

39  
21



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

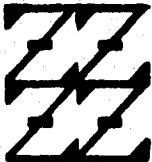
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"**

**VALIDACION DEL PROCESO DE ESTERILIZACION  
CON VAPOR SATURADO PARA MATERIAS PRIMAS  
Y MATERIALES EMPLEADOS EN LA FABRICACION  
DE PRODUCTOS OFTALMICOS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A I  
LAURA MARTINEZ VILLA**

**U N A M  
FES  
ZARAGOZA**



**LO QUE HAY EN  
DE NUESTRA RELACION**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**M. EN A. O. CARLOS JASSO MARTINEZ**

**ASESOR INTERNO:**

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

**MEXICO, D. F.,**

**1996**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

**DEDICATORIAS**

**A MIS PADRES:**

**SR. ANASTACIO MARTINEZ NAVA**

**SRA. ANTONIA VILLA DE MARTINEZ.**

Como testimonio y eterno agradecimiento porque supieron llevarme por buen camino a base de sacrificios y desvelos; y me dieron el apoyo moral que desde pequeña necesité, con el cual he logrado terminar mi carrera profesional, que es para mi la mejor de las herencias.

**A MIS HERMANOS:**

**Por su comprensión e impulso  
que me brindaron.**

**Francisco**

**Daniel**

**Lucina**

**RECONOCIMIENTOS:**

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

**Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ**

**Q.F.B. IDALIA L. FLORES GOMEZ**

**Q.F.B. CESAR ESCAMILLA FLORES**

**Por su colaboración y valiosos consejos que me  
ayudaron a la realización de este trabajo.**

## **AGRADECIMIENTO**

**Mi más sincero agradecimiento al M. en A. O. Carlos Jasso Martínez, Jefe del Departamento de Validación en ALCON LABORATORIO, por su colaboración, orientación, valiosos consejos, paciencia y por su grata amistad que me ayudaron a la realización de este trabajo.**

A Guille, Luisa, Andrea, Hortensia, Sandra, Olga, Martha,  
Paty, Norma, Rosa, Carmen y Marina.

Por la amistad que nos une, deseando contar con  
ustedes siempre.

Con sincero agradecimiento a mis maestros;  
quienes con su valiosa colaboración y los consejos  
que me brindaron, hicieron posible la terminación  
de mi carrera.

A todas aquellas personas que  
contribuyeron para que este trabajo  
se realizara.

A mis parientes y  
amigos.



AGRADEZCO A LABORATORIOS ALCON, S.A. DE C.V. EL APOYO  
BRINDADO PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO EN EL DEPARTAMENTO  
DE VALIDACIONES (CONTROL DE CALIDAD), EL CUAL TUVO SOPORTE DEL  
GERENTE DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD Q.F.B. ARMANDO DAVILA Y  
EL ASESORAMIENTO DEL M. en A. O. CARLOS JASSO MARTINEZ JEFE DEL  
DEPARTAMENTO DE VALIDACION Y LA Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES.

**VALIDACION DEL PROCESO DE ESTERILIZACION CON VAPOR  
SATURADO PARA MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES EMPLEADOS EN  
LA FABRICACION DE PRODUCTOS OFTALMICOS**

## INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION.....	1
I. FUNDAMENTACION TEORICA.....	3
A. ESTERILIZACION.....	4
1.0 Esterilización por Calor Húmedo.....	4
1.1 Parámetros en la esterilización con calor húmedo.....	9
B. VALIDACION.....	16
1.0 Definición.....	16
1.1 Tipos de Validación.....	16
1.2 Filosofía de la validación.....	19
1.3 Componentes en la Validación del ciclo de esterilización.....	20
a) Protocolo de Validación.....	20
b) Calificación de Equipo e Instalaciones.....	21
c) Calificación de personal.....	21
d) Calificación operacional.....	23
d.1 Estudio de distribución de calor.....	24
d.2 Estudio de penetración de calor.....	25
d.3 Desafío Microbiológico.....	26
d.4 Reporte de validación.....	28
C. TERMOPARES.....	29
D. MICROPROCESADOR DIGISTRIP 4S PLUS.....	29
E. HIDROXI-PROPIL-METIL-CELULOSA (H.P.M.C.)....	31
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
III. OBJETIVOS.....	36
IV. HIPOTESIS.....	37

V.	MATERIAL Y EQUIPO.....	38
VI.	METODOLOGIA.....	40
	DIAGRAMA DE FLUJO DE LA VALIDACION DEL PROCESO DE ESTERILIZACION CON VAPOR SATURADO PARA MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES EMPLEADOS EN LA FABRICACION DE PRODUCTOS OPTALMICOS.....	41
A.	PROCEDIMIENTO DE OPERACION DE LA AUTOCLAVE.....	43
B.	CALIFICACION DE LA INSTALACION.....	49
	1.0 Servicios de la Instalación.....	49
	2.0 Equipo.....	50
	3.0 Instrumentación.....	51
	3.1 Sensores de temperatura del proceso crítico.....	51
	3.2 Sensores de presión.....	51
	3.3 Registrador/graficador del sistema crítico.....	51
	3.4 Manómetro de referencia en línea de vapor.....	52
	3.5 Filtro de aire.....	52
	4.0 Mantenimiento.....	52
C.	CALIFICACION OPERACIONAL.....	53
	1.0 Procedimientos de Operación Estándar...	53
	2.0 Descripción de cargas y del proceso....	54
	2.1 Cargas utilizadas.....	54
	2.2 Descripción del proceso.....	55
	2.3 Variables del proceso.....	55
	3.0 Calibración.....	56
	3.1 Termopares.....	56
	3.2 Manómetro.....	56
	3.3 Termómetros.....	56
	3.4 Registrador gráfico.....	56
D.	PRUEBA DE FUNCIONALIDAD.....	57
	1.0 Estudio de Distribución en Cámara Vacía.....	57

E.	CALIFICACION DEL DESEMPEÑO.....	60
1.0	Distribución/Penetración de calor en cámara con carga máxima.....	60
2.0	Desafío Microbiano.....	64
F.	Establecimiento de Parámetros Operativos.....	65
VII.	RESULTADOS Y DISCUSION.....	66
VIII.	CONCLUSIONES.....	112
IX.	GLOSARIO.....	114
X.	REFERENCIAS.....	116

## INDICE DE TABLAS

TABLA I	RESULTADO DE LA CALIBRACION DE MANOMETRO ANTES DE LA VALIDACION.....	67
TABLA II	RESULTADO DE LA CALIBRACION DE MANOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION.....	68
TABLA III	RESULTADO DE CALIBRACION DE TERMOMETRO ANTES DE LA VALIDACION.....	79
TABLA IV	RESULTADO DE CALIBRACION DE TERMOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION.....	71
TABLA V	RESULTADO DE CALIBRACION DE TERMOMETRO ANTES DE LA VALIDACION.....	73
TABLA VI	RESULTADO DE CALIBRACION DE TERMOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION.....	75
TABLA VII	RESULTADO DE CALIBRACION DEL GRAFICADOR.....	77
TABLA VIII	RESULTADO DE CALIBRACION DE TERMOPARES ANTES Y DESPUES DE LA VALIDACION.....	78
TABLA IX	RESULTADO DEL REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION CAMARA VACIA CICLO 1.....	85
TABLA X	RESULTADO DEL REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION CAMARA VACIA CICLO 1.....	86
TABLA XI	RESULTADO REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION CAMARA VACIA CICLO 2.....	87

<b>TABLA XII</b>	<b>RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION CAMARA VACIA CICLO 2.....</b>	<b>88</b>
<b>TABLA XIII</b>	<b>RESULTADO REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION CAMARA VACIA CICLO 3.....</b>	<b>89</b>
<b>TABLA XIV</b>	<b>RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION CAMARA VACIA CICLO 3.....</b>	<b>90</b>
<b>TABLA XV</b>	<b>RESULTADO REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION CAMARA CON CARGA PRIMER PATRON.....</b>	<b>95</b>
<b>TABLA XVI</b>	<b>RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION/PENETRACION PRIMER PATRON DE CARGA CICLO 1.....</b>	<b>96</b>
<b>TABLA XVII</b>	<b>RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION/PENETRACION PRIMER PATRON DE CARGA CICLO 2.....</b>	<b>97</b>
<b>TABLA XVIII</b>	<b>RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION/PENETRACION PRIMER PATRON DE CARGA CICLO 3.....</b>	<b>98</b>
<b>TABLA XIX</b>	<b>REPORTE MICROBIOLÓGICO DE LOS BIOINDICADORES UTILIZADOS EN CAMARA CON CARGA PRIMER PATRON.....</b>	<b>99</b>
<b>TABLA XX</b>	<b>RESULTADO REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION CAMARA CON CARGA SEGUNDO PATRON.....</b>	<b>105</b>
<b>TABLA XXI</b>	<b>RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION/PENETRACION SEGUNDO PATRON DE CARGA CICLO 1.....</b>	<b>106</b>

<b>TABLA XXII</b>	<b>RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION/PENETRACION SEGUNDO PATRON DE CARGA CICLO 2.....</b>	<b>107</b>
<b>TABLA XXIII</b>	<b>RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION/PENETRACION SEGUNDO PATRON DE CARGA CICLO 3.....</b>	<b>108</b>
<b>TABLA XXIV</b>	<b>REPORTE MICROBIOLÓGICO DE LOS BIOINDICADORES UTILIZADOS EN CÁMARA CON CARGA SEGUNDO PATRON.....</b>	<b>118</b>



## INDICE DE GRAFICAS

GRAFICA I	REGISTRO DE TEMPERATURA DEL TERMOMETRO DE RESISTENCIA DE PLATINO (R.T.D) EN EL PUNTO BAJO ANTES DE LA VALIDACION.....	79
GRAFICA II	REGISTRO DE TEMPERATURA DEL TERMOMETRO DE RESISTENCIA DE PLATINO (R.T.D) EN EL PUNTO ALTO ANTES DE LA VALIDACION.....	80
GRAFICA III	REGISTRO DE TEMPERATURA DEL TERMOMETRO DE RESISTENCIA DE PLATINO (R.T.D) EN EL PUNTO BAJO DESPUES DE LA VALIDACION.....	81
GRAFICA IV	REGISTRO DE TEMPERATURA DEL TERMOMETRO DE RESISTENCIA DE PLATINO (R.T.D) EN EL PUNTO ALTO DESPUES DE LA VALIDACION.....	82

## INDICE DE DIAGRAMAS

DIAGRAMA I	AUTOCLAVE.....	48
DIAGRAMA II	UBICACION DE LOS TERMOPARES EN CAMARA VACIA.....	59
DIAGRAMA III	UBICACION DE LOS TERMOPARES DISTRIBUCION/PENETRACION CAMARA CON CARGA PRIMER PATRON.....	62
DIAGRAMA IV	UBICACION DE LOS TERMOPARES DISTRIBUCION/PENETRACION CAMARA CON CARGA SEGUNDO PATRON.....	63
DIAGRAMA V	UBICACION DE LOS TERMOPARES EN CAMARA VACIA.....	84
DIAGRAMA VI	UBICACION DE LOS TERMOPARES DISTRIBUCION/PENETRACION CAMARA CON CARGA PRIMER PATRON.....	94
DIAGRAMA VII	UBICACION DE LOS TERMOPARES DISTRIBUCION/PENETRACION CAMARA CON CARGA SEGUNDO PATRON.....	104

## INTRODUCCION

Hoy en día es de vital importancia garantizar la calidad de los productos oftálmicos por la acción local en la que actúan, ya que deben cumplir con una esterilidad que garantice su calidad, para ello se deben tener en cuenta las diferentes etapas en su manufactura y determinar la confiabilidad de cada una de ellas.

El término "validación" ha sido empleado para describir al conjunto de pruebas que constituyen la evaluación crítica de la confiabilidad y reproducibilidad de toda operación o proceso relacionado con la fabricación de medicamentos. Los métodos empleados en la validación farmacéutica, conjuntamente con las técnicas de análisis estadístico tienen una importancia primordial en la obtención de procesos productivos que den los resultados deseados, ajustándose a los lineamientos requeridos. Ya que validar implica entre otros atributos "reproducir" de ahí que antes de validar un método, técnica o proceso, éstos deben estar optimizados y el parámetro base, es la calidad.

Por lo anterior se hace necesario optimizar el proceso de esterilización por calor húmedo en autoclave para poder tener las condiciones adecuadas de operación de dicho equipo.

Para la validación del proceso de esterilización con vapor saturado se realizó un protocolo de validación, y en base a este se efectuó la calificación descriptiva de las instalaciones y equipo; calificación operacional, así como la instrumentación, se calibró cada uno de los instrumentos que se emplearon en el proceso antes y después de la validación.

Para comprobar que el proceso de esterilización es adecuado, se realizaron estudios de distribución de calor, 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 desafió al proceso de esterilización con una carga microbiana resistente de concentración conocida.

Los resultados microbiológicos de todos los bioindicadores empleados ó expuestos a los ciclos de esterilización no mostraron crecimiento a diferencia de los controles positivos (no expuestos) que si mostraron crecimiento cuando se incubaron a las mismas condiciones de temperatura; así como todas las temperaturas registradas por los termopares, alcanzaron y mantuvieron la temperatura de esterilización durante todo el ciclo. Con esto se asegura la efectividad del proceso de esterilización con vapor saturado en autoclave.

El tiempo total del ciclo de esterilización va a depender del patrón de carga a esterilizar y la distribución que se tenga en el autoclave, ya la transferencia de calor varía con estos parámetros.

Al término de la validación del proceso de esterilización con vapor saturado en autoclave para materias primas y material utilizado en la fabricación de productos oftálmicos, se obtuvieron resultados favorables que aseguran que este proceso es efectivo para la esterilización, además de ser un proceso seguro y confiable para su realización.

## I. FUNDAMENTACION TEORICA

Debido a la gran utilidad que tienen en la Industria Farmacéutica los procesos de Esterilización en las diferentes etapas de la producción de un medicamento, es necesario determinar la confiabilidad de los mismos.<sup>(1)</sup>

La esterilización surge a partir de la necesidad de hacer productos que no causarán daño a la salud de los consumidores, sobre todo en medicamentos como los parenterales. Estos productos son suministrados al organismo por cualquier vía, excepto la oral.<sup>(2)</sup>

Existen dos categorías en los procesos para obtener productos estériles: físicos y químicos; entre los procesos físicos están: calor, radiación y filtración; entre los procesos químicos están: óxido de etileno, y desinfectantes. El método más utilizado y estudiado es el que utiliza calor como agente esterilizador.

Estos procesos, no son aplicables a un solo producto, para poder elegir el más apropiado, es necesario conocer la naturaleza del producto a tratar.

Después de la elección del proceso a utilizar, es importante plantear la siguiente pregunta ¿ Como determinamos si el proceso proporciona el nivel de esterilidad necesario ? La respuesta se encuentra en el estudio de validación del proceso, cuyo desarrollo experimental y evidencia documentada de los resultados permite determinar si el proceso provee un producto con los atributos de calidad deseados.<sup>(1)</sup>

## A. ESTERILIZACION

### 1.0 Esterilización por calor húmedo

La esterilización con vapor es uno de los procesos más seguros y eficaces para eliminar esporas y formas vegetativas de microorganismos de materias primas, producto terminado, envases primarios, telas y otros materiales, ya que la combinación de calor y humedad provoca la desnaturalización de las proteínas, constituyentes de los microorganismos; la desnaturalización es el resultado de la ruptura de enlaces de hidrógeno entre moléculas, esto origina una desorientación de la molécula, lo que provoca que las moléculas ya no cumplan con su función y el microorganismo muera. El proceso se efectúa en cámaras especiales llamadas autoclaves (fig.1), empleando vapor saturado bajo presión generalmente a 1.5 Kg/cm<sup>2</sup> y 121°C.

La desnaturalización de las proteínas celulares es uno de los factores que provocan la muerte de los microorganismos. El producto o el material que se va a esterilizar se coloca dentro del autoclave donde se somete al ciclo de esterilización. Este ciclo de esterilización se encuentra integrado por tres etapas:

- a) El período de tiempo que tarda la carga en adquirir la temperatura del vapor saturado.
- b) El tiempo en que se mantiene esta temperatura.
- c) El tiempo que toma el producto en enfriarse.

En la práctica, cuando se habla de un ciclo de esterilización de 30 minutos, este se refiere al tiempo en el que el material mantiene la temperatura del vapor saturado, sin incluir el lapso de tiempo que tarda el

producto en calentarse y enfriarse por lo que al diseñar un proceso, éstos tiempos deben tomarse en consideración.

La eficacia del proceso de esterilización esta influida por varios factores entre los que se pueden mencionar:

#### Uniformidad de contenido.

Debido a que es el vapor saturado el que mata a los microorganismos y no la presión, se debe tener mucho cuidado al controlarlo, esto se logra eliminando todo el aire del interior de la autoclave antes de la introducción del vapor.

#### Distribución del material a esterilizar

La colocación adecuada del material permitirá la entrada, circulación y salida del vapor, el tamaño de los paquetes o el material deben ser lo más homogéneo posible para asegurar que todos reciban el mismo tratamiento, la envoltura de los paquetes se deben de hacer con materiales que sean permeables al vapor.

#### Tiempo de exposición

Es el tiempo en que el producto mantiene la temperatura del vapor saturado, (121°C), por lo que es fundamental que los materiales y/o productos posean características similares con el fin de que todos reciban un tiempo de exposición idóneo para que puedan ser esterilizados sin que exista alteración.

Este proceso de esterilización se efectúa en equipos llamados autoclaves, los cuales pueden construirse de diversas formas y tamaños para satisfacer las necesidades del usuario. En la fig. 1 se destacan las características más importantes de que consta este tipo de equipo son:

1. Puerta: su función es cerrar herméticamente el autoclave durante el proceso de esterilización.
2. Entrada de vapor: permite que el vapor se distribuya uniformemente en la cámara, éste es suministrado por un generador.
3. Regulador de presión: regula la cantidad de vapor que penetra en el autoclave.
4. Válvula de vacío: instrumento con el cual se elimina el aire de la cámara, antes de que el vapor penetre.
5. Camisa o chaqueta: es por donde fluye el vapor para llegar al interior del autoclave.
6. Cámara de esterilización: es el sitio donde es colocado el material que se va a esterilizar y donde se lleva a cabo la esterilización.
7. Manómetro interior: para poder medir la presión que tiene la cámara del autoclave.
8. Manómetro de chaqueta o camisa: mide la presión que tiene la chaqueta del autoclave.
9. Termómetro: mide la temperatura de la cámara durante el ciclo de esterilización.
10. Válvula de seguridad: se encarga de expulsar el exceso de presión del autoclave.



11. Válvula de descarga: se encarga de eliminar el vapor y agua condensada del autoclave y enviarlos al drenaje.
12. Filtro de aire: es con el objeto de eliminar los microorganismos y partículas del aire que penetran a la cámara del autoclave al término del ciclo de esterilización.
13. Control de esterilizador: debe de ser capaz de controlar las fases del ciclo seleccionado de esterilización.
14. Graficador: indica y grafica la temperatura de la cámara durante el proceso de esterilización.

Para lograr un grado de seguridad aceptable de que el producto ha sido esterilizado se debe tener cuidado en el control del tiempo en el proceso, la presión dentro de la cámara, la temperatura durante el ciclo de esterilización, el material a esterilizar y la distribución de la carga de forma tal que no interfiera la entrada y salida del vapor. <sup>(1,2 y 3)</sup>

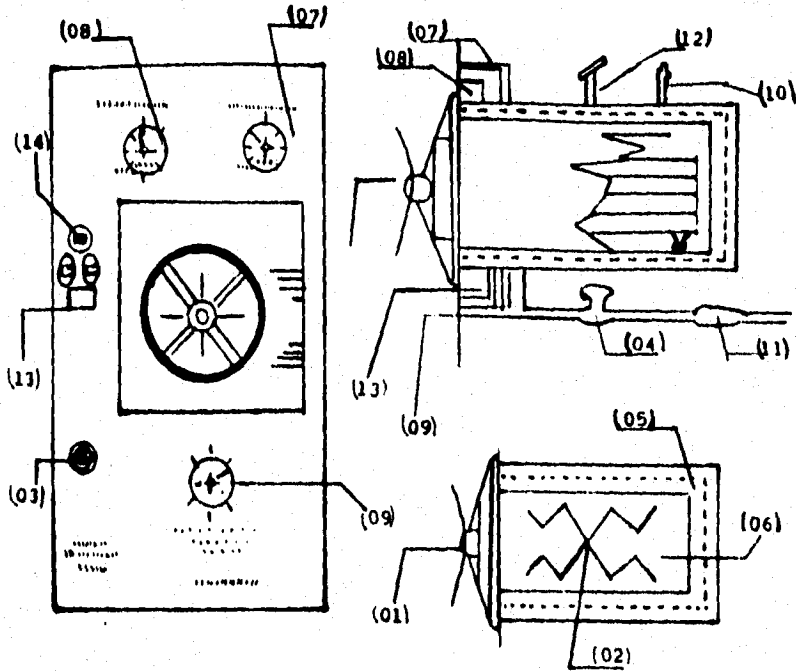


FIGURA 1. Autoclave. (01) puerta, (02) entrada de vapor, (03) regulador de presión, (04) válvula de vacío, (05) camisa o chaqueta, (06) cámara de esterilización, (07) manómetro interior, (08) manómetro de chaqueta o camisa, (09) termómetro, (10) válvula de seguridad, (11) válvula de descarga, (12) filtro de aire, (13) control de esterilizador, (14) graficador. (Cortesía de sus fabricantes Longhi Hnos. S.A.C.I.F. y A., Buenos Aires, Argentina.

### 1.1 Parámetros en la esterilización con calor húmedo.

Los terminos que expresan la cinética de la muerte microbiológica durante la esterilización con calor húmedo, son los valores D, Z y Fo que se relacionan con la resistencia de la población microbiológica al cambiar la temperatura del vapor saturado y el tiempo de exposición a que se somete.

#### Valor D

El valor D es el tiempo de exposición al calor húmedo para que la población de microorganismos disminuya un 90% de la cantidad inicial (una reducción logarítmica decimal).

El valor D puede ser apreciado graficamente en la fig. 2, y matemáticamente, de la siguiente manera:

$$D = \frac{U}{\text{Log } N_0 - \text{Log } N_u}$$

Donde:

U = Tiempo del proceso térmico.

$N_0$  = Población inicial, número de esporas o células vegetativas por unidad de volumen de muestra antes de que el calor letal se aplique.

$N_u$  = Población final, número de esporas o células vegetativas por unidad de muestra después de mantener la temperatura constante por el tiempo designado.

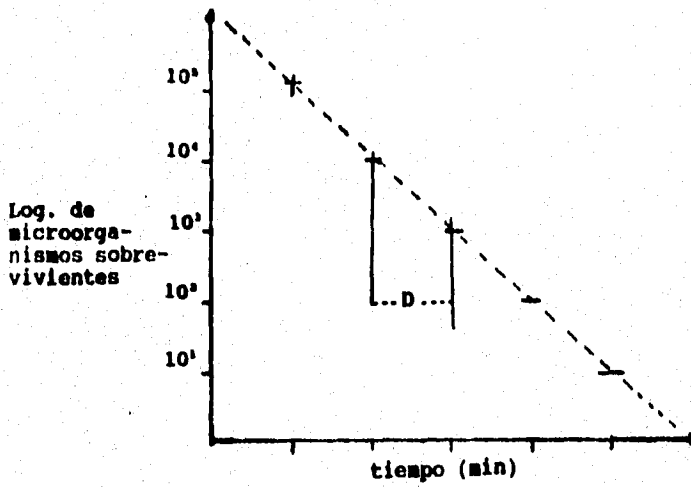


FIGURA 2. Microorganismos sobrevivientes contra temperatura, en donde es posible calcular el valor D <sup>(1)</sup>

**Valor Z**

El valor "Z", es la temperatura requerida para reducir un logaritmo el valor "D". Este valor es una medida del cambio de la resistencia de un microorganismo al variar la temperatura y permite hacer la comparación de la letalidad con vapor saturado a diferentes temperaturas.

El valor "Z" al igual que el valor "D", es afectado por las características del medio donde se determina como pH, presencia de electrolitos, etc.

$$Z = \frac{T_2 - T_1}{\text{Log } D_1 - \text{Log } D_2}$$

Donde:

T = Temperatura.

D = El valor "D" correspondiente a la temperatura especificada en el numerador.

El valor "Z" es el recíproco de la pendiente de una gráfica de logaritmo de "D" contra la temperatura a la cual "D" fué obtenido fig. 3. (1,1,1,1)

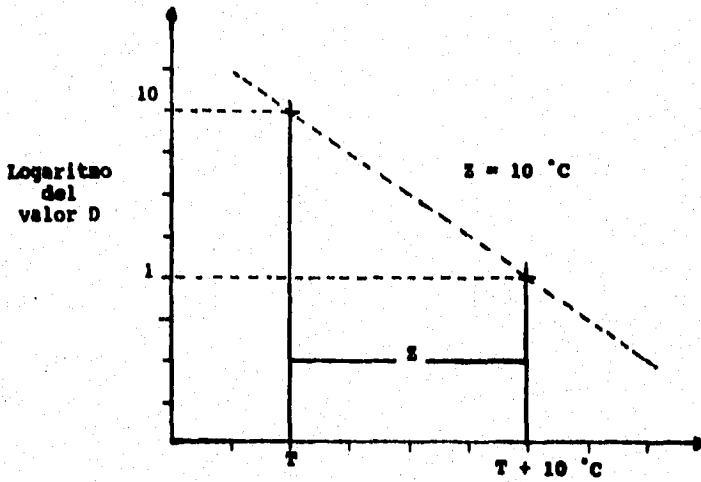


FIGURA 3. CURVA DE RESISTENCIA TERMICA. Se observa como se puede determinar el valor  $Z$ , es decir el incremento de temperatura necesario para reducir en 90% (un ciclo logaritmico) el valor  $D$ .<sup>(12)</sup>

Valor F

El valor "F", es el valor que mide el tiempo equivalente de exposición a la temperatura de 121 grados centígrados. La expresión más común es "Fo", que es específica para el valor  $Z = 10^{\circ}\text{C}$  y  $T_0 = 121.0^{\circ}\text{C}$ .

La United State Pharmacopeia (USP) XXI menciona el Fo, como el tiempo (minutos) para proveer la letalidad a  $121^{\circ}\text{C}$ .

Así tenemos que "Fo" puede ser definido por las siguiente ecuación:

$$F_0 = D_{121^{\circ}\text{C}} ( \log A - \log B )$$

Donde:

$D_{121^{\circ}\text{C}}$  = Es el valor "D" de una población microbiológica a la temperatura de  $121^{\circ}\text{C}$ .

A = Población inicial de esporas o células vegetativas del bioindicador utilizado en el ciclo de esterilización.

B = Valor final de la población reducida, después del ciclo de esterilización.

El valor de "Fo" se puede calcular, si se conocen los valores para "D", "A" y "B" respectivamente.

La importancia del valor "Fo" puede resumirse como sigue:

1. El valor "Fo" relaciona la eficiencia en la destrucción microbiana de un proceso a diferentes temperaturas con el efecto de destrucción producido a la temperatura de esterilización de  $121^{\circ}\text{C}$  (tomada como referencia).
2. El valor "Fo" suministra un valor cuantitativo que expresa el tiempo de

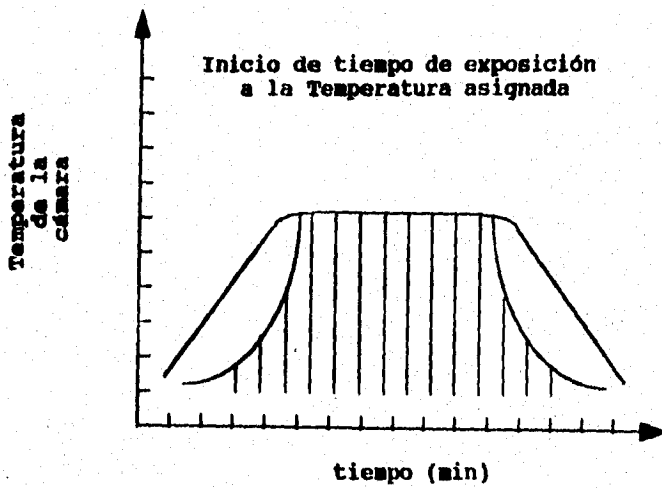
exposición equivalente alcanzado por las áreas y/o puntos fríos de la carga esterilizada.

3. El uso de "Fo" describe el efecto letal del vapor saturado sobre los microorganismos localizados en los puntos fríos de la carga. Representa en forma más conservadora el grado de destrucción que alcanza el proceso de esterilización sobre la población microbiana presente en el material o producto esterilizado.
4. Incorpora todos los estados intermedios de temperatura diferentes a 121°C que también ejercen un efecto letal. Entendiendo por que a lo largo del proceso se obtiene un valor que representa el tiempo de esterilización equivalente a 121°C que alcanza el proceso.

El valor F es afectado por los siguientes factores:

- a) Características del contenedor.
- b) Volumen del producto y su viscosidad.
- c) Tamaño y configuración dentro de la cámara del autoclave. <sup>(1, 7, 8, 9 y 10)</sup>





**FIGURA 4.** Representación de Temperatura en la cámara del autoclave contra el tiempo y el valor de letalidad obtenido por el producto, el área que se encuentra bajo la línea representa el  $F_0$  acumulado por el producto y/o material. <sup>(7)</sup>

## B. VALIDACION

### 1.0 Definición.

Existen diversas definiciones del término Validación de Procesos, a continuación se mencionan algunas:

- a) Comprobación de que un proceso se desarrolla tal y como se ha previsto para cada producto y de manera reproducible a través de un plan experimental denominado protocolo de validación.
- b) Comprobación y certificación formal y sistemática de que un proceso se realiza de tal manera que permite que cada producto tenga la calidad diseñada.
- c) Evidencia documentada, que establece que un proceso realiza su propósito, para lo cual fue creado.<sup>(1)</sup>
- d) La validación es un método que demuestra en forma documentada la reproducibilidad y efectividad de un proceso. En la validación se establecen procedimientos que describen las pruebas, análisis y controles del proceso, que permiten registrar las condiciones en que se realiza cada operación, así como las características de los productos intermedios y finales.<sup>(1), (2) y (3)</sup>

### 1.1 Tipos de Validación

#### Validación Prospectiva.

Es la comprobación de que a través de un proceso predeterminado se obtiene antes que salga al mercado un producto con la calidad diseñada, que cada una de sus etapas se realiza de manera reproducible, que es posible controlarlo y que bajo condiciones extremas de

operación el producto tiene las características deseadas.

Los elementos de la validación prospectiva son:

- Especificaciones del producto.
- Calificación del equipo.
- Calificación del personal.
- Validación del proceso.
- Interpretación de resultados.
- Especificaciones del producto. Es el establecimiento de las características físicas, químicas y biológicas de los elementos que integran al producto, así como los márgenes de tolerancia que aseguren que el producto final cumpla con las especificaciones de diseño.
- Calificación del equipo. Es la comprobación sistemática y documentada de que las instalaciones y aparatos son los adecuados para los fines previstos.
- Calificación del personal. Es el establecimiento de programas de entrenamiento y sistemas de trabajo conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura.
- Validación del proceso. En esta etapa se llevan a cabo estudios para asegurar que métodos y sistemas al mantener los parámetros de la calificación conducen de forma efectiva y reproducible a un producto final acorde a las especificaciones preestablecidas.
- Interpretación de resultados. En esta fase de la validación, con los datos obtenidos en la etapa anterior se evalúa el comportamiento del proceso a través de métodos estadísticos sencillos, los parámetros críticos son caracterizados mediante la

elaboración de cartas de control, gráficas, tiempos de proceso, etc. Una vez que se ha comprobado que el proceso se comporta en forma confiable y reproducible solo es necesario mantener los parámetros de la validación verificando en forma periódica que cada operación se efectúe de manera óptima.

#### Validación Retrospectiva.

Este tipo de validación se efectúa en productos que se encuentran en el mercado sin que se hayan validado antes de su comercialización; consiste en un examen crítico de la información y documentación histórica de las condiciones de operación y los controles analíticos de cada etapa de fabricación. Para efectuarla es necesario disponer de la documentación completa de los materiales y del proceso de manufactura. Cuando los datos históricos son suficientes puede calificarse el equipo y validarse el proceso. Para efectuar una validación retrospectiva se pueden seguir los siguientes pasos:

- a) Identificar las etapas críticas.
- b) Definir el tamaño de muestra.
- c) Examinar la información con que se cuenta.

Teniendo la información seleccionada, se analiza usando métodos estadísticos sencillos (gráficas, cartas de control), se efectúan comparaciones entre las características de calidad de los diferentes lotes, realizando pruebas adicionales y modificando las especificaciones cuando así se requiera.

### Revalidación

Se lleva a cabo en procesos ya validados, en los que se ha efectuado alguna modificación que afecta de manera significativa el proceso. La magnitud del cambio determinará si es necesario efectuar una revalidación total o parcial del proceso. Entre los motivos que exigen una nueva revalidación se encuentran:

- a) Cambios en los parámetros críticos del proceso.
- b) Cambio de equipo o instalaciones.
- c) Cambio en las especificaciones del producto.

El procedimiento para efectuar una revalidación es igual al que se emplea cuando se realiza una validación prospectiva llevando a cabo las pruebas y los análisis principalmente en las áreas en donde se realizó el cambio.<sup>(1,14 y 15)</sup>

### 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.<sup>(16)</sup>

## **1.2 Filosofía de la Validación**

El objetivo de la validación es la implementación de acciones que demuestren que todos los sistemas y subsistemas funcionan correctamente. Consecuentemente, un proceso de manufactura validado es aquel que ha demostrado hacer todo aquello para lo que fue diseñado. Para lograr la finalidad de la validación es necesario cumplir con el compromiso de tener programas continuos

de calibración, mantenimiento, entrenamiento, documentación, seguimiento de procedimientos, registros del proceso y toma de acciones correctivas que aseguren que la operación diaria cumple con las especificaciones de proceso definidas durante la validación.<sup>(6,11)</sup>

### 1.3 Componentes en la Validación del ciclo de Esterilización.

En la validación de un proceso de esterilización se realiza la comprobación formal y documentada de la eficiencia en la eliminación de esporas y microorganismos viables de materiales o productos cuando son expuestos a un ciclo de esterilización. El programa seguido al llevar a cabo la validación de un proceso comprende varias etapas.<sup>(1, 9 y 12)</sup>

Entre las que se pueden mencionar las siguientes:

#### a) Protocolo de Validación

El protocolo de validación es un documento que se realiza con la participación de los departamentos que intervienen de manera directa o indirecta en la manufactura de un producto, la realización del protocolo de validación puede variar en forma y contenido dependiendo del criterio y experiencia de los departamentos participantes, pero básicamente cumple con los siguientes lineamientos:

1. Introducción, definiendo los objetivos del estudio de validación.
2. Departamentos participantes y asignación de responsabilidades.
3. Identificación y descripción del equipo.

4. Descripción y procedimientos de calibración de los instrumentos de medición (por ejemplo termopares, manómetros, termómetros, etc.).
5. Parámetros del proceso a comprobar.
6. Descripción de la manera de verificar dichos parámetros y criterios de aceptación para cada parámetro.
7. Número de pruebas necesarias para demostrar que el proceso funciona según lo esperado.
8. Definición de los límites operacionales dentro de los cuales el equipo se espera funcione correctamente.<sup>(6, 16 y 17)</sup>

b) Calificación de Equipo e Instalaciones

La calificación del equipo e instalaciones es un requisito que debe llevarse a cabo antes de validar un proceso. El equipo usado debe estar diseñado para efectuar su función correctamente, ser práctico; de fácil manejo y mantenimiento. Antes de efectuar las pruebas de validación es necesario calificar el equipo y las instalaciones que forman parte del proceso a validar.

Esto implica la calibración de equipos, es decir se verifica la exactitud de medición en cada uno de ellos al compararlos con un equipo certificado. Aún cuando la calibración no garantiza el buen funcionamiento del instrumento, por lo general indica si su funcionamiento puede satisfacer o no las especificaciones de diseño, y si es necesario su reparación y/o ajuste, de tal manera que no exista diferencia significativa entre el estándar de referencia y las indicaciones del instrumento que se verifica. De no ser posible el ajuste del instrumento, será necesario sustituirlo por otro en buenas condiciones.

El registro de la calibración de los instrumentos y/o aparatos, así como la comprobación sistemática y documentada del buen estado y funcionamiento del equipo e instalaciones que intervienen en el proceso a validar, constituye lo que se ha denominado Calificación de Instalaciones y Equipo. <sup>(5, 14, 17 y 18)</sup>

c) Calificación de Personal

La calificación del personal, se logra por medio de diversas evaluaciones entre las que se pueden mencionar:

1. Exámenes médicos: La evaluación del estado de salud de los trabajadores por medio de exámenes médicos periódicamente, para detectar problemas de salud tales como infecciones o enfermedades contagiosas y evitar que pudieran afectar adversamente a los productos o al resto del personal.
2. Vestido: La ropa del personal deberá de ser limpia y confortable, diseñada para evitar la contaminación de los productos. La ropa y el equipo de seguridad que se requiera dependerá del área de producción a la cual, el trabajador ingrese o labore rutinariamente.
3. Selección de Personal: Los individuos asignados a un proceso de manufactura, deberán ser elegidos basándose en la educación, entrenamiento, experiencia y responsabilidad mostrada.
4. Asignación de Responsabilidades: Se definirán por escrito y de manera clara las obligaciones y responsabilidades, ya sea empleando descripciones de cada puesto o



mediante alguna otra forma apropiada.

El seguimiento de estas acciones, así como la implementación de programas continuos de entrenamiento y actualización garantizarán que el personal asignado al proceso sea el más conveniente.<sup>(12,13)</sup>

d) Calificación Operacional

Esta es generalmente una lista de las variables críticas y sus especificaciones. Estas variables son medidas y registradas durante la operación. En caso de trabajar en un intervalo de valores, los valores máximos y mínimos deberán ser registrados. También se contará con un registro o archivo que contenga toda la información relacionada con las anomalías del proceso, sus causas, su solución y las acciones que se deben de seguir para evitarlas, con el objeto de que si llegaran a presentarse nuevamente sean corregidas a la mayor brevedad posible. También es necesario tener un registro de las reparaciones y operaciones de mantenimiento del equipo e instalaciones, además de contar con los procedimientos de limpieza y operación del equipo. La calificación operacional no debe ser minimizada, un conocimiento a fondo de como trabaja el equipo y sus sistemas de apoyo, evitará problemas futuros. El conocimiento de los parámetros operacionales actualizados y sus tendencias reducirán los problemas potenciales.

Los análisis y/o pruebas, así como los criterios de aceptación, solicitados en la validación para demostrar que el proceso de esterilización es capaz de proporcionar de manera consistente y reproducible los niveles de esterilidad requeridos oficialmente, van a depender de manera fundamental, del agente esterilizador seleccionado. Cuando el agente elegido es

el vapor saturado, las pruebas que se llevan a cabo para comprobar la eficiencia y la reproducibilidad del ciclo de esterilización son las siguientes:

- Estudios de distribución de calor en cámara vacía y cámara con carga.
- Estudios de penetración de calor en cámara con carga.
- Estudios del reto microbiológico en cámara con carga.

En estos exámenes, las características del material o del producto (cantidad y distribución en la cámara del autoclave), son estandarizadas antes de ser efectuadas las pruebas. <sup>(15, 17 y 18)</sup>

#### d.1 Estudio de distribución de calor.

El objetivo de este estudio es demostrar la uniformidad de temperatura dentro del autoclave y la estabilidad de este parámetro durante todo el proceso.

Los estudios de distribución de calor son efectuados en cámara vacía y en cámara con carga. El perfil térmico de distribución de calor en cámara vacía será obtenido inicialmente, para evaluar el comportamiento del equipo y si es necesario reparar, ajustar o sustituir los instrumentos e instalaciones en mal estado. Es necesario efectuar varias pruebas, hasta la obtención de resultados consistentes. El siguiente paso es la realización del estudio de cámara con carga y se lleva a efecto cuando se tiene la certeza del comportamiento adecuado del equipo. En la distribución de calor con carga se evalúa el perfil de temperatura y como es influenciado por las características de la carga: tipo, geometría, y distribución dentro de la cámara del autoclave. En esta fase de la validación, el equipo es

considerado en buen estado si la variación de temperatura registrada por los termopares no es superior a  $\pm 1^{\circ}\text{C}$  de la temperatura promedio de la cámara.

Desviaciones mayores a  $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$  de la temperatura media de la cámara pueden indicar problemas en el equipo, así también el aire atrapado o estratificado puede causar variaciones de temperatura significativas. En estos estudios son determinados los puntos fríos de la cámara, es decir las zonas o áreas donde el acceso del vapor saturado es más difícil. <sup>(1, 5, 10 y 21)</sup>

#### d.2 Estudio de penetración de calor.

En esta fase de la validación, los termopares son introducidos al interior del producto o material, que se encuentra en los puntos fríos detectados previamente en el estudio de distribución de calor.

El número de termopares que estarán localizados en el interior del producto dependerá de su volumen. En productos de volumen reducido, el tiempo que transcurre para que se alcance y mantenga una misma temperatura en la región interior y el exterior de un producto no es significativo. La anterior situación no se presenta en materiales o productos de volúmenes grandes (>100 ml.) donde se puede apreciar una diferencia significativa en el tiempo para obtener una misma temperatura en la sección interna y la superficie del producto. La cantidad de termopares que contenga un producto de gran volumen no será excesivo y estarán localizados de manera que el comportamiento del producto no se vea afectado por la presencia de los termopares.

Las características del producto o material, geometría y distribución dentro del autoclave, junto con el ascenso de temperatura más lento en la periferia del autoclave, así como en la sección interna del producto dan origen a los puntos, (zonas o áreas), fríos de la carga. Por lo que el objetivo de este estudio es evaluar el comportamiento térmico de la carga,

determinar cuanto tiempo se mantienen en la temperatura asignada y cual es el grado de letalidad alcanzados en los puntos fríos, esto último es logrado al obtener los valores de tiempo-temperatura necesarios para calcular el valor de "Fo" en las puntos fríos del producto o material expuesto al ciclo de esterilización. Así también es posible identificar los puntos calientes de la carga, y evitar una degradación potencial del producto, por exponerlo a un calor mayor del asignado.<sup>(20, 22 y 23)</sup>

#### d.3 Reto microbiológico

El reto microbiológico es la etapa más importante del programa de validación. En esta fase se demuestra el grado de efectividad del ciclo de esterilización en la destrucción de la carga microbiana, que se encuentra asociada en la superficie o interior de un material. Las pruebas desarrolladas en este estudio son realizadas empleando indicadores biológicos. Los Indicadores Biológicos (IBs), son una preparación de microorganismos generalmente esporulados, de resistencia conocida al agente esterilizador, superior a la que presenta la población nativa que acompaña normalmente al material, del cual puede esperarse que siga una velocidad de muerte predecible cuando es expuesta a parámetros físicos y químicos particulares. Los microorganismos más frecuentemente empleados en el reto microbiológico de un ciclo de esterilización por vapor saturado son: Bacillus stearothermophilus y Clostridium sporogenes, estas bacterias formadoras de esporas han sido seleccionadas por su resistencia relativamente alta al vapor saturado.

Los Indicadores biológicos que pueden ser adquiridos comercialmente, ya sea en tiras de papel, ampollitas, píldoras o discos. Los que se usan más comúnmente son las ampollitas y las tiras de papel, las primeras se utilizan cuando se esterilizan líquidos y las tiras de papel cuando no son líquidos los materiales que se esterilizan. Las preparaciones tienen generalmente

$1.0 \times 10^6$  esporas y un valor "D" igual a 1.5 min. a  $121^\circ\text{C}$ . Aún cuando estos valores puedan variar, el Indicador Biológico está diseñado de manera que la probabilidad de sobrevivencia sea de  $1 \times 10^{-6}$ , después de recibir un calentamiento por vapor saturado a una temperatura de  $121^\circ\text{C}$  durante 15 minutos, (o recibir un  $F_0$  equivalente), las esporas sobreviven a temperaturas más bajas o si se tratan durante períodos de tiempo menores.

Cuando se adquieran los Indicadores Biológicos deberán contar con una etiqueta con el nombre de el microorganismo, número de lote de fabricación, así como el certificado de manufactura que puede incluir la siguiente información: nombre del microorganismo, número de lote, fecha de expiración, concentración, valor "D", medio de cultivo, tiempo de incubación, tipo de esterilización, y temperatura de incubación.

El reto microbiológico puede ser efectuado simultáneamente al de penetración de calor o de forma independiente, aunque es preferible que sea llevado a cabo con la penetración de calor, de manera que el valor de " $F_0$ " recibido por los Indicadores Biológicos pueda ser calculado. Los IBs y termopares estarán situados en las zonas frías (acceso difícil del vapor), determinadas previamente. La cantidad de indicadores utilizados en cada estudio será representativo, podrá variar de producto a producto y su número estará influido por los puntos fríos detectados. Cuando no es posible el uso de portadores con indicadores biológicos, por ejemplo en productos con líquidos (volumen 100 ml.), el producto, un placebo o una solución con características semejantes podrá ser inoculado con una alícuota de una suspensión de esporas estandarizada.

Al final del ciclo de esterilización se retiran los acarreadores ó recipientes que contienen los IBs y se procede a su incubación de acuerdo a los procedimientos microbiológicos adecuados para estimar o verificar la letalidad como lo recomienda el certificado de los IBs.

Por último se evalúan los datos microbiológicos obtenidos para asegurar que la letalidad del proceso satisface las especificaciones que describen la esterilización. <sup>(1, 21, 24 y 25)</sup>

#### d.4 Reporte de Validación

Es importante el mantenimiento actualizado de un archivo con los registros del proceso validado para llevar el control del comportamiento del proceso.

Este archivo puede contener los siguientes documentos:

1. Especificaciones originales del proveedor, planos y características de los materiales de construcción.
2. Documentos de la calificación del equipo e instalaciones (registros de calibración de los instrumentos, mantenimiento de equipo, modificaciones, etc.).
3. Protocolo de validación.
4. Resultados obtenidos en los estudios de validación.
5. El reporte de validación con las conclusiones.

El reporte de validación es una guía de mantenimiento solicitado para demostrar que el proceso de esterilización es capaz de proporcionar de manera consistente y reproducible los niveles de esterilidad requeridos oficialmente. <sup>(1, 4 y 10)</sup>

### C. TERMOPARES

En la actualidad existe una diversidad de elementos primarios de medición con respecto a la temperatura, uno de los más confiables y reproducibles son los termopares.

El termopar es un par termoeléctrico 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.

Las características de los termopares de tipo "T" (cobre-constantano), es que son resistentes en atmósferas ligeramente oxidantes o reductoras además de ser resistentes 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.

Cuando un termopar es usado se efectúa un cambio en la fuerza electromotriz (f.e.m.) del mismo, de igual manera se vendrá presentando una progresiva degradación en los materiales de construcción de los termopares, siendo esta la razón fundamental para su verificación y calibración. En consecuencia de lo dicho anteriormente será necesario llevar a cabo la calibración de cada termopar nuevo que vaya a utilizarse y después de ser utilizado para algún estudio de distribución de calor en autoclave, para saber si han sufrido alguna alteración.<sup>(26)</sup>

### D. 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 Farmacéutica en general para llevar a cabo el control de registro de variables de proceso, utilizando el transductor

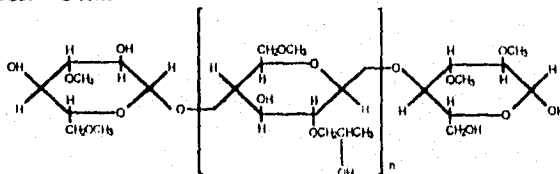
adecuado para el tipo de variable a cuantificar, tiene la capacidad de recibir una señal, procesarla y emitir una respuesta para que sea ejecutada una acción. El registrador origina respuestas impresas inviolables debido al tipo de papel que utiliza (impresión por presión).

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 los 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 e 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.<sup>(17)</sup>



**E. HIDROXI-PROPIIL-METIL-CELULOSA (H.P.M.C)  
DEMULCENTE**

**FORMULA ESTRUCTURAL**



**FORMULA EMPIRICA**



**PESO MOLECULAR**

Aprox. 86,000

**DESCRIPCION Y PROPIEDADES GENERALES**

Polvo granular o fibroso inodoro, insipido, blanco o crema. Densidad aparente 0.25-0.70g/cc.

Temperatura de oscurecimiento 190-200°C.

Formación de gel: Transformación reversible de solución a gel al calentarse y enfriarse respectivamente. Punto de gel: 50-90°C, dependiendo de la viscosidad.

No compleja con sales metálicas, iones orgánicos para formar precipitados insolubles, de tal forma que presenta menores problemas de incompatibilidad.

Soluble en agua fría, formando una solución coloidal viscosa; insoluble en alcohol, éter y cloroformo, pero soluble en mezclas de alcohol metílico y cloruro de metileno. Ciertos grados son solubles en mezclas de cloruro de metileno y alcohol isopropílico y otros solventes orgánicos.

Estabilidad: muy estable en condiciones secas. Las soluciones son estables a pH 3.0 - 4.0, las soluciones acuosas pueden afectarse por microorganismos. Cuando se utiliza como agente viscosante en soluciones oftálmicas, un agente antimicrobiano tal como el cloruro de benzalcono debe incorporarse.

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.

Una variedad de sustancias químicas poseen propiedades demulcentes. Entre ellas se encuentran mucilagos, gomas, dextrinas, almidones, algunos azúcares y glicoles polihidricos 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 libres.
3. Recubren la superficie de muchas partículas en suspensión.

Debido a la adhesividad de los demulcentes son ampliamente usados como fijadores en tabletas y formas de dosificación semejante.<sup>(28)</sup>

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 aplicaciones en descongestivos oftálmicos. Las preparaciones de "lágrimas artificiales" que contienen H.P.M.C. pueden ser usadas cuando la secreción lagrimal es defectuosa. (11)

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad y con los avances tecnológicos en la Industria Farmacéutica, se requiere cumplir con diversos requisitos y exigencias sanitarias para la obtención de medicamentos. Por lo cual es necesario resolver los problemas de calidad que pudiesen presentarse debido a diversas causas como: el personal, las materias primas, el material utilizado, los procesos, así como el material de empaque primario y/o secundario, entre otros.<sup>(2)</sup>

Por su sitio de aplicación los productos oftálmicos deben cumplir con una esterilidad que garantice su calidad, para ello se tienen que tener en cuenta las diferentes etapas en su manufactura y determinar la confiabilidad de cada una de ellas.<sup>(28)</sup>

Existen diversos procesos de esterilización entre los cuales se encuentran la Filtración, Radiación, Procesos con gas, y los procesos por calor (húmedo y seco) entre otros. La esterilización por calor húmedo se aplica a diversos productos que de acuerdo con sus características no sea lábil al calor.<sup>(2)</sup>

El proceso de esterilización con vapor saturado, es un proceso seguro y eficaz para eliminar esporas y formas vegetativas de microorganismos, pues la combinación de calor y humedad provocan la desnaturalización de las proteínas constituyentes de los microorganismos.

Por otra parte se necesita conocer el grado de seguridad y esterilidad que se proporciona a los productos sometidos a esterilización por calor húmedo; esto se puede realizar a través de la validación la cual establece evidencia documentada y 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.<sup>(1)</sup>

Con esto y después de haber concluido su evaluación, se podrán detectar aquellas fuentes de error, y cumplir con los estándares de calidad requerida para el producto.

Por lo anterior y debido a la gran importancia que tiene la validación de procesos en la Industria farmacéutica en el presente trabajo se desarrollará la validación del proceso de esterilización con vapor saturado en materias primas y material utilizados en la fabricación de oftálmicos.

### III. OBJETIVOS

#### GENERAL

Demostrar que el proceso de esterilización en Autoclave horizontal Cares Técnicos con vapor saturado se realiza de manera confiable y reproducible para garantizar la esterilidad de materias primas y materiales para productos oftálmicos sometidos a dicho proceso.

#### PARTICULARES

- Verificar la correcta instalación del Autoclave así como de sus instrumentos de medición de acuerdo a las recomendaciones del fabricante.
- Verificar las condiciones termodinámicas para lograr la esterilización de materias primas y materiales.
- Determinar la distribución y uniformidad de calor en la cámara del Autoclave.
- Determinar los parámetros termodinámicos (presión y temperatura) para lograr la reducción de al menos 12 logaritmos de una población bacteriana.

#### IV. HIPOTESIS

Si los parámetros termodinámicos (presión, temperatura) son determinados correctamente, será posible obtener un proceso confiable y reproducible capaz de esterilizar las materias primas y materiales.

## V. MATERIAL Y EQUIPO

### MATERIAL

- . Cable Kaye KO 255 para Termopar tipo "T", calibre 22 AWG, aislado interior y exteriormente con teflón, para hasta 150°C.
- . Masking tape.
- . Desarmador plano.
- . Pinzas de punta.
- . Platos porta membrana Millipore Dura Pore, con un Diámetro de 293mm y un tamaño de Poro de 0.22 $\mu$
- . 6 Garrafrones Pyrex .
- . Papel Craff.

### EQUIPO

- . Microprocesador DIGISTRIP 4S PLUS, Modelo X1302S, Marca KAYE Instruments, Número de serie 312198.
- . Baño de temperatura Marca Techne, Modelo DB-700A, Número de serie 23231/18.
- . RTD Inteligente, Marca Kaye, Modelo M2801, Número de serie 31208.
- . Impresora HEWLETT PACKARD Deskjet 560C.
- . Autoclave de esterilización horizontal marca Cares Tecnicos S.A. de C.V., modelo s/n, No. de serie s/n, No. de Instalación I-883303-02.
- . Termómetros marca TRERICE, Rango 10-205°C y un Intervalo de 5°C.



- . Manómetro marca METRON, Rango 0-100 lb/pulg<sup>2</sup> y un Intervalo de 2.0 lb/pulg<sup>2</sup>.

#### INDICADORES BIOLÓGICOS

- . Bioindicadores Ampolleta de 2 ml. de Bacillus stearothermophilus Marca ATTEST, Lote: 115, Caducidad 01/96 con una concentración de  $1.3 \times 10^8$  y un valor "D" de 2.1 minutos.
- . Bioindicadores Tira Espora Bacillus stearothermophilus Marca RAVEN, Lote: 315441, Caducidad 02/96, con una concentración de  $1.0 \times 10^8$  y un valor "D" de 1.9 minutos.

#### INDICADORES FÍSICOS

- . Indicadores Físicos Marca ATI Steam-Clox<sup>®</sup>.
- . Indicadores para bolsas de aire ATI Daily-Autoclave-Chex (BOWIE AND DICK TEST).

#### MATERIA PRIMA

- . Hidroxi Propil Metil Celulosa (HPMC), Grado U.S.P.
- . Agua destilada.

**VI. METODOLOGIA**

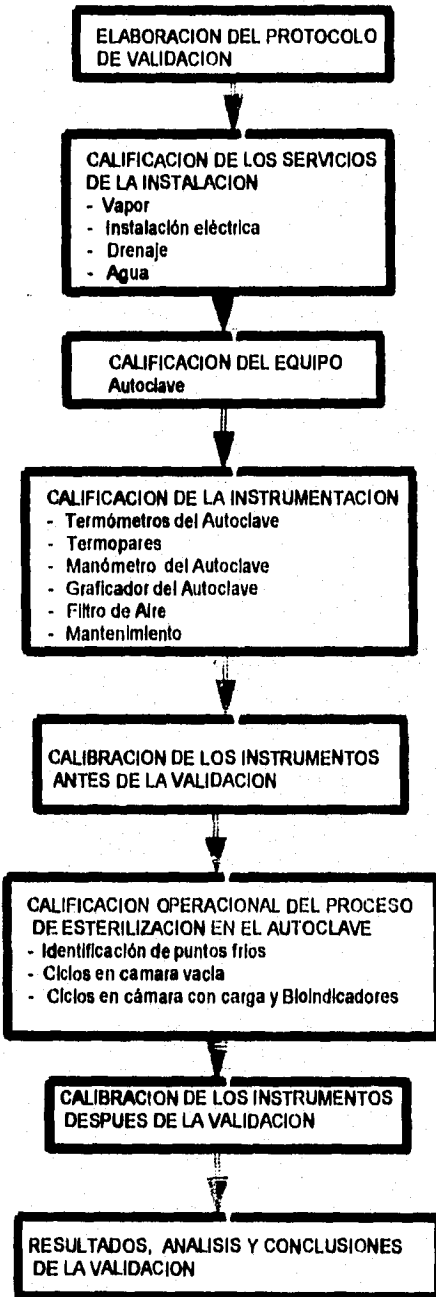


FIGURA 5. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA VALIDACION DEL PROCESO DE ESTERILIZACION CON VAPOR SARURADO PARA MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES EMPLEADOS EN LA FABRICACION DE PRODUCTOS OFTALMICOS

**PROTOCOLO DE VALIDACION**

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 establecidos por el Laboratorio ALCON México S.A. de C.V.

**A. PROCEDIMIENTO DE OPERACION DE EL AUTOCLAVE**

**TITULO: MANEJO Y ESTERILIZACION DE MATERIALES EN AUTOCLAVE DE VAPOR**

**I. PROPOSITO**

Dar una guía clara sobre el uso y control de autoclaves de vapor, así como de los parámetros operativos para la esterilización de los diferentes materiales empleados en Control de Calidad.

**II. RESPONSABILIDADES**

1. Es responsabilidad de Aseguramiento de la Calidad y Producción dar a conocer este procedimiento, entrenar al personal autorizado y verificar que se lleve a cabo correctamente.
2. Es responsabilidad de Producción asignar las personas encargadas de utilizar y manejar autoclaves, ninguna otra persona podrá utilizarlas.
3. Es responsabilidad de estos operarios y de su supervisor cumplir este procedimiento, así como de informar inmediatamente a Aseguramiento de la Calidad y al Departamento de Mantenimiento si es necesario, cualquier falla o anomalía en el autoclave.
4. Es responsabilidad del Departamento de Microbiología llevar el control de las gráficas y bioindicadores, así como de la revisión de la bitácora.
5. Es responsabilidad del supervisor de Producción llevar la bitácora en orden y actualizada.
6. Es responsabilidad del jefe de Mantenimiento designar a un mecánico responsable para cualquier reparación que se realice al autoclave. Todos los servicios y reparaciones que se realicen al autoclave deben documentarse en una bitácora (de mantenimiento preventivo o correctivo según sea el caso), que deberá de llevar el Departamento de Mantenimiento.

### III. PERIODICIDAD

El presente procedimiento se deberá llevar a cabo cuando se vaya a esterilizar algún producto, ya sea material de trabajo o materia prima.

### IV. USO Y MANEJO DE GRÁFICAS DE LA AUTOCLAVE

1. Usar una gráfica por día o material.
2. Esta gráfica debe identificarse y colocarse antes de efectuar el primer ciclo del día.
3. Para colocar la gráfica:
  - a) Abrir la puerta del graficador.
  - b) Levantar lenta y suavemente la aguja por la parte opuesta de la que tiene la tinta hasta que quede suspendida.
  - c) Retirar la tuerca que se encuentra al centro del graficador.
  - d) Retirar la gráfica del día anterior deslizándola hacia la derecha para no mover la aguja roja (ajuste de temperatura).
  - e) Colocar la nueva gráfica deslizándola por debajo de la aguja roja y centrarla en el tornillo del graficador, sujetar nuevamente con la tuerca.
  - f) Ajustarla a la hora exacta y verificar que corresponda al día o noche impreso en la gráfica.
  - g) Verificar que la aguja tenga tinta, en caso contrario, colocarle una gota de tinta (la tinta se encuentra en el interior del graficador).
  - h) Si existiera exceso de tinta retirar ésta con papel absorbente. Precaución: no permitir que la tinta escurra por el brazo de la aguja.
  - i) Regresar la plumilla a la posición inicial.
4. Al terminar las labores diarias colocar al registrador una gráfica (no útil) para que la aguja siga deslizandose y no se dañe.

5. Anotar en la gráfica fecha, hora de inicio y término del ciclo, número de ciclo y autoclave, así como nombre del operario; posteriormente, anotarle la carga que se esterilizó y en que fué ocupada (nombre y lote del producto ó actividad, estos datos deberán de corresponder a los de la bitácora que se lleva para autolaves).
6. Horizontalmente (concéntrico) la gráfica indica tiempo y cada subdivisión equivale a 15 minutos. Verticalmente (radiales) indica temperatura en grados centígrados con división mínima de 2 grados.
7. Las gráficas serán revisadas y archivadas por el Departamento de Microbiología, debiendo firmar de recibido en la bitácora de autoclaves. Estas gráficas estarán sujetas a revisión.

#### V. **BIOINDICADORES**

1. El bioindicador a usar en el autoclave debe ser del microorganismo Bacillus stearothermophilus y deberá mantenerse en refrigeración a 10°C hasta antes de ser usados.
2. Antes de introducir cada bioindicador al autoclave deberá identificarse colocándosele cinta testigo para vapor con los siguientes datos: número de ciclo de esterilización, número de lote del bioindicador, fecha de esterilización.
3. Una vez terminado el ciclo, retirar el bioindicador al mismo tiempo que la carga, e identificarlo con los siguientes datos:
  - a) Fecha
  - b) Tiempo de esterilización
  - c) No. de ciclo
  - d) Presión
  - e) Temperatura
  - d) No. de lote del bioindicador.

4. Los bioindicadores empleados deberán ser entregados al Departamento de Microbiología para su revisión, incubación y firmar de recibido en la bitácora de autoclaves.
5. En caso de que algún bioindicador se rompa y derrame, proceder de la siguiente manera:
  - a) No intentar levantar los fragmentos o limpiar el área.
  - b) Cubrir con algún sanitizante (Cidex o Fenol al 5%) la zona donde se derramó el bioindicador.
  - c) Dejar actuar el sanitizante durante 15 minutos como mínimo.
  - d) Transcurridos los 15 minutos y usando guantes limpiar el área, los residuos y los guantes deberán introducirse en un recipiente para posteriormente esterilizarlos en autoclave por 60 minutos.
  - e) Si al romperse el bioindicador existiera contacto con alguna parte del cuerpo, lavarlo inmediatamente con abundante agua y jabón, desinfectar con fenol al 5% 15 minutos y volver a lavar.
  - f) Si se tuvo contacto con la ropa de trabajo, quitársela y esterilizarla en autoclave durante 60 minutos.
6. Si existiera alguna duda consultar al Departamento de Microbiología.

## VI. PROCEDIMIENTO

1. Colocar un bioindicador para autoclave de vapor, junto a la puerta, cuidando que no toque partes metálicas del autoclave.
2. Colocar la carga y cerrar la puerta del autoclave, apretando en forma cruzada las mariposas.
3. Identificar el autoclave con el número del ciclo, carga, tiempo de esterilización y nombre del operario.



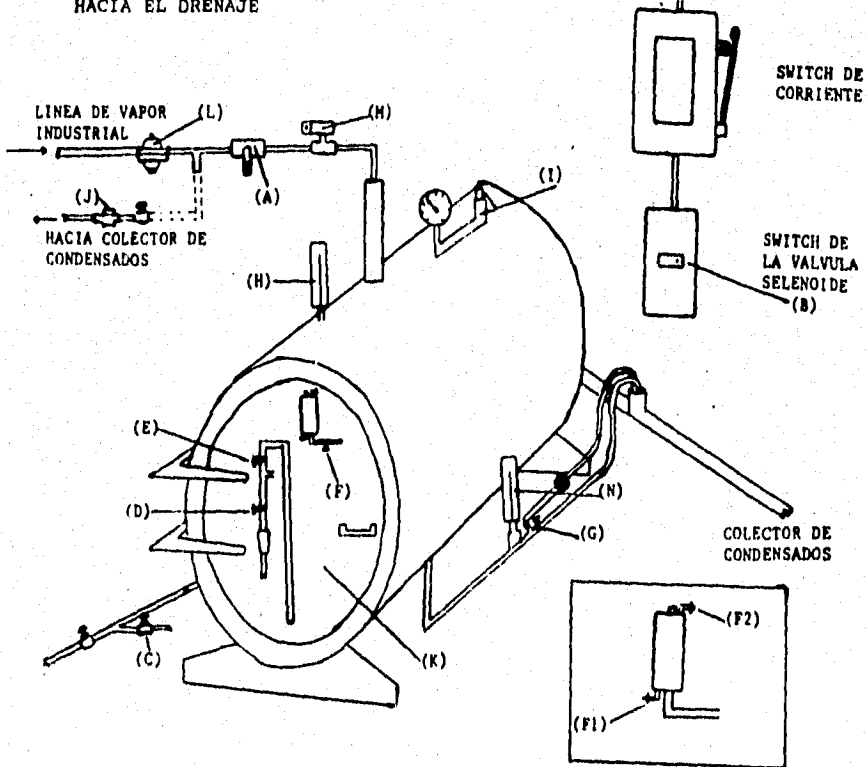
4. Revisar que la llave (G) en la parte inferior del autoclave, junto al termómetro inferior (N) del drenaje esté ligeramente abierta.
5. Revisar que la válvula del filtro cartucho (F) se encuentre cerrada y que las purgas del filtro (F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub>), se encuentren en posición de abierto.
6. Abrir la válvula de purga (D), la cual permanecerá abierta durante todo el ciclo de esterilización.
7. Abrir la válvula de salida de vapor (E), la cual se deberá cerrar cuando el termómetro superior (H) del autoclave indique 90°C - 95°C de temperatura.
8. Abrir la válvula de entrada de vapor (A) y prender el switch de la válvula selenoide (B), ver diagrama 1 y 2.
9. Al finalizar el ciclo apagar el interruptor (B) y cerrar la válvula de entrada de vapor (A) y la válvula de purga (D).
10. Cerrar la válvula (F<sub>1</sub>), abrir muy ligeramente la válvula (F), y posteriormente cerrar la válvula (F<sub>2</sub>).
11. Permitir que la presión indicada en el manómetro disminuya hasta cero antes de abrir la puerta del autoclave.

## VII. CUIDADOS

- a) Usar guantes de carnaza o asbesto y careta.
- b) Al abrir el autoclave el operario deberá desplazarse en el mismo sentido en que se abre la puerta para evitar quemaduras a causa del vapor.
- c) Descargar el autoclave lo más pronto posible y nunca dejar el autoclave cargada.

DIAGRAMA 1  
AUTOCLAVE

- |  |   |
|--|---|
| (A) VALVULA DE PASO DE VAPOR                                     | (H) TERMOMETRO SUPERIOR                 |
| (B) SWITCH DE LA VALVULA SOLENOIDE                               | (I) VALVULA DE SEGURIDAD                |
| (C) VALVULA DE CONDENSADOS ANTES DE ENTRAR EL VAPOR AL AUTOCLAVE | (J) TRAMPA TERMODINAMICA DE CONDENSADOS |
| (D) VALVULA DE PURGA   | (K) TAPA DE LA AUTOCLAVE                |
| (E) VALVULA DE SALIDA DE VAPOR                                   | (L) REGULADORA DE VAPOR                 |
| (F) VALVULA DEL CARTUCHO DE VENTEO                               | (M) VALVULA SOLENOIDE                   |
| (G) VALVULA DE SALIDA DE CONDENSADOS HACIA EL DRENAJE            | (N) TERMOMETRO INFERIOR                 |



**B. CALIFICACION DE LA INSTALACION****1.0 SERVICIOS DE LA INSTALACION**

**Objetivo.** El objetivo de esta calificación es la comprobación documentada de que todos los aspectos claves de la instalación son conformes al objetivo para el cual fue proyectada y de que se tienen en cuenta las recomendaciones del fabricante.

**1.1 Vapor**

a.	Fuente	<u>Caldera Cleaver Brooks</u>
b.	Presión	<u>Caldera 6.0 kgf/cm<sup>2</sup></u>
c.	Calidad	<u>Vapor industrial</u>
d.	Conexiones	<u>Conforme a diseño</u>
e.	Identificación	<u>Conforme a diseño</u>
f.	Trampas de condensado	<u>Conforme a diseño</u>

**1.2 Instalación eléctrica**

a.	Capacidad	<u>120 - 240 volts</u>
b.	Conexiones	<u>Conforme a diseño</u>
c.	Identificación	<u>Conforme a diseño</u>

**1.3 Drenaje**

a.	Conexiones	<u>Conforme a diseño</u>
b.	sistema para prevenir sifón	<u>Correcto</u>

2. EQUIPO2.1 Descripción del equipo.

## 2.1.1 Cámara de esterilización.

a.	Fabricante	<u>Cares Técnicos S.A. de</u> <u>C.V.</u>
b.	No. Instalación	<u>I-883303-02</u>
c.	Localización	<u>Area de máquinas</u>

## 2.1.2 Especificaciones del fabricante.

a.	Copia disponible	<u>Sí</u>
b.	Localización	<u>Depto. Mantenimiento</u>

2.2 Materiales en contacto con la carga.

	<u>Partes</u>	<u>Materiales</u>
a.	Paredes de la Cámara	<u>Acero al carbón a 285°C</u>
b.	Tubería de vapor	<u>Acero galvanizado</u>
c.	Puerta	<u>Acero al carbón a 285°C</u>
d.	Filtros	<u>Durapore de 0.22 <math>\mu</math></u>
e.	Contenedor	<u>Angulo de acero</u>

2.3 Materiales sin contacto con la carga.

	<u>Recipiente</u>	<u>Material</u>
a.	Construcción externa	<u>Aislante de asbesto</u>
b.	Otro(s)	<u>-----</u>

3.0 INSTRUMENTACION3.1 Sensores de temperatura del proceso crítico.

## I

a.	Tipo	<u>Termómetro vertical</u>
b.	Modelo y rango	<u>BX914035 10 - 205 °C</u>
c.	Fabricante	<u>Therice</u>
d.	No. serie	<u>s/n</u>
e.	Identificación	<u>No. 1</u>
f.	Localización	<u>Parte superior auto---- clave.</u>

## II

a.	Tipo	<u>Termómetro vertical</u>
b.	Modelo y rango	<u>BX914035 10 - 205 °C</u>
c.	Fabricante	<u>Therice</u>
d.	No. serie	<u>s/n</u>
e.	Identificación	<u>No. 2</u>
f.	Localización	<u>Salida del condensado</u>

3.2 Sensores de presión o manómetro del proceso crítico.

a.	Tipo	<u>Manómetro de carátula</u>
b.	Modelo y rango	<u>Bourdon 0 - 7 Kgf/cm<sup>2</sup></u>
c.	Fabricante	<u>Metron. Gpo. Infra</u>
d.	No. Serie	<u>s/n</u>
e.	Identificación	<u>No. 14</u>
f.	Localización	<u>Parte superior del autoclave</u>

3.3 Registadores/graficador del sistema crítico.

a.	Tipo	<u>Graficador de carátula y aguja Partlow.</u>
b.	Modelo	<u>RF-4</u>

c.	Fabricante	<u>Enterprise</u>
d.	No. Serie	<u>PR 95 4</u>
e.	Identificación	<u>R No. 1</u>
f.	Localización	<u>Junto al autoclave</u>

3.4 Instrumentación, manómetro de referencia en línea de vapor

a.	Tipo	<u>Manómetro de caratula</u>
b.	Modelo	<u>Bourdon, 0 - 7 Kgf/cm<sup>2</sup></u>
c.	Fabricante	<u>Metron (Gpo. Infra)</u>
d.	No. Serie	<u>s/n</u>
e.	Identificación	<u>No. 3</u>

3.5 Filtro de Aire

a.	Tipo	<u>Hidrofóbico 0.22 <math>\mu</math></u>
b.	Fabricante	<u>Millipore</u>

4.0 MANTENIMIENTO

1. Programa de mantenimiento preventivo y correctivo. Existente
2. Listado de bitácoras. Existente
3. Listado de partes intercambiables.
  - Filtros Millipore.
  - Sellos.
  - Regulador de presión.
  - Trampa termodinámica.
4. Revisión del mantenimiento de vapor.

**C. CALIFICACION OPERACIONAL**

Se refiere a la comprobación documentada de que todos los sistemas y subsistemas funcionan del modo previsto y dentro de los márgenes de trabajo proyectados.

**1.0 PROCEDIMIENTOS DE OPERACION ESTANDAR APLICABLES**

A continuación se mencionan los Procedimientos de Operación Estándar que se utilizaron en el presente trabajo con la identificación correspondiente de acuerdo a la política interna del Laboratorio ALCON México S.A. de C.V.

- a. ME.J92.3SOP2.01011 "Manejo y Esterilización en Autoclave de vapor".
- b. ME.S94.3SOP3.0021 "Calibración de termopares".
- c. ME.T93.3SOP.0001 "Calibración de termómetros de vidrio".
- d. ME.T93.3SOP.0002 "Calibración de manómetros Bourdon".
- e. ME.M93.2MT.05241 "Evaluación de indicadores biológicos".
- f. ME.F94.3SOP2.0015 "Procedimiento para tapar las soluciones que va a ser esterilizadas por Autoclave".

## 2.0 DESCRIPCION DE CARGAS Y DEL PROCESO

### 2.1 Cargas utilizadas

#### a. PRIMER PATRON DE CARGA.

Ciclo de 21 minutos

6 Pyrex con 15 L. de agua y 300 g. de HPMC  
c/u.

El tiempo de 21 minutos de duración del ciclo de esterilización va a depender del tipo de bioindicador utilizado y el valor "D" del mismo, en este caso se utilizaron ampollitas con un valor  $D=2.1$ .

#### b. SEGUNDO PATRON DE CARGAR

Ciclo de 19 minutos

5 Platos porta membrana Millipore.

El tiempo de 19 minutos de duración del ciclo de esterilización es por que en este caso se utilizaron tiras esporas con un valor  $D=1.9$ .



## 2.0 DESCRIPCION DE CARGAS Y DEL PROCESO

### 2.1 Cargas utilizadas

#### a. PRIMER PATRON DE CARGA.

Ciclo de 21 minutos

6 Pyrex con 15 L. de agua y 300 g. de HPMC  
c/u.

El tiempo de 21 minutos de duración del ciclo de esterilización va a depender del tipo de bioindicador utilizado y el valor "D" del mismo, en este caso se utilizaron ampollitas con un valor D=2.1 .

#### b. SEGUNDO PATRON DE CARGAR

Ciclo de 19 minutos

5 Platos porta membrana Millipore.

El tiempo de 19 minutos de duración del ciclo de esterilización es por que en este caso se utilizaron tiras esporas con un valor D=1.9.

## 2.2 Descripción del proceso

- a. El material perfectamente limpio se envuelve en papel craft, tener cuidado que el papel no se rompa, introducir al autoclave.
- b. Se tendrá cuidado, que el material no tenga contacto con las paredes internas de la autoclave y con el sensor de temperatura.
- c. Cerrar la puerta de el autoclave y dar inicio al ciclo de esterilización.
- d. Anotar en la bitácora número de ciclo, fecha, carga y nombre del operador.

## 2.3 Variables del proceso.      Condiciones.

- |    |             |   |   |
|----|-------------|---|---|
| a. | Temperatura | 121.1-123 °C  | temperatura del ciclo.                      |
| b. | Presión     | (1.4-1.5 Kg/cm <sup>2</sup> )   | es la presión relacionada a la temperatura. |
| c. | Tiempo      | no menor de lo especificado y no mayor del 10 % de exceso de acuerdo a la política del laboratorio. |   |

Estos parámetros son los utilizados para un ciclo normal, en cada prueba del estudio se especificará el tiempo para el ciclo de prueba.

### 3.0 CALIBRACION.

#### 3.1 **Termopares.**

Los termopares usados fueron seleccionados, usando solamente aquellos que presentaron variación de  $\pm 0.5$  grados centígrados de la temperatura de calibración.

Los termopares fueron calibrados antes y después del estudio a dos temperaturas diferentes, 0 grados centígrados y 125 grados centígrados.

Cualquier termopar con variación mayor a  $\pm 0.5$  grados centígrados, de la temperatura de calibración, no deberá usarse.

#### 2. **Manómetros.**

Calibrar los manómetros antes y después de la validación.

Rango de presión 0 a 7.0 Kgf/cm<sup>2</sup>.

El criterio de aceptación es: El error máximo permisible es 2.0% de acuerdo al Procedimiento de Operación Estándar ME.T93.SOP.0002.

#### 3. **Termómetros.**

Calibrar los termómetros antes y después de la validación.

Rango de temperatura 10 a 250 °C.

El criterio de aceptación es: La tolerancia en el error máximo permisible es de  $\pm 1\%$  del valor de la escala. De acuerdo al Procedimiento de Operación Estándar ME.T93.3SOP.0001.

#### 4. **Registadores gráficos.**

a. Calibración.

b. Funcionamiento.

## D. PRUEBA DE FUNCIONALIDAD

### 1.0 ESTUDIO DE DISTRIBUCION DE CALOR EN CAMARA VACIA

**Objetivo.** Determinar los puntos fríos y calientes en el interior de la cámara vacía durante un ciclo de esterilización.

Instrumentos e Indicadores Físicos Marca ATI Steam-Clox para realizar el estudio.

1. Instrumentos instalados en el autoclave.  
Registrador/graficador de temperatura Partlow, termómetros y manómetro.
2. Microprocesador Digistrip 4S Plus, Modelo X1302S, Marca KAYE Instruments, No. de serie 312198.
3. Cable Kaye KO 255 para Termopar tipo "T", calibre 22 AWG, aislado interior y exteriormente con teflón, para hasta 150°C.
4. Cinta adhesiva resistente al calor del proceso.

**Procedimiento.** Se correrá por triplicado el ciclo de 60 minutos con cámara vacía, a las condiciones de:

Temperatura      121.1 - 123.0 °C.  
Presión            1.4 - 1.5 Kgf/cm<sup>2</sup>.

Verificar temperatura, presión y tiempo durante el ciclo de esterilización.

Se utilizaron 16 termopares como se muestra en el diagrama II, distribuidos geoméricamente en toda la cámara del autoclave.

**Criterio de aceptación.** La uniformidad de temperatura registrada en los termopares dentro de la cámara, en cualquier punto y tiempo para el ciclo de esterilización de prueba, no presentará una variación mayor de  $\pm 1$  °C de la temperatura media de los termopares durante el ciclo de esterilización.

Si se cumple con el criterio de aceptación continuar adelante con la validación, en caso de observar desviaciones, investigar la causa y corregir la desviación para continuar con el estudio.

UBICACION DE LOS TERMOPARES  
 EN CAMARA VACIA.  
 AUTOCLAVE No. 1

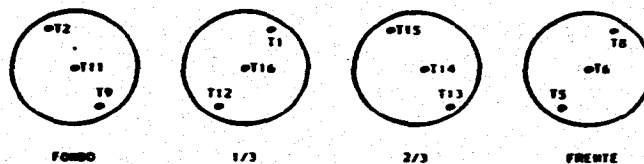
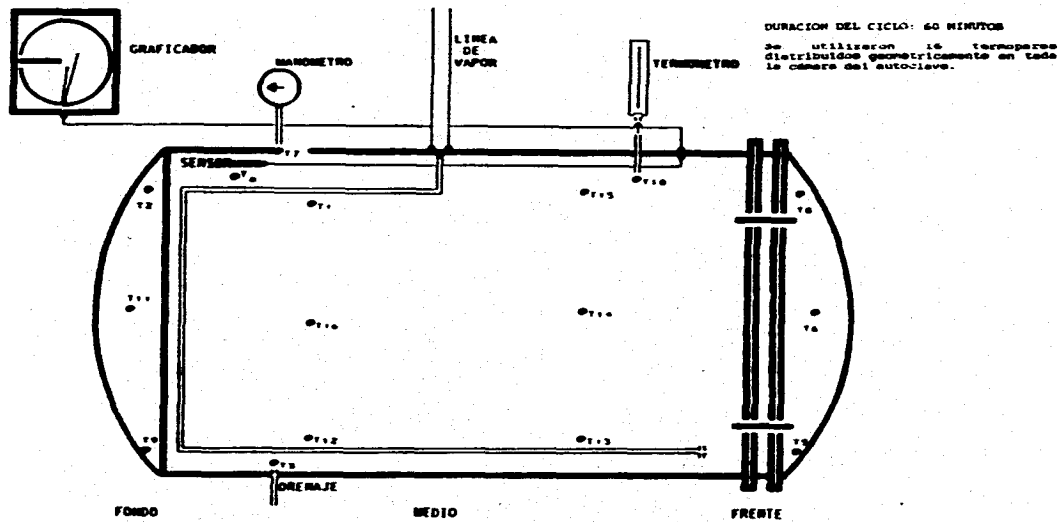


DIAGRAMA II

## E. CALIFICACION DEL DESEMPEÑO

### 1.0 DISTRIBUCION/PENETRACION DE CALOR EN CAMARA CON CARGA MAXIMA.

**Objetivo.** Comprobar que las temperaturas dentro de la carga, durante el ciclo de esterilización de prueba llegan a producir valores de "Fo" acumulados superiores o iguales a las requeridas en todos los puntos monitoreados.

**Procedimiento.** Se correrán tres ciclos de esterilización para demostrar la reproducibilidad, a las condiciones siguientes:

**Temperatura:** 121.1 - 123 °C

**Presión:** 1.4 - 1.5 Kgf/cm<sup>2</sup>

**Tiempo:** 19 ó 21 minutos (según el bioindicador a emplear), tomando el tiempo a partir de que todos los termopares hayan alcanzado la temperatura de 121.1 °C.

**Termopares.** Se utilizaron 16 termopares. 6 para distribución y los 10 restantes para penetración, colocandose los de penetración dentro de los materiales que conforman la carga, principalmente en los sitios críticos de difícil esterilización.

Los termopares no deberán estar en contacto con superficies sólidas y se colocarán dejando un espacio libre de 5 cm, entre la superficie sólida y el termopar.

**Criterios de aceptación.** El rango de temperatura en la carga no excederá a  $\pm 2.5$  °C, de la temperatura media de todos los termopares de penetración, 5 minutos después de iniciado el ciclo, durante el desarrollo y hasta el final del ciclo.

Los valores de "Fo" acumulados en cada uno de los sitios monitoreados deberá ser mayor o igual a 19 ó 21 minutos según el bioindicador utilizado.

En cada termopar se determinará el tiempo para llegar a la temperatura de esterilización.

Todos los lugares con carga recibirán una cantidad de calor letal, para asegurar un valor "Fo" equivalente al tiempo de muerte (Kill time) calculado (19 ó 21 minutos) de acuerdo al bioindicador utilizado.

En cada termopar se colocará un bioindicador, como parte de la prueba de desafío microbiano.



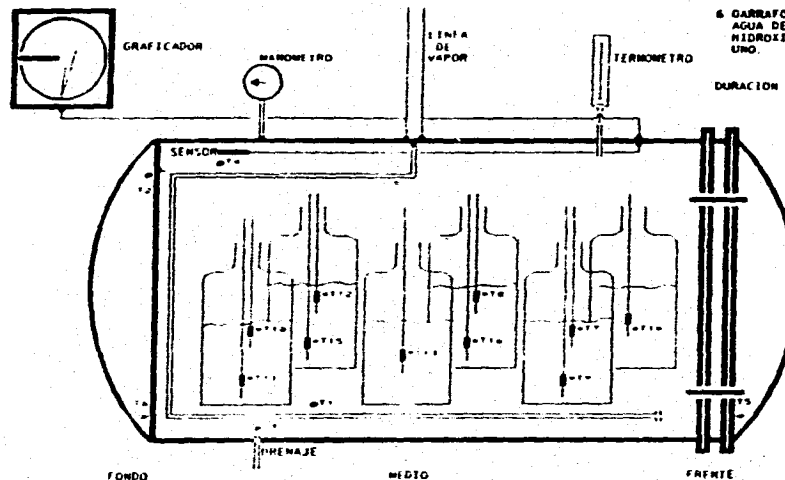
# UBICACION DE LOS TERMOPARES DISTRIBUCION-PENETRACION

AUTOCLAVE No. 1

PATRON DE CARGA No. 1

6 GARRAFONES PYREX CON 15 LITROS DE  
AGUA DESTILADA Y 300 GRAMOS DE  
HIDROIPROPILMETILCELULOSA EN CADA  
UNO.

DURACION DEL CICLO: 21 MINUTOS



• - DISEÑADOR  
• - TERMOPARES DE DISTRIBUCION

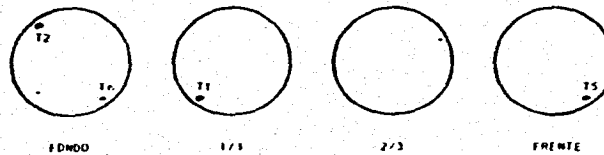


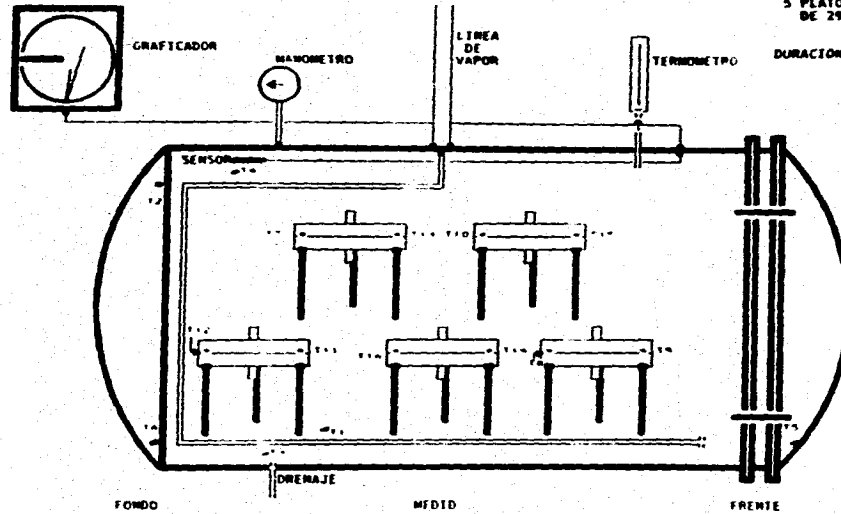
DIAGRAMA III

# UBICACION DE LOS TERMOPARES DISTRIBUCION-PENETRACION

AUTOCLAVE No. 1

PATRON DE CARGA No. 2  
5 PLATOS PORTAMEMBRANA MILLIPORE  
DE 293 MILIMETROS DE DIAMETRO

DURACION DEL CICLO: 19 MINUTOS



FONDO

MEDIO

FRENTE

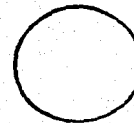
- - BIOMDICADOR  
- - TERMOPARES DE DISTRIBUCION



TORNO



1/3



2/3



FRENTE

DIAGRAMA IV

## 2.0 DESAFIO MICROBIANO.

**Objetivo.** Comprobar que las temperaturas en la carga de el autoclave, durante el ciclo de esterilización sean las especificadas en el criterio de aceptación. Verificar que el autoclave de vapor, reduce la población de Bacillus stearothermophilus en 10 logaritmos (Kill time).

### Equipo y Material.

- RAVEN.- Tiras con una concentración de  $1.0 \times 10^8$ , valor D: 1.9 minutos de Bacillus stearothermophilus.
- ATTEST.- Ampolletas de 2 ml. con una concentración de  $1.3 \times 10^8$  minutos, valor D: 2.1 minutos de Bacillus stearothermophilus.

**Procedimiento.** Efectuar tres ciclos para cada patrón de carga empleado en el autoclave.

Distribuir los termopares en la carga, de acuerdo a los puntos fríos determinados, en la prueba de cámara vacía. Colocar un bioindicador, junto a cada uno de los termopares de penetración.

Después de cada ciclo, retirar los bioindicadores, incubarlos a 55 °C durante 7 días.

**Criterio de aceptación.** Los bioindicadores de Bacillus stearothermophilus, con población inicial de  $1.3 \times 10^8$  y D = 2.1 minutos a 121 °C, y/o  $1.0 \times 10^8$  y D = 1.9 minutos a 121 °C, después de expuestos a los ciclos de esterilización deberán sufrir una reducción en su población de 10 logaritmos (Kill time).

Todos los bioindicadores expuestos al proceso de esterilización después de la incubación, darán resultado negativo, no presentarán crecimiento microbiano.

Todos los bioindicadores usados como controles positivos, (no expuestos al ciclo de esterilización), después de la incubación presentarán desarrollo microbiano.

**F. ESTABLECIMIENTO DE PARAMETROS OPERATIVOS.**

Los datos obtenidos del estudio de validación para esterilización por calor húmedo (vapor), dará la directriz a seguir para el manejo de la autoclave.

Y se aplicará en los ciclos de esterilización de materias primas y material utilizado en la fabricación de productos oftálmicos del Laboratorio ALCON México S.A. de C.V. donde se realizó la validación.

**VII. RESULTADOS Y DISCUSION**

## I. CALIBRACION DE INSTRUMENTOS

CALIBRACION DE MANOMETRO ANTES DE LA VALIDACION

INSTRUMENTO	METODO	PATRON	RESULTADO
MANOMETRO No.14 Marca: METRON Modelo: s/n Rango: 0-100 lb/pulg <sup>2</sup> Intervalo: 2.0 lb/pulg <sup>2</sup> No. de Serie: s/n	De acuerdo a: PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR ME.T93.SOP.0002	MANOMETRO Marca: U.S.GAUGE Modelo: 5-070 Rango: 0-100 PSI Intervalo: 0.5 PSI No. de Serie: A2/85	0.47% DE ERROR  APROBADO

TABLA I. RESULTADO DE LA CALIBRACION DEL MANOMETRO ANTES DE LA VALIDACION.

El criterio de aceptación para la calibración de Manómetros Bourdon es: El error máximo permisible es 2.0% de acuerdo al Procedimiento de Operación Estándar ME.T93.SOP.0002.

CALIBRACION DE MANOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION

INSTRUMENTO	METODO	PATRON	RESULTADO
MANOMETRO No.14 Marca: METRON Modelo: s/n Rango: 0-100 lb/pulg <sup>2</sup> Intervalo: 2.0 lb/pulg <sup>2</sup> No. de Serie: s/n	De acuerdo a: PROCEDIMIENTO DE OPERACION ESTANDAR ME.T93.SOP.0002	MANOMETRO Marca: U.S.GAUGE Modelo: 5-070 Rango: 0-100 PSI Intervalo: 0.5 PSI No. de Serie: A2/85	<b>0.66% DE            ERROR</b>  <b>APROBADO</b>

TABLA II. RESULTADO DE LA CALIBRACION DEL MANOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION.

El criterio de aceptación para la calibración de Manómetros Bourdon es: El error máximo permisible es 2.0% de acuerdo al Procedimiento de Operación Estándar ME.T93.SOP.0002

CALIBRACION DE TERMOMETRO ANTES DE LA VALIDACION

DESCRIPCION TERMOMETRO: TERMOMETRO No. 1 (ARRIBA)  
 UBICACION: AUTOCLAVE No. 1 No. SERIE: S/N  
 MARCA: TRERICE MODELO: S/N  
 RANGO: 10 - 205° INTERVALO: 5 °C

PATRON

MARCA: ASTM 64C 3558 RANGO: 25 - 55°C INTERVALO: 0.1 °C  
 MARCA: ASTM 65C TAG RANGO: 50 - 80°C INTERVALO: 0.1 °C  
USA G 734581  
 MARCA: ASTM 66C 673103 RANGO: 75 - 105°C INTERVALO: 0.1 °C  
TAG USA  
 MARCA: ASTM 67C TAG RANGO: 96 - 154°C INTERVALO: 0.2 °C  
USA J 7328  
 MARCA: ASTM 68C TAG RANGO: 146 - 204°C INTERVALO: 0.2 °C  
USA J 7364

INSPECCION VISUAL

## A) ESTADO DEL TERMOMETRO:

- LEGIBILIDAD ACCEPTABLE: SI  NO   
 - MENISCO ACCEPTABLE: SI  NO   
 - COLUMNA ACCEPTABLE: SI  NO   
 MERCURIO

RANGO A EVALUAR °C	PATRON °C	INSTRUMENTO °C	DIFERENCIA DE TEMPERATURA °C
30.70	30.70	30.00	0.70
61.50	61.50	61.30	0.20
92.20	92.20	90.60	1.60
123.00	123.00	124.60	1.60
153.70	153.50	154.60	1.10
184.50	184.50	185.00	0.50

TABLA III. RESULTADO DE CALIBRACION DE TERMOMETRO ANTES DE LA VALIDACION



El criterio de aceptación es La tolerancia en el error máximo permisible es de  $\pm 1\%$  del valor de la escala.De acuerdo al Procedimiento de Operación Estándar ME.T93.3SOP.0001.

**RESULTADO: 0.95% DE ERROR.**

**APROBADO. ANTES DE LA VALIDACION**

CALIBRACION DE TERMOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION

DESCRIPCION TERMOMETRO: TERMOMETRO No. 1 (ARRIBA)  
 UBICACION: AUTOCLAVE No. 1 No. SERIE: S/N  
 MARCA: TRERICE MODELO: S/N  
 RANGO: 10 - 205° INTERVALO: 5 °C

PATRON

MARCA: ASTM 64C 3558 RANGO: 25 - 55°C INTERVALO: 0.1 °C  
 MARCA: ASTM 63 3675 RANGO: 50 - 80°C INTERVALO: 0.1 °C  
GOLBRAD  
 MARCA: ASTM 63C TAG RANGO: 75 - 105°C INTERVALO: 0.1 °C  
USA C 722070  
 MARCA: ASTM 67C TAG RANGO: 95 - 155°C INTERVALO: 0.2 °C  
USA J 7328  
 MARCA: ASTM 68C TAG RANGO: 145 - 205°C INTERVALO: 0.2 °C  
USA J 7364

INSPECCION VISUAL

## A) ESTADO DEL TERMOMETRO:

- LEGIBILIDAD ACEPTABLE: SI  NO   
 - MENISCO ACEPTABLE: SI  NO   
 - COLUMNA ACEPTABLE: SI  NO   
 MERCURIO

RANGO A EVALUAR °C	PATRON °C	INSTRUMENTO °C	DIFERENCIA DE TEMPERATURA °C
30.70	30.50	30.00	0.50
61.50	61.50	61.30	0.20
92.20	92.00	90.44	1.56
123.00	123.00	121.44	1.56
153.70	153.80	152.80	1.00
184.50	184.50	184.00	0.50

TABLA IV. RESULTADO DE CALIBRACION DE TERMOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION

El criterio de aceptación es La tolerancia en el error máximo permisible es de  $\pm 1\%$  del valor de la escala.De acuerdo al Procedimiento de operación Estándar ME.T93.3SOP.0001.

**RESULTADO: 0.88% DE ERROR.**

**APROBADO. DESPUES DE LA VALIDACION**

**CALIBRACION DE TERMOMETRO ANTES DE LA VALIDACION**

DESCRIPCION TERMOMETRO: TERMOMETRO No. 2 (ABAJO)  
 UBICACION: AUTOCLAVE No. 1 No. SERIE: S/N  
 MARCA: TRERICE MODELO: S/N  
 RANGO: 10 - 205° INTERVALO: 5 °C

**PATRON**

MARCA: ASTM 64C 3558 RANGO: 25 - 55°C INTERVALO: 0.1 °C  
 MARCA: ASTM 65C TAG RANGO: 50 - 80°C INTERVALO: 0.1 °C  
USA G 734581  
 MARCA: ASTM 66C 673103 RANGO: 75 - 105°C INTERVALO: 0.1 °C  
TAG USA  
 MARCA: ASTM 67C TAG RANGO: 96 - 154°C INTERVALO: 0.2 °C  
USA J 7328  
 MARCA: ASTM 68C TAG RANGO: 146 - 204°C INTERVALO: 0.2 °C  
USA J 7364

**INSPECCIÓN VISUAL****A) ESTADO DEL TERMOMETRO:**

- LEGIBILIDAD ACCEPTABLE: SI  NO   
 - MENISCO ACCEPTABLE: SI  NO   
 - COLUMNA ACCEPTABLE: SI  NO   
 MERCURIO

RANGO A EVALUAR °C	PATRON °C	INSTRUMENTO °C	DIFERENCIA DE TEMPERATURA °C
30.70	30.70	31.00	0.70
61.50	61.50	60.70	0.80
92.20	92.20	93.70	1.50
123.00	123.00	121.50	1.50
153.70	153.50	152.70	0.80
184.50	184.50	184.00	0.50

**TABLA V. RESULTADO DE CALIBRACION DE TERMOMETRO ANTES DE LA VALIDACION.**

El criterio de aceptación es La tolerancia en el error máximo permisible es de  $\pm 1\%$  del valor de la escala. De acuerdo al Procedimiento de operación Estándar ME.T93.3SOP.0001.

**RESULTADO: 0.96% DE ERROR.**

**APROBADO. ANTES DE LA VALIDACION**

**CALIBRACION DE TERMOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION**

DESCRIPCION TERMOMETRO: TERMOMETRO No. 2 (ABAJO)  
 UBICACION: AUTOCLAVE No. 1 No. SERIE: S/N  
 MARCA: TRERICE MODELO: S/N  
 RANGO: 10 - 205° INTERVALO: 5 °C

**PATRON**

MARCA: ASTM 64C 3558 RANGO: 25 - 55°C INTERVALO: 0.1 °C  
 MARCA: ASTM 63 3675 RANGO: 50 - 80°C INTERVALO: 0.1 °C  
GOLBRAD  
 MARCA: ASTM 63C TAG RANGO: 75 - 105°C INTERVALO: 0.1 °C  
USA  
 MARCA: ASTM 67C TAG RANGO: 95 - 155°C INTERVALO: 0.2 °C  
USA J 7328  
 MARCA: ASTM 68C TAG RANGO: 145 - 205°C INTERVALO: 0.2 °C  
USA J 7364

**INSPECCION VISUAL**

**A) ESTADO DEL TERMOMETRO:**

- LEGIBILIDAD ACEPTABLE: SI  NO   
 - MENISCO ACEPTABLE: SI  NO   
 - COLUMNA ACEPTABLE: SI  NO   
 MERCURIO

RANGO A EVALUAR °C	PATRON °C	INSTRUMENTO °C	DIFERENCIA DE TEMPERATURA °C
30.70	30.50	30.00	0.50
61.50	61.50	61.00	0.50
92.20	92.00	92.00	0.00
123.00	123.00	124.50	1.50
153.70	153.80	153.00	0.80
184.50	184.50	185.00	0.50

**TABLA VI. RESULTADO DE CALIBRACION DE TERMOMETRO DESPUES DE LA VALIDACION.**

El criterio de aceptación es La tolerancia en el error máximo permisible es de  $\pm 1\%$  del valor de la escala. De acuerdo al Procedimiento de operación Estándar ME.T93.3SOP.0001.

**RESULTADO: 0.63% DE ERROR.**

**APROBADO. DESPUES DE LA VALIDACION**

**CALIBRACION DEL GRAFICADOR No. 1**

MARCA: PARTLOW      MODELO: RF-4      No. SERIE: s/n

MINUTOS	GRAFICADOR (°C)	TERMOPAR No.4 (°C)	DIF. °C
0	86.00	66.03	19.97
5	121.33	121.00	0.33
10	121.83	122.43	- 0.60
15	122.00	122.53	0.53
20	122.00	122.63	0.63
25	122.00	122.56	- 0.56
30	122.00	122.96	- 0.96
35	122.00	122.40	- 0.40
40	122.00	122.53	- 0.53
45	122.00	122.46	- 0.46
50	122.00	122.40	- 0.40
55	122.00	122.53	- 0.53
60	122.00	122.40	- 0.40

**TABLA VII.      RESULTADO DE CALIBRACION DEL GRAFICADOR No. 1**

**RESULTADO:      APROBADO**



CALIBRACION DE TERMOPARES

TERMOPAR No.	TEMPERATURA (PUNTO BAJO) °C		TEMPERATURA (PUNTO ALTO) °C		DESVIACION DE LOS TERMOPARES CALIBRADOS (EN °C)	
	TERMOPAR	STD	TERMOPAR	STD	ANTES DE LA VALIDACION	DESPUES DE LA VALIDACION
1	0.2	0.202	123.1	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
2	0.1	0.202	122.8	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
3	- 0.1	0.202	123.1	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
4	0.1	0.202	122.9	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
5	0.0	0.202	123.1	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
6	0.1	0.202	122.8	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
7	0.2	0.202	123.0	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
8	0.0	0.202	123.0	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
9	0.0	0.202	123.0	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
10	0.0	0.202	122.9	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
11	0.0	0.202	122.7	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
12	- 0.0	0.202	122.3	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
13	0.0	0.202	122.3	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
14	0.1	0.202	123.1	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
15	0.1	0.202	122.9	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2
16	0.0	0.202	122.7	122.650	≤ 0.2	≤ 0.2

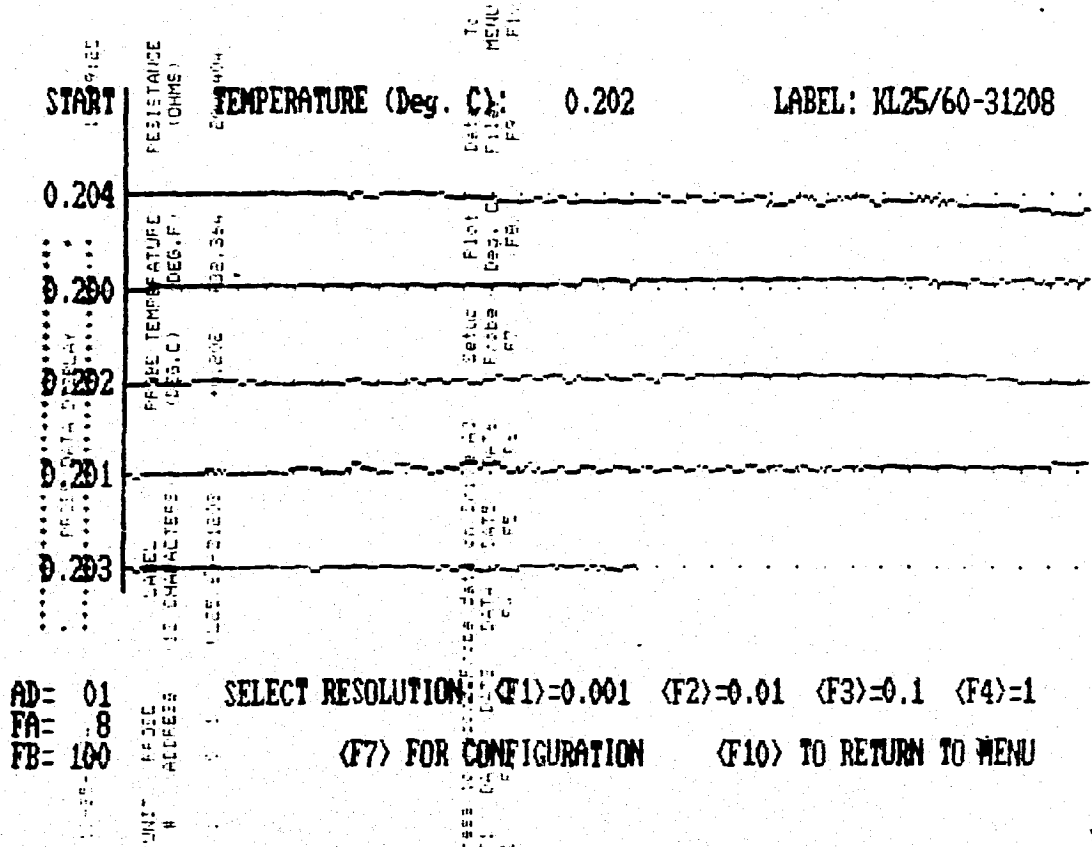
**TABLA VIII. RESULTADO DE CALIBRACION DE LOS TERMOPARES.**

**Criterio de aceptación**

Los termopares calibrados no deberan presentar una variación de  $\pm 0.5$  °C de la temperatura de calibración (125°C)

**RESULTADO: LOS TERMOPARES SE ENCONTRARON DENTRO DE ESPECIFICACIONES ANTES Y DESPUES DE LA VALIDACION.**

GRÁFICA 1  
 CALIBRACION DE LOS TERMOPARES ANTES DE LA VALIDACION (PUNTO BAJO)

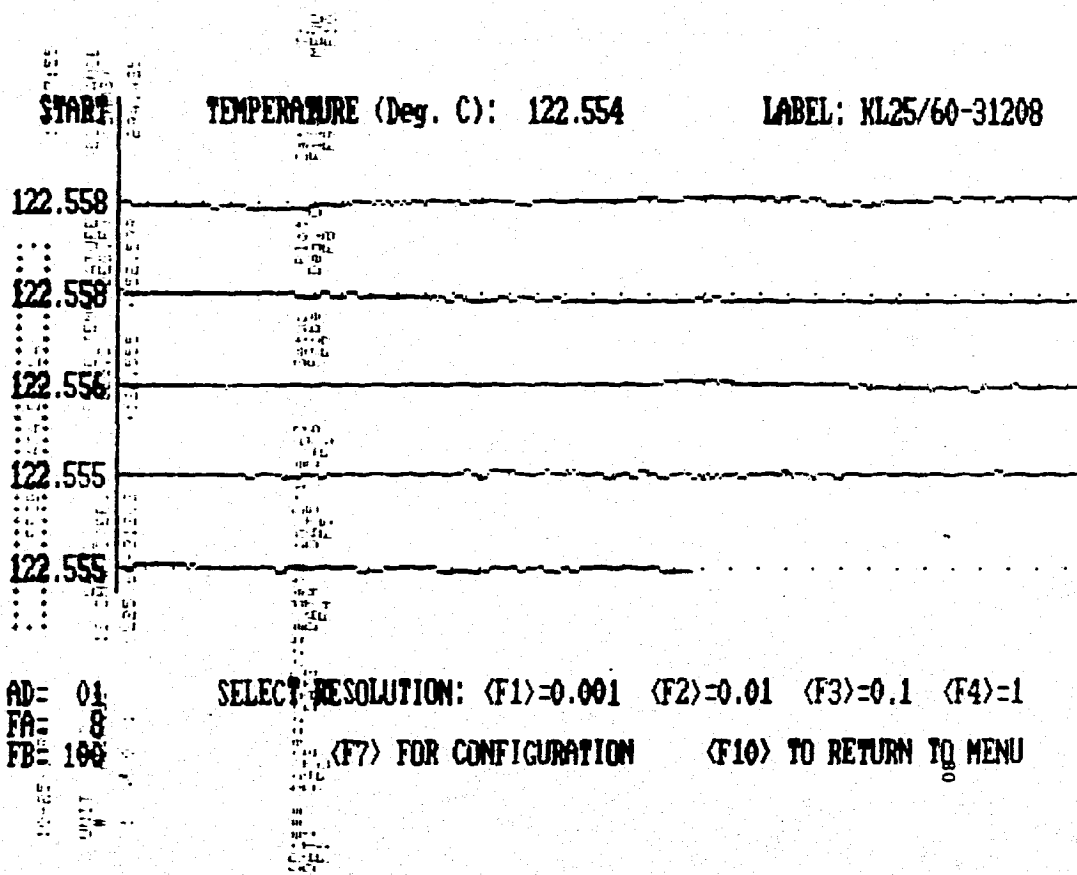


AD= 01  
 FA= 8  
 FB= 100

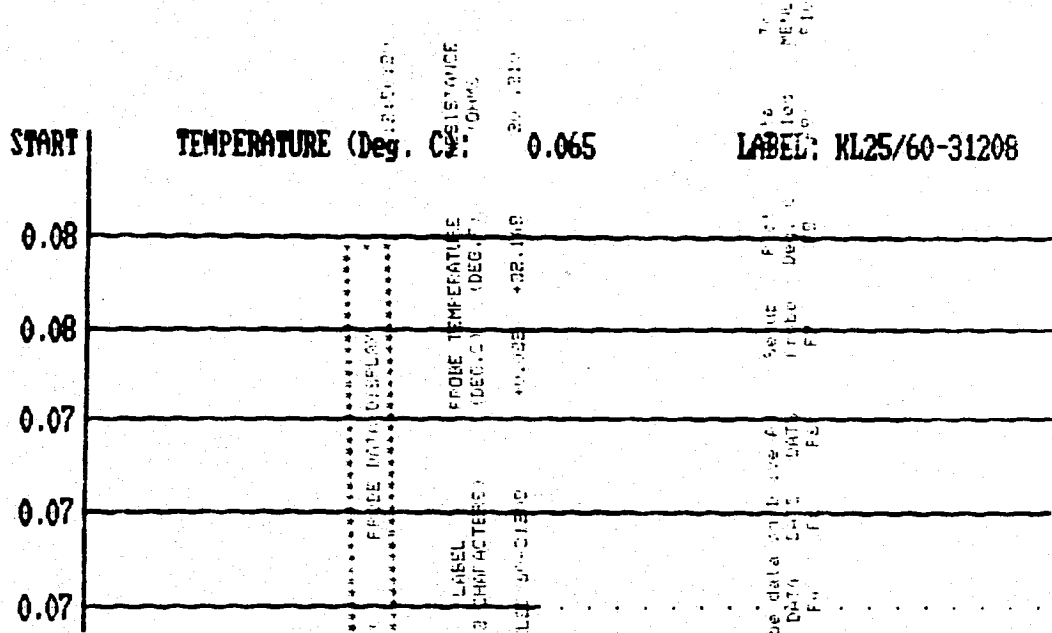
SELECT RESOLUTION: <F1>=0.001 <F2>=0.01 <F3>=0.1 <F4>=1  
 <F7> FOR CONFIGURATION <F10> TO RETURN TO MENU

ESTA TESIS NO PUEDE  
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA II  
CALIBRACION DE LOS TERMOPARES ANTES DE LA VALIDACION (PUNTO A110)



GRAFICA III  
CALIBRACION DE LOS TERMOPARES DECIPIRES DE LA VALIDACION  
(PUNTO BAJO)

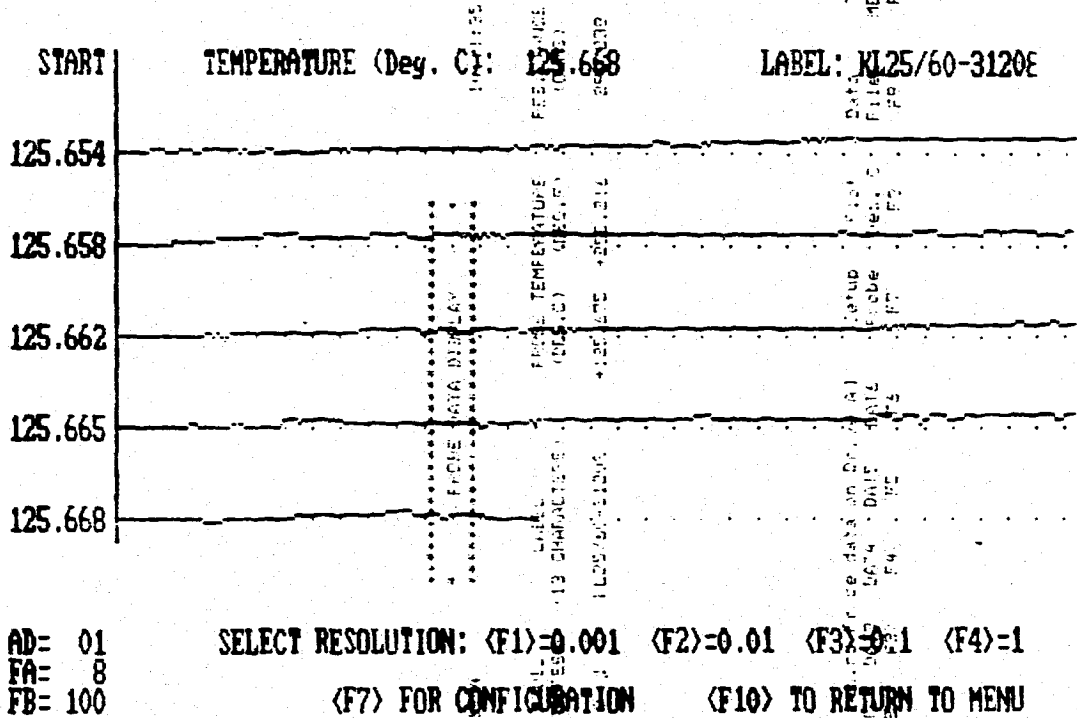


01  
8  
100

SELECT RESOLUTION: **(F1)**=0.001 **(F2)**=0.01 **(F3)**=0.1 **(F4)**=1  
**(F7)** FOR CONFIGURATION **(F10)** TO RETURN TO MENU

UNIT RESISTANCE (10 CHARACTERS)  
 RESISTANCE (OHMS)  
 PROBE TEMPERATURE (DEG. C)  
 LABEL: KL25/60-31208  
 TO MENU  
 (F1) (F2) (F3) (F4) (F5) (F6) (F7) (F8) (F9) (F10)

GRATICA TV  
CALIBRACION DE LOS THERMOPAIRS DESPUES DE LA VALIDACION  
(PUNTO ALTO)



## 2. DISTRIBUCION DE CALOR EN CAMARA VACIA

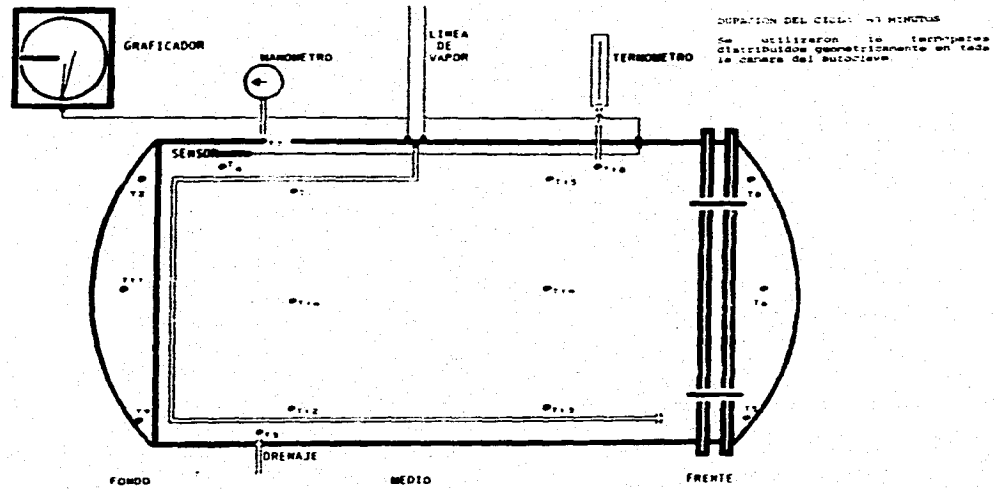
Número de Autoclave: 1  
Localización: Cuarto de máquinas

### PARAMETROS.

Temperatura ajustada en gráfica: 121.5 °C  
Tiempo de exposición: 60 MIN.  
Presión de la cámara: 1.4 - 1.5 Kgf/cm<sup>2</sup>

Para esta prueba se utilizaron 16 termopares distribuidos geoméricamente en la cámara, como se ilustra en el Diagrama No. V. junto a cada termopar se colocó un indicador físico para esterilización, penetración de vapor y tiempo de exposición. Se realizaron tres ciclos para esta prueba. Todos los puntos monitoreados cumplen con el criterio de aceptación y los indicadores físicos mostraron que se recibe vapor seco en toda la cámara del autoclave.

UBICACION DE LOS TERMOPARES  
 EN CAMARA VACIA.  
 AUTOCLAVE No. 1



DURACION DEL CICLO: 45 MINUTOS  
 Se utilizaron 16 termopares distribuidos geométricamente en toda la cámara del autoclave.

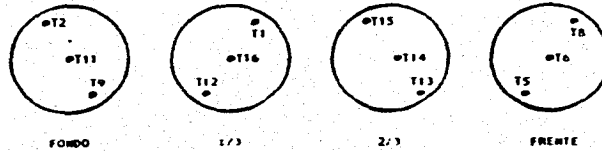


DIAGRAMA V

## 2.1 PRIMER CICLO

REGISTRO TEMPERATURA Y PRESION  
CAMARA VACIA

REGISTRADOR No.: 01 CICLO No.: 01  
 TERMOMETRO SUP. No.: 01 TERMOMETRO INF. No.: 02

TIEMPO (MIN)	TEMPERATURA °C				PRESION Kg/cm <sup>2</sup>
	TERMOPAR No. 4	GRAFICADOR	TERMOMETRO INF.	TERMOMETRO SUP.	MANOMETRO
0	86.10	96.00	75.00	84.00	0.00
5	122.50	122.00	90.00	120.00	1.50
10	122.70	122.00	113.00	122.00	1.50
15	123.10	122.00	116.00	122.00	1.50
20	122.60	122.00	116.00	122.00	1.50
25	122.30	122.00	116.00	122.00	1.45
30	122.40	122.00	116.00	122.00	1.45
35	122.50	122.00	116.00	122.00	1.40
40	122.80	122.00	116.00	122.00	1.40
45	122.20	122.00	116.00	122.00	1.40
50	122.50	122.00	116.00	122.00	1.40
55	122.20	122.00	116.00	122.00	1.40
60	122.80	122.00	116.00	122.00	1.40

TABLA IX. RESULTADO DEL REGISTRO TEMPERATURA Y PRESION EN CAMARA VACIA

**Criterio de Aceptación:** La uniformidad de temperatura registrada en los termopares dentro de la cámara, en cualquier punto y tiempo para el ciclo de esterilización de prueba no presentará una variación mayor de  $\pm 1^{\circ}\text{C}$  de la temperatura media de los termopares durante el ciclo de esterilización.

El ciclo número uno **CUMPLE ESPECIFICACIONES.**



## REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION (Cámara Vacía)

CICLO No.: 01DURACION: 60 min.HORA DE INICIO SUMINISTRO VAPOR: 12:12HORA SUSPENSIÓN SUMINISTRO DE VAPOR: 13:14

## TERMOPARES DE DISTRIBUCION

NÚMERO DE TERMOPAR	01	02	03	04	05	06	07	08
TEMPERATURA AL INICIO	84.80	06.80	84.40	86.10	84.60	81.90	67.00	82.30
TEMPERATURA AL FINAL	122.20	122.10	122.00	122.30	122.20	122.30	122.20	122.30
TIEMPO AL QUE ALCANZA $> 121^{\circ}\text{C}$	12:18	12:18	12:16	12:18	12:18	12:18	12:21	12:18
TEMP. MÍNIMA DURANTE EL CICLO TIEMPO	122.00	121.90	121.80	122.10	121.90	122.00	121.20	122.00
	12:28	13:10	13:06	13:12	12:49	13:00	12:21	13:00
TEMP. MÁXIMA DURANTE EL CICLO TIEMPO	122.70	123.00	122.30	123.10	123.00	123.10	123.00	123.00
	12:28	12:27	12:21	12:27	12:27	12:27	13:06	12:27

NÚMERO DE TERMOPAR	09	10	11	12	13	14	15	16
TEMPERATURA AL INICIO	85.40	84.10	88.10	86.00	85.00	85.00	83.80	85.00
TEMPERATURA AL FINAL	122.10	122.10	122.20	122.10	122.20	122.20	122.30	122.40
TIEMPO AL QUE ALCANZA $> 121^{\circ}\text{C}$	12:18	12:18	12:18	12:18	12:18	12:18	12:18	12:18
TEMP. MÍNIMA DURANTE EL CICLO TIEMPO	121.90	121.90	122.20	121.90	121.90	122.00	122.10	122.00
	13:10	13:10	13:08	13:10	13:00	13:10	13:10	12:28
TEMP. MÁXIMA DURANTE EL CICLO TIEMPO	123.00	122.90	123.30	123.00	123.00	123.00	123.10	123.10
	12:27	12:27	12:27	12:27	12:27	12:27	12:27	12:27

TABLA X. RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION (Cámara Vacía)

**Criterio de Aceptación:** La uniformidad de temperatura registrada en los termopares dentro de la cámara, en cualquier punto y tiempo para el ciclo de esterilización de prueba no presentará una variación mayor de  $\pm 1^{\circ}\text{C}$  de la temperatura media de los termopares durante el ciclo de esterilización.

El ciclo número uno **CUMPLE ESPECIFICACIONES.**

## 2.2 SEGUNDO CICLO

REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION  
CAMARA VACIA

REGISTRADOR No.: 01 CICLO No.: 02  
 TERMOMETRO SUP. No.: 01 TERMOMETRO INF. No.: 02

TIEMPO (MIN)	TEMPERATURA °C				PRESION kgf/cm <sup>2</sup>
	TERMOPAR No. 4	GRAFICADOR	TERMOMETRO INF.	TERMOMETRO SUP.	MANOMETRO
0	83.60	94.00	85.00	82.00	0.00
5	122.40	122.00	110.20	120.00	1.60
10	122.00	122.00	113.00	122.00	1.50
15	122.00	122.00	116.00	122.00	1.50
20	122.20	122.00	116.00	122.00	1.50
25	122.50	122.00	116.00	122.00	1.45
30	123.00	122.00	116.00	122.00	1.45
35	122.00	122.00	116.00	122.00	1.40
40	122.30	122.00	116.00	122.00	1.40
45	122.70	122.00	116.00	122.00	1.40
50	122.20	122.00	116.00	122.00	1.40
55	122.60	122.00	116.00	122.00	1.40
60	122.00	122.00	116.00	122.00	1.40

TABLA XI. RESULTADO REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION CAMARA VACIA

**Criterio de Aceptación:** La uniformidad de temperatura registrada en los termopares dentro de la cámara, en cualquier punto y tiempo para el ciclo de esterilización de prueba no presentará una variación mayor de  $\pm 1^\circ\text{C}$  de la temperatura media de los termopares durante el ciclo de esterilización.

El ciclo número dos CUMPLE ESPECIFICACIONES.

## REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION (Cámara Vacía)

CICLO No.1 02DURACION: 60 min.HORA DE INICIO SUMINISTRO VAPOR: 13:44HORA SUSPENSIÓN SUMINISTRO DE VAPOR: 14:44

## TERMOPARES DE DISTRIBUCION

NUMERO DE TERMOPAR	01	02	03	04	05	06	07	08
TEMPERATURA AL INICIO	85.20	83.40	82.10	83.60	77.60	82.90	77.20	83.10
TEMPERATURA AL FINAL	121.90	121.80	121.80	122.00	121.80	121.90	121.80	122.10
TIEMPO AL QUE ALCANSA $\geq 121^{\circ}\text{C}$	13:47	13:47	13:47	13:47	13:47	13:47	14:01	13:47
TEMP. MINIMA DURANTE EL CICLO	121.70	121.70	121.70	121.90	121.70	121.80	121.10	121.90
TIEMPO	14:26	14:26	14:26	14:26	14:26	14:26	14:01	14:10
TEMP. MAXIMA DURANTE EL CICLO	122.80	122.80	122.00	123.00	122.80	122.90	122.60	123.10
TIEMPO	14:14	14:14	14:07	14:14	14:14	14:14	14:14	14:14

NUMERO DE TERMOPAR	09	10	11	12	13	14	15	16
TEMPERATURA AL INICIO	81.10	85.10	82.00	80.70	78.80	82.00	84.50	81.60
TEMPERATURA AL FINAL	121.70	121.90	121.90	121.90	121.80	121.90	122.00	122.20
TIEMPO AL QUE ALCANSA $\geq 121^{\circ}\text{C}$	13:47	13:47	13:47	13:47	13:47	13:47	13:47	13:47
TEMP. MINIMA DURANTE EL CICLO	121.60	121.70	121.70	121.80	121.80	121.90	122.00	122.00
TIEMPO	14:10	14:10	14:10	14:10	14:40	14:44	14:40	14:03
TEMP. MAXIMA DURANTE EL CICLO	122.80	122.70	123.00	123.10	122.90	123.10	123.10	123.20
TIEMPO	14:14	14:14	14:14	14:14	14:14	14:14	14:14	14:14

TABLA XII. RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION CAMARA VACIA

**Criterio de Aceptación:** La uniformidad de temperatura registrada en los termopares dentro de la cámara, en cualquier punto y tiempo para el ciclo de esterilización de prueba no presentará una variación mayor de  $\pm 1^{\circ}\text{C}$  de la temperatura media de los termopares durante el ciclo de esterilización.

El segundo ciclo **CUMPLE ESPECIFICACIONES.**

## 2.3 TERCER CICLO.

REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION  
CAMARA VACIAREGISTRADOR No.: 01 CICLO No.: 03  
TERMOMETRO SUP. No.: 01 TERMOMETRO INF. No.: 02

TIEMPO (MIN)	TEMPERATURA °C				PRESION Kgf./cm <sup>2</sup>
	TERMOPAR No. 4	GRAFICADOR	TERMOMETRO INF.	TERMOMETRO SUP.	MANOMETRO
0	28.40	68.00	25.00	27.00	0.00
5	118.10	120.00	85.00	110.00	1.50
10	122.80	121.50	116.00	120.00	1.40
15	122.50	122.00	116.00	122.00	1.40
20	123.00	122.00	116.00	122.00	1.40
25	122.90	122.00	116.00	122.00	1.40
30	123.50	122.00	116.00	122.00	1.40
35	122.70	122.00	116.00	122.00	1.40
40	122.50	122.00	116.00	122.00	1.40
45	122.50	122.00	116.00	122.00	1.40
50	122.50	122.00	116.00	122.00	1.40
55	122.80	122.00	116.00	122.00	1.40
60	122.40	122.00	116.00	122.00	1.40

TABLA XIII. RESULTADO REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION EN  
CAMARA VACIA

**Criterio de Aceptación:** La uniformidad de temperatura registrada en los termopares dentro de la cámara, en cualquier punto y tiempo para el ciclo de esterilización de prueba no presentará una variación mayor de  $\pm 1^\circ\text{C}$  de la temperatura media de los termopares durante el ciclo de esterilización.

El ciclo número tres CUMPLE ESPECIFICACIONES.

## REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION (Cámara Vacía)

CICLO No. 1 03

DURACION: 60 min.

HORA DE INICIO SUMINISTRO VAPOR: 07:16

HORA SUSPENSIÓN SUMINISTRO DE VAPOR: 08:16

### TERMOPARES DE DISTRIBUCION

NÚMERO DE TERMOPAR	01	02	03	04	05	06	07	08
TEMPERATURA AL INICIO	55.90	61.20	38.40	60.00	54.50	52.00	27.40	53.20
TEMPERATURA AL FINAL	123.30	122.30	123.40	122.40	122.40	122.40	122.40	122.40
TIEMPO AL QUE ALCANZA > 121°C	07:22	07:22	07:22	07:22	07:22	07:22	07:22	07:22
TEMP. MÍNIMA DURANTE EL CICLO TIEMPO	122.20	122.20	121.90	122.30	122.30	122.30	121.80	122.30
	08:12	08:12	07:22	08:12	08:12	08:12	07:23	08:12
TEMP. MÁXIMA DURANTE EL CICLO TIEMPO	123.70	123.70	122.40	123.80	123.70	123.80	123.50	123.60
	07:32	07:32	07:23	07:32	07:32	07:32	07:32	07:32

NÚMERO DE TERMOPAR	09	10	11	12	13	14	15	16
TEMPERATURA AL INICIO	58.90	53.40	61.30	60.90	57.90	54.30	54.30	56.50
TEMPERATURA AL FINAL	123.30	122.40	122.40	122.50	122.40	122.50	122.50	122.40
TIEMPO AL QUE ALCANZA > 121°C	07:22	07:22	07:22	07:22	07:22	07:22	07:22	07:22
TEMP. MÍNIMA DURANTE EL CICLO TIEMPO	122.20	122.30	122.20	122.30	122.30	122.40	122.40	122.30
	08:12	08:12	08:12	08:12	08:12	08:12	08:12	08:12
TEMP. MÁXIMA DURANTE EL CICLO TIEMPO	123.70	123.70	123.80	123.80	123.70	123.80	123.70	123.70
	07:32	07:32	07:32	07:32	07:32	07:32	07:32	07:32

**TABLA XIV. RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION EN CAMARA VACIA**

**Criterio de Aceptación:** La uniformidad de temperatura registrada en los termopares dentro de la cámara, en cualquier punto y tiempo para el ciclo de esterilización de prueba no presentará una variación mayor de  $\pm 1^\circ\text{C}$  de la temperatura media de los termopares durante el ciclo de esterilización.

El tercer ciclo **CUMPLE ESPECIFICACIONES.**

**Análisis de resultados en el estudio en Cámara Vacía.**

De los resultados obtenidos en el estudio en cámara vacía se puede observar que no hay diferencia significativa entre la temperatura registrada en los diferentes puntos evaluados dentro de la cámara de el autoclave por lo que se puede decir que existe homogeneidad de temperatura dentro de el autoclave, y se encuentra en condiciones que satisfacen el criterio de aceptación.

3. ESTUDIO MIXTO DE PENETRACION - DISTRIBUCION  
(Cámara con carga) PRIMER PATRON

TERMOPARES DE DISTRIBUCION: 01 al 06

TERMOPARES DE PENETRACION: 07 AL 16

COLOCACION DE BIOINDICADORES: Junto a cada uno de los termopares de penetración.

BIOINDICADOR EMPLEADO: Bacillus stearothermophilus.

MARCA: ATTEST LOTE: 115 CADUCIDAD: 01/96

TIPO: CAPSULA CONCENTRACION:  $1.3 \times 10^8$  VALOR D: 2.1 MIN.

PATRON DE CARGA: No. 1

6 Pyrex con 15 L. de agua y 300 g. de HPMC c/u.

TIEMPO DE DESFASE DE TEMPERATURA (121 °c) ENTRE EL REGISTRADOR Y PUNTO MAS FRIO DE LA CARGA:

149 minutos.

Las condiciones de operación del equipo fueron las siguientes:

- Temperatura de trabajo 121 °C.
- Tiempo de esterilización 21 minutos.
- Presión de trabajo 1.4 - 1.5 Kg/cm<sup>2</sup>.



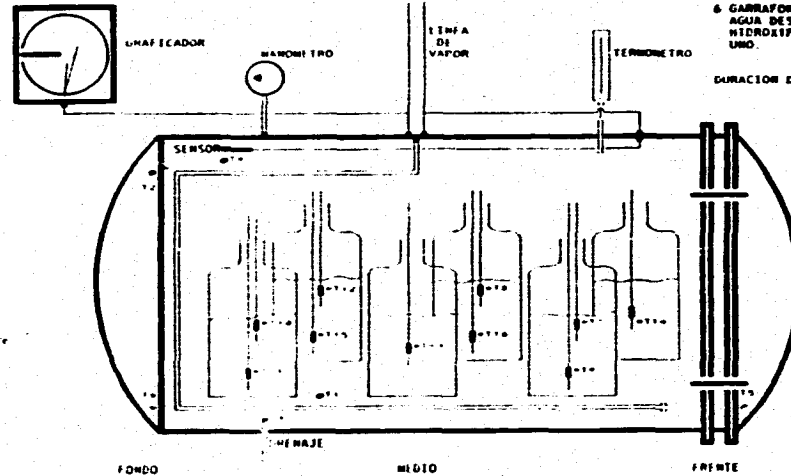
# UBICACION DE LOS TERMOPARES DISTRIBUCION-PENETRACION

AUTOCLAVE No. 1

PATRON DE CARGA NO. 1

6 GARRAFONES PYREX CON 15 LITROS DE  
AGUA DESTILADA Y 300 GRAMOS DE  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA EN CADA  
UNO.

DURACION DEL CICLO. 21 MINUTOS



FONDO

MEDIO

FRENTE

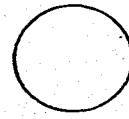
- = BIDIPLICADOR
- = TERMOPARES DE DISTRIBUCION



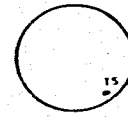
FONDO



1/1



2/3



FRENTE

DIAGRAMA VI

## 3.1 PRIMER CICLO

## REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION

AUTOCLAVE No. : 01  
 TERMOMETRO SUP. No. : 01

REGISTRADOR No. : 01  
 TERMOMETRO INF. No. : 02

TIEMPO (MIN)	TEMPERATURA °C				PRESION Eg/cm <sup>2</sup>
	TERMOPAR No. 4	GRAFICADOR	TERMOMETRO INF.	TERMOMETRO SUP.	
0	38.20	70.00	30.00	31.00	0.00
5	108.00	116.00	85.00	100.00	0.70
10	124.00	122.00	110.00	120.00	1.40
15	124.80	122.00	118.00	123.00	1.40
20	124.90	122.00	116.00	123.00	1.40
25	124.60	122.00	116.00	122.00	1.40
30	124.60	122.00	116.00	123.00	1.40
35	124.40	122.00	116.00	122.00	1.40
40	124.30	122.00	116.00	122.00	1.40
45	124.40	122.00	116.00	123.00	1.40
50	124.20	122.00	116.00	123.00	1.40
55	124.70	122.00	116.00	123.00	1.40
60	124.80	122.00	116.00	123.00	1.40
65	123.90	122.00	116.00	123.00	1.40
70	124.60	122.00	116.00	123.00	1.40
75	124.80	122.00	116.00	123.00	1.40
80	124.10	122.00	116.00	123.00	1.40
85	123.80	122.00	116.00	123.00	1.40
90	123.90	122.00	116.00	123.00	1.40
95	123.90	122.00	116.00	123.00	1.40
100	124.10	122.00	116.00	123.00	1.40
105	124.90	122.00	116.00	123.00	1.40
110	124.10	122.00	116.00	123.00	1.40
115	124.90	122.00	116.00	123.30	1.40
120	124.30	122.00	116.00	123.00	1.40
125	124.20	122.00	116.00	123.00	1.40
130	124.20	122.00	116.00	123.00	1.40
135	124.20	122.00	116.00	123.00	1.40

TABLA XV. RESULTADO REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION EN CAMARA CON CARGA

Criterio de Aceptación: El rango de temperatura en la carga no excederá a  $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ , de la temperatura media de todos los termopares de penetración 5 minutos después de iniciado el ciclo durante el desarrollo y hasta el final del ciclo.

El primer ciclo CUMPLE ESPECIFICACIONES

### TERMOPARES DE DISTRIBUCION - PENETRACION

CICLO No. 1 01DURACION: 31 min.HORA DE INICIO SUMINISTRO VAPOR: 13:15HORA SUSPENSIÓN SUMINISTRO DE VAPOR: 14:15

#### TERMOPARES DE DISTRIBUCION

NUMERO DE TERMOPAR	01	02	03	04	05	06	07	08
TEMPERATURA AL INICIO	34.90	36.20	36.90	35.20	33.30	35.40	65.40	64.60
TEMPERATURA AL FINAL	122.60	122.20	122.70	124.10	126.00	124.90	122.70	124.70
TIEMPO AL QUE ALCANZA $\geq 121^{\circ}\text{C}$	13:43	13:43	13:43	13:43	13:42	13:42	13:28	13:08
TIEMPO DE EXPOSICION EN MINUTOS	153:00	153:00	153:00	153:00	154:00	154:00	49:00	73:00
Po ACUMULADO	219.10	210.28	225.34	316.80	486.61	378.47	80.67	147.01
TEMP. MINIMA DURANTE EL CICLO	122.20	121.90	122.40	123.80	125.60	124.50	122.30	124.20
TIEMPO	14:06	14:06	14:12	14:06	14:06	14:06	13:58	13:55
TEMP. MAXIMA DURANTE EL CICLO	123.00	122.70	122.70	124.60	126.50	125.90	122.70	124.70
TIEMPO	13:58	13:58	13:57	13:58	13:58	13:58	14:15	13:55
RESULTADOS DE BIOINDICADORES	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-

#### TERMOPARES DE PENETRACION

NUMERO DE TERMOPAR	09	10	11	12	13	14	15	16*
TEMPERATURA AL INICIO	64.90	66.40	65.60	68.40	67.10	69.20	66.30	63.70
TEMPERATURA AL FINAL	123.70	121.90	122.90	123.20	123.10	122.70	122.70	122.40
TIEMPO AL QUE ALCANZA $\geq 121^{\circ}\text{C}$	13:26	13:47	13:46	13:08	13:23	13:27	13:35	13:55
TIEMPO DE EXPOSICION EN MINUTOS	80:00	29:00	31:00	68:00	53:00	49:00	41:00	31:00
Po ACUMULADO	97.26	71.65	68.32	121.03	99.24	90.99	80.69	55.31
TEMP. MINIMA DURANTE EL CICLO	123.00	121.40	121.90	122.90	122.70	122.30	122.20	121.10
TIEMPO	13:55	13:59	13:56	13:55	13:55	13:57	13:56	13:55
TEMP. MAXIMA DURANTE EL CICLO	123.70	121.90	122.90	123.20	123.30	122.70	122.70	122.40
TIEMPO	14:15	14:13	14:15	14:08	14:16	14:14	14:14	14:16
RESULTADOS DE BIOINDICADORES	-	-	-	-	-	-	-	-

**TABLA XVI. RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION-PENETRACION EN CAMARA CON CARGA**

**Criterio de Aceptación:** El rango de temperatura en la carga no excederá a  $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ , de la temperatura media de todos los termopares de penetración 5 minutos después de iniciado el ciclo durante el desarrollo y hasta el final del ciclo.

El primer ciclo **CUMPLE ESPECIFICACIONES.**

## 3.2 SEGUNDO CICLO

## TERMOPARES DE DISTRIBUCION - PENETRACION

CICLO No. 1 02

DURACION: 21 min.

HORA DE INICIO SUMINISTRO VAPOR: 19:12

HORA SUSPENSIÓN SUMINISTRO DE VAPOR: 19:08

## TERMOPARES DE DISTRIBUCION

NÚMERO DE TERMOPAR	01	02	03	04	05	06	07	08
TEMPERATURA AL INICIO	84.40	84.00	84.10	82.60	81.40	87.10	89.00	87.70
TEMPERATURA AL FINAL	122.40	122.10	122.78	124.00	125.80	124.70	122.80	124.30
TIEMPO AL QUE ALCANZA $> 121^{\circ}\text{C}$	16:17	16:17	16:18	16:17	16:17	16:17	16:08	16:03
TIEMPO DE EXPOSICIÓN EN MINUTOS	17:00	17:00	17:00	17:00	17:00	17:00	16:00	16:00
Po ACUMULADO	246.14	216.57	249.14	350.85	516.12	418.01	198.02	130.32
TEMP. MÍNIMA DURANTE EL CICLO	122.28	121.90	122.50	123.90	125.70	124.50	122.80	123.80
TIEMPO	19:05	18:58	19:04	19:05	18:59	18:53	18:49	18:48
TEMP. MÁXIMA DURANTE EL CICLO	121.00	122.60	122.80	124.50	126.30	125.20	122.70	124.30
TIEMPO	19:08	19:03	18:49	19:06	19:00	19:03	19:03	19:05
RESULTADOS DE BIOINDICADORES	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-

## TERMOPARES DE PENETRACION

NÚMERO DE TERMOPAR	09	10	11	12	13	14	15	16*
TEMPERATURA AL INICIO	89.28	61.20	61.80	63.30	62.30	65.00	62.90	66.80
TEMPERATURA AL FINAL	124.10	122.10	123.80	121.30	123.20	122.40	123.00	122.10
TIEMPO AL QUE ALCANZA $> 121^{\circ}\text{C}$	18:09	18:30	18:22	17:50	18:09	18:16	18:18	18:47
TIEMPO DE EXPOSICIÓN EN MINUTOS	63:00	38:00	46:00	78:00	89:00	52:00	42:00	21:00
Po ACUMULADO	123.64	83.84	93.10	137.26	109.55	106.70	96.16	64.00
TEMP. MÍNIMA DURANTE EL CICLO	123.60	121.60	122.70	121.10	122.80	122.10	122.60	121.10
TIEMPO	18:47	18:47	18:47	18:56	19:47	18:47	18:47	18:47
TEMP. MÁXIMA DURANTE EL CICLO	124.10	122.10	123.50	123.30	123.20	122.40	123.00	122.10
TIEMPO	19:04	19:07	19:07	19:04	19:07	19:05	19:04	19:07
RESULTADOS DE BIOINDICADORES	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLA XVII. RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION-PENETRACION EN CAMARA CON CARGA

Criterio de Aceptación: El rango de temperatura en la carga no excederá a  $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ , de la temperatura media de todos los termopares de penetración 5 minutos después de iniciado el ciclo durante el desarrollo y hasta el final del ciclo.

El segundo ciclo CUMPLE ESPECIFICACIONES.

## 3.3 TERCER CICLO

## TERMOPARES DE DISTRIBUCION - PENETRACION

CICLO No. 1 03

DURACION: 21 min.

HORA DE INICIO SUMINISTRO VAPOR: 10:54

HORA SUSPENSIÓN SUMINISTRO DE VAPOR: 13:17

## TERMOPARES DE DISTRIBUCION

NUMERO DE TERMOPAR	01	02	03	04	05	06	07	08
TEMPERATURA AL INICIO	41.40	42.80	32.80	42.70	39.10	40.20	57.80	58.80
TEMPERATURA AL FINAL	122.80	122.20	122.60	124.00	125.90	124.70	122.60	124.30
TIEMPO AL QUE ALCANSA $> 121^{\circ}\text{C}$	11:00	11:00	11:00	11:00	11:00	11:00	12:47	12:44
TIEMPO DE RESPONSION EN MINUTOS	167:00	167:00	167:00	167:00	167:00	167:00	60:00	62:00
Po ACUMULADO	233.94	223.94	228.39	238.88	314.19	396.63	106.76	126.38
TEMP. MINIMA DURANTE EL CICLO	122.10	121.80	122.10	123.60	125.80	124.40	122.60	123.70
TIEMPO	13:45	13:45	13:46	13:45	13:45	13:45	13:28	13:26
TEMP. MAXIMA DURANTE EL CICLO	123.10	122.80	122.60	124.80	126.80	125.40	122.60	124.30
TIEMPO	13:31	13:31	13:26	13:31	13:31	13:31	13:40	13:42
RESULTADOS DE BIOINDICADORES	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-

## TERMOPARES DE PENETRACION

NUMERO DE TERMOPAR	09	10	11	12	13	14	15	16
TEMPERATURA AL INICIO	57.70	58.50	58.80	59.10	58.00	56.00	58.30	67.80
TEMPERATURA AL FINAL	123.90	122.20	122.60	122.90	122.80	122.30	122.80	122.10
TIEMPO AL QUE ALCANSA $> 121^{\circ}\text{C}$	12:43	12:59	13:06	12:43	12:51	12:56	13:08	13:26
TIEMPO DE RESPONSION EN MINUTOS	64:00	48:00	42:00	66:00	56:00	51:00	39:00	21:00
Po ACUMULADO	123.82	92.78	82.89	111.54	104.67	98.14	81.83	58.98
TEMP. MINIMA DURANTE EL CICLO	123.80	121.90	122.40	122.80	122.40	122.10	121.90	121.10
TIEMPO	13:26	13:26	13:24	13:30	13:26	13:33	13:27	13:26
TEMP. MAXIMA DURANTE EL CICLO	123.90	122.20	122.80	122.90	122.80	122.30	122.80	122.10
TIEMPO	13:42	13:47	13:35	13:43	13:44	13:40	13:46	13:45
RESULTADOS DE BIOINDICADORES	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLA XVIII. RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION-PENETRACION EN CAMARA CON CARGA

Criterio de Aceptación: El rango de temperatura en la carga no excederá a  $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ , de la temperatura media de todos los termopares de penetración 5 minutos después de iniciado el ciclo durante el desarrollo y hasta el final del ciclo.

El tercer ciclo CUMPLE ESPECIFICACIONES.

## 3.4 CONTROL MICROBIOLÓGICO

## EVALUACION DE INDICADORES BIOLÓGICOS

## REPORTE MICROBIOLÓGICO

MICROORGANISMO: Bacillus stearothermophilus  
 ATCC: 7951

## DATOS INDICADORES BIOLÓGICOS

LOTE: 115 POBLACION:  $1.3 \times 10^8$  CFU  
 MARCA: ATTEST CADUCIDAD: ENE/96

TABLA XIX. REPORTE MICROBIOLÓGICO DE LOS BIOINDICADORES UTILIZADOS EN LA CAMARA CON CARGA PRIMER PATRON

CICLO	T <sub>7</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>9</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>11</sub>	T <sub>12</sub>	T <sub>13</sub>	T <sub>14</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>16</sub>	CONTROL POSITIVO	CONTROL NEGATIVO	RESULTADO
1°	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0/10
2°	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0/10
3°	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0/10

NOTA: T = TERMOPAR

Los resultados obtenidos con este material nos muestran que el sitio que más tiempo requiere para adquirir temperatura de 121.1°C, es el registrado por el termopar No. 16\*, colocado en la parte baja del pyrex con solución de Hidroxi Propil Metil Celulosa (HPMC), situado en la parte proporcional a tres cuartos de la cámara en el lado derecho de el autoclave.

Se observa un retraso de tiempo de 149 minutos entre el punto más frío de la carga con respecto al tiempo requerido por el graficador de el autoclave en registrar 121.1°C (temperatura de esterilización).

Con estos resultados se puede observar que los sitios aún considerados como críticos presentan valores de Fo superiores a los requeridos para esterilizar el Bioindicador utilizado (21 minutos) en la prueba.

Se puede inferir que con estos valores de Fo será suficiente para asegurar la reducción en 10 logaritmos de un microorganismo altamente resistente al proceso de esterilización por vapor (Bacillus stearothermophilus 1.3 x 10<sup>5</sup> U.F.C. y D = 2.1 min).

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

$$F_o = 2.1 (\log 1.3 \times 10^5 - \log 1.3 \times 10^5)$$

$$F_o = 21 \text{ min.}$$

Para ciclos productivos:

$$\frac{\log 12 \times 21 \text{ minutos}}{\log 10} = 25.2 \text{ minutos}$$

25.2 minutos + 149.0 minutos de desfase de temperatura en el graficador = 174.2 minutos de esterilización.

En el análisis microbiológico los 30 bioindicadores empleados en la validación mostraron resultados negativos (no hubo crecimiento), con respecto a los controles positivos en los cuales si existió crecimiento a las mismas condiciones de incubación, indicando con esto que los bioindicadores se encontraban en buen estado.

De los resultados microbiológicos se puede observar que los patrones de carga bajo estudio en ciclos de 21 minutos de exposición a 121.1°C se logra esterilizar los indicadores biológicos altamente resistentes empleados en el estudio de validación, aún en los sitios de más difícil penetración de vapor.

Con estos resultados se puede inducir que el proceso es capaz de causar la muerte de una población de Bacillus stearothermophilus ( $1.3 \times 10^8$  U.F.C. y  $D = 2.1$  min), contenida en cada uno de los bioindicadores utilizados, incluyendo los colocados en sitios críticos en ciclos de 21 minutos de duración.

Para los ciclos de producción el ciclo de esterilización será de  $25.2 + 149 = 174.2$  minutos, con lo cual se garantiza una reducción mínima de 12 logaritmos de la población de microorganismos.



4. ESTUDIO MIXTO DE PENETRACION - DISTRIBUCION  
(Cámara con carga) SEGUNDO PATRON

TERMOPARES DE DISTRIBUCION: 01 al 06

TERMOPARES DE PENETRACION: 07 AL 16

COLOCACION DE BIOINDICADORES: Junto a cada uno de los termopares de penetración.

BIOINDICADOR EMPLEADO: Bacillus stearothermophilus.

MARCA: RAVEN LOTE: 315441 CADUCIDAD: 02/96

TIPO: TIRAS CONCENTRACION:  $1.0 \times 10^5$  VALOR D: 1.9 MIN.

PATRON DE CARGA: No. 2

5 Platos porta membrana Millipore.

TIEMPO DE DESFASE DE TEMPERATURA (121 °c) ENTRE EL REGISTRADOR Y PUNTO MAS FRIO DE LA CARGA:

17 minutos.

Las condiciones de operación del equipo fueron las siguientes:

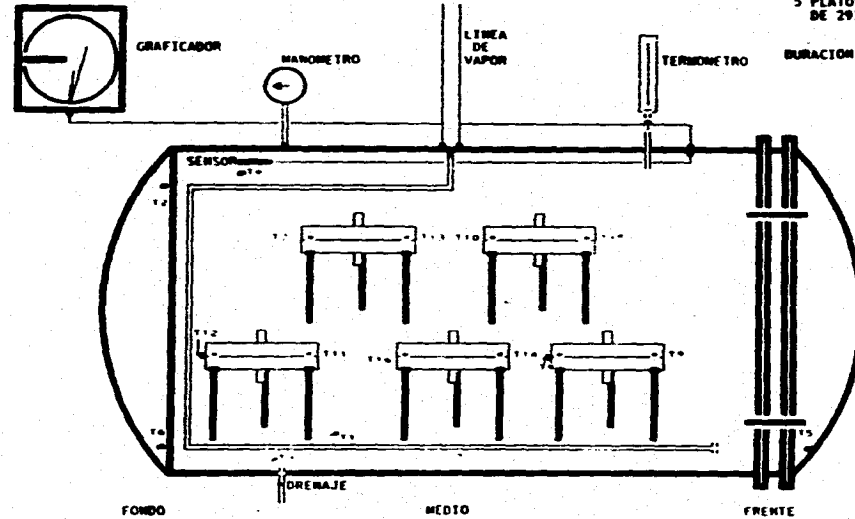
- Temperatura de trabajo 121 °C.
- Tiempo de esterilización 21 minutos.
- Presión de trabajo 1.4 - 1.5 Kg/cm<sup>2</sup>.

# UBICACION DE LOS TERMOPARES DISTRIBUCION-PENETRACION

AUTOCLAVE No. 1

PATRON DE CARGA No. 2  
5 PLATOS PORTAMEMBANA MILLIPORE  
DE 293 MILIMETROS DE DIAMETRO

DURACION DEL CICLO: 19 MINUTOS



FONDO

MEDIO

FRENTE

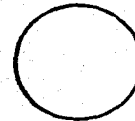
- - BIOINDICADOR
- - TERMOPARES DE DISTRIBUCION



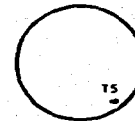
FONDO



1/3



2/3



FRENTE

DIAGRAMA VII

## 4.1 REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION

## REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION

AUTOCLAVE No.: 01REGISTRADOR No.: 01TERMOMETRO SUP. No.: 01TERMOMETRO INF. No.: 02

TIEMPO (MIN)	TEMPERATURA °C				PRESION Kg./cm. <sup>2</sup>
	TERMOPAR No. 4	GRAFICADOR	TERMOMETRO INF.	TERMOMETRO SUP.	
0	28.10	67.00	26.00	28.00	0
5	116.80	120.00	96.00	107.00	1.0
10	124.20	122.00	111.00	120.00	1.45
15	124.30	122.00	114.00	122.00	1.45
20	124.30	122.00	116.00	122.00	1.45
25	124.00	122.00	116.00	122.00	1.40
30	123.90	122.00	116.00	122.00	1.40
35	124.00	122.00	116.00	122.00	1.40
40	124.20	122.00	116.00	122.00	1.40
45	124.70	122.00	116.00	122.00	1.40
50	124.20	122.00	116.00	122.00	1.40
60	124.40	122.00	116.00	122.00	1.40

TABLA XX. RESULTADO REGISTRO DE TEMPERATURA Y PRESION EN CAMARA CON CARGA

**Criterio de Aceptación:** El rango de temperatura en la carga no excederá a  $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ , de la temperatura media de todos los termopares de penetración 5 minutos después de iniciado el ciclo durante el desarrollo y hasta el final del ciclo.

El primer ciclo CUMPLE ESPECIFICACIONES.

## 4.2 PRIMER CICLO

## REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION - PENETRACION

CICLO No. 01

DURACION: 19 min.

HORA DE INICIO SUMINISTRO VAPOR: 14:15

HORA SUSPENSIÓN SUMINISTRO DE VAPOR: 15:24

## TERMOPARES DE DISTRIBUCION

NUMERO DE TERMOPAR	01	02	03	04	05	06	07	08
TEMPERATURA AL INICIO	37.20	40.20	43.30	40.40	38.40	37.60	38.40	34.40
TEMPERATURA AL FINAL	122.00	122.20	122.50	124.10	125.90	124.80	123.00	125.00
TIEMPO AL QUE ALCANZA > 121°C	14:51	14:51	14:51	14:51	14:50	14:51	15:01	15:01
TIEMPO DE RESPONSION EN MINUTOS	35:00	35:00	35:00	35:00	36:00	35:00	35:00	23:00
Po ACUMULADO	80.82	44.75	50.18	71.80	104.03	84.75	39.72	51.05
TEMP. MINIMA DURANTE EL CICLO	122.20	121.90	122.40	123.80	126.00	124.50	122.80	123.20
TIEMPO	15:25	15:25	15:22	15:23	15:28	15:25	15:07	15:07
TEMP. MAXIMA DURANTE EL CICLO	123.30	121.00	122.70	124.70	126.70	125.70	123.30	125.00
TIEMPO	15:11	15:11	15:07	15:11	15:11	15:11	15:15	15:24
RESULTADOS DE BIOINDICADORES	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-

## TERMOPARES DE PENETRACION

NUMERO DE TERMOPAR	09*	10*	11	12	13	14*	15*	16*
TEMPERATURA AL INICIO	35.10	24.50	42.30	41.80	38.70	37.20	36.40	37.60
TEMPERATURA AL FINAL	124.60	122.80	124.50	123.70	123.70	123.00	123.50	124.00
TIEMPO AL QUE ALCANZA > 121°C	15:04	15:07	14:58	15:00	15:01	15:07	15:06	15:08
TIEMPO DE RESPONSION EN MINUTOS	22:00	19:00	20:00	26:00	25:00	19:00	20:00	21:00
Po ACUMULADO	44.78	30.84	61.27	48.73	44.16	12.23	35.93	41.27
TEMP. MINIMA DURANTE EL CICLO	122.90	121.10	124.40	123.40	123.10	121.20	121.60	122.60
TIEMPO	15:07	15:07	15:07	15:07	15:07	14:07	15:07	15:07
TEMP. MAXIMA DURANTE EL CICLO	124.60	122.60	124.60	124.60	123.70	123.00	123.50	124.00
TIEMPO	15:24	15:24	15:12	15:11	15:18	15:24	15:21	15:24
RESULTADOS DE BIOINDICADORES	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLA XXI. RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION-PENETRACION EN CAMARA CON CARGA

Criterio de Aceptación: El rango de temperatura en la carga no excederá a  $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ , de la temperatura media de todos los termopares de penetración 5 minutos después de iniciado el ciclo durante el desarrollo y hasta el final del ciclo.

El primer ciclo CUMPLE ESPECIFICACIONES.

## 4.3 SEGUNDO CICLO

## REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION - PENETRACION

CICLO No. 02DURACION: 12 min.HORA DE INICIO SUMINISTRO VAPORES: 16:45HORA SUSPENSIÓN SUMINISTRO DE VAPORES: 17:12

## TERMOPARES DE DISTRIBUCION

NÚMERO DE TERMOPAR	01	02	03	04	05	06	07	08*
TEMPERATURA AL INICIO	47.40	57.10	39.90	52.00	43.10	47.20	49.40	56.20
TEMPERATURA AL FINAL	122.80	122.40	122.80	126.20	126.10	126.00	123.10	129.10
TIEMPO AL QUE ALCANZA $> 121^{\circ}\text{C}$	16:02	16:52	16:52	16:52	16:51	16:52	17:04	17:02
TIEMPO DE REPOSICIONES EN MINUTOS	34:00	34:00	34:00	34:00	35:00	34:00	23:00	23:00
Po ACUMULADO	50.49	47.86	48.92	69.24	107.86	85.18	36.04	51.63
TEMP. MÍNIMA DURANTE EL CICLO	122.10	122.00	122.40	123.80	126.60	124.60	122.00	123.20
TIEMPO	17:10	17:28	17:07	17:28	17:10	17:28	17:09	17:07
TEMP. MÁXIMA DURANTE EL CICLO	123.20	122.60	122.70	126.50	126.40	126.50	123.10	126.10
TIEMPO	17:12	17:12	17:09	17:12	17:12	17:12	17:24	17:28
RESULTADOS DE BIOINDICADORES	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-

## TERMOPARES DE PENETRACION

NÚMERO DE TERMOPAR	09*	10*	11	12	13	14*	15*	16*
TEMPERATURA AL INICIO	57.10	58.20	76.40	76.10	69.20	61.60	61.60	61.70
TEMPERATURA AL FINAL	126.60	122.70	124.70	122.60	123.80	123.10	123.70	124.10
TIEMPO AL QUE ALCANZA $> 121^{\circ}\text{C}$	17:04	17:07	16:59	17:00	17:01	17:07	17:08	17:04
TIEMPO DE REPOSICIONES EN MINUTOS	22:00	19:00	27:00	24:00	25:00	19:00	21:00	22:00
Po ACUMULADO	49.97	31.32	62.04	46.52	44.22	31.11	38.55	42.99
TEMP. MÍNIMA DURANTE EL CICLO	122.70	121.20	124.60	123.30	122.90	121.30	122.10	122.60
TIEMPO	17:07	17:07	17:07	17:08	17:07	17:07	17:07	17:07
TEMP. MÁXIMA DURANTE EL CICLO	126.60	122.70	124.70	123.80	123.60	123.10	123.70	124.10
TIEMPO	17:21	17:21	17:08	17:12	17:24	17:25	17:23	17:23
RESULTADOS DE BIOINDICADORES	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLA XII. RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION-PENETRACION EN CAMARA CON CARGA

Criterio de Aceptación: El rango de temperatura en la carga no excederá a  $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ , de la temperatura media de todos los termopares de penetración 5 minutos después de iniciado el ciclo durante el desarrollo y hasta el final del ciclo.

El segundo ciclo CUMPLE ESPECIFICACIONES.

## 4.4 TERCER CICLO

## REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION - PENETRACION

CICLO No. 1 03

DURACION: 12 min.

HORA DE INICIO SUMINISTRO VAPOR: 08:27

HORA SUSPENSIÓN SUMINISTRO DE VAPOR: 09:08

## TERMOPARES DE DISTRIBUCION

NUMERO DE TERMOPAR	01	02	03	04	05	06	07	08*
TEMPERATURA AL INICIO	24.90	25.60	23.70	25.90	24.70	25.00	26.40	23.40
TEMPERATURA AL FINAL	123.20	122.80	123.00	124.70	126.40	128.80	123.60	125.20
TIEMPO AL QUE ALCANZA $> 121^{\circ}\text{C}$	08:33	08:33	08:34	08:33	08:33	08:33	08:47	08:46
TIEMPO DE EXPOSICION EN MINUTOS	35:00	35:00	34:00	35:00	35:00	35:00	21:00	22:00
Po ACUMULADO	55.27	53.27	54.72	77.86	111.92	93.18	36.68	50.13
TEMP. MINIMA DURANTE EL CICLO	123.70	123.40	122.90	124.30	125.80	124.90	123.00	122.50
TIEMPO	09:02	09:02	08:56	09:02	08:54	08:51	08:48	08:49
TEMP. MAXIMA DURANTE EL CICLO	123.80	123.20	123.20	124.90	126.60	126.80	123.60	125.20
TIEMPO	08:56	08:56	09:07	08:56	08:56	08:56	09:05	09:06
RESULTADOS DE BIOINDICADORES	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-

## TERMOPARES DE PENETRACION

NUMERO DE TERMOPAR	09*	10*	11	12	13	14*	15*	16*
TEMPERATURA AL INICIO	23.40	24.70	26.30	26.00	25.80	24.80	24.80	24.80
TEMPERATURA AL FINAL	128.00	123.20	128.00	124.20	124.30	121.60	124.00	124.40
TIEMPO AL QUE ALCANZA $> 121^{\circ}\text{C}$	08:47	08:49	08:42	08:48	08:43	08:48	08:48	08:47
TIEMPO DE EXPOSICION EN MINUTOS	31:00	19:00	26:00	23:00	25:00	19:00	20:00	21:00
Po ACUMULADO	48.18	32.93	58.76	45.48	47.46	33.15	37.41	42.62
TEMP. MINIMA DURANTE EL CICLO	122.70	121.30	124.40	123.00	123.40	121.10	121.60	122.20
TIEMPO	08:49	08:49	08:49	08:49	08:50	08:49	08:48	08:49
TEMP. MAXIMA DURANTE EL CICLO	128.00	123.20	128.10	124.20	124.30	123.60	124.00	124.40
TIEMPO	09:05	09:05	09:05	08:58	09:08	09:07	09:06	09:06
RESULTADOS DE BIOINDICADORES	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLA XXIII. RESULTADO REGISTRO DE TERMOPARES DE DISTRIBUCION-PENETRACION EN CAMARA CON CARGA

Criterio de Aceptación: El rango de temperatura en la carga no excederá a  $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$ , de la temperatura media de todos los termopares de penetración 5 minutos después de iniciado el ciclo durante el desarrollo y hasta el final del ciclo.

El tercer ciclo CUMPLE ESPECIFICACIONES.

## 4.4 CONTROL MICROBIOLÓGICO

## EVALUACION DE INDICADORES BIOLÓGICOS

## REPORTE MICROBIOLÓGICO

MICROORGANISMO: Bacillus stearothermophilus  
 ATCC: 7953

## DATOS INDICADORES BIOLÓGICOS

LOTE: 315441POBLACION:  $1.0 \times 10^5$  CFUMARCA: RAVENCADUCIDAD: FEB/96

REPORTE MICROBIOLÓGICO DE LOS BIOINDICADORES UTILIZADOS EN LA  
 CAMARA CON CARGA SEGUNDO PATRON

CICLO	T <sub>7</sub>	T <sub>8</sub>	T <sub>9</sub>	T <sub>10</sub>	T <sub>11</sub>	T <sub>12</sub>	T <sub>13</sub>	T <sub>14</sub>	T <sub>15</sub>	T <sub>16</sub>	CONTROL POSITIVO	CONTROL NEGATIVO	RESULTADO
1°	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0/10
2°	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0/10
3°	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	0/10

NOTA: T = TERMOPAR



Los resultados obtenidos con este material nos muestran que los sitios que más tiempo requieren para alcanzar la temperatura de esterilización (121.1 °C), son los registrados por los termopares No. 10\*,15\* colocados en un plato porta membrana Millipore situado en la parte media lado derecho de el autoclave, termopares No. 14\*,16\* en la misma posición del lado izquierdo, y termopares 8\*,9\* colocados en el frente al lado izquierdo de el autoclave.

Se observa un retraso de tiempo máximo de 17 minutos entre el punto más frío de la carga con respecto al tiempo requerido por el graficador de el autoclave en registrar 121.1 °C (temperatura de esterilización).

Con estos resultados se puede observar que los sitios aún considerados como críticos presentan valores de Fo superiores a los requeridos para esterilizar el Bioindicador utilizado (19 minutos) en la prueba.

Se puede inferir que con estos valores de Fo será suficiente para asegurar la reducción en 10 logaritmos de un microorganismo altamente resistente al proceso de esterilización por vapor (Bacillus stearothermophilus 1.0 x 10<sup>6</sup> U.F.C. y D = 1.9 min).

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

$$F_o = 1.9 (\log 1.0 \times 10^6 - \log 1.0 \times 10^{-6})$$

$$F_o = 19 \text{ min.}$$

Para ciclos productivos:

$$\frac{\log 12 \times 19 \text{ minutos}}{\log 10} = 22.8 \text{ minutos.}$$

22.8 minutos + 17.0 minutos de desfase de temperatura en el graficador = 39.8 minutos de esterilización.

En el análisis microbiológico los 30 bioindicadores empleados en la validación mostrarán resultados negativos (no hubo crecimiento), con respecto a los controles positivos en los cuales si existió crecimiento a las mismas condiciones de incubación, indicando con esto que los bioindicadores se encontraban en buen estado.

De los resultados microbiológicos se puede observar que el patrón de carga bajo estudio en ciclos de 19 minutos de exposición a 121.1°C se logran esterilizar los indicadores biológicos altamente resistentes empleados en el estudio de validación, aún en los sitios de más difícil penetración de vapor.

Con estos resultados se puede inducir que el proceso es capaz de causar la muerte de una población de Bacillus stearothermophilus ( $1.0 \times 10^8$  U.F.C. y  $D = 1.9$  min), contenida en cada uno de los bioindicadores utilizados, incluyendo los colocados en sitios críticos en ciclos de 19 minutos de duración.

Para los ciclos de producción el ciclo de esterilización será de  $22.8 + 17 = 39.8$  minutos, con lo cual se garantiza una reducción mínima de 12 logaritmos de la población de microorganismos.

## VIII. CONCLUSIONES

1. De los estudios de cámara vacía se concluye que: no existe diferencia entre, la temperatura de los diferentes puntos evaluados dentro de la cámara del autoclave. Por lo que indica que existe homogeneidad de temperatura dentro de la cámara, ya que se encuentra en condiciones que satisfacen el criterio de aceptación (En esta fase de la validación, el equipo es considerado en buen estado si la variación de temperatura registrada por los termopares no es superior a  $\pm 1^\circ \text{C}$  de la temperatura promedio de la cámara).
2. De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de penetración de calor y reto microbiano con carga máxima, se puede concluir que el proceso de esterilización con vapor en autoclave queda validado ya que todos los puntos evaluados con los termopares y expuestos a un desafío microbiológico con una carga microbiana resistente al proceso de esterilización, alcanzaron temperaturas mayores a  $121.1^\circ \text{C}$  durante todos los ciclos esterilización, y los bioindicadores expuestos al ciclo de esterilización tras su incubación no mostraron crecimiento microbiano aun en los sitios de más difícil penetración de vapor, a diferencia de los testigos positivos (no expuestos al ciclo de esterilización) que sí mostraron crecimiento después de su incubación a las mismas condiciones de temperatura; cumpliéndose el criterio de aceptación (el rango de temperatura no excederá a  $\pm 2.5^\circ \text{C}$ , de la temperatura media de todos los termopares de penetración 5 minutos después de iniciado el ciclo de esterilización).
3. Para los estudios de penetración de calor se monitorearon las posiciones del patrón de carga en las tarda más en alcanzar la temperatura de esterilización, obteniéndose buenos resultados.

Se concluye que el proceso proporciona suficiente calor para lograr una reducción de 12 logaritmos de un microorganismo altamente resistente al proceso de esterilización con vapor.

4. Con los estudios de desafío microbiológico se refuerzan los resultados obtenidos en los estudios de penetración de calor, ya que se comprueba prácticamente la eficiencia del proceso de esterilización con vapor saturado por medio de la inactivación de los bioindicadores en todas las corridas realizadas.
5. La validación del proceso se considera aceptable ya que se cumplió con todos los objetivos planteados durante el inicio del trabajo.
6. La hipótesis se comprobó ya que se obtuvieron los parámetros termodinámicos (presión, temperatura) para lograr la esterilización de materias primas y materiales garantizando su esterilización por medio un proceso confiable y reproducible.

**IX. GLOSARIO**

**Calificación de Equipo:** Es un método que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables.

**Calificación de Instalaciones:** Es la verificación documentada de que todos los aspectos claves de la instalación cumplen con su diseño previsto conforme a las recomendaciones del fabricante.

**Calificación Operacional:** Se refiere a la comprobación documentada de que todos los sistemas y subsistemas funcionan del modo previsto y dentro de los márgenes de trabajo proyectados.

**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.

**Esterilización:** 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.

**Fo:** La U.S.P XXII menciona el Fo, como el tiempo (minutos) para proveer la letalidad a 121°C.

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

**Penetración de calor:** Grado de transferencia de calor a través de un cuerpo.

**Punto Frío:** Sitio del autoclave o de la carga que tarda mayor tiempo para alcanzar la temperatura de esterilización 121.1 °C

**Termopar:** El termopar es un par termoeléctrico que consiste en dos alambres metálicos de distinto material unidos por un extremo, al que se llama junta caliente.

**Transferencia de calor:** Forma de difusión de calor desde un cuerpo más caliente a otro más frío.

**Valor D:** El valor D es el tiempo de exposición al calor húmedo para que la población de microorganismo disminuya un 90% de la cantidad inicial (una reducción logarítmica decimal).

**Valor Z:** Es la temperatura requerida para reducir un logaritmo el valor D. Este valor es una medida del cambio de la resistencia de un microorganismo al variar la temperatura y permite hacer la comparación de la letalidad con vapor saturado a diferentes temperaturas.

**X. REFERENCIAS**

1. Carleton, F.L. & Agalloco, J.P. "Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes". Ed. Marcel Dekker. Inc., 1986. pág. 1-16, 29-46, 319-55.
2. L. Lachman & H.A. Lieberman. "The Theory & Practice of Industrial Pharmacy". 3o. Ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1986. pág. 619-59.
3. "Sterilization and sterility Assurance," The United States Pharmacopeia XXI. Maryland U.S.A. 1985. pag. 1348.
4. Block S. Seymour. "Desinfection, Sterilization & Preservation". 3o. Ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1983. pág. 3-41.
5. Technical Monograph No. 1 "Validation of Steam Sterilization Cycles". Parenteral Drug Association Inc., 1346 Chestnut Street. Philadelphia P.A. 19107. 1978.
6. Dony, J. et. al. "Sterility Assurance Based on Validation of the Sterilization Process Using Steam Under Pressure". J. Parent. Sci. & Technol. 1989, vol. 43, num. 5, pág. 226-30.
7. Tutorial No. 1. "The Fo Concept", The Parenteral Society New York USA. 1985. pag. 44-8.

8. Stumbo, C.R. "Thermobacteriology in Food Processing". 2o. Ed. Academic Press Inc., New York 1973. pag. 33-4
9. Tutorial No. 2. "The Validation of Steam Sterilisers". Parenteral Drug Association Inc., 1346 Chestnut Street. Philadelphia USA. 19107. 1986. pag. 23-5.
10. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 5o. Ed. México 1987. pag.
11. Technical Monograph. "Guideline on general Principles of Process Validation". Food and Drug Administration. U.S.A., 1987. pag. 1-36.
12. Berry, I.R. "Process Validation: Practical Applications to Pharmaceutical Products". Drug Dev. & Ind. Pharm. 1988, vol. 14, num. 2-3, pag. 377-89.
13. Loftus, B.T. Nash, R.A. "Pharmaceutical Process Validation". Ed. Marcel Dekker, Inc., New York. USA. 1984. vol.23.
14. Fry, M.E. "General Principles of Process Validation". Pharm. Engr., Vol 34. 1984. pag.33-6.
15. Ralson, A.H., et.al. "Planning for Commissioning & Validation of Pharmaceutical building Systems". Pharm. Engr. 1988, vol. 8, num.4 pag.242-8.
16. Duncan J.Acheson. "Control de Calidad y Estadística Industrial". Ed. Alfa omega México 1989, pag. 125-32.
17. Cattaneo, P.J. "Plant Validation Acceptance Criteria". Pharm. Engr. 1988, vol. 8. num. 4, pag. 9-11.



18. Robert F. Dream, P.E. "Qualification - Validation in Perspective". Pharm. Engr. 1994, vol. 14. num. 5, pag. 74-83.
19. Soisson, H.E. "Instrumentación Industrial". Ed. Limusa México D.F. 1988, pag. 28-31, 107-27, 148-77.
20. Wash, R.A. "A Method for Calculating Thermal Sterilization Condition Based Upon Process Parametrics"., J. of Parenteral Sci. & Technol. 1985, vol. 8, num. 2. pag 251-6.
21. Willig, S.H. & Tuckerman, M.N. "Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals". 2o. Ed. Drugs & the Pharm. Sciences, vol 16. pag 12-42.
22. Chapman, C.G. "The Part Approach to Process Validation"., Pharm. Technol., 1984, vol. 8, num. 12, pag. 22-30.
23. Pflug, I.J. "Biological Indicators in the Pharmaceutical & the Medical Device Industry". Parent. Sci. & Technol., 1986 vol. 40, num. 5., pag. 242-8.
24. Catherine J. Finocchario. "The Use of biological Indicators as an Affirmation of Sterilization Process Effectiveness"., Part. I Pharm. Engr. 1993, vol. 13. num. 1 pag. 26-30.
25. Cruz Pedro. "Principles and Practice of Steam Sterilization"., J. Pharma News. 1991. Vol. 2, num. 1, 2, 3, 4 pag. 31-4, 29-32, 30-33, 17-20.
26. Jimenez R.M. "Diseño de un método alternativo para la calibración de termopares y de alambres para termopares"., J. Pharma News. 1991. Vol. 11, num. 2 pag. 50-52

27. Manual de procedimiento de operación estándar del microprocesador digistrip 4S plus (KAYE) USA 1985.
28. Remington JP Farmacia 17a edición, Argentina Editorial médica panamericana Tomo II 1990. pag. 1065-1066.
29. United State Pharmacopeia Convention XX Inc. July 01 1980 pag. 386-388.
30. PMA'S VALIDATION ADVISORY COMITEE, "Process Validation Concepts for Drug Products". Pharmaceutical Technology, Septiembre 1985. pag. 80-82.
31. Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., USA. 1986 pag. 45-50, 138-140, 142-44, 321-24.
32. Franco VA. "Fo en el estudio de los procesos de esterilización y despirogenización", Pharma News. 4(7). Jul-1993. pag. 28-29.