

300627 28



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
INCORPORADO A LA U. N. A. M.

**CALIFICACION DE UN REACTOR
PREPARADOR DE 300 L DE CAPACIDAD
PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A:

SARA BEATRIZ YEO CANELA

DIRECTOR DE TESIS :

Q. F. B. MA. LETICIA LINARES ESTUDILLO

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.

A DIOS

A MIS PADRES

A MIS AMIGOS

A DIOS

A MIS PADRES

A MIS AMIGOS

AGRADECIMIENTOS:

A LA UNIVERSIDAD LA SALLE POR FORMARME INTELECTUAL Y MORALMENTE.

A FISONS DE MEXICO S.A. DE C.V POR LA OPORTUNIDAD QUE ME DIO DE TRABAJAR EN EL PROYECTO.

AL DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN POR TODO EL APOYO QUE ME BRINDARON, ASI COMO LOS CONOCIMIENTOS TRANSMITIDOS Y SU AMISTAD.

A ALEJANDRO DIEGO POR ACOMPAÑARME.

A LUCY EROSA POR SER ALGUIEN ESPECIAL.

INDICE

I.- Objetivos.	1
II.- Resumen.	1
III.- Introducción	1
IV.- Desarrollo experimental	5
4.1 Materiales y Equipo.	5
4.2 Protocolo de Calificación de Instalaciones.	5
4.3 Procedimiento Estandar de Operación del reactor OLSA de 300 lts.	14
4.4 Protocolo de Calificación Operacional.	20
4.5 Procedimiento Estandar de Esterilización y limpieza de reactor OLSA de 300 lts.	23
4.6 Protocolo de Calificación de la eficacia funcional.	27
V.- Resultados.	31
5.1 Resultados de la Calificación Operacional.	31
5.2 Resultados de la Calificación de la Eficacia Funcional.	33
VI.- Analisis de resultados.	41
6.1 Analisis de resultados y criterios de aceptación de la Calificación de Instalaciones.	41
6.2 Analisis de resultados y criterios de aceptación de la Calificación Operacional.	41
6.3 Analisis de resultados y criterios de aceptación de la Calificación de la eficacia funcional.	47
VII.- Conclusiones.	51
VIII.- Bibliografía.	52

I.- OBJETIVOS:

- 1.- Examinar y verificar las características del reactor preparador de 300 L, para determinar que esté instalado correctamente y que sea confiable.
- 2.- Demostrar que el reactor preparador de 300 L cumple con sus estándares de diseño, operación y funcionalidad.

II.- RESUMEN

Con el fin de Examinar y verificar las características del reactor preparador de 300 L para determinar que esté instalado correctamente y que sea confiable, así como demostrar que cumple con sus estándares de diseño, operación y funcionalidad. Se realizó la calificación del equipo por medio de protocolos para calificación de instalaciones, operaciones y eficacia funcional y se concluyó que el equipo puede producir consistentemente un producto de calidad.

III.- INTRODUCCIÓN

El proyecto está contemplado en un área de gran interés y muy importante en la actualidad llamada "Validación de Procesos". En la revisión de las normas GMP (Good Manufacturing Practices), propuesta por la FDA (Food and Drug Administration) en 1976 con el fin de actualizarlas y adecuarlas a los requisitos que proporcionen una garantía de calidad, aparece por primera vez el concepto de validación aplicada a un proceso.

Así la validación de procesos, que es uno de los objetivos de las normas GMP, según la FDA, la define como "Un proceso documentado que asegura que un proceso determinado proporciona de forma homogénea y reproducible un producto que cumple con las especificaciones previamente establecidas".

La validación tiende a garantizar la calidad del medicamento, exige un cúmulo de requisitos que deben cumplirse en cada momento de la fabricación y control a base de comprobaciones lógicas y rigidamente verificadas, incidiendo sobre el equipo, procesos, métodos analíticos y personal especializado.

En nuestros días es común hablar de validación de procesos y estamos concientes de que no está muy distante de formar parte de la historia de la industria farmacéutica.

Existen muchas definiciones sobre la validación, sin embargo, una de las más usadas es la siguiente: "El proceso es validado cuando el responsable tiene la suficiente experiencia y datos para asegurarse a sí mismo y a las autoridades correspondientes, que su proceso es altamente reproducible y que, con el apropiado control de calidad, hará consistentemente lo que se supone debe hacer".(1)

Verificar el cumplimiento de los requisitos de calidad antes de que se comercialice el producto, constituye la validación prospectiva y la garantía constatada a través de los datos aportados por los controles analíticos y de proceso de un producto comercializado, la validación retrospectiva.

La validación prospectiva es el establecimiento documentado de la evidencia de que un sistema hace lo que debe hacer, basándose en un protocolo preestablecido.

La validación se efectúa para productos que se encuentran en el mercado sin validación del proceso anterior a su comercialización.

Cuando los datos de revisión históricos resultan insuficientes puede procederse a una calificación del equipo y validación del proceso que se utilizó para la manufactura de dichos lotes. Estos estudios de validación "a posteriori" pueden proporcionar la seguridad de que los lotes anteriormente fabricados eran de calidad aceptable, si las condiciones y materiales con los que fueron elaborados son iguales a los utilizados en el momento en que se valida el proceso. (2)

En la fabricación de productos estériles se busca la forma de optimizar los procesos de una manera más confiable, para esto se requiere de la instalación de nuevos equipos, los cuales, se deben de calificar a través del examen y verificación de los mismos.

Los reactores preparadores son recipientes de determinadas características, los cuales son utilizados como soporte y contención física para desarrollar reacciones de tipo químico y biológico. En el caso de la industria farmacéutica éstos recipientes son empleados en la fabricación de diversas formas farmacéuticas, como: jarabes, suspensiones, soluciones y emulsiones. Como ya se señaló anteriormente las características dependen del tipo de producto que se fabrique. En éste caso se empleará como equipo de trabajo el reactor con capacidad de 300 L.

La calificación de un equipo es la evidencia documentada de que un proceso específico producirá consistentemente un producto de calidad, proporcionando un alto grado de seguridad (3).

Es por que se debe llevar a cabo una calificación la cual nos brinde la certeza de que el reactor es capaz de operar en forma reproducible, segura y

confiable dentro de los límites y tolerancias de calidad establecidas para un producto.

La calificación de un equipo comprende las siguientes fases:

1.- CALIFICACION DE INSTALACIONES

La calificación de instalaciones es designado, para comparar el sistema contra las especificaciones del proveedor, para confirmar que el equipo está instalado adecuadamente y en el lugar adecuado.

Para el caso de un programa de validación para el equipo a utilizar, será parte de la calificación de instalaciones verificar:

- 1.- Servicios eléctricos.
- 2.- Agua.
- 3.- Aire.
- 4.- Vapor.
- 5.- Ventilación
- 6.- Area de Fabricación en general.

2.- CALIFICACION OPERACIONAL

Después de que el equipo es verificado para las instalaciones apropiadas, es necesario determinar que el reactor trabaje como está diseñado; por lo tanto se verificarán los siguientes módulos:

- 1.- Módulo de agitación magnética.
- 2.- Módulo de electroaforo.
- 3.- Módulo de iluminación.
- 4.- Módulo de control operacional.
- 5.- Sistemas de seguridad.

En general los dos primeros puntos del programa consisten en una

evaluación ingenieril del equipo.

Esta evaluación tienen por objeto confirmar que el reactor es operativo. Involucra una revisión detallada de dibujos, especificaciones, requisitos de servicios.

3.- CALIFICACION DE LA EFICACIA FUNCIONAL

3.1 Pruebas de validación ("Steam in Place").

Las pruebas incluyen estudios de distribución de calor y estudios de biovalidación, empleando indicadores biológicos apropiados y endotoxinas apropiadas; por lo tanto se verificarán los siguientes módulos:

- 1.- Estudio de Distribución de Calor (Perfil Térmico).
- 2.- Módulo regulador de presión.
- 3.- Sistema de esterilización.

3.2. Pruebas de validación ("Clean in Place").

Las pruebas incluyen estudios de espectrofotometría.

1. Sistema de limpieza.

IV.- DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 MATERIALES Y EQUIPO

- Reactor de fabricación con capacidad de 300 l marca OLSA.
- Llave para los paneles de operación y control.
- Llave de liberación para los sistemas de corte de alimentación eléctrica.
- Filtro marca Millipore LAGL 04TP6 con tamaño de poro de 0.22 Micras.
- Instrumentos de medición calibrados.
- Todo el material y reactivos necesarios para el análisis microbiológico por medio del control de bioindicadores.
- Espectrofotómetro UV.
- Equipo Digi 45 plus con termopares tipo T.
- Agua destilada
- Alcohol etílico grado 96
- Alcohol etílico filtrado al 70%
- Jabón líquido Extran pH: Sparkley (Zep Marvil Mexicana).

4.2 PROTOCLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIONES

1.- DESCRIPCION

Area de Fabricación de Productos Oftálmicos

2.- INFORMACION

2.1 Servicios necesarios para la instalación del reactor de 300 L

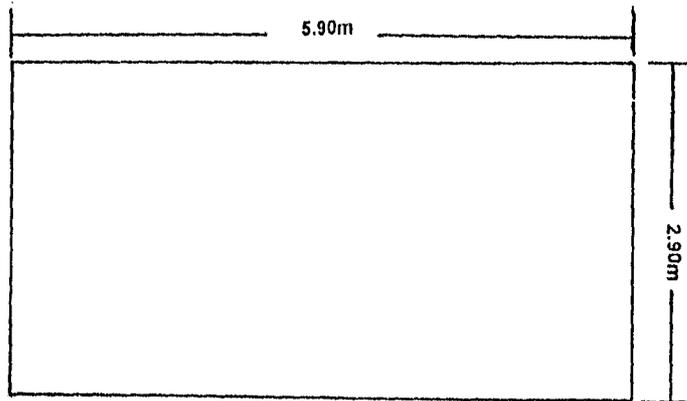
- a) Agua destilada
- b) Vapor limpio
- c) Aire comprimido
- d) Electricidad

2.2 Servicios el el Area de Fabricación

- a) Ventilación
- b) Luz eléctrica

2.3 Diagrama 1. Area de Fabricación.

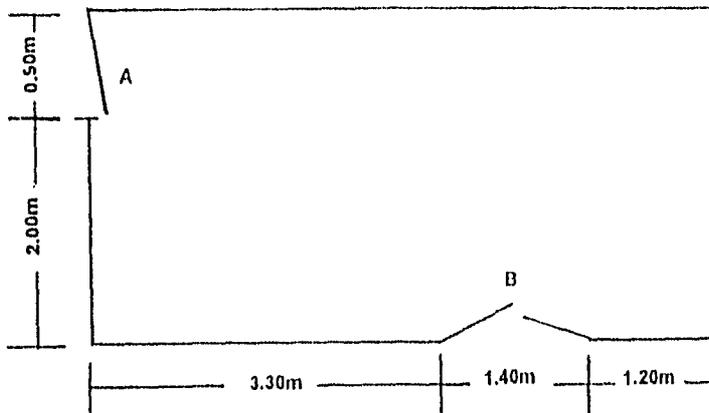
La altura de piso a techo es de 2.90 m.



2.4 Diagrama 2. Ubicación de puertas.

Las puertas están colocadas a nivel del piso con una altura como sigue:

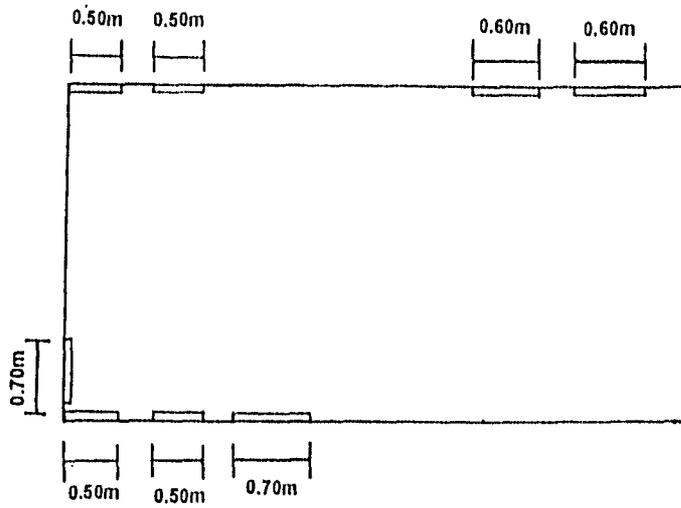
- A) 2.10 m.
- B) 2.10 m.



2.5 Diagrama 3. Ubicación de ventanas.

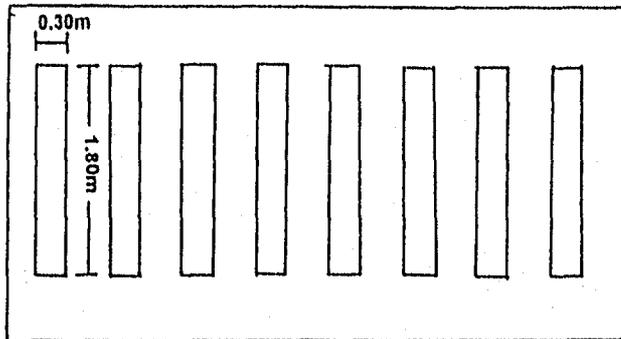
Las ventanas están colocadas arriba del nivel del piso y con una altura como sigue:

Arriba del nivel	Altura
A) 1.10 m.	0.90 m
B) 1.10 m.	0.90 m
C) 1.10 m.	0.90 m
D) 1.10 m.	0.90 m
E) 1.10 m.	0.90 m
F) 1.10 m.	0.90 m
G) 1.10 m.	0.90 m
H) 1.10 m.	0.90 m



2.6 Diagrama 4. Ubicación de lámparas.

Las lámparas están colocadas en el techo como sigue:

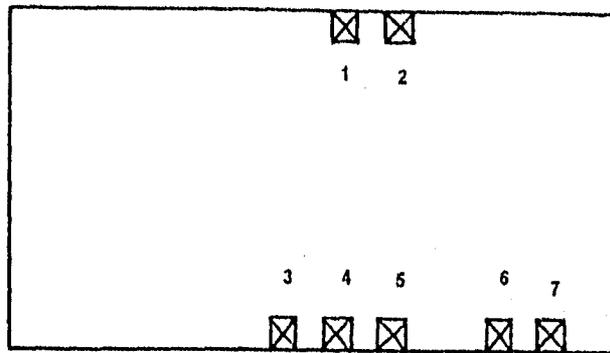


2.7 Diagrama 5. Ubicación de contactos.

Los contactos están colocados arriba del nivel del piso como sigue:

1111

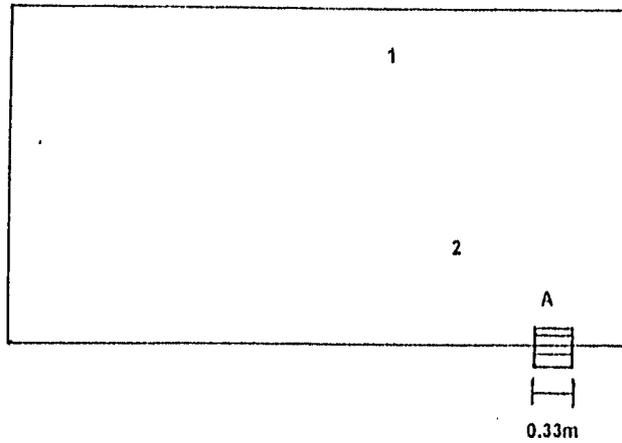
	Arriba del nivel del piso
1.- Contacto de 220 V Trifásico	1.65 m.
2.- Contacto de 110 V Trifásico	1.65 m.
3.- Contacto de 220 V Trifásico	1.65 m.
4.- Contacto de 220 V Trifásico	1.65 m.
5.- Contacto de 110 V Trifásico	1.65 m.
6.- Contacto de 220 V Trifásico	1.65 m.
7.- Contacto de 110 V Trifásico	1.65 m.



2.8 Diagrama 6. Ubicación de la rejilla de ventilación, del reactor y del panel de control para la fabricación de oftálmicos.

La rejilla de ventilación está empotrada en la pared (A) con un nivel arriba del suelo a 0.50 m. con una altura de 35 cm de largo por 35 cm de ancho.

- 1.- Panel de control.
- 2.- Reactor de Fabricación



2.9 Diagrama 7. Instalación del sistema de agua destilada.(Figura 1)

2.10 Diagrama 8. Instalación del sistema de vapor limpio y ubicación del drenaje.(Figura 2)

2.11 Diagrama 9. Instalación del sistema de aire comprimido. (Figura 3)

3.- EVALUACION.

UNIDAD	DESCRIPCION	REQUERIMIENTOS
1.- iluminación	Presenta luz artificial de intensidad homogénea proporcionada por lámparas de luz blanca (Neón) las cuales funcionan con balastras y protegidas con plafones de acrílico	La intensidad de la luz debe de ser homogénea en toda la superficie deblendo ser confortable sin afectar la vista

2.- Ventilación	Inyección de aire desde el exterior, la rejilla que proporciona éste servicio se encuentra empotrada en la pared y a paño de ésta, la calidad del aire que se proporciona es del 95 - 99% de pureza	El área debe poseer una presión positiva, los difusores de entrada de aire y las rejillas de retorno deberán estar a paño con techos y paredes
3.- Temperatura	La temperatura de ésta área es registrada dos veces al día presentando un rango de 23- 26°C (No existe control de la temp.)	La temperatura requerida es la ambiental, sin embargo puede variar de acuerdo a los requerimientos del producto.
4.- Humedad relativa	La humedad de ésta área se entre 40 - 60% , la humedad se registra dos veces al día. (No existe control de la humedad)	la humedad requerida es entre 40 - 60% y podra variar de acuerdo a los requerimientos del producto.
5.- Drenaje	En el área existe un tubo de acero inoxidable de 1 1/2" de diámetro comunica a la línea que da al común.	En éstas áreas no debe haber drenaje, y si lo hubiere deberá garantizar no estancamiento de los cespales que deberán estar siempre llenos de líquidos bactericidas.
6.- Sistema de tuberías de agua,	La tubería es de acero inoxidable 316 L de 1" de diámetro y termina en una válvula de diafragma purity, todo el sistema se encuentra separado de la pared a 10 cm	Deberán estar de preferencia por fuera, separados de la pared por lo menos 5 cm para facilitar la limpieza y sanitización, deben de ser de acero inoxidable 316 L.

7.- Sistema de tuberías de vapor	La tubería es de acero inoxidable 316 L de 1" de diámetro, conectada por un clamp a una válvula de diafragma Purity, conectada a una T de acero inox 316 L de 1" de diam, conectado por una lado a un manómetro de glicerina y a una válvula de bola y finalmente a una manguera de acero inoxidable con teflón de 1 1/2" de diámetro conectada al reactor. Por el otro lado de la T, esta se conecta a una manguera tramada de acero inox. 316 L con teflón de 1/2" de diámetro para purga o dren, conectada al tubo del drenaje. Todo esto se encuentra separado de la pared a 10 cm.	Deberán estar de preferencia por fuera, separados de la pared por lo menos 5 cm para facilitar la limpieza y sanitización, deben de ser de acero inoxidable 316 L
8.- Sistema de tubería de aire comprimido	Este sistema inicia con una válvula de bola, la cual está conectada a un regulador de presión, con un manómetro, este se conecta a un filtro de aire de 0.22 micras, de 5" de diámetro y funciona a una presión máxima de 10 bares y a una temp. máxima de 180°C, la carcasa del filtro es de acero inox. 316 con conexiones en clamp, éste filtro se conecta a una manguera de plástico por medio de una reducción a 1/8" y finalmente, esta manguera se conecta al reactor mediante una conexión swagelock. Todo esto se encuentra 6 cm separado de la pared.	Deberán estar de preferencia por fuera, separados de la pared por lo menos 5 cm para facilitar la limpieza y sanitización, deben de ser de acero inoxidable 316 L
9.- Salidas de seguridad	El área cuenta con la puerta principal y la puerta de paso de materiales, la cual es más grande	Las áreas deben de estar provistas con sistemas de una o varias salidas de personal en caso de emergencia.

10.- Pisos	El área cuenta con una superficie lisa, sin huecos, sin grietas, fácil de lavar, resistente al paso de ruedas o palines y a los solventes, la unión entre piso y pared está terminada en curvas media caña. La pintura es esmalte anticorrosivo color crema con recubrimiento epóxico.	Deben de ser superficies construidas sin depresiones o huecos, impermeables, fáciles de lavar, no atacables por ácidos o alcalis, resistentes al paso de patines. La unión entre la pared y el piso debe estar terminada con curvas media caña, la pintura debe ser anticorrosiva con acabado epóxico.
11.- Paredes	El área cuenta con superficies lisas, sin depresiones o huecos y sin grietas, impermeable, fácil de lavar, la unión entre pared y pared, están terminadas perpendicularmente, estando éstas recubiertas de esmalte anticorrosivo color crema.	Deben ser superficies construidas sin depresiones o huecos con un mínimo de bordes, salientes, no desprender polvo y carecer de grietas, fáciles de lavar, no atacables por ácidos o alcalis, la unión entre pared y pared deberán estar terminadas sanitariamente, la pintura debe ser anticorrosiva de color claro.
12.- Techos	El área cuenta con una superficie lisa sin salientes, sin huecos, sin grietas, accesible de limpiar, la unión entre pared y techo es perpendicular está pintado con esmalte anticorrosivo color crema.	Deben de ser superficies lisas y compactas de terminaciones sanitarias. Cielos rasos colgantes cuando se tiene la necesidad de paso de ductos, las uniones entre pared y techo deberán estar terminadas sanitariamente, la pintura debe ser anticorrosiva de color claro.
13.- Sistemas de Intercomunicación	El área cuenta con un sistema de diademas que la intercomunica con el área de llenado aséptico.	Las áreas deben estar provistas con un sistema de intercomunicación con cualquier área que se considere pertinente.
14.- Ventanas y Puertos	Las puertas y ventanas están emparejadas con la pared, son de materiales lisos sin molduras, la pintura es de esmalte anticorrosivo de color crema, los vidrios de las ventanas y las puertas son claros.	Deben ser superficies lo más lisas posibles sin molduras de limpieza difícil, no deben de tener contra-marcos. Las ventanas deben ser de cierre absoluto, el vidrio debe ser resistente y de color claro.

4.3 PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION DEL REACTOR OLSA DE 300 L

En éste procedimiento se señalaron los puntos básicos y necesarios para la correcta operación y manejo del reactor.

1.- PRECAUCIONES ANTES DE LA OPERACION/CONDICIONES RIESGOSAS

Antes de proceder a la operación del equipo es conveniente conocer algunas recomendaciones para la prevención de condiciones riesgosas de operación (4).

- 1.1.- No utilizar agua ni otro líquido semejante para limpiar el panel de controles.
- 1.2.- La forma de instalar el cable hacia la toma de corriente es fijándolo a la pared y por la parte superior del equipo.
- 1.3.- Antes de retirar el panel protector del equipo asegúrese que el switch de suministro de energía 220 Vol aterrizado, se encuentre en posición "OFF" (apagado)
- 1.4.- Siempre que se requiera realizar una operación de inspección y mantenimiento en el agitador magnético el sistema deberá ser desconectado de la toma de corriente eléctrica.
- 1.5.- Al destapar el reactor, jamás se deberá inclinar la cabeza directamente dentro del sistema ya que la tapa no contiene sistema de "choque" y puede proyectarse sobre el operador.
- 1.6.- No abrir los paneles de control cuando la unidad esté operando ya que puede recibirse una descarga eléctrica del interior de los mismos.
- 1.7.- Revisar el estado de los cables de alimentación y conectores por lo menos dos veces a la semana ya que por el movimiento de la unidad estos pueden dañarse.
- 1.8.- Revisar los sistemas sujetos a presión antes de mover cualquier conexión de la unidad.

2.-OPERACION DE LA UNIDAD

2.1 DESCRIPCION DE LA UNIDAD

El reactor cuenta con tres módulos interconectados operacionalmente por medio de una interfase la cual se asegura por medio de dos estribos, el sistema consta de:

2.1.1 Un tablero primario el cual contiene información concerniente a:

- Monitoreo de presión interna del reactor
- Registrador de temperatura
- Monitoreo de temperaturas
- Monitoreo de nivel o aforo del reactor
- Botones de inicio y corte del ciclo de esterilización

Adicionalmente se cuenta con un sistema de corte que suspende la alimentación hacia el tablero secundario. (Figura 4)

2.1.2 Un tablero secundario el cual contiene información concerniente a:

-Agitación y monitoreo de rpm del agitador magnético, paro y marcha del agitador.

- Interruptor "on-off" del sistema de iluminación.

Adicionalmente se cuenta con un sistema de corte que suspende la alimentación hacia el tablero secundario. (Figura 4)

2.1.3 El reactor contiene las siguientes válvulas y accesorios:

- Válvula "spray ball" para el lavado de la unidad
- Válvula de alimentación agua de aforo
- Válvula de paso para sistema de esterilización SIP (Steam in Place).
- Sistema de venteo con carcasa y filtro
- Varilla sensora de electronivel

- Termopar para el registrador de temperatura
- Muestreador para contenido del tanque
- Membrana de ruptura
- Sistema tipo chaqueta termoreguladora
- Sensor del registrador de presión interna.

(Figura 5)

2.2 OPERACION

2.2.1 Interruptores Generales

Para iniciar la operación del reactor una vez que se ha conectado a la alimentación de la corriente eléctrica, es necesario encender la unidad con los interruptores generales ubicados en la parte inferior izquierda en el tablero primario y en la parte inferior derecha del tablero secundario, los botones de corte se encuentran en el costado inferior izquierdo de los dos tableros de control. (Figura 4)

2.2.2 Agitación

El reactor está equipado con un agitador magnético de 0.75 Kw, modelo STE M.B. instalado en posición excéntrica respecto a su eje axial. (Figura 6)

Este agitador es controlado con un interruptor con el que es posible cambiar continuamente la velocidad desde el mínimo valor 50 rpm, hasta el valor máximo 360 rpm.

- 1.- Presionar el botón en color verde marcado como "Marcha Agitador"
- 2.- Seleccione con el sistema de velocidad variable las rpm deseadas
- 3.- Una vez terminada la operación regresar el selector de velocidad hasta la posición de "0" y posteriormente presionar el botón de "Paro de Agitación" color rojo.

2.2.3 Llenado y Desalojo del Reactor

El llenado del reactor se lleva a cabo mediante una válvula localizada en la parte alta del reactor la cual se opera manualmente.

1.- Conectar la toma de agua por medio de un clamp y permitir la entrada de la cantidad de agua deseada, al mismo tiempo el operador deberá abrir la válvula de venteo de la línea del filtro para permitir la salida del flujo de aire que pueda estar generando alguna presión interna en el reactor.

2.- El nivel de agua deseado podrá verificarse mediante el sistema verificador de nivel, cerrando el suministro de líquido cuando se haya completado la cantidad solicitada.

3.- El desalojo del tanque se llevará a cabo mediante la válvula de salida que se encuentra localizada en la parte baja del tanque. Cuando el desalojo se esté llevando a cabo, la válvula de venteo de la línea del filtro deberá permanecer abierta para que entre aire al interior del reactor y así evitar la generación de vacío en el tanque lo cual dificultaría abrir el tanque posteriormente.

2.2.4 Indicador de Temperatura y Registrador

Los sistemas de monitoreo de temperatura: indicador y registrador, ubicados en el tablero primario, detectan y registran la temperatura interna del reactor. Este indicador solo registra la temperatura y no desarrolla ninguna función adicional.

El registrador evalúa sobre una gráfica de temperatura, la activación de éste ocurre inmediatamente después de encenderse el equipo. El riel de la plumilla se encuentra graduado y no requiere de ningún ajuste. Cada línea horizontal de la carta del registrador corresponde a 5 min; la velocidad de la carta es de 120 mm./hr

2.2.5 Iluminación y Luz interior

El reactor cuenta con un sistema de iluminación interior, tiene una lámpara MINI LUX KVI 20 HSLH ubicada en la parte superior del reactor con una intensidad de 1000 luxes , la cual permite la visibilidad hacia el interior del reactor, ya sea con solución o sin solución (Figura 5).

El interruptor para encender la luz interior se encuentra en el tablero secundario la marca (o) indica apagado, el giro hacia la derecha activa el sistema.

2.2.6 Medición del nivel interno

La unidad está equipada con un medidor de nivel DGP IME TC 8 SGM, el cual verifica cantidades adicionadas y contenidas de solución en el reactor, éste medidor se ajusta solo una vez ya que durante el proceso solo se leerá en el indicador correspondiente la cantidad de solución agregada al reactor(Figura 6).

2.2.7 Sistemas de Seguridad

El reactor cuenta con sistema de seguridad en los tableros, (primario y secundario). se cuenta con un botón de corte de seguridad, si ocurre algún contratiempo presionar el botón, los sistemas dejarán de funcionar inmediatamente. Para restablecer la operación los botones cuentan con una llave la cual deberá ser introducida y girada en sentido contrario de las manecillas del reloj.

Al presionar el botón del tablero primario se suspende la alimentación de corriente hacia el tablero secundario, de igual forma el botón del tablero secundario corta la alimentación hacia el reactor, pero en ninguno de los casos se interrumpe el monitoreo en los indicadores.

El reactor cuenta en el tablero secundario con un indicador let que enciende una luz indicadora de color rojo, el cual está marcado como "sobrecarga del agitador" , éste sistema se activa si el eje axial del agitador

magnético se sobrecalienta, en éste caso debe detenerse inmediatamente la operación del sistema hasta que el indicador se apague.

El reactor existe una membrana de seguridad denominada "Membrana de Ruptura" I.T 5499 TIPO 63 OFT.DONADON S.R.L.ésta membrana se rompe con una presión comprendida de 3.5 bares liberando la presión a través de un vástago conectado a este sistema, es muy importante evitar esta condición ya que el proceso efectuado en ese momento en los reactores sufrirá modificaciones irreparables (pérdida del producto parcial, incumplimiento en el ciclo de esterilización, proyección de líquidos, vapores, etc.).

La chaqueta termorreguladora del reactor opera a una presión máxima de 2.5 bares, sobrepasando ese límite la válvula de seguridad de la chaqueta del reactor se activa drenando la solución a través de la válvula de venteo instalada en el manómetro y la válvula de seguridad. Del mismo modo puede drenarse o permitir recirculación en el sistema termorregulador abriendo la válvula de palanca situada en la parte inferior del reactor y en este caso la presión en la chaqueta será monitoreada en base a la presión del sistema de recirculación/alimentación del sistema regulador de temperatura (Figura 7).

Para evitar el movimiento mecánico del reactor, éste cuenta con dos frenos de pedal situados en las dos ruedas los cuales bloquean el movimiento de las mismas hasta que sean liberados, se accionan pisándolos hacia abajo (Figura 7)

La unidad está equipada con un sistema de 2 alarmas que monitorean la presión en el interior del tanque. La primer alarma se activa aproximadamente a 2.5 bares de presión, y la segunda se activa a 3.0 bares, cabe hacer mención que 3.0 bares es el punto máximo de resistencia de la membrana de ruptura marcada como "Membrana de Ruptura" por lo que debe tenerse especial cuidado una vez que se activa el primer sistema de alarma para no permitir la activación del segundo sistema. Estos dos sistemas se activan y desactivan automáticamente.

4.4 PROTOCOLO DE CALIFICACION OPERACIONAL

La calificación de los reactores se realizará por módulos:

1.- Módulo de Agitación Magnética.

Medir el amperaje del motor y las rpm en la flecha del motor cada 5 min. durante 15 min. de funcionamiento en las siguientes posiciones y compararlos contra las especificaciones del motor.

1.- 50 rpm

2.- 180 rpm

3.- 360 rpm

Cada medición se realizará por triplicado.

2.- Módulo de electroaforo.

Una vez ajustado el medidor se retará agregado al reactor diferentes cantidades de líquido ya medidas y deberán de ser registradas en el indicador, el cual se encuentra en el tablero primario:

50 l

40 l

30 l

20 l

10 l

Verificar que la cantidad agregada como prueba sea registrada por el medidor de nivel.

Realizar 3 mediciones por cada cantidad agregada.

3.- Módulo de iluminación.

Encender la luz interior por medio del interruptor que se encuentra en el tablero secundario y verificar que la visibilidad hacia el interior del reactor sea total.

4.- Módulo de control operacional.

Verificar que los focos del panel se enciendan de acuerdo a la operación realizada.

5.- Sistemas de seguridad.

Para la seguridad de los operarios como de la planta en general, el reactor cuenta con diferentes sistemas de seguridad para aquellos módulos que lo necesiten:

a) Módulo de agitación magnética.

Para verificar que el indicador let enciende cuando el motor se sobrecarga, se encenderá el agitador y se elevará a 300 rpm, esperar a que se sobrecaliente agitador y se encienda el indicador, detener la operación y esperar a que se apague el indicador.

b) Módulo termorregulador.

Verificar que el sistema de seguridad en la chaqueta funcione correctamente sobrealimentando la chaqueta a una presión de 2.5 bares y esperar a que el sistema de seguridad de la misma se active drenando la solución.

c) Módulo regulador de presión.

Verificar que el sistema de seguridad para la presión funcione correctamente, elevar la presión a 3.5 bares por medio de aire comprimido, hasta que se rompa la membrana de ruptura y toda la presión contenida salga por el vástago conectado al sistema, comprobar que la membrana se rompe a 3.5 bares.

d) Módulo de control operacional.

Para verificar el funcionamiento del sistema de seguridad de los tableros, encender todos los sistemas del reactor y detener las operaciones con el botón del tablero primario, comprobar que todos los sistemas dejan de funcionar.

Restablecer la operación con la llave y volver a cortar la operación con el botón del tablero secundario, comprobar que se corta la alimentación hacia el reactor.

Nota: Es importante verificar que solo se corte la alimentación hacia los reactores, pero en ninguno de los casos se interrumpa el monitoreo en los indicadores.

e) Alarmas de seguridad.

Para verificar el funcionamiento de los sistemas de seguridad, elevar la presión interna de los reactores por medio de aire comprimido y comprobar que las alarmas funcionen a 2.5 bares la primera y 3.5 bares la segunda.

4.5 PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE ESTERILIZACIÓN Y LIMPIEZA DEL REACTOR OLSA DE 300 L

En éste procedimiento se establecieron los pasos a seguir para llevar a cabo la esterilización y correcta limpieza del reactor.

1.- PRECAUCIONES

1.1 Asegurarse de que la tapa del reactor está fija antes de observar el interior de los mismos.

1.2 Al limpiar el equipo por su parte externa es importante que esté desconectado de la toma de corriente eléctrica para evitar posibles descargas hacia el operador, nunca limpiar los tableros de control mientras el equipo no se haya desconectado.

1.3 Tener cuidado al desconectar las líneas ya que pueden contener agua caliente o estar bajo presión.

1.4 Asegurarse que antes de abrir el equipo se encuentre a presión atmosférica.

1.5 Durante el ciclo de esterilización utilizar lentes de seguridad y guantes aislantes para altas temperaturas.

1.6 Asegurarse que el sistema termoregulador se encuentre a presión atmosférica y no esté trabajando, mientras se esteriliza el equipo.

2.- COMPROBACIONES PREVIAS

2.1 Verificar que se cuente con una alimentación de aire comprimido filtrado entre 2 y 3 bares.

2.2 Verificar que se cuenta con una alimentación de vapor limpio con una presión entre 1.2 - 1.5 bares.

2.3 Verificar que el actuador de presión de la válvula de paso funcione correctamente, esto es, que al oprimir el botón marcado como comando "ESTERILIZACION" el actuador abra su ingreso y al presionar el botón marcado como "PARO ESTRILIZACION" el actuador cierre el paso de la válvula

3.- DESARROLLO

3.1 ESTERILIZACION DEL EQUIPO "STEAM IN PLACE"

3.1.1 La unidad está equipada con una sonda registradora de la presión interna, la cual se verifica en el tablero principal.

3.1.2 Una vez seleccionado la temperatura y presión a la cual se realizará el ciclo (ésta operación fué previamente programada en el registrador de presión) cerrar parcialmente la válvula de salida del reactor para permitir el desalojo del condensado, y evitar una sobrepesurización. La tapa del reactor deberá estar perfectamente cerrada y se deberá evitar el tocar las zonas que no están protegidas por la chaqueta termoreguladora ya que se encuentran a una temperatura muy alta y así evitar el riesgo de posibles quemaduras.

3.1.2 Iniciar el ciclo por medio del comando "ESTERILIZACION", previamente, la válvula de ingreso de vapor limpio fué abierta, permitiendo la saturación de la tubería que alimenta al reactor. El actuador iniciará la entrada en fracciones parciales de vapor hasta alcanzar la temperatura y presión programadas. Una vez lograda la temperatura y presión objetivos (esto puede verificarse en el registrador de presión, en el registrador de temperatura y en el graficador de temperatura de la unidad) el controlador automáticamente regulará la entrada de vapor de modo que las condiciones internas se mantengan constantes. Mantener esta condición durante 30 minutos.

3.1.3 Durante el tiempo que dure el ciclo el agitador deberá de estar encendido a la mínima velocidad de agitación, y una vez concluido el tiempo de contacto con el vapor cerrar la válvula de ingreso de vapor y cortar el ciclo por medio del comando "PARO ESTERILIZACION".

3.1.4 Una vez terminada la operación, permitir que el tanque enfríe libremente, apagar el equipo, y permitir la eliminación del condensado por la válvula de salida, cerrar la válvula y verificar que todos los sistemas críticos que alimentan el equipo se encuentren cerradas sus válvulas de alimentación.

3.2 LIMPIEZA Y LAVADO DEL EQUIPO "CLEAN IN PLACE"

3.2.1 El reactor está equipado con una válvula de ingreso tipo "spray ball" con la cual es posible regular el flujo de ingreso hacia el interior del tanque formando un spray en la superficie interna del equipo.

3.2.2 Para iniciar con la operación el reactor deberá estar vacío y la válvula de salida (Ver figura 8) cerrada, así como también la escotilla. La luz interior permanecerá encendida durante la operación.

3.2.3 Adicionar un volumen de 10 l (dividido en dos enjuages) de alcohol etílico grado 96 por las paredes del reactor para disolver los residuos del producto anterior que queda al rededor de las paredes.

3.2.4 Enjuagar con agua potable, hasta que no existan residuos de alcohol en el interior del equipo, una vez logrado esto, cerrar la válvula de salida del reactor.

3.2.5 Adicionar un volumen de 40 +/- 3 l de agua potable y un volumen de 15 +/- 3 l de detergente extrán neutro Sparkley (Zep Marvil Mexicana).

3.2.6 Encender el agitador del equipo y mantenerlo funcionando 65 rpm de velocidad durante 10 minutos, transcurrido este tiempo, apagar el agitador de la unidad y abrir la válvula de salida del fondo del reactor hasta vaciar completamente el equipo.

3.2.7 Enjuagar con agua potable, hasta que no existan restos de solución jabonosa en el interior del equipo, una vez logrado ésto, cerrar la válvula de salida del reactor.

3.2.8 Realizar un segundo enjuague con agua destilada caliente a $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ a un volumen de $40 \text{ l} \pm 3 \text{ l}$, una vez logrado ésto cerrar la válvula de salida del reactor.

Nota: Mantener entreabierta la válvula del filtro de venteo para desahogar la presión interna generada.

3.2.9 Realizar un tercer enjuague con agua destilada filtrada fría a un volumen de $40 \text{ l} \pm 3 \text{ l}$.

3.2.10 Realizar un cuarto enjuague con un volumen de $5 \text{ l} \pm 1 \text{ l}$ de etanol filtrado al 70% para sanitizar

3.2.11 Finalmente realizar un último enjuague con un volumen de $40 \text{ l} \pm 3 \text{ l}$, agua destilada fría y dejarlo secar, una vez logrado ésto desconectar la unidad.

3.2.1.2 Limpiar con esponja húmeda la parte externa de los reactores, con el fin de retirar los residuos de materias primas de la fabricación anterior, es muy importante que tanto los tableros como el panel de control queden perfectamente secos para que al conectar el equipo no sea un factor de riesgo para posibles descargas eléctricas.

4.6 PROTOCOLO DE CALIFICACION DE LA EFICACIA FUNCIONAL

1.- PRUEBAS DE VALIDACION. (SIP)

1.1 Módulo regulador de presión

Este módulo se utiliza principalmente para controlar la presión en el ciclo de esterilización la cual debe llegar a los 1.2 bares a 121 - 125°C. El reactor está equipado con una sonda 84 NPR VALCOM para leer la presión interna del reactor la cual está instalada en la cubierta del reactor y a su vez está conectada al tablero primario en donde se visualiza la presión interna del reactor.(Figura 4)

La válvula neumática X 10.112 que regula la presión durante la esterilización compara continuamente el valor al cual fué programado el registrador de presión, con el valor que está leyendo la sonda. De acuerdo con esta diferencia entre los valores, el regulador abrirá o cerrará la válvula de admisión de vapor dentro del reactor.

Verificar en el registrador, que la presión sea de 1.2 bares durante 30 minutos.

Se realizaron 15 mediciones.

1.2 Estudio de distribución de calor.(Perfil térmico)

En el caso del sistema de esterilización se requiere que la temperatura se eleve hasta 121 - 125°C por medio del vapor limpio que entra al reactor.

El reactor cuenta con un sistema de monitoreo de temperatura: indicador y registrador JUMO LS1K44 , estos detectan y registran la temperatura interna del reactor.(Figura 5)

Es importante que la temperatura del reactor en el momento de la esterilización "in situ" se encuentre entre 121 - 125°C y se verificó de la siguiente manera:

Colocar 16 termopares en los puntos localizados en los reactores (Figura 7), conectar el sistema de vapor limpio al reactor y utilizando el Digi MS Plus, iniciar el ciclo de esterilización y verificar que la temperatura interna del reactor marcada en el indicador de temperatura coincida con la temperatura de los termopares (121 - 125°C)

Nota: los termopares deberán tocar la superficie de los tanques, es importante realizar un ciclo de esterilización a 121-121°C por 30 minutos.

1.3 Sistema de esterilización.

El reactor está equipado con una fase de esterilización.

Como se mencionó en los módulos de termostatación y regulador de presión, el sistema de esterilización abre y cierra la entrada de vapor limpio progresivamente hasta que la presión alcance los 1.2 bares de presión y una temperatura de 121-125°C.

Al mismo tiempo, el record de temperaturas establecidas se registrarán en el graficador JUMO LS1K44, situado en el tablero primario.

Para verificar que la esterilización fué llevada a cabo totalmente se hizo un control por medio de bioindicadores (*B. steaerothermophilus*), se colocarán 15 tiras reactivas en los puntos localizados en el reactor (Figura 8).

Se iniciará la esterilización a 121°C, 1.2 bares durante 30 minutos con el reactor vacío al terminar la esterilización se cuantificará el número de organismos de acuerdo al siguiente procedimiento:

CERTIFICACIÓN DE LA ESTERILIZACIÓN

1.- Terminado el proceso de esterilización, se marcar las tiras indicadoras con la fecha y el No. de tira.

2.- Colocar cada tira en un tubo de ensaye con caldo soya tripticaseína (aproximadamente 10 ml/ tubo). Identificar cada tubo, ésto se hará asépticamente frente a un mechero y con pinzas de disección estériles.

3.- Correr a la vez los controles positivo y negativo de la manera siguiente:

Control Negativo: Tubo con Caldo Soya Tripticaseína sin tira de esporas.

Control Positivo: Tubo con Caldo Soya Tripticaseína con una tira de esporas que no haya sido sometida al proceso de esterilización.

4.- Incubar a 55°C durante 7 días.

5.- Transcurrido el tiempo de incubación, proceder a examinar los tubos con las tiras problema y los controles correspondientes.

INTERPRETACIÓN:

Control Negativo: Sin crecimiento. Aspecto transparente del medio.

Control positivo: Con crecimiento. Crecimiento típico de Bacillus steaerothermophilus (sedimento blanco).

Los controles fueron satisfactorios por lo tanto, se procedió a la lectura de los tubos con las 15 tiras problema .

2.- PRUEBAS DE VALIDACION.(CIP)

2.1 Sistema de limpieza.

Como se mencionó en el procedimiento normal de limpieza, el reactor cuenta con un válvula "spay ball" la cual aspersa internamente agua o algún producto de limpieza como por ejemplo los detergentes, en éste utilizar jabón líquido Sparkley (Zep Marvil Mexicana), el cual se introduce a la unidad, en la cantidad que se indica el procedimiento de limpieza (40 +/- 3 l), es importante mencionar que al realizar ésta actividad, el sistema de agitación magnética se debe encontrar funcionando para permitir la limpieza a fondo del sistema.

Para verificar que la limpieza del reactor fué llevada a cabo, tomar 6 muestras del agua de lavado en un vaso de 150 ml con tapa a través de la válvula situada en la parte inferior del reactor (Figura 8), las muestras se tomarán de la siguiente manera:

- 1.- Según el procedimiento de limpieza en el punto 3.2.4, se utilizó agua potable para enjuagar los residuos de etanol grado 96. Las muestras 1, 2 y 3, se tomarán del agua de lavado con el objeto de comprobar que no han quedado residuos de alcohol.
- 2.- La muestra No. 4 se tomará en el agua de lavado del primer enjuague con agua potable (Punto 3.2.7 del procedimiento de limpieza).
- 3.- La muestra No. 5 se tomará en el agua de lavado del segundo enjuague con agua destilada caliente (Punto 3.2.8 del procedimiento de limpieza).
- 4.- La muestra No. 6 se tomará en el agua de lavado del tercer enjuague con agua destilada fría, con el objeto de comprobar que no han quedado residuos de jabón líquido Sparkley (Punto 3.2.9 del procedimiento de limpieza).

A estas muestras se les realizará un barrido con espectrofotómetro UV a un longitud de onda entre 700 y 210 nm tomando como blanco agua destilada con el objeto de de comprobar que no han quedado restos de detergentes ni de alcohol grado 96

V.- RESULTADOS

5.1 Resultados de la Calificación Operacional.

Los resultados obtenidos fueron anotados en las siguientes tablas:

TABLA 1

RPM TEORICAS	RPM OBTENIDAS		
	50	50	51
180	179	180	179
360	351	351	350

TABLA 2

LTS TEORICOS	LTS MEDIDOS		
	50 LTS	50.1	50.1
40 LTS	39.9	40.0	40.0
30 LTS	30.0	30.0	30.1
20 LTS	20.0	19.9	20.1
10 LTS	9.9	9.9	10.0

TABLA 3

	SI	NO
VISIBILIDAD	X	

TABLA 4

	SI	NO
FUNCIONAN LOS SISTEMAS DE MONITOREO	X	

TABLA 5

SISTEMAS DE SEGURIDAD

CUMPLEN SU FUNCION	SI	NO
AGITACION MAG.	X	
TERMORREGULADOR	X	
REGULADOR DE PRES.	X	
CTRL. OPERACIONAL	X	
MOV. MECANICO	X	
ALARMAS DE SEG.	X	

5.2 Resultados de la Calificación de la Eficacia Funcional.

Los resultados obtenidos fueron anotados en las siguientes tablas:

PRUEBAS DE VALIDACIÓN (SIP)

TABLA 1

PRESION TEORICA EN 30 MINUTOS	PRESION OBTENIDA EN 30 MINUTOS
A 1.2 BARES	
2 MIN	1.351
4 MIN	1.216
6 MIN	1.339
8 MIN	1.223
10 MIN	1.341
12 MIN	1.235
14 MIN	1.361
16 MIN	1.241
18 MIN	1.345
20 MIN	1.240
22 MIN	1.354
24 MIN	1.238
26 MIN	1.351
28 MIN	1.261
30 MIN	1.339

TABLA 2

CALIBRACION DE TERMOPARES

TERMOPARES	TEMPERATURA 1 17.0°C	TERMOPARES	TEMPERATURA 2 121.8 °C
1	16.9	1	121.8
2	17.1	2	121.8
3	17.0	3	121.8
4	17.0	4	121.8
5	17.0	5	121.9
6	17.1	6	121.8
7	17.0	7	121.8
8	17.0	8	121.8
9	17.0	9	121.8
10	17.1	10	121.8
11	17.0	11	121.8
12	17.0	12	121.8
13	17.0	13	121.8
14	17.0	14	121.8
15	17.0	15	121.8
16	17.0	16	121.9

TABLA 3

VERIFICACIÓN DE LA TEMPERATURA DE
ESTERILIZACIÓN

TIEMPO (MIN)	TEMPERATURA °C MAX-MIN	Fo INST. MIN (F)	Fo MINIMA (F)
9.31	118.9 - 118.7°C	0.1	0.1
9.32	119.5 - 119.3°C	0.676	0.73
9.33	120.0 - 119.8°C	0.759	1.45
9.34	120.3 - 120.1°C	0.813	2.23
9.35	120.5 - 120.3°C	0.851	3.06
9.36	120.6 - 120.4°C	0.871	3.93
9.37	120.7 - 120.6°C	0.912	4.82
9.38	120.8 - 120.6°C	0.912	5.73
9.39	120.9 - 120.7°C	0.933	6.66
9.40	120.4 - 120.2°C	0.832	7.55
9.41	120.5 - 120.4°C	0.871	8.40
9.42	120.8 - 120.6°C	0.912	9.3
9.43	120.9 - 120.7°C	0.933	10.22
9.44	121.0 - 120.8°C	0.955	11.17
9.45	121.1 - 120.8°C	0.955	12.14
9.46	121.1 - 120.8°C	0.955	13.12
9.47	121.2 - 120.9°C	0.977	14.12
9.48	121.1 - 120.8°C	0.955	15.11
9.49	121.0 - 120.5°C	0.891	16.10
9.50	120.6 - 120.4°C	0.871	16.96
9.51	120.9 - 120.6°C	0.912	17.85
9.52	121.0 - 121.9°C	0.977	18.81
9.53	121.1 - 121.9°C	0.977	19.78
9.54	121.1 - 121.0°C	1.000	20.77
9.55	121.2 - 121.0°C	1.000	21.77

TABLA 4
VERIFICACION DE TERMOPARES

LINE TEMPERATURE (Deg. C) 121.569 LABEL: KL25/60-30948
 START

121.57

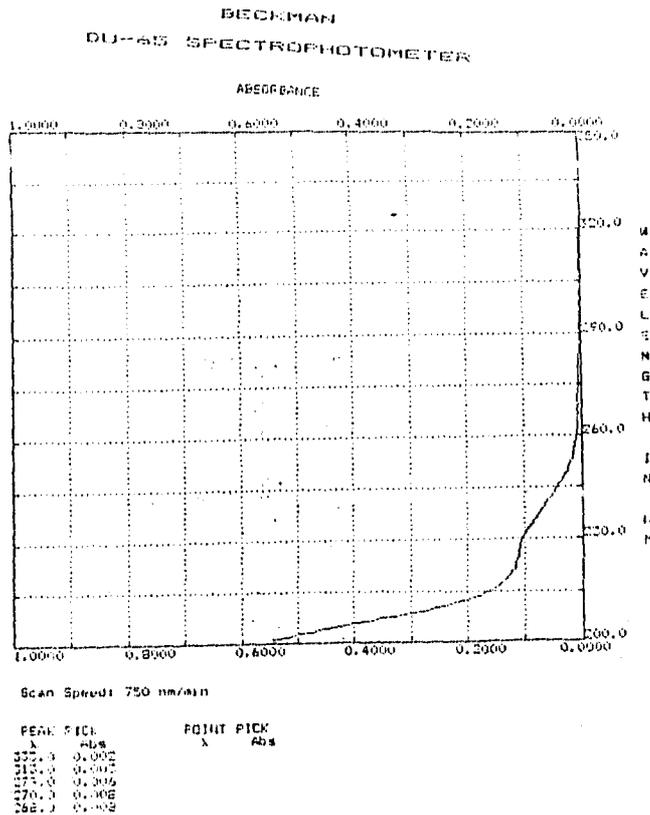
AD: 01 SELECT RESOLUTION: <F1>=0.001 <F2>=0.01 <F3>=0.1 <F4>=1
 FA: 8
 FB: 100 <F7> FOR CONFIGURATION <F10> TO RETURN TO MENU

TABLA 5

BIOINDICADOR	CRECIMIENTO
1	NO
2	NO
3	NO
4	NO
5	NO
6	NO
7	NO
8	NO
9	NO
10	NO
11	NO
12	NO
13	NO
14	NO
15	NO

PRUEBAS DE VALIDACIÓN (CIP)

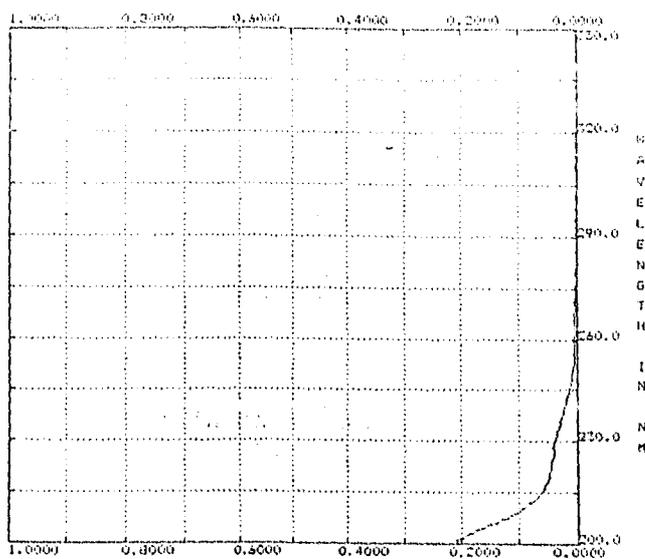
ESTUDIO ESPECTROFOTOMÉTRICO



PRIMER LAVADO
JABÓN SPARKLEY Y ETANOL

BECKMAN
DU-645 SPECTROPHOTOMETER

ABSORBANCE

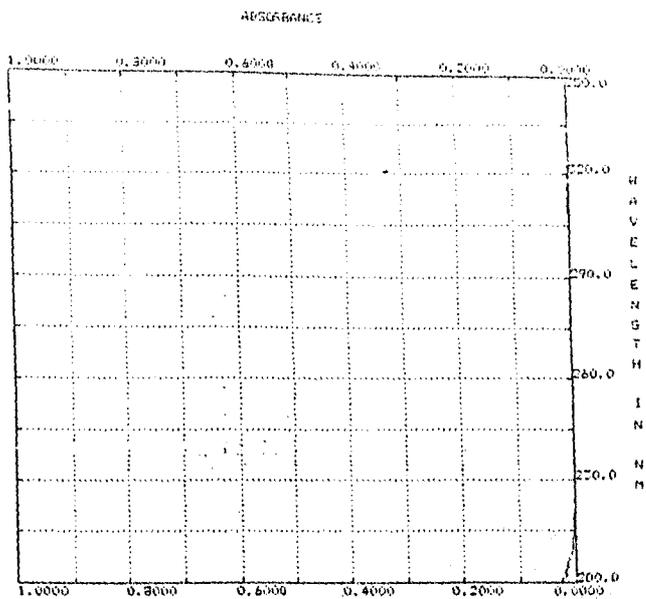


Scan Speed: 770 nm/min

PEAK PICK		POINT PICK	
λ	Abs	λ	Abs
270.0	0.0005		
270.0	0.0004		
262.0	0.0004		
257.0	0.0005		
253.0	0.0002		

SEGUNDO LAVADO
JABÓN SPARKLEY Y ETANOL

BECKMAN
DU-65 SPECTROPHOTOMETER



Scan Speed: 750 nm/min

PEAK PICK	POINT PICK
λ	ABS
252.0	0.002
257.0	0.002
262.0	0.002
267.0	0.001
272.0	0.003

TERCER LAVADO
JABON SPARKLEY Y ETANOL

TABLA 1

RESIDUOS DE ALCOHOL	SI	NO
MUESTRA 1 (1° LAVADO)	X	
MUESTRA 2 (1° LAVADO)	X	
MUESTRA 3 (1° LAVADO)		X
RESIDUOS DE JABÓN	SI	NO
MUESTRA 4 (1° LAVADO)	X	
MUESTRA 5 (2° LAVADO)	X	
MUESTRA 6 (3° LAVADO)		X

VI.- ANALISIS DE RESULTADOS

6.1 ANALISIS DE RESULTADOS DE LA CALIFICACION DE INSTALACIONES.

Comparando la descripción de la instalación con los requerimientos referidos en la bibliografía (5) para éste tipo de áreas además de los requerimientos de la instalación del equipo, se considera que no hay alguna variación substancial que implique algún cambio en el área así como algún cambio en la instalación del equipo, por lo tanto el equipo está calificado con respecto a sus instalaciones.

6.2 CRITERIOS DE ACEPTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS DE LA CALIFICACION OPERACIONAL.

6.2.1 Criterios de aceptación:

En el caso de los análisis estadísticos de varianza, la bibliografía reporta que los parámetros de aceptación para calificar o validar algún equipo o proceso deben de tener un coeficiente de variación menor al 5% (6); en este caso se obtuvo un coeficiente de variación menor al 5% en todas las pruebas estadísticas, por lo tanto los parámetros son aceptables para ser utilizados como criterio de aceptación para la calificación del equipo.

Para el caso de las verificaciones visuales, la bibliografía reporta que el equipo debe de cumplir con las especificaciones para cada módulo, éste es el caso de la iluminación, control operacional y los sistemas de seguridad (4).

1.- Módulo de agitación magnética.

La velocidad en rpm marcada con el tacómetro en el agitador, debe coincidir con la marcada en el indicador localizado en el tablero secundario. Con un coeficiente de variación que no exceda de 5%

2.- Módulo de electroaforo:

El medidor de nivel debe marcar las cantidades agregadas, ± 0.5 l. Es importante tomar en cuenta que el medidor está calibrado hasta décimas de punto por lo tanto, éste no medirá cantidades inferiores a los 10 ml. Con un coeficiente de variación que no exceda de 5%.

3.- Módulo de iluminación.

Debe haber una total visibilidad hacia el interior del reactor aún con solución dentro del mismo.

4.- Módulo de control operacional.

Al encendido de la unidad, todos los sistemas de monitoreo deben estar funcionando (Tablero primario y secundario).

5.- Sistemas de seguridad :

a) Módulo de agitación magnética.

El indicador led debe encender en el momento que el agitador magnético se encuentre sobrecargado.

b) Módulo termorregulador.

La válvula de seguridad de la chaqueta termorreguladora debe drenar líquido cuando la presión de la misma se encuentre en 3 bares.

c) Módulo regulador de presión.

La membrana de ruptura se debe romper a los 3.5 bares de presión interna del reactor.

d) Módulo de control operacional

Todos los sistemas deben dejar de funcionar, en el momento que el botón sea activado (tablero primario, secundario) es importante mencionar que la alimentación al sistema será suspendida pero no se debe interrumpir el monitoreo.

e) Alarmas de seguridad.

Las alarmas deben funcionar en cuanto la presión interna del reactor se eleve a 2.5 bares la primera y la segunda a 3.5 bares.

6.2.2 Análisis de resultados

1.- Módulo de agitación magnética

A éste módulo se le realizó un análisis de varianza:

RPM	$(X_i - \bar{X})^2$	$\sum (X_i - \bar{X})^2$	$S^2 = \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$	$S = 0.5332$
50	0.1089			
51	0.4489			
50	0.1089			
$\bar{X} = 50.33$	$\Sigma = 0.56869$		$S^2 = 0.284345$	

RPM	$(X_i - \bar{X})^2$	$\sum (X_i - \bar{X})^2$	$S^2 = \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$	$S = 0.53324$
179	0.1089			
180	0.4489			
179	0.1089			
$\bar{X} = 179.33$	$\Sigma = 0.56869$		$S^2 = 0.284345$	

RPM	$(X_i - \bar{X})^2$	$\sum (X_i - \bar{X})^2$	$S^2 = \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$
351	0.1156		
351	0.1156		
350	0.4356		

$$X = 350.66 \quad \Sigma = 0.6668 \quad S^2 = 0.3334 \quad S = \underline{0.5774}$$

DES. STD	$(X_i - X)^2$	$S (X_i - X)^2$
		$S^2 = \frac{\quad}{n - 1}$
0.53324	2.1756×10^{-4}	
0.53335	2.14329×10^{-4}	
0.5774	8.649488×10^{-4}	

$$X = 0.54799 \quad \Sigma = 1.296839 \times 10^{-3} \quad S^2 = 6.4841955 \times 10^{-4} \quad S = 0.02546$$

$$CV = S/X (100) = \underline{4.64\%}$$

Según el criterio de aceptación para éste análisis, el CV debe ser menor a 5%, por lo tanto se encuentra dentro de los límites de aceptación.

2.- Módulo de electroaforo

A éste módulo se le realizó un análisis estadístico de varianza.

L	$(X_i - X)^2$	$S (X_i - X)^2$
		$S^2 = \frac{\quad}{n - 1}$
50.0	9×10^{-4}	
50.1	4.9×10^{-3}	
50.0	9×10^{-3}	
X=50.03	$\Sigma = 6.7 \times 10^{-3}$	$S^2 = 3.35 \times 10^{-3} \quad S = \underline{0.057}$

L	$(X_i - X)^2$	$S (X_i - X)^2$
		$S^2 = \frac{\quad}{n - 1}$
39.9	3.6×10^{-3}	
40.0	1.6×10^{-3}	
40.0	1.6×10^{-3}	
X=39.96	$\Sigma = 6.8 \times 10^{-3}$	$S^2 = 3.4 \times 10^{-3} \quad S = \underline{0.058}$

L	$(X_i - X)^2$	$S (X_i - X)^2$
		$S^2 = \frac{\quad}{n - 1}$
30.0	9×10^{-4}	
30.0	9×10^{-4}	
30.1	4.9×10^{-3}	
X=30.03	$\Sigma = 6.7 \times 10^{-3}$	$S^2 = 3.35 \times 10^{-3} \quad S = \underline{0.057}$

L	$(X_i - X)^2$	$S (X_i - X)^2$		
		$S^2 = \frac{\dots}{n - 1}$		
20.0	1.6×10^{-3}			
19.9	3.6×10^{-3}			
20.0	1.6×10^{-3}			
X=19.96	$\Sigma=6.8 \times 10^{-3}$	$S^2=3.4 \times 10^{-3}$	<u>S=0.058</u>	

L	$(X_i - X)^2$	$S (X_i - X)^2$		
		$S^2 = \frac{\dots}{n - 1}$		
9.9	9×10^{-4}			
9.9	9×10^{-4}			
10.0	4.9×10^{-3}			
X = 9.93	$\Sigma=6.7 \times 10^{-3}$	$S^2=3.35 \times 10^{-3}$	<u>S=0.057</u>	

DESV.STD	$(X_i - X)^2$	$S (X_i - X)^2$		
		$S^2 = \frac{\dots}{n - 1}$		
0.057	1.6×10^{-7}			
0.058	3.6×10^{-7}			
0.057	1.6×10^{-7}			
0.058	3.6×10^{-7}			
0.057	1.6×10^{-7}			
X=0.0574	$\Sigma=1.2 \times 10^{-6}$	$S^2 = 3.7 \times 10^{-6}$	S=5.47 X 10 ⁻⁴	
CV=S/X (100)	CV= 0.95%			

Según el criterio de aceptación para éste análisis, el CV debe ser menor a 5%, por lo tanto se encuentra dentro de los límites de aceptación.

3.- Módulo de iluminación

Este módulo solo se verificó visualmente, al encendido de la lámpara interna del reactor, hubo una total visibilidad.

4.- Módulo de control operacional.

También éste módulo se verificó visualmente, al encendido de la unidad todos los sistemas de monitoreo funcionaron correctamente.

5.- Sistemas de seguridad

a) Módulo de agitación magnética.

A éste módulo no se le realizó la verificación física ya que se cuenta con certificados de validación con respecto al indicador let que enciende en el momento que el agitador se encuentra sobrecargado.

b) Módulo termostático.

Este módulo se verificó físicamente, se llenó la chaqueta del reactor con agua, hasta que se elevó la presión a 3 bares, en ese momento la chaqueta drenó el agua por la válvula de seguridad.

c) Módulo regulador de presión.

A éste módulo no se le realizó la verificación física, ya que se cuentan con certificados de validación de la membrana de ruptura que indican que ésta rompe a los 3.5 - 4 bares, además de el peligro que implica subir la presión del reactor.

d) Módulo de control operacional.

Este módulo se verificó físicamente, ya encendido el reactor se activó el botón que corta la alimentación al sistema, primero en el tablero primario, y después en el tablero secundario, es importante mencionar que al cortar la alimentación del sistema, el monitoreo no fué interrumpido.

e) Alarmas de seguridad.

También para las alarmas de seguridad hubo una verificación visual, solo en éste caso se observó el funcionamiento de la primera alarma, cuando el reactor en el momento de la esterilización elevó su presión arriba de 2.5 bares.

6.3 CRITERIOS DE ACEPTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS DE LA EFICACIA FUNCIONAL.

6.3.1 Pruebas de validación.(SIP)

6.3.1.1 Criterios de aceptación:

Solo para el módulo regulador de presión se tomó como parámetro de aceptación un coeficiente menor al 5% de variación, debido al número de variables (15).

1.- Módulo regulador de presión:

El regulador de presión debe regular la presión automáticamente, el registrador de presión debe marcar 1.2 bares durante 30 minutos.

Con un coeficiente de variación que no exceda de 5%.

2.- Perfil térmico:

La bibliografía reporta que durante la distribución de calor la diferencia entre las lecturas de los termopares por minuto, entre la temperatura del punto mas frío y la temperatura promedio durante la fase de esterilización no debe ser mayor a 1.5°C (7).

La temperatura registrada dentro del interior del tanque se debe mantener en el rango de 121 - 125°C

3.- Sistema de esterilización

La bibliografía reporta que no deberá presentarse crecimiento en ningún bioindicador (7).

6.3.1.2 Análisis de resultados:

1.- Módulo regulador de presión.

PRESION (BARES)	(Xi - X) ²	$S^2 = \frac{\sum (Xi - X)^2}{n - 1}$	
1.351	3.721 x 10 ⁻³		
1.216	5.476 x 10 ⁻³		
1.339	2.401 x 10 ⁻³		
1.223	4.489 x 10 ⁻³		
1.341	2.601 x 10 ⁻³		
1.235	3.025 x 10 ⁻³		
1.361	5.041 x 10 ⁻³		
1.241	2.401 x 10 ⁻³		
1.345	3.025 x 10 ⁻³		
1.240	2.5 x 10 ⁻³		
1.345	3.025 x 10 ⁻³		
1.238	2.704 x 10 ⁻³		
1.351	3.721 x 10 ⁻³		
1.216	5.476 x 10 ⁻³		
1.339	2.401 x 10 ⁻³		
X= 1.29 Σ = 0.052007		S ² = 3.71478 x 10 ⁻³	S = 0.060949

CV= S/X (100) = 4.75%

Según el criterio de aceptación para éste análisis, el coeficiente de variación debe de ser menor al 5%, por lo tanto se encuentra dentro de los límites de aceptación.

2.-Estudio de distribución de calor (perfil térmico)

De los resultados obtenidos se eliminan los termopares 1, 5, 10, 11 y 12 dado que la verificación de termopares, después de utilizarlos, éstos salieron del rango de +/- 1.5°C.

También se elimina del estudio el termopar 2 debido a que éste se abrió de la punta durante el ciclo, los termopares 13 y 16 no se toman en cuenta debido

a que estuvieron muy cerca del dren y tuvieron un comportamiento muy inconsistente durante el ciclo.

Los termopares que se tomaron en cuenta para el estudio fueron: 4, 6, 7, 8, 9, 14 y 15. los cuales se comportaron consistentemente durante el ciclo, ya que entre la temperatura del punto más frío y la temperatura del punto promedio durante la fase de esterilización fué de +/- 1.5°C.

El tiempo de exposición fué de 11 minutos a 121 - 122°C con una Fo mínima de 10.6.

Fo= El tiempo en que a una temperatura de 121- 122°C se destruye cualquier microorganismo (excepto Bacillus steaerothermophilus), la bibliografía reporta que la Fo mínima para lograr esta condición es de 12 min (8).

Por lo tanto si a los 11 minutos se obtuvo una Fo mínima de 10.6, se necesita un tiempo de exposición de 15 min de esterilización, para asegurar que el reactor tenga una Fo mínimo de 12.

3.- Sistema de esterilización:

La bibliografía reporta que para certificar la esterilización, no debe haber crecimiento de ningún bioindicador a 121°C durante 15 minutos, en éste sistema ningún bioindicador presentó crecimiento, por lo tanto se confirma el estudio de distribución de calor, ya que con 15 minutos de esterilización se logra la destrucción total de cualquier microorganismo (excepto B. Steaerothermophilus).

6.3.2 Pruebas de Validación.(CIP)

6.3.2.1 Criterio de aceptación:

La bibliografía reporta que para certificar la eficacia de la limpieza del reactor, en el agua de lavado no deben encontrarse residuos de alcohol grado 96, ni residuos de jabón líquido Sparkley (8).

6.3.2.2 Análisis de resultados

Al sistema de limpieza se le comprobó su eficacia, mediante una estudio espectrofotométrico.

Según los resultados obtenidos en la tabla No 12, basados en las gráficas del espectrofotómetro, en el primer enjuague para eliminar los restos de etanol, la muestra No.1 presentó mayor concentración de etanol grado 96, en la muestra No. 2 se encontró una menor concentración de etanol grado 96 y en la muestra 3 no se encontraron residuos de etanol.

En el primer enjuague, para eliminar los residuos de jabón, las muestras No. 4 y No. 5 presentaron residuos de jabón líquido Sparkley, a una mayor y menor concentración respectivamente, la muestra No. 6 no presentó residuos de jabón, por lo tanto se comprueba su eficacia con respecto a la limpieza al no encontrar residuos de jabón, así como de alcohol grado 96.

VII.- CONCLUSIONES

Se examinaron y verificaron las características del reactor preparador de 300 L de acuerdo a las especificaciones y requerimientos previamente establecidos, se determinó que está instalado correctamente.

Así como se demostró que el equipo cumple con sus estándares de diseño, operación y funcionalidad.

Por lo tanto se considera mediante una evidencia documentada que el equipo está calificado, lo cual nos da la certeza que el reactor es capaz de operar en forma reproducible, segura y confiable dentro de los límites y tolerancias de calidad establecidos.

Es importante hacer notar que el equipo no necesitó ningún tipo de acción correctiva.

VIII.- BIBLIOGRAFIA

1.- Dominguez Suarez, J.M.I. 1986, "Estudio de validación del proceso de esterilización por autoclave para soluciones inyectables" Q.F.B. Tesis de Facultad de Química de la U.N.A.M. pp 62.

2.- Cemall Pons, J. 1985. "La validación; una filosofía y un sistema". 2º Capitulo. pp 220-226.

3.- Agalloco, James P; "Validation of Aseptical Pharmaceutical Proceses". Edited by Frederick J. Carleton. pp 10-30.

4.- Manual de Instalación y Operación del reactor preparador de 300 L marca OLSA.

5.- Lachman, L, 1986 "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 3a. Ed. Lea Febiger. Philadelphia, pp 232-552.

6.- Grant, L. E., Leavenworth, R. 1989. "Control Estadístico de la Calidad". Cia. Ed. Continental. S.A de C.V. Cap I . pp 71-81.

7.- De Santis, Phil and Rubo, Vicent. "Validation or Steam Sterilization in Autoclaves" . E.R. Squib & Sons, Inc. New Jersey.

8.- John Sarp.1992."Quality Rules in Sterile Products Manufacture by Marcel Denker "New York. pp 1-40.

ANEXO

FIGURAS Y DIAGRAMAS

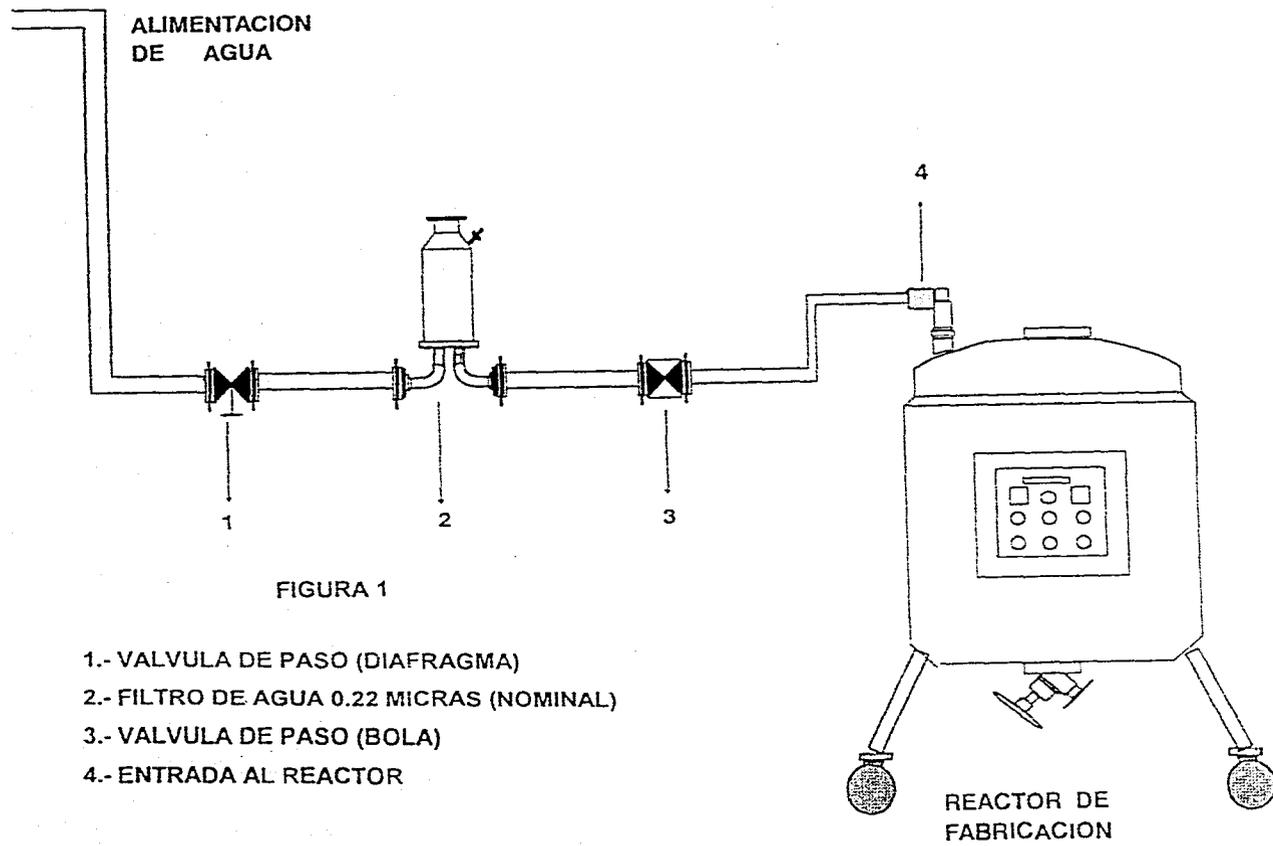


FIGURA 1

- 1.- VALVULA DE PASO (DIAFRAGMA)
- 2.- FILTRO DE AGUA 0.22 MICRAS (NOMINAL)
- 3.- VALVULA DE PASO (BOLA)
- 4.- ENTRADA AL REACTOR

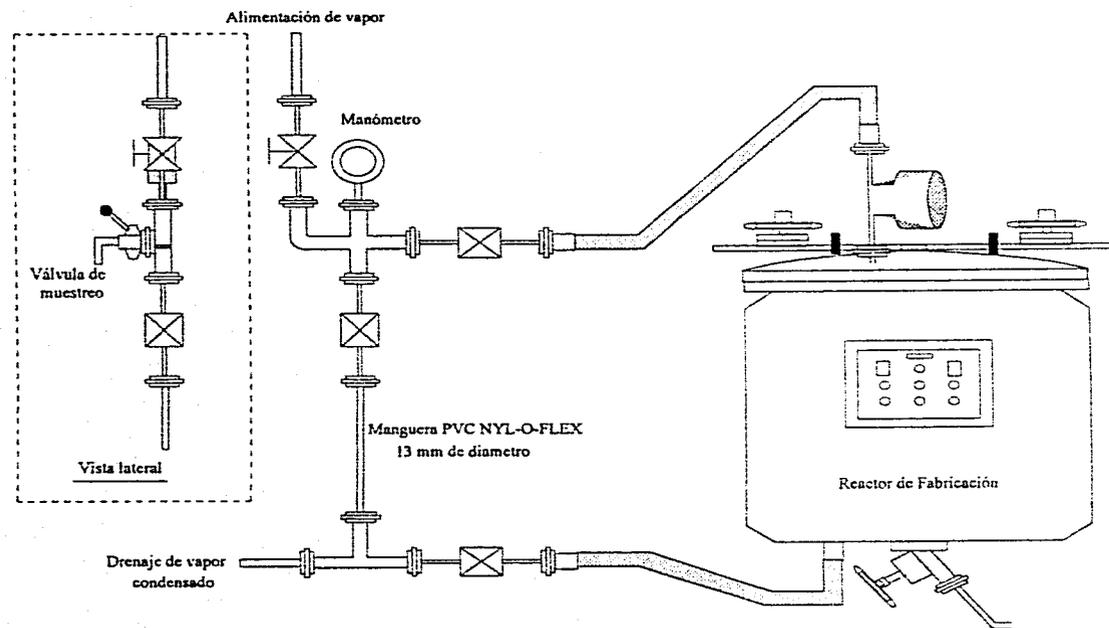
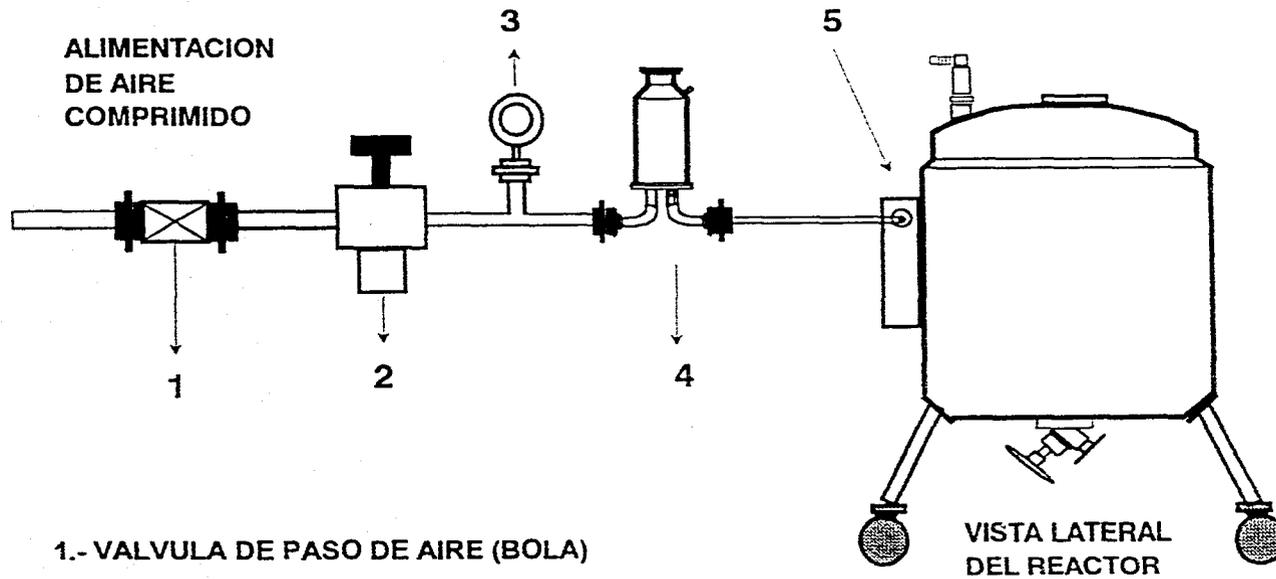


FIGURA 2

FIGURA 3

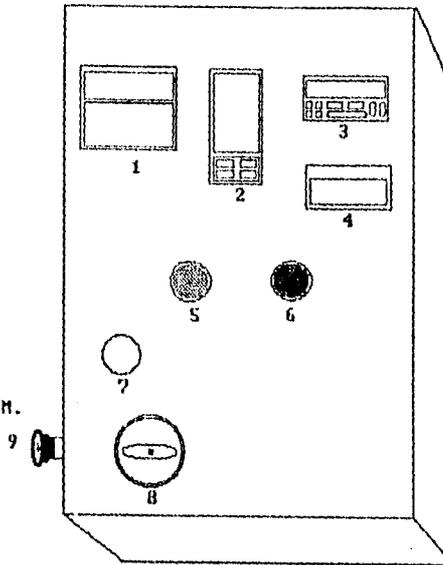


- 1.- VALVULA DE PASO DE AIRE (BOLA)
- 2.- REDUCTOR DE PRESION
- 3.- MANOMETRO
- 4.- FILTRO DE AIRE
- 5.- TABLERO DE CONTROL

FIGURA 4

TABLERO PRIMARIO

- 1.- REGISTRADOR DE TEMP.
- 2.- REGISTRADOR DE PRESION
- 3.- INDICADOR DE NIVEL.
- 4.- INDICADOR DE TEMP.
- 5.- INICIO ESTERILIZACION.
- 6.- PARO DE ESTERILIZACION.
- 7.- AUXILIARES
- 8.- INTERRUPTOR GENERAL
- 9.- SISTEMA DE CORTE DE ALIM.



TABLERO SECUNDARIO

- 1.- SELECTOR DE VELOCIDAD
- 2.- AUXILIARES
- 3.- MARCHA DEL AGITADOR
- 4.- PARO DEL AGITADOR
- 5.- LUZ INT.
- 6.- INTERRUPTOR GENERAL
- 7.- SOBRE CARGA DEL AGITADOR
- 8.- SISTEMA DE CORTE DE ALIMENTACION

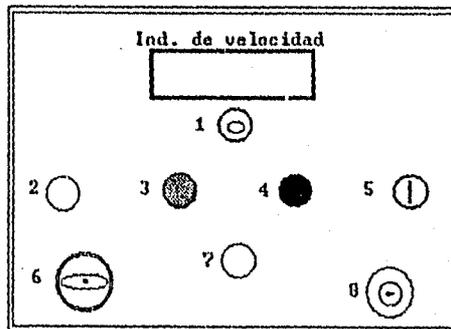
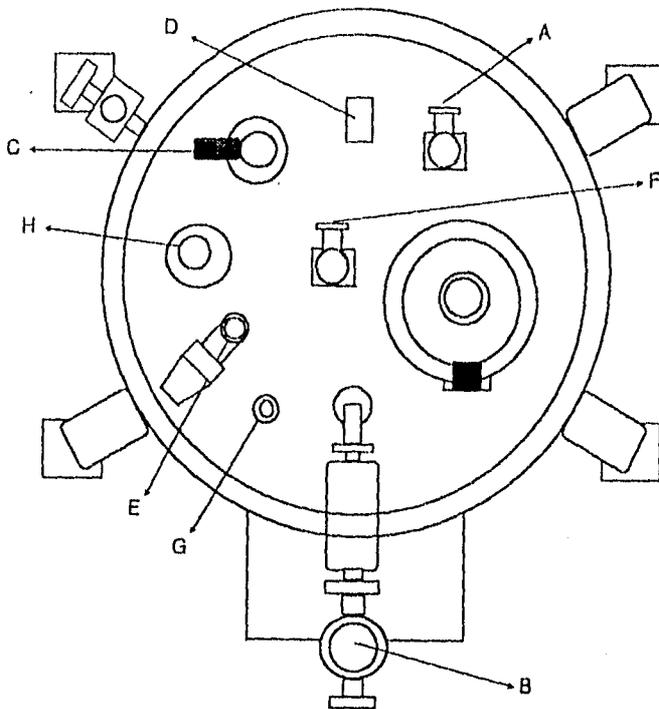


FIGURA 5



A) VALVULA DE ALIMENTACION, AGUA DE AFORO

B) SISTEMA DE VENTEO CON CARACZA Y FILTRO

C) MEMBRANA DE RUPTURA

D) VARILLA SENSORA DE ELECTRONIVEL

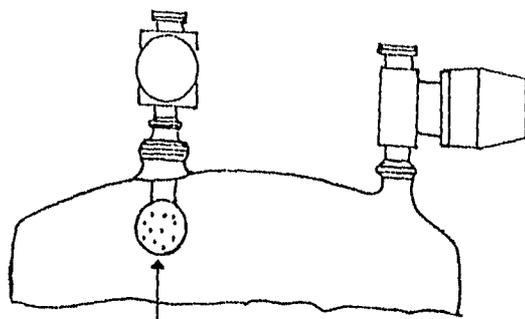
E) VALVULA DE PASO PARA SISTEMA DE VAPOR LIMPIO

F) VALVULA "SPRAY BALL"

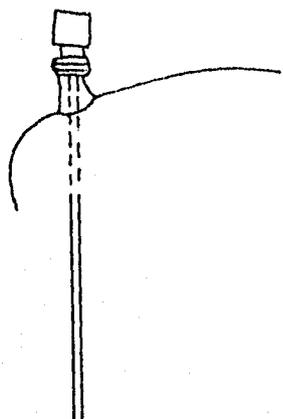
G) SENSOR REGISTRADOR DE LA PRESIÓN INTERNA

H) LAMPARA DE LUZ

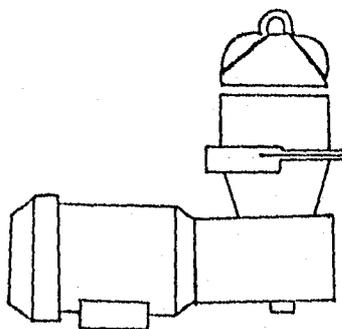
FIGURA 6



VALVULA "SPRAY BALL"



MEDIDOR DE NIVEL



AGITADOR MAGNETICO

FIGURA 7

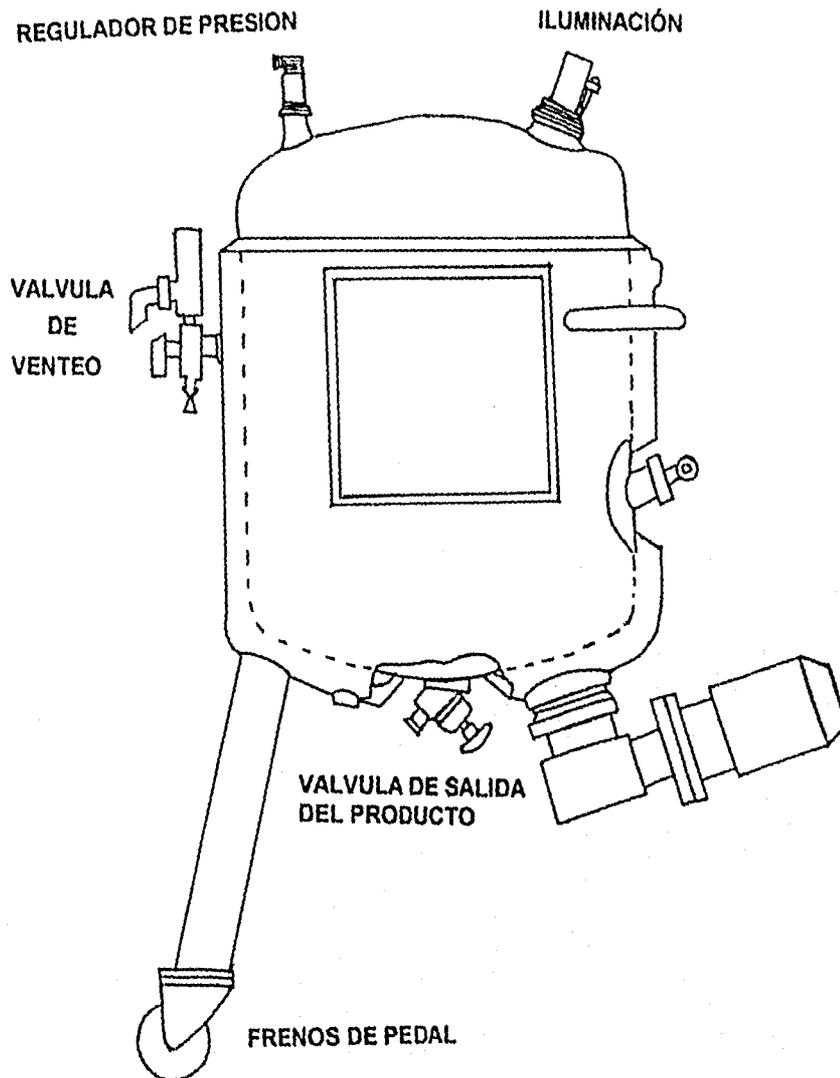


FIGURA 8

TERMOPARES Y BIOINDICADORES

