minuto. Este valor está dado por:

$$X_T = 1 / D_T$$

$X_T$  es la fracción letal por minuto a la temperatura T.

Ahora bien, la temperatura estándar utilizada para la esterilización por vapor húmedo, es 121 °C, la fracción de ciclo correspondiente a un minuto de calentamiento a 121 °C es:

$$X_{121} = 1 / D_T$$

Si se toma el valor de  $X_{121}$  como valor unitario, la relación  $X_T / X_{121}$  dará la relación entre la letalidad por minuto a la temperatura de 121 °C, llamada relación de letalidad. [16]

$$L_T = X_T / X_{121}$$

Si sustituimos  $X_T$  Y  $X_{121}$  por sus valores respectivos:

$$X_T = \frac{1}{10 \left( -\frac{T}{Z} + b \right)} \quad X_{121} = \frac{1}{10 \left( -\frac{121}{Z} + b \right)}$$

Al efectuar las operaciones algebraicas correspondientes, obtendremos la expresión:

$$L_T = 10 \left( \frac{T - 121}{Z} \right)$$

En la práctica, como valor de Z se utiliza 10 °C, que es el resultado de observación experimental sobre el comportamiento a la acción del calor del *Bacillus stearothermophilus*. Este es muy resistente al calor húmedo, por lo que internacionalmente se emplea como microorganismo de prueba en los estudios de esterilización por calor húmedo. [16]

De aquí resulta que la ecuación de la reacción de letalidad por un minuto a una temperatura T, asume la forma:

$$L_t = 10 \left( \frac{T - 121}{10} \right)$$

c) Valor Fo.

Durante un ciclo de esterilización, se puede seguir la temperatura de la carga durante todo el tiempo que dura dicho ciclo. Si se registra cada minuto la temperatura de la carga, es posible calcular la fracción letal correspondiente a cada temperatura. La suma de las fracciones letales correspondientes a cada minuto del ciclo, nos da el valor de Fo:

$$F_o = \sum L_t \quad \text{o en forma más general} \quad F_o = \sum 10 \left( \frac{T - 121}{10} \right) \Delta t$$

La expresión más exacta, se puede obtener integrando la ecuación:

$$F_o = \int 10 \left( \frac{T - 121}{10} \right) dt$$

Sin embargo, calcular la sumatoria de la relación de letalidad por incrementos, por ejemplo de 1 minuto, permite comprender mejor el significado de Fo y visualizar sus implicaciones en los procesos de esterilización.

En forma similar al cálculo efectuado para obtener la relación de letalidad en el proceso de esterilización por calor húmedo, se pueden obtener las relaciones de letalidad para la esterilización por calor seco y en la deprogenación por calor, teniendo presente que para calor seco, la temperatura base es 170 °C y el microorganismo de prueba es *Bacillus subtilis*, y su valor Z=20 °C.

Para los ciclos en la deprogenación, la temperatura base es 250 °C, el elemento de prueba es la endotoxina de *Escherichia coli* y el valor Z=46.4 °C. [16]

El valor de Fo se puede calcular también de la siguiente manera:

$$D = \frac{t}{\log A - \log B}$$

Donde:

t = Tiempo de calentamiento en una temperatura específica.

A = El número inicial de microorganismos.

B = Número de microorganismos sobrevivientes después de un tiempo t de calentamiento.

Por definición  $t$  equivale al tiempo de exposición para una temperatura  $T$  dada, entonces la ecuación puede ser expresada como:

$$D = \frac{F_T}{\log A - \log B}$$

Donde  $F$  es el tiempo necesario para destruir una concentración de microorganismos a una determinada temperatura  $T$ .

La ecuación es rearmada para resolver el valor de la reducción microbiana:

$$(\log A - \log B) = \frac{F_T}{DT}$$

Si se despeja la ecuación:

$$F_T = DT (\log A - \log B)$$

Los valores de  $F_0$  pueden ser determinados usando los valores que se proporcionan en los indicadores biológicos. Donde es usado el valor de  $D_{121}$  y el valor  $A$  es conocido, y un deseable nivel de probabilidad de sobrevivencia  $B$  es procurado. En este caso la ecuación es rearmada como:

$$F_0 = D_{121} (\log A - \log B) \quad [17]$$

### **XIII INDICADORES BIOLÓGICOS PARA LA ESTERILIZACIÓN POR VAPOR.**

Un indicador biológico es una preparación caracterizada de un microorganismo específico resistente a un proceso de esterilización en particular.

Los indicadores biológicos se utilizan como auxiliares en la operación de la calificación física de aparatos de esterilización, en el desarrollo y establecimiento de un proceso de esterilización validado para un producto, en la verificación periódica de esterilización de equipo, materiales y componentes de empaque que se empleen en procedimientos asépticos y en programas de verificación periódica de ciclos de esterilización previamente establecidos y documentados [18]

Los indicadores biológicos para la esterilización por vapor son preparaciones de esporas viables obtenidas a partir de un cultivo derivado de una cepa específica de *Bacillus stearothermophilus*, impregnadas en una tira de papel de calidad satisfactoria (un papel de calidad apropiada puede ser un papel filtro de velocidad de filtración media, puro y derivado del algodón) empacadas individualmente en un recipiente adecuado fácilmente permeable por el vapor, la cepa debe caracterizarse por su resistencia a la destrucción a la esterilización con vapor. [18]

Estos indicadores biológicos son empleados para calificar, validar y verificar periódicamente los ciclos de esterilización por vapor.

Los indicadores biológicos deben contener una concentración de  $5 \times 10^5$  a  $5 \times 10^6$  esporas por tira, y se sujeta a condiciones de esterilización por vapor a  $121 \pm 0.5$  ° C, debe tener un valor D entre 1.3 y 1.9 minutos, con un tiempo de sobrevivencia no menor a 3.9 minutos, y un tiempo de muerte no mayor a 19 minutos. [18]

El indicador biológico no debe contener un número menor de esporas viables que lo indicado en la etiqueta, y no más del 300 por ciento de dicho valor. La población total viable de la tira debe contener por lo menos 90 por ciento de esporas. [18]

#### **XIV TANQUE REACTOR ENCHAQUETADO**

Es un recipiente de acero inoxidable el cual es diseñado para soportar altas presiones, ya que cuenta con un sistema de cierre hermético y por medio de inyección de vapor en la chaqueta se logra el calentamiento. El tanque reactor enchaquetado se utiliza para llevar a cabo reacciones químicas, mezclar compuestos en solución y en algunos casos la esterilización de soluciones. [19]

El tanque reactor tiene un termómetro bimetalico de carátura, el cual registra la temperatura en el interior del tanque, también está provisto de un manómetro para indicar la presión dentro del tanque. [19]

Todos los tanques reactores están provistos de un sistema de agitación en el interior del tanque, para mantener la homogeneidad de la solución presente en el tanque reactor. [19]

#### **XV TERMOPARES**

En la actualidad existen diversos elementos primarios de medición de temperatura, uno de los más confiables reproducibles y efectivos son los termopares.

El termopar es un par termoelectrico que consiste en dos alambres metálicos de distinto material, unidos por un extremo, al que se llama junta caliente. Cuando cambia la temperatura de la junta caliente, se genera un potencial eléctrico en el sistema que se manifiesta en las terminales. Este potencial se mide con un milivoltímetro o con un potenciómetro. [21]

Cada vez que un termopar es usado se efectúa un cambio en la fuerza electromotriz (f.e.m.) del mismo, de igual manera se irá presentando una progresiva degradación de los materiales de construcción de los termopares, siendo esta la razón fundamental para su verificación y calibración. En consecuencia de lo descrito anteriormente será básico llevar a cabo la calibración de cada termopar nuevo que vaya a utilizarse. [21]

Las características de los termopares de tipo T ( cobre-constantano), es que son resistentes en atmósferas ligeramente oxidantes o reductoras además de ser resistente a la corrosión de la humedad, y soportan temperaturas de esterilización, por lo cual son óptimos para el estudio de distribución de calor en autoclaves. [21]

## **XVI MICROPROCESADOR DIGISTRIP 4S PLUS**

Para la calibración de los termopares se emplea el registrador multipunto marca kaye, modelo Digistrip III IV-S Plus, el cual tiene la capacidad de recibir múltiples señales de mili voltajes y transformarlas a temperatura; presión y flujo; además conserva en su memoria las últimas 99 lecturas, es programable y hace lecturas a intervalos de tiempo definidos. Este equipo es utilizado en la industria en general para llevar control y registros de variables de proceso, utilizando el transductor adecuado para el tipo de variable a cuantificar; tiene la capacidad de recibir una señal, procesarla y emitir una respuesta para que sea ejecutada una acción. Estos equipos se utilizan en la industria del petróleo, papel, metal-mecánica y ahora la industria farmacéutica. El registrador origina registros impresos inviolables debido al tipo de papel que utiliza (impresión por presión).

El registrador multipunto provee una gran exactitud en la medición de temperatura, realiza cálculos específicos de validación, tales como letalidad, tiempo del ciclo, temperatura máxima y mínima del grupo. Todos estos cálculos combinados son de gran ayuda en los estudios de distribución y penetración de temperaturas. Un estudio de distribución de temperaturas por ejemplo, incluye la medición de numerosas entradas a través de termopares para calcular el mínimo y el máximo de temperaturas del grupo. El registrador determina el delta de temperatura, también localiza las temperaturas mínima y máxima para todos los sensores para identificar los puntos fríos y calientes existentes en la cámara. El registrador multipunto además da la representación gráfica de todo lo registrado durante el ciclo. [22]

## **XVII TERMOMETRO PATRON DE RESISTENCIA DE PLATINO (R.T.D.)**

Durante la calibración de los termopares se utiliza el termómetro patrón de resistencia de platino (RTD) de 25 Ohms, el cual es un estándar primario para sensar la temperatura, usado por todos los laboratorios primarios de calibración.

Es un instrumento sumamente caro y a su vez extremadamente delicado. Los RTDs de platino grado industrial de 100 Ohm son extensamente aceptados como un estándar de transferencia, la resistencia puede ser medida con una exactitud de  $\pm 0.01$  Ohm con instrumentación relativamente económica. Un cambio de resistencia de 0.01 Ohm corresponde a un cambio de temperatura de aproximadamente 0.025 °C. [23]

La instrumentación para medir resistencia debe ser calibrado a dos valores en el rango de medición. Uno de los valores puede ser cero de resistencia, o un valor pequeño, y el segundo valor puede ser aproximadamente igual al valor máximo de resistencia que puede medir el RTD. Cuando los RTDs de 100 Ohm son usados para medir temperaturas entre 0.0 y 300 °C, es recomendado tomar el segundo punto a 150 Ohm de resistencia. [23]

## **XVIII HIDROXI-PROPILOMETIL-CELULOSA (H.P.M.C.)** **DEMULCENTE.**

Los demulcentes son agentes protectores que se emplean principalmente para aliviar la irritación ( demulcere: suavizar ), en particular de las membranas mucosas y tejidos con abrasiones. Con frecuencia también se aplican a la piel. Generalmente se aplican a la superficie en preparaciones viscosas, pegajosas que cubren fácilmente el área. Los demulcentes pueden ser aplicados a la piel en forma de lociones, cataplasmas o vendajes húmedos, al tracto gastrointestinal en forma de licores demulcentes y en la garganta como tabletas. Los demulcentes también están incluidos en las lágrimas artificiales y en los agentes humectantes para lentes de contacto. Con frecuencia los demulcentes incluyen medicamentos, en tales casos el demulcente puede ser un adyuvante, un corrector o una necesidad farmacéutica. [12]

Una variedad de sustancias químicas poseen propiedades demulcentes. Entre ellas se encuentran mucilagos, gomas, dextrinas, almidones, algunos azúcares y glicoles polihídricos poliméricos.

Las propiedades coloidales hidrófilas de la mayoría de los demulcentes los hacen valiosos como emulsionantes y dispersantes en ungüentos y suspensiones solubles en agua. También retardan la absorción de muchas inyecciones y por lo tanto pueden ser empleados en diversas preparaciones de depósitos. Muchos demulcentes enmascaran el sabor de los medicamentos mediante los siguientes tres fenómenos físicos :

1. Aparentemente recubre los receptores gustativos y reducen su sensibilidad.
2. Incorporan muchos solutos orgánicos en las micelas y por lo tanto disminuyen concentración de esos solutos libre.
3. Recubren la superficie de muchas partículas en suspensión. [12]

Debido a la adhesividad de los demulcentes son ampliamente usados como fijadores en tabletas y formas de dosificación semejantes.

### **SOLUCION OFTALMICA DE HIDROXI-PROPILOMETIL-CELULOSA.**

Solución estéril de H.P.M.C. que contiene 19.0-30.0% de grupos metoxi y 4.0-12.0% de grupos hidroxipropoxi; puede contener agentes antimicrobianos reguladores de pH y estabilizadores. [20]

Los usos son los siguientes: solución humectante para lentes de contacto. La acción demulcente de la H.P.M.C. disminuye el efecto irritante de las lentes de contacto sobre la córnea. También imparte propiedades viscosas a la solución humectante, lo que contribuye a mantener las lentes en su lugar. El efecto demulcente, también encuentra aplicación en descongestivos oftálmicos. Las preparaciones de " lágrimas artificiales" que contienen H.P.M.C. pueden ser usadas cuando la secreción lagrimal es defectuosa. [20]

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La esterilización de la solución de Hidroxi-Propil-Metil-Celulosa (H.P.M.C.) para la fabricación de soluciones oftálmicas, actualmente se realiza en autoclave empleando un tiempo total de 5 horas para el ciclo de esterilización, y/o 11 horas/hombre.

Este proceso tiene varios inconvenientes como son:

- La posible contaminación o pérdida del producto debido a que los garrafones de vidrio son frágiles cuando existe un manejo inadecuado.
- Al utilizar los garrafones de vidrio se satura la capacidad del autoclave lo cual impide esterilizar al mismo tiempo un mayor volumen de la solución
- El proceso de esterilización en autoclave involucra un tiempo prolongado.
- Se requiere ocho personas para la realización de este proceso.
- La existencia de puntos fríos en el interior del autoclave.
- El excesivo manejo de la solución por los operarios en la preparación, en el transporte, esterilización, enfriamiento y llenado.

Por lo cual se pretende sustituir el proceso antes mencionado por el proceso de esterilización en tanque reactor, con la finalidad de disminuir el tiempo del proceso de esterilización, además que en el tanque reactor se da un alto grado de confianza en los ciclos de esterilización, debido a que se evita la manipulación excesiva y posible contaminación del producto.

Debido a que no existe un estudio completo que asegure la eficiencia del proceso de esterilización de H.P.M.C en tanque reactor, surge la necesidad de validarlo, por lo cual en este trabajo se elaborará el protocolo de validación para realizar las calificaciones de las instalaciones, servicios, procedimientos operacionales e instrumentos utilizados, además que se determinarán los sitios en el tanque reactor donde se registren las menores temperaturas, así mismo se retará al proceso con microorganismos resistentes a la esterilización con vapor húmedo.

## **OBJETIVOS**

Se realizarán los siguientes estudios en la validación del ciclo de esterilización del tanque reactor:

- Calificar los servicios de la instalación.
- Calificar las características del equipo.
- Calificación de la instrumentación del equipo.
- Calificación operacional.
- Estudios para localización de puntos fríos. Distribución de temperaturas.
- Calcular el valor de  $F_0$ .
- Estudios de distribución, penetración con exposición de bioindicadores para cámara vacía.
- Estudio de distribución, penetración, con exposición de bioindicadores para cámara con producto H.P.M.C.
- Verificar si las temperaturas registradas en el interior del tanque permanecen por encima de los  $121.0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante el tiempo del ciclo de esterilización.
- Verificar la muerte de los microorganismos después de ser incubados.
- Determinar el tiempo total de esterilización de H.P.M.C. en tanque-reactor.

## HIPOTESIS

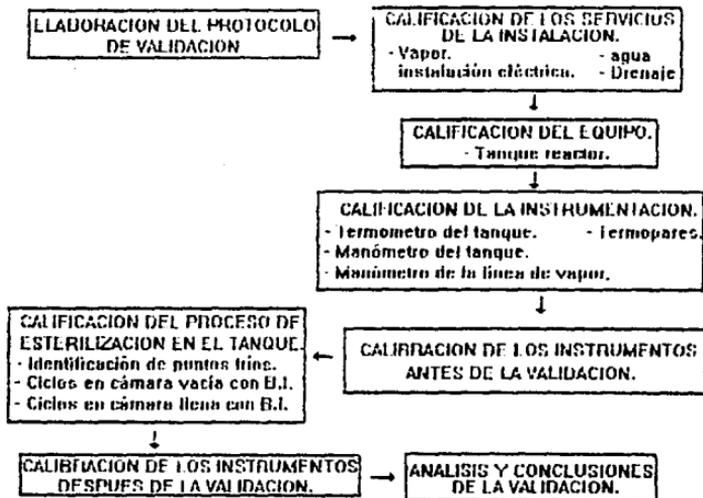
Se espera que al validar el proceso de esterilización de la solución de Hidroxi-Propil-Metil-Celulosa en el tanque reactor, mediante la calificación de cada uno de los elementos que interfieren en este proceso, y al retar al proceso con microorganismos resistentes a la esterilización con vapor húmedo, se obtenga un proceso eficiente y seguro que pueda sustituir al proceso de esterilización en autoclave, con la finalidad de obtener un producto con calidad óptima.

**MATERIAL Y EQUIPO.**

<b>MATERIAL.</b>	<b>DESCRIPCION.</b>
Termopares.	Tipo T (cobre-constantano) .
Cinta adhesiva.	Color canela.
Bioindicadores.	Attest 3M.
Silicón.	Siliflex.
Conexiones.	Acero inoxidable 316 L
Termómetro bimetalico de carátura.	Metron.
Manómetro bourdon.	Metron.
Mangueras para vapor.	Sin marca.
Guantes.	Sin marca.
<b>MATERIA PRIMA.</b>	
H.P.M.C.	Tipo: 2910
<b>EQUIPO.</b>	
Registrador multipunto de temperaturas	Digistrip 4S plus KAYE.
Computadora.	486 / 33 MHZ
Tanque reactor enchaquetado.	Tricanada Cherry Burrell
Termómetro patrón de resistencia de platino.	Grado industrial de 100 Ohm
Manómetro patrón.	U.S. GAUGE.
Bloque de temperatura.	DB-700A.

## METODOLOGÍA

### DIAGRAMA DE FLUJO DE LA VALIDACION DEL PROCESO DE ESTERILIZACION EN TANQUE REACTOR.



#### 1 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.

Se realizó el protocolo de validación detallando las partes críticas del proceso, los parámetros que pueden ser medidos y sus rangos permitidos de variabilidad en base a los procedimientos del laboratorio.

## **II CALIFICACION DE LOS SERVICIOS**

### **1. VAPOR.**

La manera en que se calificó el servicio de vapor fue la siguiente:

- a) Se describió el nombre del fabricante de la caldera que provee al vapor, así como el número de serie y modelo.
- b) La manera en que se observó la presión a la que trabaja la caldera fue por medio de un manómetro integrado a esta, verificándose que la lectura registrada fuera confiable por medio del programa de calibración de manómetros.
- c) Se verificó la calidad de vapor que genera la caldera por medio de los reportes emitidos por control de calidad.
- d) Se anotó la potencia y capacidad de presión de vapor de la caldera.
- e) Se escribió la marca y tamaño de la válvula de seguridad.
- f) Se verificó el tipo, serie, y a que presión se calibró la válvula de seguridad.
- g) Se inspeccionó que las conexiones de uso general estuvieran sin fugas.
- h) Se verificó que tipo de combustible se utiliza en la caldera.
- i) Se verificó si las trampas de condensado estaban en correctas condiciones.

### **2. INSTALACION ELECTRICA.**

- a) Se midió el voltaje y corriente eléctrica con el multímetro.
- b) Se inspeccionaron las conexiones eléctricas.
- c) Se anotó la forma de como se identifica a las conexiones eléctricas

### **3. DRENAJE.**

Para la calificación de este servicio se verificó:

- a) El tipo del material con los que están contruidos las conexiones del drenaje.
- b) El retorno de condensados no se encontrara obstruido.
- c) El retorno de agua no se encontrara tapado.

### **4. Agua municipal.**

- a) Se anotó la fuente de donde se provee el agua.
- b) Se verificó la calidad de agua municipal, mediante el reporte emitido por control de calidad.
- c) Se observó que no exista fugas en las conexiones del agua.
- d) Se anotó la forma de como se identifica las conexiones del agua.

### **5. Agua destilada.**

- a) Se inspeccionó al destilador que provee al agua destilada.
- b) Se verificó la calidad del agua destilada, mediante los reportes emitidos por control de calidad.
- c) Se inspeccionó si no existían fugas en las conexiones del agua destilada.
- d) Se anotó la forma de como se identifican las tomas de agua destilada.

### **III CALIFICACION DEL EQUIPO**

#### **1. TANQUE REACTOR ENCHAQUETADO.**

- a) Se escribió el nombre del fabricante, lugar y año donde se elaboró el tanque.
- b) Se anotó el número de serie.
- c) Se describió la localización del tanque reactor en el laboratorio.
- d) Se verificó la capacidad del tanque reactor.

#### **2. MATERIAL DE CONSTRUCCION DEL TANQUE REACTOR.**

- a) Se verificó el tipo de acero con los que están construidas las paredes de la cámara del tanque, así como la tapa, conexiones y el porta filtros de venteo cumpliera las especificaciones del fabricante.

#### **3. AGITADOR.**

- a) Se anotó el nombre del fabricante y número de serie.
- b) Se escribió la marca y serie del motor.
- c) Se anotó el modelo del motor.

#### **4. MATERIALES EN CONTACTO CON EL PRODUCTO.**

- a) Se anotaron todos los material que esta en contacto con el producto durante la esterilización como son las paredes de la cámara, flecha del agitador, propelas, empaques, termómetros etc.

#### **IV CALIFICACION INSTRUMENTAL.**

##### **1. SENSOR DE TEMPERATURA DEL TANQUE.**

- a) Se describió el tipo de termómetro del tanque reactor.
- b) Se anotó la marca del termómetro.
- c) Se escribió el rango de temperaturas que registra el termómetro.

##### **2. SENSOR DE PRESION DEL TANQUE.**

- a) Se describió el tipo de manómetro que utiliza el tanque.
- b) Se anotó la marca del manómetro.
- c) Se escribió el rango de presiones que registra el manómetro.

##### **3. SENSOR DE PRESION EN LA LINEA DE VAPOR.**

- a) Se describió el tipo de manómetro que se utiliza en la línea de presión.
- b) Se anotó la marca del manómetro.
- c) Se escribió el rango de presiones que registra el manómetro.

##### **4. LINEA DE VAPOR EN EL AREA DE OFTALMICOS.**

- a) Se anotó de donde se provee el vapor.
- b) Se verificó como se identifica la línea de vapor.

##### **5. VALVULA DE SEGURIDAD EN LA LINEA DE VAPOR.**

- a) Se anotó la marca de la válvula.
- b) Se escribió el tamaño de la entrada de la válvula.
- c) Se checó el material con el que esta construido la válvula de seguridad.

## **V PROCEDIMIENTOS PARA LA CALIBRACION DE LOS INSTRUMENTOS.**

### **a) CALIBRACION DEL TERMOMETRO BIMETALICO DE CARATULA.**

#### **1. Inspección visual:**

1.1. Se verificó que no exista rotura o cuarteadura en la carátula o vástago.

1.2. Se verificó que las unidades de graduación estén expresadas en grados centígrados ( °C ).

#### **2. Desarrollo de la prueba.**

2.1. Se estabilizó el baño de temperatura con los reactivos apropiados, a la temperatura menor de prueba.

2.2. Se seleccionó el termómetro patrón de acuerdo al rango de temperatura del termómetro a calibrar.

2.3. Se colocó el termómetro patrón en el centro del baño de temperatura, dejar estabilizar la temperatura en la escala.

2.4. Se colocaron los termómetros a verificar en el centro del baño, lo más cercano posible al termómetro patrón, dejando que se establezca la temperatura durante cinco minutos. La inmersión de los termómetros de prueba será la que especifique el fabricante. En caso de no contar con esta, la inmersión será como mínimo de cinco centímetros. en el fluido. Dar ligeros golpecitos al termómetro de prueba para eliminar errores por fricción del mecanismo de indicación

2.5. Se tomaron las lecturas de temperatura de los termómetros y registrarla en la hoja de reporte de calibración.

2.6. Se efectuaron seis lecturas de temperatura por triplicado al 15%, 30%, 45%, 60%, 75% y 90% de la escala del termómetro a calibrar, partiendo de su límite inferior.

#### **3.0 Criterio de aceptación.**

**Exactitud:** La tolerancia en el error máximo permisible es de  $\pm 1\%$  del valor de la escala. [24,25,26]

## **b) CALIBRACION DE MANOMETRO BOURDON.**

### **1. Inspección visual.**

1.1. Se verificó que los trazos de graduación sean legibles a una distancia mínima de 80 cm.

1.2. Se verificó que la caja, carátula y conexión estén exentas de rugosidades, cuarteaduras y deformaciones.

1.3. Se verificó que la ventana de la carátula este transparente y libre de defectos que pudiera interferir la visibilidad y la graduación de la misma.

### **2. Desarrollo de la prueba de exactitud.**

2.1. Se colocó el manómetro patrón y el de prueba a la misma línea de presión regulable, verificar que no existan fugas entre estos y la línea de presión.

2.2. Se realizaron tres corridas en seis puntos de la escala en forma ascendente y forma descendente, correspondiendo al 15%, 30%, 45%, 60%, 75% y 90% de la escala del manómetro.

2.3. Se tomaron las lecturas del manómetro patrón y las del manómetro a verificar. Se deben dar ligeros golpes en el manómetro de prueba con el fin de eliminar los errores por fricción del mecanismo de indicación.

Registrar las lecturas de presión en la hoja de reporte de calibración.

### **3.0. Criterio de aceptación**

El error máximo permisible para los manómetros de acuerdo a su uso es:

3.1 Uso general: 2% del alcance máximo de medición. [27,28]

## **c) CALIBRACION DE TERMOPARES.**

### **1. Preparación de termopares.**

1.1. Se cortaron 16 segmentos de rollo de cable para termopar con la longitud necesaria para poderlos conectar al equipo registrador y al termómetro de prueba.

1.2 En cada uno de los dos extremos del cable se dejó expuesto aproximadamente 1.5 cm, de cada uno de los polos cobre y constantano que en conjunto formarán al termopar.

1.3 En uno de los extremos se unieron ambos cables cuidando de manera muy especial que no quedaran separadas las puntas de ambos cables, ya que este extremo es el que va a sensar la temperatura.

1.4 En el otro extremo se retorció cada cable por separado, y se conectó el extremo del cable rojo al polo negativo y el cable azul al polo positivo del escanero del registrador (DIGI-III 4 S PLUS).

1.5 A unos 60 cm. antes de alcanzar el extremo que se conectó al registrador, se hizo una pequeña apertura de 0.5 cm. aproximadamente en cada termopar de forma que queden totalmente expuestos ambos cables, libres de cualquier cubierta. Se colocó silicona entre ambos cables para evitar que se unan.

1.6 Se identificó cada termopar por separado con números del 1 al 16 mismo que se refiere al número de entrada en que se colocó scanner. Desde que se usen por primera vez los termopares y hasta que se terminan, conservarán siempre su mismo número. Es conveniente poner una identificación cerca de cada extremo del termopar para identificarlo rápidamente en el momento de conectarlo al registrador, y en el momento de colocarlos en el sitio en que se requiere sensar la temperatura.

## 2. Método de calibración de termopares

2.1. Se instaló el RTD (Termómetro patrón de resistencia de platino) adecuadamente.

2.2. Se conectó a la impresora con la computadora y se hizo contacto con la corriente eléctrica.

2.3. Al enlazar los termopares al registrador KAYE, es importante cuidar la polaridad, ya que el cable con cubierta roja siempre va al polo negativo, y el cable azul siempre va al polo positivo.

2.4. Se conectó el KAYE a la corriente eléctrica. Teniendo cuidado de conectarlo en la polaridad correcta.

2.5 Se dejaron entradas (INPUT) iguales a salidas (OUTPUT), en el equipo, como se muestra en el anexo I

2.6. Para la calibración se determinó la temperatura con el termómetro patrón (R.T.D.) y los termopares a 0°C (ice point), y a temperaturas superiores a 121°C (hot point), las cuales cubran el rango de temperaturas a evaluar.

2.7. En la computadora se utilizó el programa del RTD.

2.8. Se colocó el RTD y los termopares en el baño a una temperatura de 0°C para medir el "ice point".

2.9. Se esperó que la temperatura sensada por el RTD se establezca a una sensibilidad de milésimas de grado.

2.10. Se imprimieron las gráficas de registros de temperatura del RTD las cuales se pueden observar en las gráficas I y III, las cuales se encuentran en la sección de resultados.

2.11. Una vez Impresas las gráficas salir al menú principal con F-10.

2.12. Al mismo tiempo que se imprimió la gráfica. se registraron manualmente los valores de temperatura sensados por cada uno de los termopares, que detecto el registrador multipunto, estos valores serán los datos de entradas 1, mientras que las temperaturas registradas por el RTD a 0°C serán los valores que se le asignaran a las salidas 1.

2.13. Se retiraron los termopares y el RTD del baño de temperatura a 0°C, y dejar que alcancen la temperatura ambiente.

2.14. Se colocaron los termopares y el RTD a una temperatura mayor de 121°C, para medir el punto más alto.

2.15. Se repitieron las instrucciones indicadas para los pasos de 2.11 hasta 2.17, pero en este caso el valor sensado por el RTD corresponde a las salidas 2. y los sensados por los termopares serán los datos de entradas 2.

2.16. La manera de como se metieron los valores de Inputs y Outputs en el Kaye se muestra en el anexo III.

2.17. Se vieron las temperaturas que fueron sensados por cada uno de los termopares y verificó que éstas no variaran en un rango de  $\pm 0.5$  °C con respecto al R.T.D.

2.18. Como no hubo variación entre las temperaturas sensadas por cada uno de los termopares no se tuvo la necesidad de descalibrar nuevamente el aparato para volver a calibrar.

2.19. Se retiraron los termopares y el R.T.D. del baño de temperatura y se permitió que se enfriaran hasta temperatura ambiente.

2.20. Se apago el baño de temperatura y dejo funcionando solamente el ventilador.

2.21. Se salió del programa del R.T.D., desmontandolo y guardandolo.

2.22. Se apago el registrador multipunto

2.23. Por último se desconectaron los termopares. [22]

## **VI CALIFICACION OPERACIONAL DEL PROCEDIMIENTO PARA LA ESTERILIZACION DE HPMC EN TANQUE REACTOR**

La manera en que se llevó a cabo la calificación operacional fue realizando un procedimiento de operación estandar, donde se describe paso a paso todo el procedimiento a seguir en la esterilización de HPMC en el tanque reactor. Con este procedimiento el supervisor de producción entrenará a las personas que realizarán esta operación. Cada que se realice un lote contará con una bitácora en la cual el operario firmará cada uno de los pasos que ha realizado, mediante esta bitácora se inspeccionará diariamente la funcionalidad operacional del operador además que el supervisor coordinará y verificará su desempeño laboral de cada operario, con el fin de asegurar que el procedimiento se efectúe correctamente.

A continuación se describe el procedimiento para la esterilización de HPMC en el tanque reactor.

1. Lavar perfectamente el tanque reactor y pedir su aprobación a aseguramiento de calidad.
2. El proceso debe llevarse a cabo en el área de fabricación de oftálmicos, ya que es el único que cuenta con el equipo necesario para la esterilización de reactores.
3. Verificar la integridad del manómetro, termómetro y filtro de venteo, así como los empaques y el buen funcionamiento del agitador. En caso de algún desperfecto no usar el tanque y comunicarlo al supervisor.
4. Conectar el vapor industrial ( todos los servicios están perfectamente identificados con el nombre y color correspondiente a cada servicio, el vapor industrial tiene color amarillo) hacia la entrada de vapor de la chaqueta ( parte superior de la chaqueta ), la conexión se realiza por medio de mangueras reforzadas, sujetar la manguera con abrazaderas de acero inoxidable en buen estado y apretarlas perfectamente para evitar accidentes.
5. Conectar otra manguera en la salida de condensados del tanque ( parte inferior ) hacia la trampa de condensados (tubería amarilla), de igual manera que la conexión anterior.
6. Colocar el tapón con su abrasadera clamp a la válvula de descarga, y abrir la válvula de descarga.
7. Agregar aproximadamente 50 litros de agua destilada al interior del tanque reactor, asegurándose que la propela quede sumergida en el agua.
8. Cerrar herméticamente el reactor, apretar los tornillos de la tapa, en cruz y las conexiones clamp para evitar fugas.
9. Abrir lentamente la válvula de paso de vapor industrial hacia la chaqueta del reactor.
10. Abrir la válvula de venteo para dejar salir el aire que se encuentra en el tanque reactor, hasta que el termómetro indique 100 °C, en ese momento dejar la válvula de venteo ligeramente abierta.
11. En caso que se encuentre alguna fuga de vapor en cualquier conexión o empaque, abortar el ciclo y realizar los ajustes necesarios. Usar guantes de asbesto para protección.

12. Dejar que la temperatura alcance los 121 °C en el termómetro del tanque, en este momento registrar la hora de inicio del ciclo y en ese momento dejar la válvula del paso de vapor industrial ligeramente abierta.

13. Esterilizar por un período mínimo de 21 minutos, siempre y cuando las condiciones requeridas sean constantes.

14. Durante el ciclo, corroborar continuamente que la temperatura y la presión permanezcan en los límites establecidos:

Temperatura 121.0-124°C.

Presión en el tanque 1.2 - 1.5 kgf/cm<sup>2</sup>.

14. Una vez terminada la esterilización, cerrar la válvula de vapor industrial y dejar que la presión de la chaqueta descienda. Anotar la hora final del ciclo.

15. Cerrar la válvula de descarga.

16. Si se requiere enfriar rápidamente, introducir agua corriente a la chaqueta.

17. Para introducir agua corriente a la chaqueta, utilice las mismas mangueras que se utilizaron para el vapor de la siguiente forma:

De la toma de agua municipal identificada con el color verde, se coloca la manguera, y el otro extremo de la manguera se coloca a la conexión inferior de la chaqueta del tanque.

De la entrada de vapor a la chaqueta ( entrada superior ) se conecta la manguera hacia el drenaje del agua.

18. Abrir la llave de agua municipal lo menos posible y así dejarla hasta que la presión en el interior del tanque sea de 0 kgf/cm<sup>2</sup>, en este momento puede abrirse más la llave.

19. Ya que el tanque esté a 30°C, apagar la agitación.

20. Abrir el tanque reactor.

21. Agregar agua destilada al interior del tanque hasta la marca de 75 litros ( esta marca se encuentra por dentro de la cámara del tanque).

22 Empezar a introducir 1.5 Kg de HPMC muy lentamente en el tanque reactor, cuidando que no se quede en las paredes de la tapa.

23. Cerrar el tanque herméticamente, apretar los tornillos de la tapa, en cruz y las conexiones clamp para evitar fugas.

24. Abrir la válvula de la trampa de condensados.

25. Abrir lentamente la válvula de paso de vapor industrial hacia la chaqueta del reactor.

26 Abrir la válvula de venteo para dejar salir el aire que se encuentra en el reactor, hasta que el termómetro indique 100 °C , en este momento dejar la válvula de venteo ligeramente abierta.

27. Dejar que la temperatura alcance los 121 °C en el termómetro del reactor, en este momento registrar la hora de inicio del ciclo. Cerrar poco a poco la válvula de paso al vapor industrial a la chaqueta.

28. Esterilizar por un período mínimo de 21 minutos. a las condiciones de temperaturas de 121-124°C y una presión de 1.2- 1.5 kgf/cm<sup>2</sup>.

29. Una vez terminada la esterilización, cerrar la válvula de vapor industrial y dejar que la presión de la chaqueta descienda. Anotar la hora del final del ciclo.

30. Para enfriar el tanque introducir agua municipal en la chaqueta.

31. Abrir la válvula de paso de agua municipal lo menos posible y así dejarla hasta que la presión en el interior del tanque sea de 0 kgf/cm<sup>2</sup>, en este momento abrir la válvula de paso de agua al máximo.

32. Cuando el termómetro del tanque marque 30 °C se cierra la válvula de paso de agua.
33. Apagar el agitador y quitar las conexiones.
34. Cubrir la entrada y salida de vapor en la chaqueta del tanque reactor con papel glacé.
35. Trasladar el tanque reactor a la exclusiva del área estéril para la sanitización exterior del tanque.
36. El tanque reactor está listo para transferir el HPMC estéril al tanque de fabricación.

## **VII DETERMINACION DE LOS PUNTOS FRIOS EN EL INTERIOR DEL TANQUE.**

1. Se colocaron 16 termopares en los sitios de distribución en el interior del tanque, estos termopares fueron colocados en los lugares donde la temperatura es más difícil de alcanzar la temperatura de esterilización por calor húmedo, debido a que la chaqueta que provee el calentamiento al tanque no cubre a todo el tanque.

Los lugares donde se esperó determinar las menores temperaturas y donde se colocó una mayor cantidad de termopares fueron en los sitios de la tapa y el fondo del tanque, la válvula de descarga y la válvula de venteo.

2. Se adicionó 50 litros de agua destilada, en el tanque reactor hasta cubrir la propela.

3. En el extremo final de cada termopar se conectó al registrador multipunto.

4. Se dejó abierta la válvula de descarga, donde se encuentran 2 termopares que registran las temperaturas.

5. Se cerró la tapa del tanque y se procedió a inyectar vapor industrial en la chaqueta del tanque.

6. Se inició la agitación en el interior del tanque, una vez inyectado el vapor.

7. Se esperó que la temperatura llegara a los 100 °C y se cerró la válvula de venteo.

8. Cuando se detectan en el registrador multipunto las temperaturas por encima de 115 °C se pulsa la tecla "log", para registrar todos los parámetros establecidos en el registrador (temperatura de todos los termopares, temperatura alta y temperatura baja).

9. Una vez que todos los termopares alcanzaron la temperatura de 121 °C se dejó correr el ciclo de esterilización durante 15 minutos, registrando estos datos en el registrador multipunto.

10. Se realizaron dos corridas en las mismas condiciones.

11. De los datos obtenidos se determinaron todos los puntos fríos en el interior del tanque reactor, basándose en las temperaturas que detectaron los termopares y que tardaron más tiempo en llegar a la temperatura de esterilización.

## VIII DETERMINACION DEL VALOR Fo PARA LOS BIOINDICADORES CERTIFICADOS.

La importancia de calcular el valor de la suma de las fracciones letales Fo es por que nos proporcionará el tiempo de sobre muerte de los microorganismos expuestos a las condiciones de esterilización por vapor saturado.

La manera en que se determinó el valor de Fo fue la siguiente:

Se utilizó la siguiente fórmula:

$$F_o = D (\log A - \log B)$$

Donde:

**D** tiene un valor de 2.1 minuto de acuerdo al certificado de los Bioindicadores el cual se encuentra en el anexo IV.  
microorganismo: *Bacillus stearothermophilus*.  
Fabricante: 3M Medical-surgical Division.  
Marca: Attest 3M.

**A** Tiene el valor de  $1.3 \times 10^5$  UFC. (Carga microbiana contenida en el Bioindicador).

**B** Tiene un valor de  $1.3 \times 10^{-5}$  (Concentración a la que se quiere llegar)

sustituyendo los valores en la formula se obtiene el valor de Fo.

$$F_o = 2.1 (\log 1.3 \times 10^5 - \log 1.3 \times 10^{-5}) = 20.99 \text{ minutos.}$$

Por tanto al realizar los ciclos de esterilización en vapor saturado en el tanque reactor, se le dará un tiempo de 21 minutos, para asegurar la destrucción de los microorganismos que contienen los bioindicadores, ya que en este tiempo se logrará una reducción de 10 unidades logarítmicas de los microorganismos.

## **IX CICLOS DE ESTERILIZACION EN CAMARA VACIA CON BIOINDICADORES Y VALVULA DE DESCARGA ABIERTA.**

1. Se colocaron 16 termopares en el interior del tanque reactor, 9 de estos se situaron en los lugares de distribución y 7 termopares se colocaron en los sitios de penetración.
2. Se colocaron bioindicadores en los en los termopares donde se identificaron los puntos fríos.
3. Se adicionaron 50 litros de agua destilada al tanque reactor.
4. En el extremo final de cada termopar se conectaron al registrador multipunto, tratando de coincidir los números del termopar con el conector correspondiente del registrador.
5. Se dejó abierta la válvula de descarga.
6. Se cerró la tapa del tanque y se procedió a inyectar vapor industrial en la chaqueta del tanque, en este momento se comienza la agitación de la propela en el tanque reactor.
7. Se esperó que la temperatura llegara a los 100 °C y se cerró la válvula de venteo.
8. Cuando se registró en el registrador multipunto las temperaturas por encima de los 115 °C se pulsa la tecla "log" del registrador, para registrar todos los parámetros establecidos en el aparato ( temperatura de todos los termopares, temperatura más alta, temperatura más baja, Fo instantáneo, Fo acumulado).
9. Una vez que los termopares alcanzaron la temperatura de 121 °C, se inició el tiempo de exposición de esterilización en el tanque reactor, después de transcurrir el tiempo de esterilización se dejó de registrar los datos en el registrador multipunto.
10. Posteriormente de haber terminado el ciclo de esterilización, se procedio a enfriar el tanque, se conectaron las mangueras de vapor al agua destilada caliente, esta agua de enfriamiento se manda a la cisterna de almacenamiento de agua potable
11. Hasta que la temperatura disminuyó a 60 °C, se comenzó a conectar las mangueras de vapor al agua municipal que tiene una temperatura de 24 °C.
12. Una vez que la temperatura en el tanque reactor llegó a los 35 °C, y la presión a 0.0 kgf/cm<sup>2</sup> se destapó el tanque. Se anotó este momento como el tiempo final del ciclo de esterilización.
13. Se sacaron los bioindicadores del tanque reactor, se rompieron las ampollitas que contiene el medio de crecimiento en los bioindicadores y se incubaron por 15 días a una temperatura de 56°C, se observó si existe crecimiento en los bioindicadores por el vire de color en el bioindicador.
14. Realizar tres corridas bajo esta misma metodología.

**X CICLOS DE ESTERILIZACION EN CAMARA LLENA (HPMC)  
CON BIOINDICADORES Y VALVULA DE DESCARGA CERRADA.**

1. Se colocaron 16 termopares, 5 de ellos en los lugares de penetración y 11 en los sitios de distribución, únicamente se cambiaron de posición los termopares 15, 14 y 13, debido a que en estos ciclos se realizó la prueba de esterilización con la válvula de descarga cerrada.
2. Se cerró la válvula de descarga.
3. Se adicionaron 75 litros de agua destilada en el tanque reactor .
4. Se adicionó lentamente 1.508 kg de H.P.M.C. con agitación constante.
5. El extremo final de cada termopar se conectó al registrador de temperaturas del tanque, en este momento comenzar la agitación en el tanque reactor.
6. Cerrar la tapa del tanque y proceder a inyectar vapor industrial en la chaqueta del tanque, en este momento comenzar la agitación en el tanque reactor.
7. Esperar a que la temperatura llegue a los 100 °C y cerrar la válvula de venteo.
8. Cuando se registra en el KAYE temperaturas por arriba de los 115 °C se pulsa la tecla "log" del registrador KAYE, para registrar todos los parámetros establecidos en el KAYE (temperatura de todos los termopares, temperatura más alta y temperatura más baja de los termopares, Fo instantáneo y Fo acumulado).
9. Una vez que todos los termopares alcanzaron la temperatura de 121°C y una presión de 1.2 Kgf/cm<sup>2</sup>, se inicio el tiempo de exposición de esterilización de 21 minutos.
10. Alcanzando el tiempo de exposición de esterilización en el tanque reactor, se dejó de registrar los datos en el registrador multipunto.
11. Después de haber terminado el ciclo de esterilización se procedio a enfriar el tanque, conectando las mangueras al agua caliente. Cuando la temperatura haya desendido a los 60°C, se procedio a conectar las mangueras de vapor al agua municipal que tiene una temperatura de 24°C
12. Una vez que la temperatura haya llegado a los 30°C y una presión de 0.0 kgf/cm<sup>2</sup>, destapar el tanque reactor, tomar este momento como el tiempo del fin del ciclo de esterilización.
13. Se sacaron los bioindicadores del tanque reactor e incubar por espacio de 15 días a una temperatura de 56°C, durante este periodo observar si existe crecimiento.
14. Realizar tres corridas bajo esta misma metodología.

## **RESULTADOS**

### **I CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN**

#### **SERVICIOS DE LA INSTALACIÓN**

**1. Vapor.**

- a. Fuente: caldera cleaver-brooks company. No. Serie 020085
- b. Presión de trabajo: 6 kgf/cm<sup>2</sup>. Modelo: M14260.
- c. Calidad : Vapor industrial.
- d. Capacidad: 60 HP. Presión de vapor: 150 Lb /pulg<sup>2</sup>.
- e. Válvula de seguridad marca: Walwort. tamaño: 51 mm.
- f. Tipo: 541. Serie: 66. Calibrada: 7.5 kgf /cm<sup>2</sup>.
- g. Conexiones de uso general: Correctas.
- h. Combustible: Diesel.
- i. Trampas de condensado: Correctas.
- j. Identificación: Color amarillo.

**2. Instalación eléctrica.**

- a. Capacidad: 60 ampers /120 volts.
- b. Conexiones: Múltiples.
- c. Identificación : Línea blanca con franja color naranja y placa con nombre.

**3. Drenaje.**

- a. Conexiones: Tubo galvanizado.
- b. Sistema de retorno de condensados: Correcto
- c. Retorno agua: Correcto.

**4. Agua municipal.**

- a. Fuente: Toma municipal.
- b. Calidad: Agua potable
- c. Conexiones: Correcto.
- d. Identificación: Color verde.

**5. Agua destilada.**

- a. Fuente: Toma municipal
- b. Calidad: Agua purificada
- c. Conexiones: Correcto.
- d. Identificación: D-1 Color blanco.

## II CALIFICACION DEL EQUIPO

### **1 TANQUE-REACTOR.**

- a. Fabricante: Tricanada Cherry Burrell (Canadá).
- b. No. Serie: 26701
- c. Localización: Area de fabricación de oftálmicos
- d. Capacidad: 150 Litros.
- e. Año de construcción: 1976.

### **2. Material de construcción del tanque-reactor.**

- a. Paredes de la cámara interna: Acero inoxidable A. 240-316 S.S.
- b. Tapa y conexiones: Acero inoxidable A. 240-316 S.S.
- d. Portafltros de venteo: Acero inoxidable 316L.

### **3. Agitador.**

- a. Fabricante: Lightnin
- b. No. de serie: 570212
- c. Motor: Reliance. Serie: 70395-MZ H.P.: 1
- d. Modelo: N33g.33 VM.

### **4. Materiales en contacto con el producto o componente.**

- a. Paredes de la cámara: Acero inoxidable 316L
- b. Flecha del agitador: Acero inoxidable 316L
- c. Propelas: Acero inoxidable 316L
- d. Empaques: Teflón (1/8 pulgadas espesor)
- e. Termómetro: Acero inoxidable (vástago)
- f. Manómetro: Acero inoxidable (parte inferior)

### III CALIFICACION DE LA INSTRUMENTACION.

1. Sensor de temperatura del tanque.

Termómetro bimetalico de carátula del tanque reactor.

Marca: METRON.

Rango: 0-150°C.

2. Sensor de presión del tanque.

Manómetro Bordón del tanque reactor.

Marca: Metrón.

Rango: 0-100 lb/pulg<sup>2</sup>.

3. Sensor de presión en la línea de vapor.

Manómetro bourdón en la línea de vapor

Marca: Metrón

Rango: 0-100 lb/pulg<sup>2</sup>.

4. Línea de vapor en área de oftálmicos.

Toma de vapor industrial.

Identificación: Color rojo.

5. Válvula de seguridad en línea de vapor.

Marca: Valworth.

Tamaño de entrada: 19 mm.

Material de construcción: Bronce.

**IV REPORTE DE CALIBRACION DEL MANOMETRO ANTES DE LA VALIDACION**

DESCRIPCION DE MANOMETRO: MANOMETRO No 22.  
 UBICACION: REACTOR No 32.  
 MARCA: METRON.  
 RANGO: 0-100 lb/pulg<sup>2</sup>.  
 FECHA DE CALIBRACION: 25 DE AGOSTO 1994  
 FECHA PROXIMA DE CALIBRACION: DESPUES DE LA VALIDACION

**CARACTERISTICAS DEL CALIBRADOR DE MANOMETROS PATRON CERTIFICADO.**

MARCA: U.S GAUGE. INTERVALO: 0.5 PSI.  
 No SERIE: A2/85. MODELO: 5-070.  
 RANGO: 0-100 PSI FECHA CALIBRACION: 94-01-08.

**INSPECCION VISUAL**

- A) TRAZOS DE GRADUACION. ACCEPTABLE: SI  NO   
 B) ESTADO DE MANOMETRO.  
    CAJA. ACCEPTABLE: SI  NO   
    CARATULA. ACCEPTABLE: SI  NO   
    CONEXIONES. ACCEPTABLE SI  NO   
 C) VISIBILIDAD DE GRADUACION DE CARATULA. ACCEPTABLE SI  NO

**TABLA I REGISTROS DE LA CALIBRACION DEL MANOMETRO.**

<b>RANGO A EVALUAR %</b>	<b>PATRON lb / pulg<sup>2</sup></b>	<b>INSTRUMENTO lb / pulg<sup>2</sup></b>	<b>MEDIA lb / pulg<sup>2</sup></b>	<b>DESVIACION ESTANDAR</b>
15	15 15 15	16 16 16	16	0
30	30 30 30	30 31 31	30.67	0.47
45	45 45 45	46 46 46	46	0
60	60 60 60	62 62 62	62	0
75	75 75 75	76 76 76	76	0
90	90 90 90	92 92 92	92	0
90	90 90 90	92 92 92	92	0
75	75 75 75	76 76 76	76	0
60	60 60 60	62 62 62	62	0
45	45 45 45	46 46 46	46	0
30	30 30 30	31 31 31	31	0
15	15 15 15	16 16 16	16	0

PORCIENTO DE ERROR: 2% ERROR PERMISIBLE: 2%  
 RESULTADO: APROBADO  RECHAZADO

**V REPORTE DE CALIBRACION DEL MANOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION**

DESCRIPCION DE MANOMETRO: MANOMETRO No 22.

UBICACION: REACTOR No 32.

MARCA: METRON.

RANGO: 0-100 lb/pulg<sup>2</sup>.

FECHA DE CALIBRACION: 27 DE SEPTIEMBRE 1994

FECHA PROXIMA DE CALIBRACION: Programa De Calibración

**CARACTERISTICAS DEL CALIBRADOR DE MANOMETROS PATRON CERTIFICADO.**

MARCA: U.S GAUGE.

INTERVALO: 0.5 PSI.

No SERIE: A2/B5.

MODELO: 5-070.

RANGO: 0-100 PSI

FECHA CALIBRACION: 94-01-08.

**INSPECCION VISUAL**

- A) TRAZOS DE GRADUACION. ACEPTABLE: SI  NO
- B) ESTADO DE MANOMETRO.  
 CAJA. ACEPTABLE: SI  NO   
 CARATULA. ACEPTABLE: SI  NO   
 CONEXIONES. ACEPTABLE SI  NO
- C) VISIBILIDAD DE GRADUACION DE CARATULA. ACEPTABLE SI  NO

**TABLA II REGISTROS DE CALIBRACION DEL MANOMETRO.**

<b>RANGO A EVALUAR %</b>	<b>PATRON lb / pulg <sup>2</sup></b>	<b>INSTRUMENTO lb / pulg <sup>2</sup></b>	<b>MEDIA lb / pulg <sup>2</sup></b>	<b>DESVIACION ESTANDAR</b>
15	15 15 15	15 15 15	15	0
30	30 30 30	30 30 30	30	0
45	45 45 45	45 46 46	45.66	0.47
60	60 60 60	61 61 61	61	0
75	75 75 75	76 76 76	76	0
90	90 90 90	91 91 91	91	0
90	90 90 90	91 91 91	91	0
75	75 75 75	76 76 76	76	0
60	60 60 60	61 61 61	61	0
45	45 45 45	46 46 46	46	0
30	30 30 30	30 30 30	30	0
15	15 15 15	15 15 15	15	0

PORCIENTO DE ERROR: 1%

ERROR PERMISIBLE: 2%

RESULTADO: APROBADO X

RECHAZADO

**VI REPORTE DE CALIBRACION DEL TERMOMETRO  
BIMETALICO DE CARATULA ANTES DE LA VALIDACION.**

DESCRIPCION DEL TERMOMETRO : T- No. 8.  
UBICACION : TANQUE REACTOR No. 32.  
MARCA : METRON  
INTERVALO : 2 °C. RANGO: 150°C  
FECHA DE CALIBRACION : 14-SETIEMBRE-94  
FECHA PROXIMA DE CALIBRACION : Después de la validación.

**CARACTERISTICAS DE LOS TERMOMETROS PATRONES  
CERTIFICADOS UTILIZADOS EN LA CALIBRACION DEL  
TERMOMETRO.**

- 1)ASTM 63 C TAG USA J 73838  
RANGO: -8 A 32 °C; INTERVALO:0.1 °C
- 2)ASTM 64C 3558  
RANGO: 25 A 55 °C; INTERVALO: 0.1 °C.
- 3)ASTM 66C TAG USA J 7328  
RANGO: 65 A 105 °C; INTERVALO: 0.1 °C
- 4) ASTM 67C TAG USA J 7328  
RANGO: 95 A 154 °C; INTEVALO: 0.2 °C

**INSPECCION VISUAL**

ESTADO DEL TERMOMETRO:

- A) LEGIBILIDAD DE UNIDADES  
B) CARATULA  
C) VASTAGO

ACCEPTABLE: SI X NO \_\_\_

ACCEPTABLE: SI X NO \_\_\_

ACCEPTABLE: SI X NO \_\_\_

**TABLA III REGISTROS DE LA CALIBRACION DEL TERMOMETRO  
ANTES DE LA VALIDACION.**

<b>RANGO A EVALUAR %</b>	<b>PATRON °C</b>	<b>INSTRUMENTO °C</b>			<b>MEDIA °C</b>	<b>DESVIACION ESTANDAR</b>
15	22.5	21	22	22	21.66	0.47
30	45.0	44	45	44	44.33	0.47
45	67.5	67.5	67.5	65.5	67.50	0.00
60	90	88	88	88	88.00	0.00
75	112.4	112.	112	112	112.00	0.00
90	135	134	134	134	134.00	0.00

PORCIENTO DE ERROR: 1%.

ERROR PERMISIBLE: 1%

RESULTADO: APROBADO X

RECHAZADO \_\_\_

**VII. REPORTE DE CALIBRACION DEL TERMOMETRO  
BIMETALICO DE CARATURA DESPUES DE LA VALIDACION**

DESCRIPCION DEL TERMOMETRO : T- No. 8  
 UBICACION : TANQUE REACTOR No. 32  
 MARCA : METRON  
 INTERVALO : 2 °C RANGO : 150 °C  
 FECHA DE CALIBRACION : 27-SETIEMBRE-94  
 FECHA PROXIMA DE CALIBRACION : Programa de calibración

**CARACTERISTICAS DE LOS TERMOMETROS PATRONES  
CERTIFICADOS UTILIZADOS EN LA CALIBRACION DEL  
TERMOMETRO.**

- 1)ASTM 63 C TAG USA J 7383B  
RANGO: -8 A 32 °C; INTERVALO:0.1 °C
- 2)ASTM 64C 3558  
RANGO: 25 A 55 °C; INTERVALO: 0.1 °C.
- 3)ASTM 66C TAG USA J 7328  
RANGO: 65 A 105 °C; INTERVALO: 0.1 °C
- 4) ASTM 67C TAG USA J 7328  
RANGO: 95 A 154 °C; INTEVALO: 0.2 °C

**INSPECCION VISUAL**

ESTADO DEL TERMOMETRO:

- A) LEGIBILIDAD DE UNIDADES  
 B) CARATULA  
 C) VASTAGO

ACCEPTABLE: SI X NO \_\_\_  
 ACCEPTABLE: SI X NO \_\_\_  
 ACCEPTABLE: SI X NO \_\_\_

**TABLA IV REGISTROS DE LA CALIBRACION DEL  
TERMOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION.**

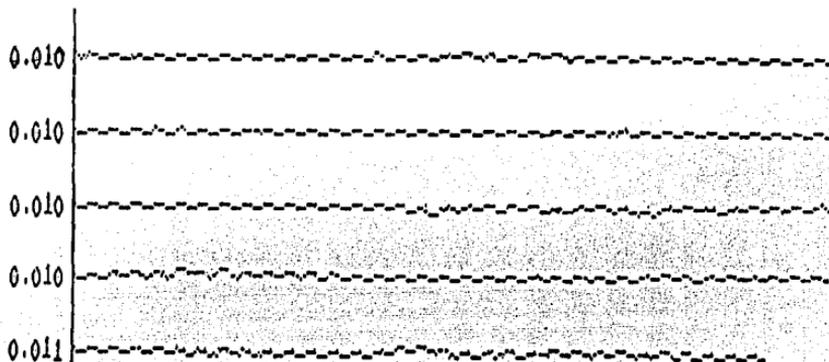
<b>RANGO A EVALUAR %</b>	<b>PATRON °C</b>	<b>INSTRUMENTO °C</b>			<b>MEDIA °C</b>	<b>DESVIACION ESTANDAR</b>
15	22.4	22	21	22	21.66	0.47
30	45.0	45	44	44	44.33	0.47
45	67.5	67.5	67.5	65.5	67.50	0.00
60	90	89	90	88	89.00	0.81
75	112.4	110	112	110	110.66	0.94
90	135	134	134	134	134.00	0.00

PORCIENTO DE ERROR: 1% ERROR PERMISIBLE: 1%  
 RESULTADO: APROBADO X RECHAZADO \_\_\_

VIII REPORTE DE LA CALIBRACION DE LOS TERMOPARES.

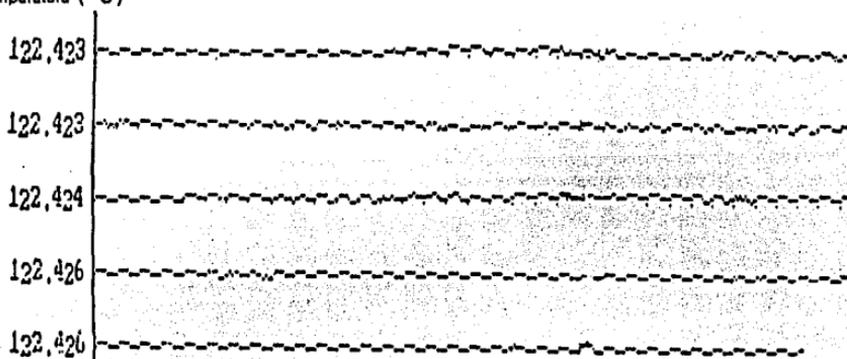
**GRAFICA I REGISTRO DE LA TEMPERATURA DEL RTD PARA LA CALIBRACION DE LOS TERMOPARES A 0.0 °C.**

Temperatura (°C)



**GRAFICA II REGISTRO DE LA TEMPERATURA DEL RTD PARA LA CALIBRACION DE LOS TERMOPARES A 122.4 °C**

Temperatura (°C)



**TABLA V REGISTROS DE LAS TEMPERATURAS DE LOS TERMOPARES A 0.0 °C PARA SU CALIBRACION ANTES DE LA VALIDACION.**

No. Termopares	Temperaturas °C
1	0.1
2	0.0
3	0.1
4	0.2
5	0.0
6	0.1
7	0.1
8	0.0
9	0.1
10	0.3
11	0.0
12	0.0
13	0.2
14	0.1
15	0.0
16	0.0

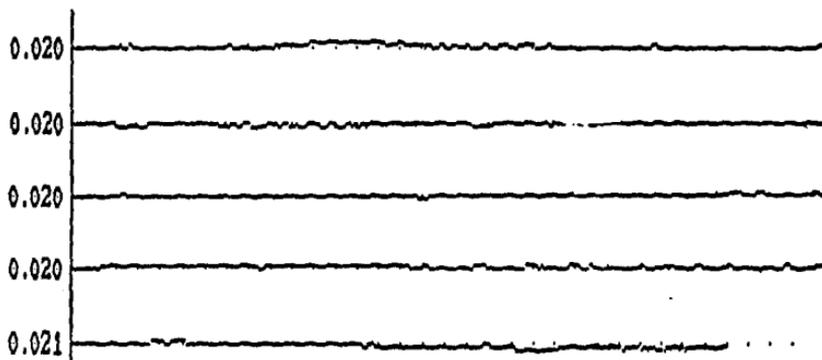
Rango de aceptación: Las temperaturas no deben variar de  $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  con respecto a la temperatura registrada por el RTD a  $0.0^{\circ}\text{C}$

**TABLA VI REGISTROS DE LAS TEMPERATURAS DE LOS TERMOPARES A 122.4 °C PARA SU CALIBRACION ANTES DE LA VALIDACION.**

No. Termopares	Temperatura °C
1	122.3
2	122.2
3	122.4
4	122.3
5	122.6
6	122.3
7	122.4
8	122.4
9	122.5
10	122.2
11	122.3
12	122.4
13	122.6
14	122.5
15	122.4
16	122.6

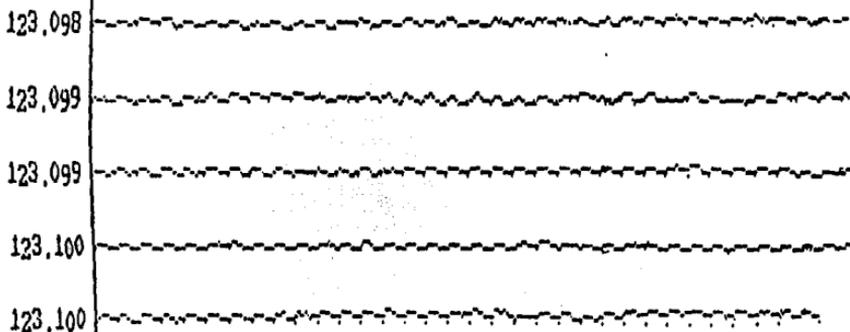
Rango de aceptación: Las temperaturas no deben variar de  $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  con respecto a la temperatura registrada por el RTD a  $122.4^{\circ}\text{C}$ .

**GRAFICA III REGISTRO DE LA TEMPERATURA DEL RTD PARA LA CALIBRACION DE LOS TERMOPARES A 0.0 °C DESPUES DE LA VALIDACION**  
Temperatura (°C)



**GRAFICA IV REGISTRO DE LA TEMPERATURA DEL RTD PARA LA CALIBRACION DE LOS TERMOPARES A 123.0 °C DESPUES DE LA VALIDACION.**

Temperatura (°C)



**TABLA VII REGISTROS DE LAS TEMPERATURAS DE LOS TERMOPARES A 0.0°C PARA SU CALIBRACION DESPUES DE LA VALIDACION.**

No. Termopar	Temperatura °C
1	0.1
2	0.2
3	0.0
4	0.0
5	0.1
6	0.0
7	0.0
8	0.1
9	0.0
10	0.3
11	0.0
12	0.2
13	0.1
14	0.0
15	0.1
16	0.1

Rango de aceptación: las temperaturas no deben variar de  $\pm 0.5^\circ\text{C}$  con respecto a la temperatura registrada por el RTD a  $0.0^\circ\text{C}$ .

**TABLA VIII REGISTROS DE LAS TEMPERATURAS DE LOS TERMOPARES A 123.0°C PARA SU CALIBRACION DESPUES DE LA VALIDACION.**

No. Termopar	Temperatura °C
1	123.0
2	123.2
3	123.1
4	123.0
5	123.2
6	123.0
7	123.1
8	123.3
9	123.1
10	123.4
11	123.2
12	123.1
13	123.0
14	123.0
15	123.2
16	123.2

Rango de aceptación: las temperaturas no deben variar de  $\pm 0.5^\circ\text{C}$  con respecto a la temperatura registrada por el RTD a  $123.0^\circ\text{C}$ .

**IX DETERMINACION DE PUNTOS FRIOS EN EL INTERIOR DEL TANQUE**  
**CICLO NUMERO 1.**

**TABLA IX REGISTROS DE LAS TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS PARA LA LOCALIZACION DE PUNTOS FRIOS CICLO NUMERO 1**

No. de termopar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Temperatura °C	121.3	121.2	121.7	121.2	121.1	121.0	121.1	121.0	121.0	121.2	121.1	121.2	121.0	121.9	121.1	121.0
* Minutos	29	29	29	30	32	29	29	33	30	30	30	32	32	38	34	34

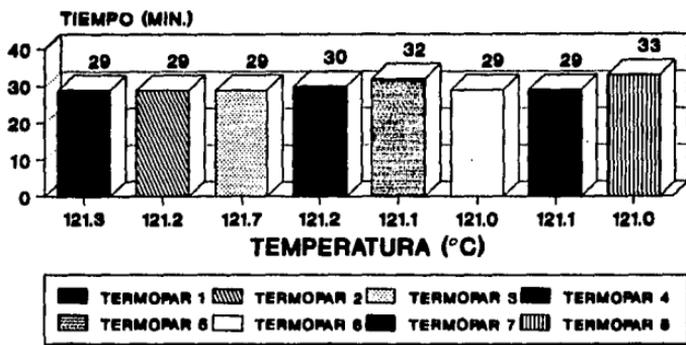
**\*TIEMPO EMPLEADO PARA ALCANZAR LA TEMPERATURA DE ESTERILIZACION**

**SE IDENTIFICARON COMO PUNTOS FRIOS LOS SITIOS DONDE SE ENCONTRABAN LOS TERMOPARES: 4, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16 DEBIDO A QUE ESTOS TARDARON MAYOR TIEMPO EN ALCANZAR LA TEMPERATURA DE ESTERILIZACION Y POR TANTO FUERON LOS LUGARES QUE TUVIERON LAS MENORES TEMPERATURAS DURANTE TODO EL CICLO DE ESTERILIZACION.**

**LA LOCALIZACION DE TERMOPARES SE DA EN EL DIAGRAMA I**

## GRAFICA V.

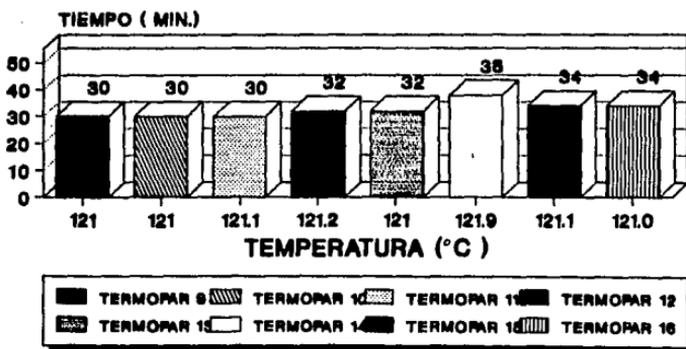
### LOCALIZACION DE PUNTOS FRIOS EN EL TANQUE CON LOS TERMOPARES DEL 1-8



CICLO I

## GRAFICA VI

### LOCALIZACION DE PUNTOS FRIOS EN EL TANQUE CON TERMOPARES DEL 9-16



CICLO I

**TABLA X REGISTROS DE LAS TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS PARA LA LOCALIZACION DE PUNTOS FRIOS CICLO NUMERO 2**

No. termopar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Temperatura	121.1	121.1	121.1	121.2	121.2	121.2	121.0	121.1	121.1	121.0	121.1	121.0	121.1	121.0	121.0	121.1
*Minutos	31	28	31	32	33	28	28	33	32	32	32	34	34	39	36	36

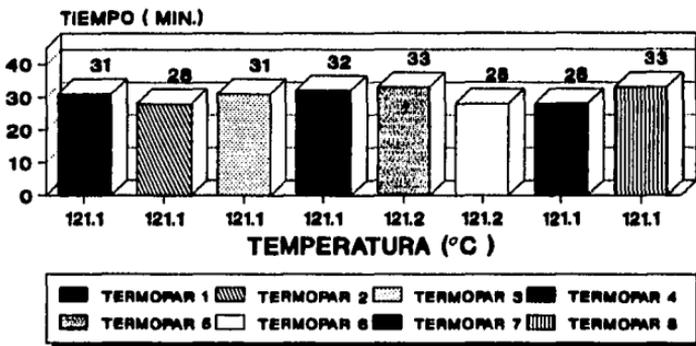
\*TIEMPO EMPLEADO PARA ALCANZAR LA TEMPERATURA DE ESTERILIZACION

SE IDENTIFICARON COMO PUNTOS FRIOS LOS SITIOS DONDE SE ENCONTRABAN LOS TERMOPARES: 4, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, y 16 DEBIDO A QUE ESTOS TARDARON MAYOR TIEMPO EN ALCANZAR LA TEMPERATURA DE ESTERILIZACION Y POR TANTO FUERON LOS LUGARES QUE TUVIERON LAS MENORES TEMPERATURAS DURANTE TODO EL CICLO.

LA LOCALIZACION DE TERMOPARES SE DA EN EL DIAGRAMA I

## GRAFICA VII.

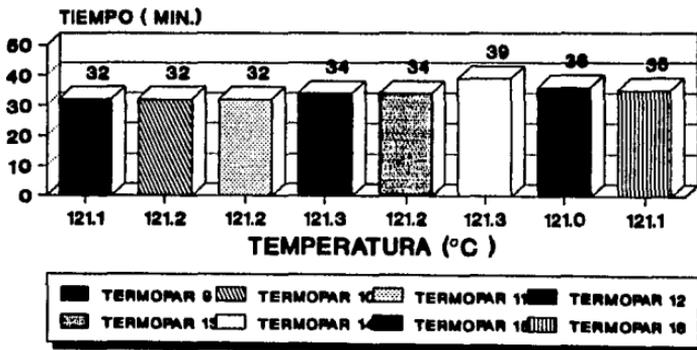
### LOCALIZACION DE PUNTOS FRIOS EN EL TANQUE CON LOS TERMOPARES DEL 1-8



CICLO II

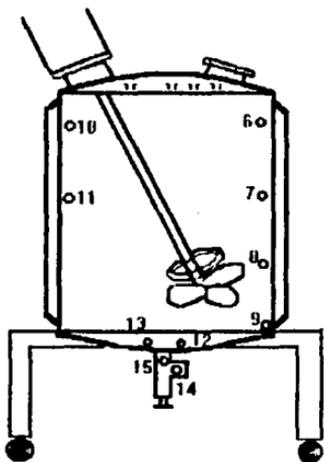
## GRAFICA VIII.

### LOCALIZACION DE PUNTOS FRIOS EN EL TANQUE CON TERMOPARES DEL 9-16.



CICLO II

**DIAGRAMA I UBICACION DE TERMOPARES EN EL TANQUE REACTOR PARA LA IDENTIFICACION DE PUNTOS FRIOS EN LOS CICLO I Y II**



**Distribución de los termopares en la cámara del tanque.**



**Distribución de los termopares en la tapa del tanque reactor.**



**Distribución de los termopares en la válvula de venteo.**

**X CICLO DE ESTERILIZACION EN CAMARA VACIA CON BIOINDICADORES Y VALVULA DE DESCARGA ABIERTA**  
**CICLO NUMERO 1**

**TABLA XI REGISTROS DE LAS TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS. Y TEMPERATURAS MAXIMAS EN CAMARA VACIA DURANTE EL CICLO NUMERO 1.**

TERMOPARES UBICADOS EN LOS SITIOS DE DISTRIBUCION: 1-8, 16.

TERMOPARES UBICADOS EN LOS SITIOS DE PENETRACION: 9-16.

No termopar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
T esterilización	121.2	121.1	121.1	121.1	121.2	121.1	121.1	121.1	121.1	121.1	121.1	121.2	121.1	121.2	121.1	121.1
t alcanzar T esteril	30	30	30	31	31	29	28	34	31	36	36	34	37	42	37	39
T máxima en el ciclo	122.4	122.3	122.3	123.4	126.2	126.3	124.0	124.3	124.2	122.3	123.8	122.7	122.7	122.3	122.0	123.2

T es la temperatura y esta dada en °C.

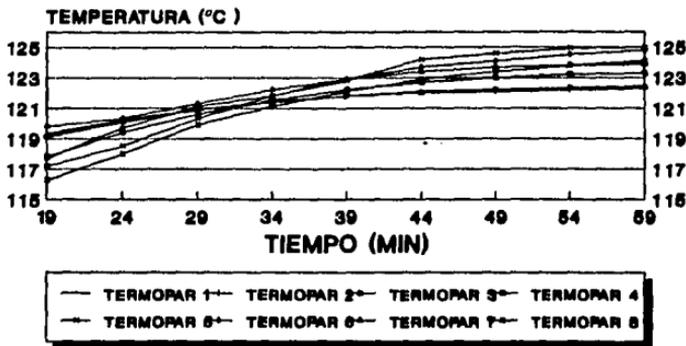
t es el tiempo y esta dado en minutos.

EN LOS CICLOS DE DISTRIBUCION / PENETRACION SE COLOCARON BIOINDICADORES EN LOS SIGUIENTES TERMOPARES:4, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16. BASADOS EN LA DETERMINACION DE LOS PUNTOS FRIOS.

LA LOCALIZACION DE TERMOPARES/BIOINDICADORES EN EL TANQUE REACTOR SE MUESTRA EN EL DIAGRAMA II.

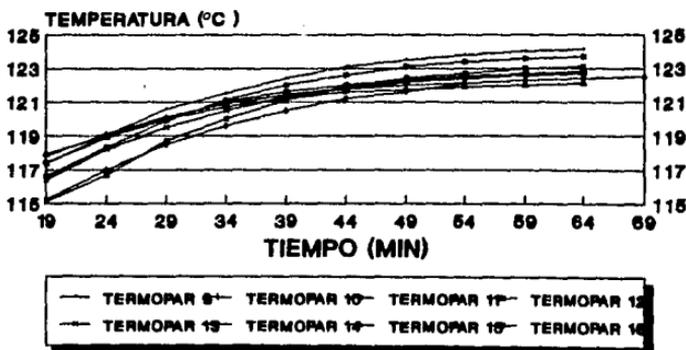
## GRAFICA IX.

### CICLO I: CAMARA VACIA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 1-8



## GRAFICA X.

### CICLO I: CAMARA VACIA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 9-16



**TABLA XII REGISTROS DE LAS TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS.Y TEMPERATURAS MAXIMAS EN CAMARA VACIA DURANTE EL CICLO NUMERO 2**

**TERMOPARES UBICADOS EN LOS SITIOS DE DISTRIBUCION: 1-8, 16.**

**TERMOPARES UBICADOS EN LOS SITIOS DE PENETRACION: 9-16.**

No termopar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	16	16
T esterilización	121.6	121.6	121.6	121.2	121.2	121.2	121.2	121.2	121.2	121.2	121.2	121.2	121.3	121.2	121.1	122.6
t alcanzar T esteril	36	36	35	36	36	33	33	37	36	36	36	37	37	42	38	39
T máxima en el ciclo	123.6	123.4	124.0	124.8	127.0	126.8	124.0	126.0	126.6	123.7	126.6	124.8	124.7	123.8	123.9	123.8

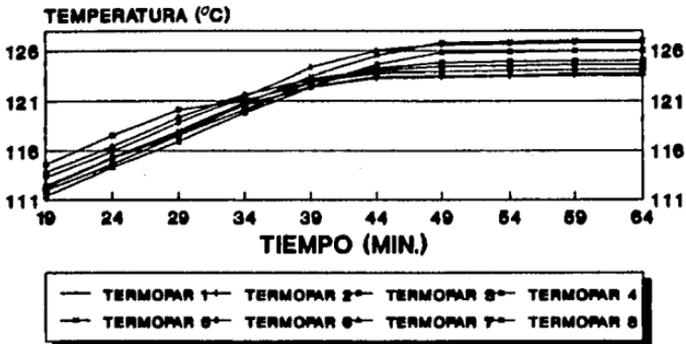
T es la temperatura y esta dada en °C.

t es el tiempo y esta dado en minutos.

LA LOCALIZACION DE TERMOPARES/BIOINDICADORES EN EL TANQUE REACTOR SE MUESTRA EN EL DIAGRAMA II.

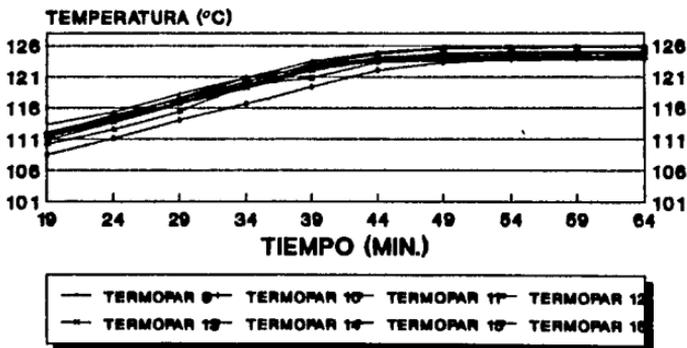
# GRAFICA XI.

## CICLO II: CAMARA VACIA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 1-8.



# GRAFICA XII.

## CICLO II: CAVARA VACIA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 9-16.



**TABLA XIII REGISTROS DE LAS TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS.Y TEMPERATURAS MAXIMAS EN CAMARA VACIA DURANTE EL CICLO NUMERO 3.**

**TERMOPARES UBICADOS EN LOS SITIOS DE DISTRIBUCION: 1-8, 16.**

**TERMOPARES UBICADOS EN LOS SITIOS DE PENETRACION: 9-16.**

No termopar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
T esterilización	121.2	121.2	121.6	121.7	121.2	121.3	121.6	121.1	121.6	121.1	121.6	121.2	121.2	121.2	121.8	122.2
t alcanzar T esteril	30	30	30	32	34	29	29	34	32	32	32	35	36	40	38	38
T máxima en el ciclo	124.4	124.0	124.8	125.7	127.6	128.6	124.8	126.8	126.4	124.4	126.2	126.2	126.6	126.3	126.3	126.6

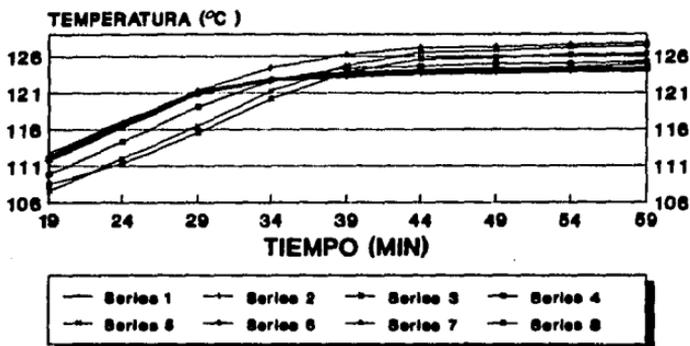
T es la temperatura y esta dada en °C.

t es el tiempo y esta dado en minutos.

**LA LOCALIZACION DE TERMOPARES/BIOINDICADORES EN EL TANQUE REACTOR SE MUESTRA EN EL DIAGRAMA II.**

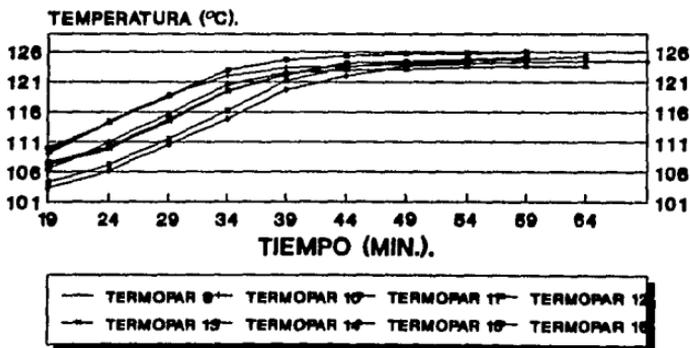
### GRAFICA XIII.

#### CICLO III: CAMARA VACIA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 1- 8

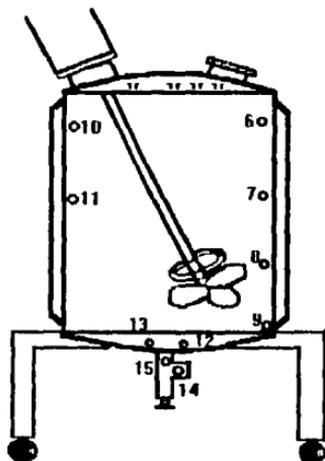


### GRAFICA XIV.

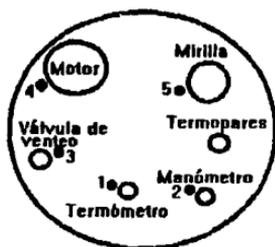
#### CICLO III: CAMARA VACIA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 9-16.



**DIAGRAMA II UBICACION DE TERMOPARES/BIOINDICADORES  
EN CAMARA VACIA.  
CICLO I, CICLO II Y CICLO III.  
LOS BIOINDICADORES SE ENCUENTRAN SITUADOS EN LOS  
TERMOPARES:  
4, 5, 8, 9, 10, 11, 12,13, 14 15 Y 16.**



**Distribución de los termopares en la cámara del tanque reactor.**



**Distribución de los termopares en la tapa del tanque reactor.**



**Distribución de los termopares en la válvula de venteo.**

**XI CICLO DE ESTERILIZACION EN SOLUCION DE HPMC (HIDROXI-PROPIL-METIL-CELULOSA) CON VALVULA DE DESCARGA CERRADA  
CON BIOINDICADORES CICLO NUMERO 1**

**TABLA XIV REGISTROS DE LAS TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS Y  
TEMPERATURAS MAXIMAS EN CAMARA LLENA DURANTE EL CICLO NUMERO 1.**

**TERMOPARES UBICADOS EN LOS SITIOS DE  
DISTRIBUCION: 1-7, 9-11, 13, 16, 18**

**TERMOPARES UBICADOS EN LOS SITIOS DE  
PENETRACION: 8,12, 14.**

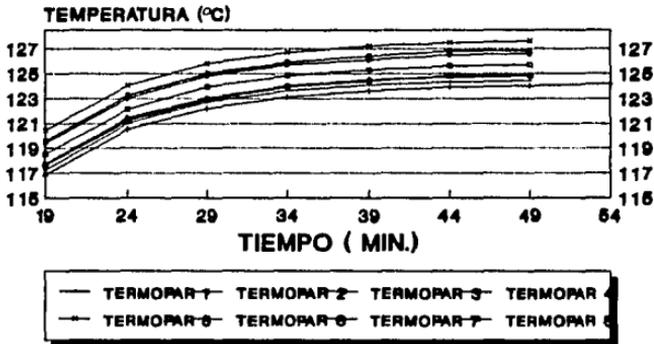
No termopar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
T esterilización	121.4	121.3	121.2	121.6	121.4	121.2	121.4	121.3	121.6	121.3	121.4	121.2	121.4	121.3	121.2	122.1
t alcanzar T esteril	26	26	26	23	21	22	26	22	22	26	23	27	24	26	24	27
T máxima en el ciclo	124.4	124.0	124.8	126.7	127.6	126.6	124.8	126.8	126.4	124.4	126.2	126.2	126.5	125.3	126.3	126.6

T es la temperatura y esta dada en °C.  
t es el tiempo y esta dado en minutos.

LA UBICACION DE TERMOPARES/BIOINDICADORES EN EL TANQUE REACTOR SE MUESTRAN EN EL DIAGRAMA III.

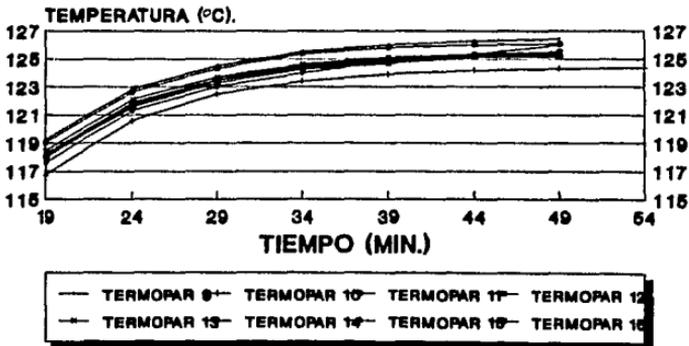
# GRAFICA XV.

## CICLO I: CAMARA LLENA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 1-8.



# GRAFICA XVI.

## CICLO I: CAMARA LLENA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 9-16.



**TABLA XV REGISTROS DE LAS TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS Y TEMPERATURAS MAXIMAS EN CAMARA LLENA DURANTE EL CICLO NUMERO 2.**

**TERMOPARES UBICADOS EN LOS SITIOS DE DISTRIBUCION: 1-7, 9-11, 13, 15, 16**

**TERMOPARES UBICADOS EN LOS SITIOS DE PENETRACION: 8,12, 14.**

No termopar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
T esterilización	121.4	121.3	121.2	121.6	121.4	121.2	121.4	121.3	121.6	121.3	121.4	121.2	121.4	121.3	121.2	122.1
t alcanzar T esteril	26	26	26	24	21	22	25	22	23	26	23	27	24	26	25	27
T máxima en el ciclo	124.4	124.0	124.8	125.7	127.6	126.6	124.8	126.8	126.4	124.4	126.2	125.2	125.5	125.3	125.3	125.6

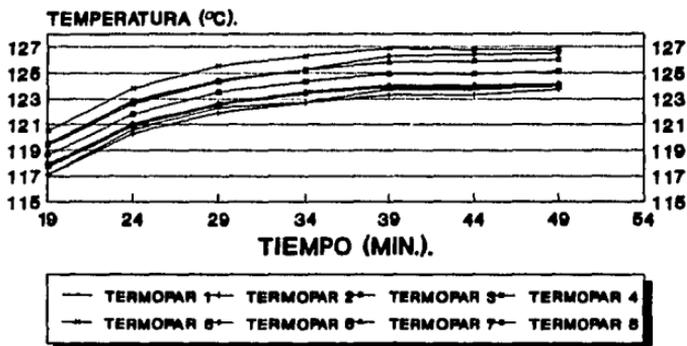
T es la temperatura y esta dada en °C.

t es el tiempo y esta dado en minutos.

LA UBICACION DE TERMOPARES/BIOINDICADORES EN EL TANQUE REACTOR SE MUESTRAN EN EL DIAGRAMA III.

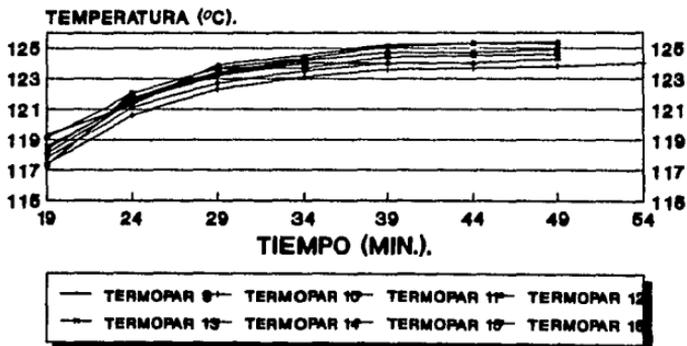
## GRAFICA XVII.

### CICLO II: CAMARA LLENA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 1-8.



## GRAFICA XVIII.

### CICLO II: CAMARA LLENA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 9-16.



**TABLA XVI REGISTROS DE LAS TEMPERATURAS DE ESTERILIZACION CON SUS RESPECTIVOS TIEMPOS Y TEMPERATURAS MAXIMAS EN CAMARA LLENA DURANTE EL CICLO NUMERO 3.**

**TERMOPARES UBICADOS EN LOS SITIOS DE DISTRIBUCION: 1-7, 8-11, 13, 15, 16**

**TERMOPARES UBICADOS EN LOS SITIOS DE PENETRACION: 8,12, 14.**

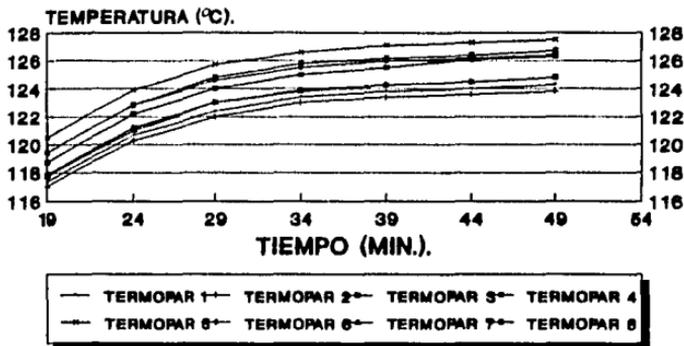
No termopar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
T esterilización	121.4	121.3	121.2	121.8	121.4	121.2	121.4	121.3	121.6	121.3	121.4	121.2	121.4	121.3	121.2	122.1
t alcanzar T esteril	26	25	26	23	21	22	25	22	23	26	23	27	24	25	24	26
T máxima en el ciclo	124.4	124.0	124.8	125.7	127.6	126.6	124.8	126.8	126.4	124.4	126.2	126.2	125.6	126.3	126.3	125.6

T es la temperatura y esta dada en °C.  
t es el tiempo y esta dado en minutos.

**LA UBICACION DE TERMOPARES/BIOINDICADORES EN EL TANQUE REACTOR SE MUESTRAN EN EL DIAGRAMA III.**

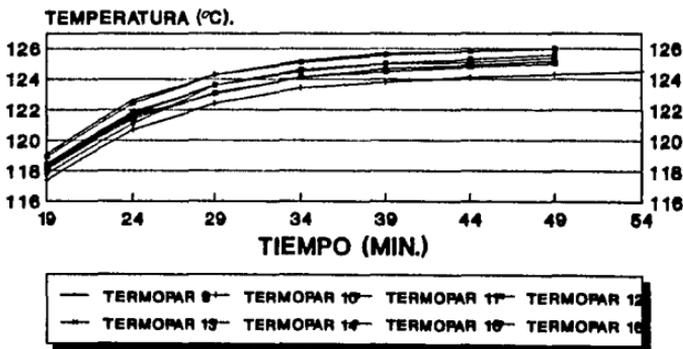
# GRAFICA XIX.

## CICLO III: CAMARA LLENA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 1-8.

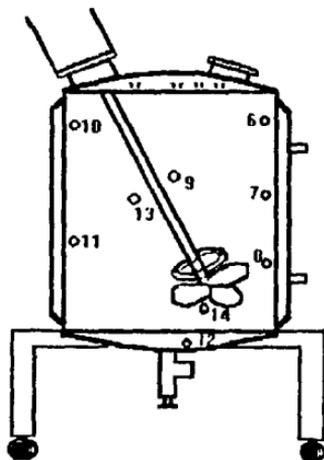


# GRAFICA XX.

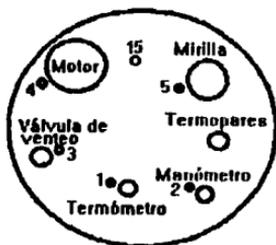
## CICLO III: CAMARA LLENA CON B.I. UTILIZANDO LOS TERMOPARES DEL 9-16.



**DIAGRAMA III UBICACION DE TERMOPARES/BIOINDICADORES.  
 ESTERILIZACION DE H.P.M.C.; CICLO I, CICLO II Y CICLO III.  
 LA UBICACION DE BIOINDICADORES SE ENCUENTRAN EN LOS  
 TERMOPARES: 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16.**



**Distribución de los termopares en la cámara del tanque.**



**Distribución de los termopares en la tapa del tanque reactor.**



**Distribución de los termopares en la válvula de venteo.**

ALCON  
MEXICO

CONTROL MICROBIOLOGICO

TABLA XVII REPORTE MICROBIOLOGICO DE LOS BIOINDICADORES UTILIZADOS  
EN LOS CICLOS DE CAMARA VACIA.

ESTUDIO DE VALIDACION: ESTERILIZACION DEL REACTOR NO. 32

DATOS INDICADORES BIOLOGICOS

MICROORGANISMO: Bacillus stearothermophilus ATCC: 7953

LOTE: 115

MARCA: ATTEST 3M

POBLACION:  $1.3 \times 10^5$  UFC

CADUCIDAD: ENERO/95

INCUBACION

FECHA ENTRADA: 02-SEP-94

FECHA SALIDA: 09-SEP-94

FECHA	CICLO	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	T14	T15	T16	CONTROL POSITIVO	CONTROL NEGATIVO	RESULTADO
SEPT. 2. 1994	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0/11
SEPT. 2. 1994	2B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0/11
SEPT. 2. 1994	3B*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0/11

OBSERVACIONES: \* FECHA ENTRADA: 03-SEP-94  
FECHA SALIDA: 10-SEP-94

ANALISTA/FECHA: *[Signature]* 10-SEP-94

JEFE DE MICROBIOLOGIA: *[Signature]*

- (-) NO EXISTIO CRECIMIENTO MICROBIANO AL INCUBAR LOS BIOINDICADORES.  
(+) SI EXISTIO CRECIMIENTO MICROBIANO AL INCUBAR LOS BIOINDICADORES.

**ALCON  
MEXICO**

**CONTROL MICROBIOLÓGICO**  
**TABLA XVIII REPORTE MICROBIOLÓGICO DE LOS BIOINDICADORES UTILIZADOS  
EN LOS CICLOS DE CÁMARA LLENA.**

**ESTUDIO DE VALIDACION: ESTERILIZACION DE H.P.M.C. EN EL REACTOR NO. 32**

**DATOS INDICADORES BIOLÓGICOS**

**MICROORGANISMO:** Bacillus stearothermophilus **ATCC:** 7953

**LOTE:** 115

**MARCA:** ATEST 3M

**POBLACION:**  $1.3 \times 10^3$  UFC

**CADUCIDAD:** ENERO/95

**INCUBACION**

**FECHA ENTRADA:** 23-SEP-94

**FECHA SALIDA:** 07-OCT-94

FECHA	CICLO	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	T14	T15	T16	CONTROL POSITIVO	CONTROL NEGATIVO	RESULTADO
SEP.23. 1994	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0/13
SEP.23. 1994	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0/13
SEP.23. 1994	III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0/13

**OBSERVACIONES:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**ANALISTA/FECHA:** Clara de la Cruz Chávez Oct 1994

**JEFE DE MICROBIOLOGIA:** F. H. H. Oct 1994

- (-) NO EXISTIO CRECIMIENTO MICROBIANO AL INCUBAR LOS BIOINDICADORES.  
(+) SI EXISTIO CRECIMIENTO MICROBIANO AL INCUBAR LOS BIOINDICADORES.

## **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

La calificación de la instalación y del equipo fueron revisados e inspeccionados minuciosamente, encontrándose en condiciones correctas de funcionamiento.

### **Calificación en los servicios de instalación.**

1. Vapor.
2. Instalación eléctrica.
3. Drenaje.
4. Agua municipal.
5. Agua destilada.

### **Calificación del equipo.**

1. Tanque reactor:
  - a. Paredes de la cámara interna.
  - b. Tapa y conexiones
  - c. Portafiltro de venteo.
  - d. Agitador.
  - e. Flecha del agitador.
  - f. Propela.
  - g. Empaques.
  - h. Termómetro bimetalico de carátula.
  - i. Manómetro bimetalico de carátula.

### **Calibración del manómetro bimetalico de carátula antes de la validación.**

Al realizar la calibración del manómetro que se localiza en el tanque, se aprecia una variabilidad con respecto al manómetro patrón, del 2% del error permisible, en la NOM-CH-10-1987. Por lo tanto el manómetro es aprobado para su funcionamiento en la realización de la validación.

### **Calibración del manómetro bimetalico de carátula después de la validación.**

Al término de la validación, se calibró nuevamente el manómetro que se localiza en el tanque reactor, donde se observa una variabilidad con respecto al manómetro patrón del 1%. Comprobándose su funcionamiento correcto en todos los ciclos de esterilización.

### **Calibración del termómetro bimetalico de carátula antes de la validación.**

Después de realizar la calibración del termómetro que se localiza en el tanque reactor, se observó una variabilidad con respecto a los termómetros patrón del 1% del error permisible, según la NOM-CH-70-1986. Por tanto se aprobó su funcionamiento para la validación del tanque reactor.

### **Calibración del termómetro bimetalico de carátula después de la validación.**

Después de la validación se calibró el termómetro que se localiza en el tanque reactor, apreciándose una variabilidad con respecto a los termómetros patrón del 1%, lo cual garantiza el funcionamiento óptimo del termómetro que se encuentra en el tanque reactor.

### **Calibración de termopares antes de la validación del tanque reactor.**

Las temperaturas que se emplearon para la calibración de los termopares fue a una temperatura mínima de 0.0° C y una temperatura máxima de 121.1° C. Las temperaturas de los termopares con respecto al RTD son menores del error permisible de  $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . Con esto se verificó que los termopares se encontraron en las condiciones apropiadas para registrar las temperaturas en el interior de tanque.

### **Calibración de termopares después de la validación del tanque reactor.**

Después de la validación del tanque reactor se calibraron nuevamente los termopares obteniéndose valores menores de  $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , verificándose nuevamente que los termopares se encontraron en condiciones óptimas durante el proceso de esterilización.

### **Determinación de puntos fríos.**

Se realizaron dos ciclos para la determinación de puntos fríos en el tanque reactor, en ambos ciclos se identificaron once puntos fríos en los mismos sitios del tanque reactor, los cuales se encontraron en la válvula de descarga, válvula de venteo, en la parte inferior de la pared del tanque, en el fondo de la cámara del tanque reactor y en la tapa del tanque, ya que estos permanecieron durante la mayor parte del tiempo a la menor temperatura registrada desde el inicio del ciclo hasta el fin de la esterilización.

Los termopares 1,2,3,6 y 7 no se les consideraron como puntos fríos ya que estos alcanzan la temperatura de esterilización de 121.1° C en un menor tiempo que todos los demás termopares antes descritos.

### **Ciclos de esterilización en cámara vacía con presencia de bioindicadores.**

Se realizaron tres ciclos de esterilización en cámara vacía, en cada uno de los ciclos se observó que las temperaturas no descendieron de 121.1° C en todo el ciclo de esterilización, como se puede observar en las gráficas correspondientes IX, X, XI, XII, XIII, y XIV.

Al incubar los bioindicadores que se encontraban en los termopares 4,5,8,9,10,11,12,13,14,15 y 16 se observó que no existió crecimiento microbiano en los bioindicadores, en tanto que el bioindicador control sí presentó crecimiento microbiano, confirmando con esto que el proceso de esterilización fue efectivo en el tanque reactor.

El tiempo total del ciclo de esterilización en cámara vacía con bioindicadores fue de 1 hora 30 minutos para cada uno de los tres ciclos efectuados.

### **Ciclos de esterilización con solución de H.P.M.C. con exposición de bioindicadores.**

Se realizaron tres ciclos de esterilización en cámara llena con una solución de H.P.M.C, en cada uno de los ciclos de esterilización las temperaturas no descendieron por debajo de los 121.1° C, con esto se aseguró que el tiempo de exposición a esta temperatura garantiza la esterilización.

Cada uno de los tres ciclos de esterilización en cámara llena se comportaron similarmente, como puede apreciarse en las gráficas correspondientes XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, y XX.

Al incubar los bioindicadores de cada uno de los ciclos que se localizaron en los termopares 4,5,8,9,10,11,12,13,14,15 y 16 no presentaron crecimiento microbiano en tanto que el bioindicador control sí presentó crecimiento microbiano, confirmando con esto la efectividad del proceso de esterilización en cámara llena.

El tiempo total del ciclo de esterilización en cámara llena con presencia de bioindicadores fue de 2 horas.

Si se toma en cuenta los resultados obtenidos tanto en cámara vacía como en cámara llena, se deduce que el tiempo total para el proceso de esterilización con una solución de H.P.M.C. al 2% en tanque reactor, es de 3 horas 30 minutos, ya que al esterilizar la válvula de descarga nos lleva 1 hora 30 minutos y al esterilizar la solución de H.P.M.C. es de 2 horas.

Al comparar el tiempo de esterilización en tanque reactor de 3 horas 30 minutos con el tiempo de esterilización en autoclave de 5 horas, se observa que en el primero hay un ahorro de tiempo de 1 hora 30 minutos.

## CONCLUSIONES

En base a los estudios realizados se concluye que:

Los objetivos planteados al inicio de este trabajo fueron cumplidos, ya que se logró la validación del proceso del ciclo de esterilización para una solución de H.P.M.C en tanque reactor, al término de la validación se obtuvieron resultados que nos garantizan que el proceso de esterilización es efectivo

La hipótesis se cumple, ya que se realizaron todos los estudios requeridos para validación del tanque reactor.

Uno de los parámetros importantes para esta validación fue la de alcanzar la temperatura de esterilización de  $121.1^{\circ}\text{C}$ . así como la presión de  $1.1\text{ Kg/cm}^2$ . durante el tiempo de exposición para la destrucción de los microorganismos en todos los puntos.

Una vez validado el proceso de esterilización en tanque reactor, es factible sustituir el proceso de esterilización de H.P.M.C en autoclave, ya que el primero ofrece varias ventajas, entre las más importantes es la disminución del tiempo en el ciclo total de esterilización, disminución del numero de operarios para evitar así la manipulación excesiva y posible contaminación del producto.

Se sugiere colocar en la tapa del tanque reactor, una bomba de vacío con la finalidad de extraer todo el aire en el interior del tanque, ya que este disminuye la eficiencia de la transferencia de calor, lo cual podría originar lugares con temperaturas disminuidas por la presencia de aire.

Se sugiere realizar la validación del tanque reactor con el volumen máximo de la capacidad del tanque con HPMC.

## ANEXOS

### ANEXO I

Método para dejar entradas (INPUT) iguales a salidas (OUTPUT) en el registrador multipunto, para la calibración de termopares.

- a) Oprimir la tecla "program".
- b) Oprima la tecla "enter" y verificar que el foco "PROGRAM" que se encuentra en la parte superior izquierda del display se encienda.
- c) Oprima la tecla "CHANNEL".
- d) Teclear "101", y dar "enter".
- e) Oprimir la tecla "INPUT" una sola vez. Verificar que la celda inferior derecha del display indique "I" checar en la parte superior izquierda "1101".
- f) Teclear "00000" y oprimir "enter". En el display aparece "0.0".
- g) Teclear "Avance" y luego "enter".
- h) Repetirlas indicaciones del paso g), hasta que en la ventana superior del display indique el canal 1116, y ya se hayan introducido los datos.
- i) Con la "flecha de retroceso de canal" se puede verificar que todos los datos estén correctos.
- j) Oprima la tecla "CHANNEL".
- k) Teclear "101" y dar "enter".
- l) Oprimir la tecla "INPUT" dos veces. Verificar que la celda inferior derecha indique "I" y en la parte superior izquierda "2101".
- m) Teclear "01211" y luego "enter". Ahora se ve así "121.1"
- n) Repetir las indicaciones de los pasos de g) hasta k)
- ñ) Oprimir la tecla "OUTPUT" una sola vez. Verificar que la celda inferior derecha del display indique "O" y en la parte superior izquierda "1101".
- o) Repetir las indicaciones de los pasos f) hasta k).
- p) Oprimir dos veces la tecla "OUTPUT". Verificar que en la celda inferior derecha del display indique "O" y en la parte superior izquierda "2101".
- q) Teclear "01211" y luego "enter".
- r) Repetir las indicaciones que se dieron para los pasos g) hasta j)
- s) Oprima la tecla "LIST PROGRAM".
- t) Teclee "101116" y oprima la tecla "ENTER". Ahora se verá así "101.116".
- u) Esperar a que el aparato liste (imprima) el programa desde el canal 101 hasta 116.
- v) Verificar que los valores de Input 2 sean iguales a los de Output 2.
- w) Los listados para comprobar que las entradas son iguales a las salidas antes y después de la calibración se encuentran en el anexo II.
- x) Oprima la tecla de "PROGRM", y verificar que el foco "PROGRAM" que se encuentra en la parte superior izquierda del display se apague.

**ANEXO II**

Listados para comprobar que las entradas son iguales a las salidas en la calibración de los termopares, antes y después de la validación.

09-15-96 091110F

anal	Número termopar	lecturas decimal	función	entradas		salidas		parámetros del programa del equipo											
				1	2	1	2												
1	TER 01	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
2	TER 02	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
3	TER 03	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
4	TER 04	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
5	TER 05	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
6	TER 06	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
7	TER 07	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
8	TER 08	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
9	TER 09	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
10	TER 10	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
11	TER 11	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
12	TER 12	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
13	TER 13	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
14	TER 14	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
15	TER 15	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
16	TER 16	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000

19 26 96 1114010F

anal	Número termopar	lecturas decimal	función	entradas		salidas		parámetros del programa del equipo											
				1	2	1	2												
101	TER 01	056	+0.0	000 500	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
102	TER 02	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
103	TER 03	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
104	TER 04	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
105	TER 05	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
106	TER 06	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
107	TER 07	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
108	TER 08	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
109	TER 09	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
110	TER 10	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
111	TER 11	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
112	TER 12	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
113	TER 13	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
114	TER 14	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
115	TER 15	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000
116	TER 16	056	+0.0	000 000	0.0	121.1	0.0	121.1	C	500.0	M	000010	010010	000405	.....	M	000000	000000	000000

FALLA DE ORIGEN

### **ANEXO III.**

Los valores registrados por los termopares a 0 °C (entradas 1) con los valores registrados por el RTD a 0°C ( salidas 1) y los valores de temperaturas registrados por los termopares a 121 °C o mayor temperatura (entradas 2) con los registrados por el RTD a 121°C, todos estos datos se meterán en el programa del registrador multipunto, para su respectiva calibración de los termopares con respecto al RTD de la siguiente manera:

- a) Oprimir la tecla "Program".
- b) Oprimir la tecla "enter" y verificar que el foco "Programa" se encienda.
- c) Oprimir la tecla "Channel".
- d) Teclear "101" y dar "enter".
- e) Oprimir la tecla "input" una vez. Verificar que la celda inferior derecha del display indique "i" y en la parte superior izquierda marque "1101".
- f) Teclear la lectura que dio el termopar No. 1 para el punto bajo colocando cuantos ceros sean necesarios antes del número para abarcar los cinco espacios de capacidad, tomando en cuenta que el último espacio corresponde a las décimas de grado centígrado. Por ejemplo, para una lectura de "0.1", teclear "00001".
- g) Presionar la tecla de "enter". Observar que ahora se ve de la siguiente manera, "0.1".
- h) Oprima la tecla "Avance".
- i) Teclear la siguiente lectura.
- j) Oprimir la tecla "enter".
- k) Repetir los pasos h), i) y j) hasta haber introducido las lecturas de los 16 termopares.
- l) Con la "fecha de retroceso de canal", verificar que todo los datos estén correctos.
- m) Oprima la tecla "channel".
- n) Teclear "101" y dar "enter".
- f) Oprima dos veces la tecla "input". Verificar que la celda inicial derecha del display indique "i" y en la parte superior izquierda marque "2101".
- o) Repetir los pasos del f) hasta m), pero introduzca ahora los valores obtenidos por los termopares para el punto más alto.
- p) En caso de teclear algún dato erróneo antes de oprimir "enter" oprimir la tecla "Space-null" y teclear ahora el valor correcto y "enter".
- q) En caso de teclear algún dato erróneo y haber oprimido "enter" antes de oprimir "Avance", teclear el valor correcto, dar "enter" y luego "Avance".
- r) Oprimir la tecla "Channel".
- s) Teclear "101" y dar "enter"
- t) Oprimir la tecla Output una vez. Verificar que la celda izquierda y derecha del display indique "O" y en la parte superior izquierda "1101".
- u) Teclear la lectura registrada por el R.T.D. en el punto frío.
- v) Oprimir la tecla "enter".
- w) Oprimir la tecla "Avance" y luego "enter" hasta introducir los datos para los 16 canales.

- x) Con la "flecha de retroceso" verificar que los datos sean los correctos.
- y) Oprimir la tecla "channel".
- z) Teclar "101" y dar "enter".
- a.a) Oprimir dos veces consecutivas la tecla "Output" y verificar que la celda inferior derecha del display diga "O" y en la parte superior izquierda aparezca "2101".
- a.b) Teclar el valor sensado por el R.T.D. para el punto alto.
- a.c) Oprimir la tecla "enter".
- a.d) Oprimir la tecla "avance" y luego "enter", hasta que estén introducidos los datos para los 16 canales.
- a.e) Con la "flecha de retroceso" verificar que los datos sean los correctos.
- a.f) Oprimir la tecla "channel".
- a.g) Oprimir "list program".
- a.h) Teclée "101116".
- a.i) Oprimir la tecla "enter".
- a.j) Esperar a que el aparato liste (imprima) el programa desde el canal 101 al 116.
- a.k) Verificar que tanto los valores de los Inputs como de los Outputs sean 101 al 116.
- a.k) Verificar que tanto los valores de los Inputs como de los Outputs sean los correctos.
- a.l) Oprimir la tecla "program", verificar que el foco que se encuentra en la parte superior izquierda del display se apague.

ANEXO IV

CERTIFICADO DE BIOINDICADORES

**Attest Biological Indicators**  
**1262/1262P**

For use in monitoring steam sterilization  
process.

Organism: *Bacillus stearothermophilus* ATCC  
7953

\*Population (mean/strip) =  $1.3 \times 10^5$  C.F.U.

\*\*Test D-value (121°C): 2.1 min.

Manufacturing Date/Lot: JAN 93 115

Expiration Date: Manufacturing Date + 2 years

Survives Killed

**Resistance Data:**

Saturated Steam (132°C*) (270°F)	1 minute	3 minutes
121°C (250°F)	6 minutes	15 minutes

\*Determined at time of manufacture.

\*\*Pre-vacuum unit

Please refer to the instructions for further  
information.

---

3M Medical - Surgical Division  
St. Paul, MN 55144-1000

**Attest™**

**3M**

---

Biological Indicator  
1262/1262P

**Quality Assurance Certification**

This lot of Attest biological indicators meets  
or exceeds 3M specifications for the product  
as tested under our release standards.

*Lois Wolf*  
Quality Control Microbiologist

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Alvarado JJ. Validación de procesos farmacéuticos. 1a. Ed. México: Editado por la. Asociación Farmacéutica Mexicana, 1982: pag 16-78.
- [2] Ylla CM. Validación de procesos en la industria farmacéutica. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 1990: 21:(1): pag 17-23.
- [3] Rivera ME. An FDA perspective on bulk pharmaceutical chemical GMPs, control an validation. Pharmaceutical. Engineering, 1994:14:(3) pag. 8-14
- [4] Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Asociación Farmacéutica Mexicana, Guía para Efectuar Prácticas Adecuadas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. México 1983.
- [5] Carleton JF, Agalloco PJ. Validation of aseptic pharmaceutical processes. edit. Marcel dekker, U.S:A 1986: Pag. 1-16 .
- [6] Chapman KG. A suggested validation lexicon. Pharmaceutical Technology. August, 1983
- [7] Fry E.M. General principles of process validation. Pharmaceutical Engineering. May - jun. 1984 pp. 33-36.
- [8] Loftus BT, Nash PA. Pharmaceutical process validation. Ed. Marcel Dekker, Inc. , U. S. A. 1984 vol. 23, pp 277.
- [9] Berry IR. Practical process validation of pharmaceutical products. Pharmaceutical Technology. Vol. 139, No. 139, No. 3 sep. 1986, p.p. 39 (4p).
- [10] Broker CG. An integrated approach to process validation. Pharmaceutical Engineering. 1 (1), 18 (1980).
- [11] Dirección general de control de insumos para la salud. Areas asépticas Hornos y Autoclaves. S.S. México. D.F.1990: pag 17-19.

- [12] Remington JP. Farmacia. 17a Ed. Argentina Editorial médica panamericana. Tomoll. 1990: Pag. 1065-1066. 1761,1955-1973.
- [13] Jawetz E. Microbiología Médica. 13a Ed. España. Editorial El manual moderno S.A. de C.V.1990: pag 41-45.
- [14] Helman J. Farmacotécnia teórica y práctica. Tomo IV. CIA editorial continental. S:A: de C.V. México 1982: pag 1285-1342.
- [15] Zinsser. Microbiología. 18 octava edición; Editorial panamericana; España 1987: pag. 283-300.
- [16] Franco VA. Fo en el estudio de los procesos de esterilización y depirogenización. Pharma news. 4(7). Jul-1993: pag. 28-29.
- [17] Bernard LT, Robert AN. Pharmaceutical process validation. Editorial Marcel Dekker. USA 1984: pag. 1-93.
- [18] Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 5a Ed ( Secretaria de Salud) México, Oct. 1988.
- [19] Fruns EG. Diseño mecanico de un reactor enchaquetado. Tesis de licenciatura. Universidad Panamericana . 1988.
- [20] XX United State Pharmacopeial Convention Inc. July 01 1980. Pag 386-388.
- [21] Jimenez RM. Diseño de un método alternativo para la calibración de termopares y de alambres para termopares. Pharma News. 1991.:11(2)  
Pags: 50-52.
- [22] Manual del procedimiento de operación estandar del microprocesador digistrip 4S plus (KAYE). USA 1985.
- [23] Manual del procedimiento de operación estandar del termómetro patrón de resistencia de platino (R.T.D).USA 1985.

- [24] **Recomendación SNC-D-1-1988. Directrices y criterios de períodos de calibración, uso y mantenimiento de instrumentos de medición. Secretaría de comercio y fomento industrial. Dirección general de normas; Subdirección de metrología.**
- [25] **Norma Oficial Mexicana NOM-CH-73-1986. Instrumentos de medición temperatura clasificación y definiciones. Secretaría de Comercio y Fomento Industrial; Dirección General de Normas.**
- [26] **Norma Oficial Mexicana NOM-CH-70-1986. Instrumentos de medición- termómetros bimetalicos de carátula. Oficial Mexicana de Metrología. Secretaría de comercio y Fomento Industrial**
- [27] **Recomendación SNC-D-1-1988. Directrices y criterios de períodos de calibración, uso y mantenimiento instrumentos de medición. Secretaría de Comercio y Fomento Industrial; Dirección General de Normas; Subdirección de Metrología.**
- [28] **Norma Oficial Mexicana NOM-CH-10-1987. Instrumentos de medición depresión con camara elástica ( manómetros). Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, Dirección General de Normas.**