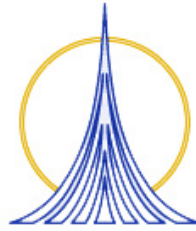




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

VALIDACIÓN DE PROCESO DE DESPIROGENIZACIÓN DE FRASCO

VIAL DE 5 ml EN HORNO MARCA CISA STA 800

BENIGNO ÁLVARO GARCÍA BELLO

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

MÉXICO, D. F.

NOVIEMBRE 2007.



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.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1.	RESUMEN	4
2.	INTRODUCCIÓN	5
3.	FUNDAMENTACIÓN	7
3.1.	VALIDACIÓN	8
3.1.1.	Equipos.....	9
3.1.2.	Instalaciones.....	10
3.1.3.	Servicios	10
3.1.4.	Limpieza	10
3.1.5.	Proveedores	11
3.1.6.	Métodos Analíticos	11
3.1.7.	Validación Prospectiva	12
3.1.8.	Validación Concurrente	12
3.1.9.	Validación Retrospectiva.....	13
3.1.10.	Revalidación	13
3.1.11.	Protocolo General De Validación.....	14
3.1.12.	Calificación De Instalación	17
3.1.13.	Calificación De Operación.....	19
3.1.14.	Calibración.....	19
3.1.15.	Calificación De Personal.	20
3.1.16.	Validación De Proceso o Calificación De Desempeño	21
3.1.17.	Ejecución Del Protocolo De Validación.....	21
3.1.18.	Certificación De La Validación	22
3.1.19.	Análisis De Resultados.	22

3.1.20.	Conclusiones.....	22
3.1.21.	Programa De Revalidación y Control De Cambios.....	23
3.2.	VALIDACIÓN DE PROCESO DE ESTERILIZACIÓN Y DESPIROGENIZACIÓN POR CALOR SECO	23
3.2.1.	Mecanismo De Despirogenización Por Calor Seco.....	25
3.2.1.1.	Calentamiento Por Convección	27
3.3.	PIRÓGENOS/ENDOTOXINA	27
3.3.1.	Métodos De Remoción E Inactivación.....	31
3.4.	DETERMINACIÓN DE PIRÓGENOS POR L.A.L.	29
3.5.	HORNO CISA MODELO STA 800	30
3.6.	FRASCO VIAL DE DE 5 ml.	31
3.7.	CINÉTICA DE DESPIROGENIZACIÓN	32
4.	PROBLEMA RESUELTO.....	36
5.	OBJETIVOS.....	37
6.	HIPOTESIS	38
7.	METODOLOGIA	39
7.1.	Calificación De Instalación	40
7.2.	Calificación De Operación.....	42
7.2.1.	Conteo De Partículas De Filtro HEPA.	42
7.2.2.	Velocidad De Aire De Filtro HEPA.....	43
7.2.3.	Presión Diferencial De La Cámara.	45
7.2.4.	Verificación De Alarmas Y Dispositivos De Seguridad Del Horno	46

7.2.5. Distribución De Cámara Vacía	46
7.2.6. Calificación De Personal	49
7.3. Calificación De Desempeño.....	50
7.3.1. Procedimiento.	50
7.3.2. Criterios De Aceptación.	54
7.4. Cronograma De Actividades	55
8. EQUIPOS	56
9. MATERIALES	56
10. DIAGRAMA DE BLOQUES	57
11. RESULTADOS.....	58
11.1. Calificación De Instalación	58
11.2. Calificación De La Operación.....	75
11.3. Filtros Absolutos HEPA	79
11.4. Estudio de Distribución de Calor en Cámara Vacía	83
11.5. Calificación De Desempeño	98
11.6. Estudio de Distribución de Calor con Cámara con Carga	98
11.7. Calculo de F_H	100
11.8. Evaluación de la Prueba de L.A.L.....	113
12. ANÁLISIS DE RESULTADOS.	115
13. CONCLUSIONES.	121
14. CONTROL DE CAMBIOS	122

15.	DIVULGACIÓN	122
16.	CERTIFICACIÓN	122
17.	REVALIDACIÓN	123
18.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	124

TABLA DE ABREVIATURAS

AISI

GMP's Good Manufacturing Practices

BPF'S Buenas Prácticas de Manufactura

CFM

FEUM FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

F_H Inst F_H Instantáneo

F_H acum F_H Acumulado

HEPA High Efficiency Particulate Air

LAL Lisado De Amebocitos De Limulus

LPS Lipopolisácarido

NOM-059 Norma 059 de la Ley General De Salud

PNO's Procedimientos Normalizados De Operación

Temp Temperatura

UE Unidades De Endotoxina

USP XXIII Farmacopea De Los USA

1. RESUMEN.

Los resultados del estudio realizado comprueban que el horno Marca CISA modelo STA 800 se encuentra adecuadamente instalado.

El equipo opera correctamente debido a los resultados satisfactorios obtenidos, después de las pruebas a que fue sometido. Dado esta situación el equipo se considera calificado en su operación.

Finalmente los resultados de las corridas de la calificación de desempeño realizadas indican que se cumple con los criterios de aceptación establecidos en el Protocolo de Validación, los F_H calculados y reto con endotoxina bacteriana comprueban que se obtiene una reducción de tres logaritmos con respecto a la concentración inicial lo que dictamina que los ciclos de despirogenización de frasco vial de 5 ml vidrio tipo I están validados.

2. INTRODUCCIÓN.

Existen tres tipos de contaminación que pueden poner en riesgo la calidad de un producto inyectable:

- Contaminación microbiana: Definida como la presencia de microorganismos patógenos o no patógenos como Bacterias, Hongos, Virus, Levaduras en un producto y que son indeseables.
- Contaminación cruzada: Definida como la presencia de una entidad física indeseable en un producto proveniente de otro proceso o producto.
- Contaminación por partículas o polvo: Definida como la presencia de entidades indeseables viables o no viables o simplemente polvo en un producto.

Por tal motivo es importante asegurar que los productos farmacéuticos parenterales sean de calidad, cumplan para lo que fueron diseñados, es decir su integridad debe ser al 100 %, libres de cualquier otra sustancia no presentada en la formulación original. Para esto se cuentan con herramientas como las GMP's o BPF's ⁽¹⁾, definidas como el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso y donde se incluye realizar estudios de validación que garanticen la exclusión de microorganismos y mantener el producto estéril con el objeto de no poner en riesgo la salud o vida del consumidor.

Este estudio consiste en demostrar que el frasco vial de 5 ml que se utiliza para dosificación de productos liofilizados se utiliza libre de pirógenos después de ser sometido al proceso de despirogenización por calor seco en un horno de convección forzada a ciertas condiciones de tiempo y temperatura, para tal objetivo se utilizará el método de la validación.

Las sustancias pirogénicas más comunes en la Industria Farmacéutica son las endotoxinas (Lipopolisacáridos "LPS"), complejos de alto peso molecular asociadas con la membrana exterior de las bacteria Gram-Negativas, por su naturaleza se encuentran en aire, agua y alimentos.

El propósito de la validación es asegurar y documentar que el proceso de despirogenización se lleva a cabo en toda la carga. Esto se logra estableciendo la configuración de la carga, monitoreando las condiciones de temperatura en diversos puntos de la carga al mismo tiempo durante un ciclo de esterilización/despirogenización, llevando a cabo paralelamente un reto con endotoxina bacteriana, empleando viales que contengan 10,000 UE/vial (Referencia Internacional), ⁽⁶⁾ ubicados junto a los termopares cuyo registro de temperaturas se realiza durante el mismo ciclo. La endotoxina es de Escherichia Coli.

Una Unidad Internacional (UI) de endotoxina es equivalente a una Unidad de Endotoxina (UE) ⁽⁶⁾.

El resultado esperado en cuanto al monitoreo de temperaturas, es que el tiempo equivalente a las temperaturas medidas durante el tiempo del ciclo siendo la temperatura de referencia de 170 ° C y un valor de $Z = 54$, sea al menos de 660. En cuanto a los indicadores de endotoxina, se espera que no se encuentren viales, en los que no se haya logrado la reducción de tres logaritmos, en relación con la concentración inicial, después del ciclo de despirogenización, empleando un reactivo cuya sensibilidad sea de al menos 0.125 UE/ml. ⁽²⁾

Se ha diseñado una configuración de carga para 5846 frascos viables de 5 ml para su despirogenización. Ver figura No. 6 Página 57.

3. FUNDAMENTACIÓN.

La necesidad de fabricar medicamentos cada vez mejores ha sido reforzada por la adopción y práctica de métodos de fabricación reconocidos como correctos y efectivos. Un aspecto de importancia central en el empleo de técnicas y procedimientos de fabricación es la utilización de procesos y sistemas validados por lo que cualquier cambio evolutivo realizado en un proceso de fabricación o en una formulación, no deberá afectar las características de calidad propias del sistema farmacéutico en cuestión. Además es imperativo que un producto pueda ser reproducido lo más exactamente posible, lote tras lote, por lo que será imprescindible operar y controlar a cada equipo de tal forma que efectúe de manera óptima y prescindible el trabajo para el cual fue destinado.

En la industria farmacéutica actualmente el concepto de Validación de Proceso debe encontrarse presente y se considera como una garantía que tiene como objetivo obtener productos de alta calidad mediante la optimización, mayor control de los procesos y por consecuencia el costo de los mismos, teniendo en cuenta que junto con ello se debe cumplir con las disposiciones regulatorias de los organismos oficiales o regulaciones establecidas por la Ley General de Salud.

Previo a la validación de procesos farmacéuticos, hay una serie de actividades a realizar, como son calibración de instrumentos, calificación de la instalación y operación de los equipos, validación de servicios y sistemas críticos involucrados, así como calificación de personal.

En el caso de los productos parenterales además de la pureza y concentración requeridas en sus componentes, se debe cumplir con especificaciones físicas, ausencia de partículas extrañas, y microbiológicas como esterilidad, libres de pirógenos, que conduzcan a la utilización segura y efectiva de los medicamentos

Los pirógenos se clasifican como de origen microbiano y no microbiano, sin embargo los más importantes para la industria farmacéutica en la fabricación de parenterales, es la endotoxina, sustancia sintetizada por ciertos microorganismos durante su desarrollo como producto de su metabolismo, la cual es liberada cuando la célula bacteriana muere. ⁽⁴⁾

Tradicionalmente el calor seco es uno de los métodos más usados para esterilizar y despirogenizar componentes farmacéuticos.

El equipo utilizado para proveer el calor seco debe estar calificado y certificado para asegurar que el sistema es capaz de proveer esterilización y despirogenización de forma eficaz, confiable y reproducible. El proceso puede entonces ser validado. ⁽¹⁰⁾

La esterilización por calor seco puede ser empleada para aceites termoestables, ungüentos y polvos pero a menudo es empleado para la despirogenización de contenedores de uso parenteral u otros materiales. El proceso de despirogenización es usado en ciertos componentes estables, recipientes de vidrio, equipos de acero inoxidable, instrumentos, sustancias químicas termoestables y otros materiales y para obtener el artículo y el producto parenteral final libre de pirógenos. ^(4,7)

3.1. VALIDACIÓN.

Una de las definiciones más generalizada y amplia de este concepto para la Industria Farmacéutica es la que señala, a la Validación como el método científico que da la evidencia documentada para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad, repetibilidad y eficacia de operaciones y procesos.

El poner en práctica esta definición involucra una serie de actividades complementarias que implica el seguimiento de etapas a cumplir para la validación de un proceso. ⁽³⁾

Otra definición de acuerdo a la NOM-059-SSA1-1993, es la evidencia documentada que demuestra que a través e de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas. ⁽¹⁾

El concepto de validación fue desarrollado y aceptado en 1974 por Ted Byer, director asociado y colega de la Food & Drug Administration (FDA), definiéndola como sigue:

Establecer evidencia documentada que proporciona un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico producirá un producto que cumple de manera consistente con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad. ⁽³⁾

En Mayo de 1987 fue escrita para la industria farmacéutica, veterinaria y medicina la GUIA DE PRINCIPIOS GENERALES DE PROCESOS DE VALIDACIÓN, por Loftus, Byers y otros autores. ⁽³⁾

La FDA a través de las regulaciones GMP's (21 CFR 211) para productos de consumo Humano y Animal, además de autoridades nacionales (SSA), requieren la validación de cualquier proceso de esterilización y de métodos usados para liberar el producto, debido a que es una garantía en beneficios técnicos, económicos y sobre todo de inocuidad para el consumidor.

De esta manera se considera a la validación de un proceso como la ejecución completa de un sistema para obtener el control firme y constante sobre todas las variables como: Materiales, Reactivos, Ensayos, Servicios, Personal, PNO'S, Instrumentos De Medición, Operaciones, Parámetros De Operación, Instalaciones, Equipos, etc.,

3.1.1. PROTOCOLO GENERAL DE VALIDACIÓN.

El primer punto en la validación de un proceso es definir en conjunto los puntos que se deben incluir como los que se describen a continuación:

- Definición del producto, Proceso y Equipo.
- Actualización del programa de validación.
- Criterios De Aceptación.
- Responsabilidades individuales y de cada departamento.
- Lista De Referencias, PNO's escritos, Métodos de Análisis, etc.,

El protocolo de validación, es un documento que describe detalladamente la metodología de las pruebas a realizar en el estudio de validación, en el que se determinan criterios de aceptación para poder concluir si el proceso se da por validado. ⁽³⁾

Un protocolo es un documento escrito y aprobado que define exactamente que estudios realizar y los criterios de aceptación propuestos. En este documento se establecen los acuerdos para asegurar que todos los individuos del comité estén enterados de sus responsabilidades y los objetivos a cumplir. Describe los detalles de un estudio ampliamente planificado para investigar la operación consistente de un nuevo sistema/equipo, un nuevo procedimiento, o la aceptabilidad de un nuevo proceso antes de implementarlo.

Los protocolos incluyen información de antecedentes, explicando la base y el objetivo del estudio, dando una descripción completa del procedimiento que ha de seguirse, presentando los parámetros que serán medidos, describen como se analizarán los resultados y proporciona los criterios de aceptación previamente determinados para realizar las conclusiones. Los estudios de validación, estudios de estabilidad y estudios clínicos son algunos ejemplos de protocolos para la industria farmacéutica. Los protocolos de validación son importantes para asegurar que se toma la evidencia documentada la cual demuestra que un equipo, un sistema, un proceso o un método, funciona consistentemente a un nivel especificado. ⁽¹²⁾

La siguiente es una lista de elementos de validación de un proceso de esterilización/despirogenización: Calificación De Instalación, Calificación De Operación, Calificación De Desempeño, Certificación y Revalidación.

En el siguiente diagrama se indica el orden en que se deben realizar las actividades, como se ilustra en la figura 1.

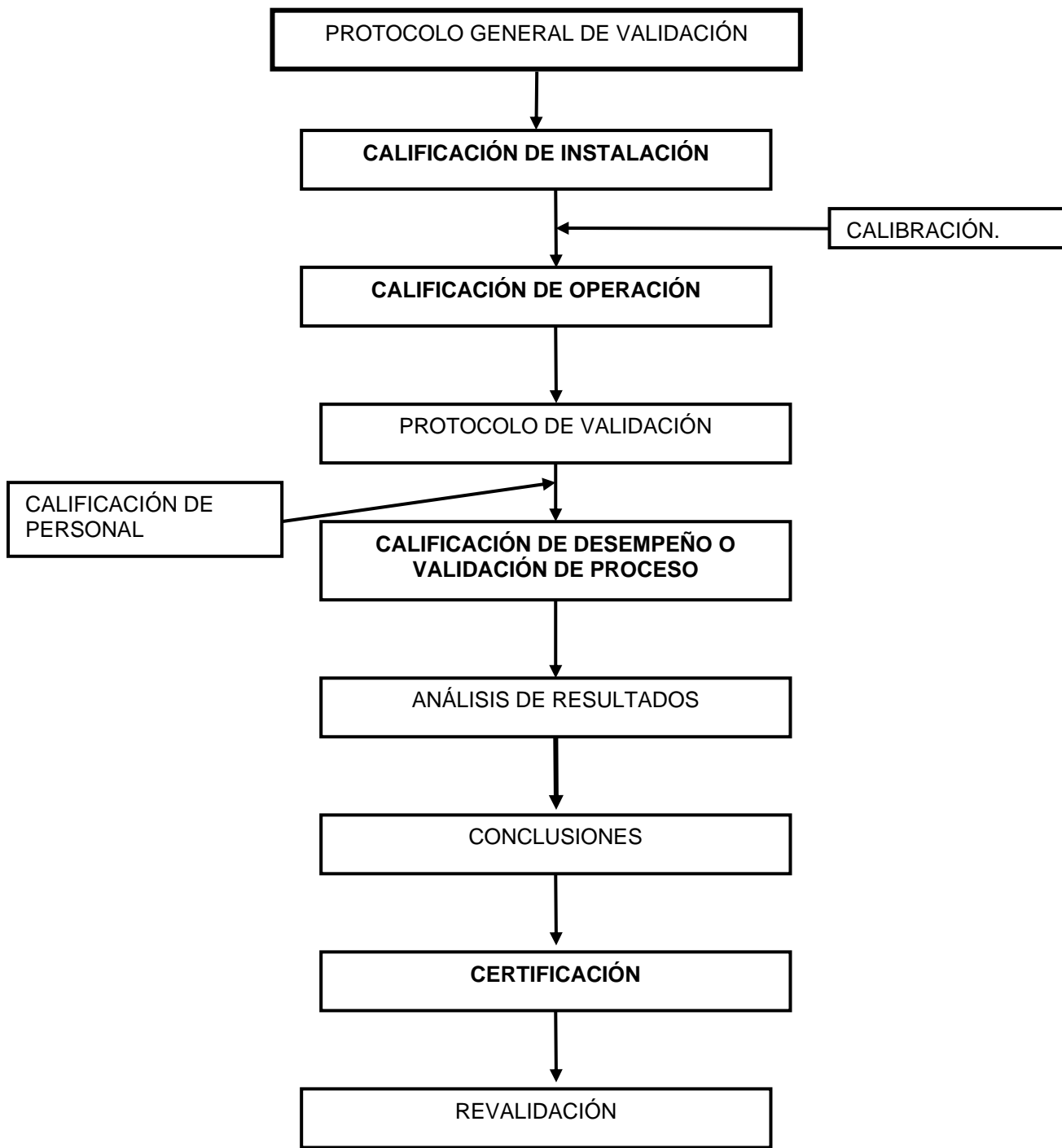


Figura 1.

Diagrama general para la validación de un proceso.

Existen tres tipos de validación que se pueden usar como métodos opcionales para verificar, desarrollar y documentar un proceso, la validación prospectiva, concurrente y la retrospectiva. ⁽³⁾

3.1.2. VALIDACIÓN PROSPECTIVA.

La validación prospectiva de un proceso de producción utiliza la información generada durante el desarrollo previo de una secuencia que lleva a un proceso final.

La validación prospectiva es un enfoque más razonable, que hace de la validación una parte integral de una cuidadosa planificación, de un programa lógico para el desarrollo del proceso/producto. ⁽³⁾

Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control (aplicable a nuevos productos, reformulaciones o cambios de equipo de proceso).

En ciertas circunstancias en las que la validación prospectiva no puede ser aplicada, la industria ha tenido que adoptar otros tipos de validación como lo es la concurrente.

3.1.3. VALIDACIÓN CONCURRENTE.

Los productos poco frecuentes, de bajo volumen de fabricación y los suministros clínicos son áreas en que el uso de este tipo de validación está muy difundida. La validación concurrente es similar a la prospectiva, requiriendo la fabricación de tres lotes, la diferencia entre este tipo de validaciones es que en la validación concurrente, los lotes están separados por intervalos de tiempo más largos y se liberan individualmente. El proceso no se considera validado hasta que tres lotes se han fabricado usando el mismo proceso, aunque esos lotes pueden ser fabricados de manera secuencial o bien por diferencia de meses (o incluso años).

El enfoque de la validación concurrente se usa cuando los sistemas o procesos están actualmente en uso. Este tipo de validación se realiza durante la producción de rutina de un producto destinado a la venta. ⁽³⁾

3.1.4. VALIDACIÓN RETROSPECTIVA.

Pero también existen muchos procesos de fabricación que se emplean de manera rutinaria en muchas compañías y que no han sufrido un proceso de validación formalmente documentado. La validación de estos procesos es posible, usando los datos históricos que proveerá la documentación necesaria que muestre la evidencia que el proceso está haciendo lo que debe hacer. Los pasos involucrados en este tipo de validación aún requieren la preparación de un protocolo, el reporte de la revisión de datos, para obtener una conclusión y de ser necesarias algunas recomendaciones.

La validación retrospectiva usa toda la información existente y disponible (la mayor fuente de suministro son los registros de producción, control en proceso, bitácoras de mantenimiento, estudios de capacidad de proceso [CpK], resultados analíticos de producto terminado y resultados de estudios de estabilidad), para demostrar que el proceso ha sido llevado a cabo en forma consistente y satisfactoria con el tiempo basándose en la premisa que el proceso continuará entregando el mismo nivel de calidad histórico en el futuro, que los equipos, materiales y parámetros de proceso no han cambiado. De esta manera la validación retrospectiva se puede definir como la evidencia documentada basada en datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad.

Este tipo de validación únicamente puede ser llevada a cabo para procesos bien establecidos. ^(3,11)

3.1.5. REVALIDACIÓN.

En la actualidad, se considera también a la revalidación la cuarta posible opción y se define como la repetición de la validación de un proceso en alguna porción específica o bien en las siguientes condiciones:

- Modificación de formulación, envases primario o secundario.
- Reemplazo de una refacción que altera la instalación o funcionamiento de un equipo.
- Remodelación de la planta o modificación de instalaciones.
- Incremento de tamaño del lote.
- Modificación de Parámetros de Operación, Condiciones de proceso, en la Manufactura,
- Cambio o modificación de instalaciones de Servicios Críticos.
- Cambio de especificaciones.

Pueden existir muchas otras variables, funciones o eventualidades que en un momento se deben sujetar a aprobación del comité de validación de una empresa y que se analiza de acuerdo a regulaciones o lineamientos internos para determinar si se realiza o no una revalidación.

3.1.6. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.⁽²⁾

Son verificaciones que establecen que el equipo, los sistemas críticos y el sitio donde se encuentra cumplen con las especificaciones de diseño y recomendaciones del fabricante para que el equipo pueda ser operado adecuadamente.

Funciona para que el equipo sea visualmente inspeccionado y todos los sistemas sean evaluados. El equipo se describe y se verifican los planos de instalación. eléctricos, ductos, etc.

La calificación de Instalación (IQ) se refiere al estudio de las pruebas que demuestran que todos los sistemas operan dentro de los límites de control predeterminados.

De manera concreta la calificación de instalación se define como la etapa del proceso de validación que establece mediante estudios y documentación adecuada que el elemento de validación en cuestión está instalado de acuerdo con sus especificaciones de diseño.

Esta calificación involucra los esfuerzos coordinados del proveedor (fabricante), el departamento de operaciones, y otras disciplinas que intervendrán en la compra, instalación, operación y mantenimiento del elemento.

La Calificación debe ser realizada a las instalaciones, equipos y sistemas que tengan un impacto en la calidad del producto.

Una vez que la calificación de la instalación sea concluida y documentada, se podrá continuar con la calificación operacional.

3.1.7. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.⁽²⁾

Son pruebas que dan seguridad y confiabilidad de que el equipo y sistemas críticos operan dentro de los límites y tolerancias necesarias para poder llevar a cabo el proceso a validar.

La calificación de operación (OQ) es un proceso de pruebas que evalúa el arranque del sistema. Es la etapa del proceso de validación mediante el cual se demuestra que el elemento de validación opera de acuerdo a sus especificaciones de diseño.

Durante esta fase de prueba los controles son ajustados y las pruebas de funcionamiento se realizan para verificar que el sistema opera conforme a las especificaciones de diseño.

La calificación de operación está dirigida para determinar si se cumplen con los parámetros de operación predeterminados asegurando que el producto o artículo procesado posee los atributos de calidad requeridos y cumple con las especificaciones.

3.1.8. CALIBRACIÓN.⁽²⁾

Es el conjunto de operaciones que bajo ciertas condiciones establecen la relación de valores entre un instrumento de medición y un patrón de referencia de una magnitud específica.

Para realizar las calificaciones y posteriormente la validación del proceso, es necesario que estén calibrados los instrumentos de medición del equipo y los que se usarán para realizar las pruebas.

Dentro del proceso de validación cabe mencionar que la calibración de los instrumentos que forman parte del elemento a calificar juega un papel muy importante dentro la calificación de instalación, (aunque hay quienes prefieren incluir los registros de calibración como parte de la calificación operacional)⁽²⁾ debido a que mientras no se cuente con los instrumentos calibrados las pruebas en las que se involucren mediciones de los parámetros considerados como críticos carecerán de credibilidad.

La calibración no es más que la comparación de una medida estándar o de un instrumento de exactitud conocida con otro estándar o instrumento de menor exactitud para detectar, correlacionar, reportar o eliminar por medio de un ajuste cualquier variación en la medición al ser comparado.⁽¹²⁾

Todos los instrumentos empleados en la validación deben ser calibrados. Todos los instrumentos que sean críticos deben cumplir con lo requerido por la (s) instancia (s) regulatoria (s) correspondiente (s) ya sea por información recibida a través del laboratorio primario o por contratación de un laboratorio de calibración certificado (generalmente llamado laboratorio secundario). El tiempo de duración entre calibración debe ser determinado por la estabilidad del instrumento, por la precisión y exactitud que se requiera. Existen dos modos básicos de calibrar; cuando el instrumento es removido del equipo y cuando es calibrado in situ. Generalmente se realizan de ambos modos.

Los instrumentos a calibrar son los siguientes: ⁽²⁾

- Termopares o sensores.

- Los registradores.
- El controlador de temperatura
- Los dispositivos de tiempo.
- Los medidores de presión.
- El Set-Point.

3.1.9. CALIFICACIÓN DE PERSONAL.

Es asegurarse que el personal que opera el equipo o desarrolla el proceso ha recibido y aplicado la capacitación adecuada para operar el equipo y preparar la carga correctamente sin que sus acciones puedan alterar el proceso o la integridad del material a despirogenizar, o poner en riesgo el equipo y la seguridad del operador mismo.

3.1.10. EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.

Una vez que se ha cumplido con las calificaciones de instalación y operación y se ha concluido que el equipo se encuentra en condiciones adecuadas, se lleva a cabo la ejecución del protocolo de validación que se diseñó para el proceso en particular.

3.1.11. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO O VALIDACIÓN DE PROCESO.

Se define como la fase de la validación donde se realizan los estudios de ingeniería y microbiología de acuerdo a lo preestablecido en el protocolo general para mostrar que el proceso es reproducible y aceptable.

Dicha calificación incorpora múltiples corridas que usualmente son tres para demostrar que el proceso puede operar satisfactoriamente a menos que no se cumpla con los límites preestablecidos. Los puntos procesados en estas corridas son evaluados por funcionalidad para asegurar que ellos reúnen o cumplen los requerimientos para que el producto sea liberado.

Dicha calificación de equipo es un riguroso estudio de los parámetros físicos de medición, tales como la temperatura, humedad relativa, presión, penetración de calor, etc. Durante las corridas de la calificación, los parámetros son monitoreados a causa del gran número de posiciones en la carga que serán usados de forma rutinaria.

Los datos generados en el estudio deberán ser utilizados para justificar los puntos específicos, así como cuales serán los parámetros monitoreados durante los ciclos.

Para realizar la calificación de desempeño (PQ) es necesario que los servicios usados durante la calificación estén validados, es decir, toda vez que la calificación de instalación y la calificación operacional se han concluido, revisado y aprobado. (10,11)

3.1.12. CERTIFICACIÓN DE LA VALIDACIÓN.

Es el último elemento de la validación, consiste en una formal revisión y aprobación de todos los datos del proceso y de los resultados obtenidos.

Es un documento para certificar que el proceso queda como aceptable de forma rutinaria en el área de producción, donde será la evidencia que el proceso cumple con los atributos

de calidad, que el proceso se desempeña fidedignamente sin desviaciones y que todos los agentes microbianos fueron destruidos.

De otra forma se refiere a la función administrativa que lleva a cabo personal responsable calificado para establecer la documentación necesaria que respalde que la validación se llevó a cabo apropiadamente y que los resultados son aceptables.

La certificación se emplea para denotar la aprobación completa de que el proceso de esterilización/despirogenización está validado; y forma parte de la etapa final en el programa de validación. ⁽¹²⁾

3.1.13. OTROS ELEMENTOS DE VALIDACIÓN.

Además de los elementos mencionados, existen otros como el personal, equipos, servicios, instalaciones, limpieza, proveedores, sistema de cómputo, métodos analíticos, etc., que se requieren para que los procesos operen de acuerdo a lo planeado y con eficiencia.

3.1.13.1. EQUIPOS.

Los equipos empleados en los procesos farmacéuticos deben poseer el diseño y las características (materiales de construcción, acabados, capacidad, parámetros de operación, dispositivos de seguridad, etc.) que permitan la obtención de productos que cumplan con las especificaciones de calidad.

Los equipos deben ser calificados bajo los lineamientos que permitan evaluar el diseño, construcción, instalación y operación del equipo a manera de considerarlo calificado para poder emplearse en la fabricación de medicamentos.

3.1.13.2. INSTALACIONES.

Las instalaciones empleadas en los procesos de fabricación (áreas de fabricación), deben calificarse y poseer el diseño así como las características (acabados, dimensiones, dispositivos de seguridad, etc.) que permitan la obtención de productos que cumplan con las especificaciones de calidad establecidas.

3.1.13.3. SERVICIOS.

Todo servicio empleado en la fabricación de productos deberá poseer el diseño y características (materiales de construcción, acabados, capacidad, parámetros de operación, dispositivos de seguridad, calidad, etc.) que permitan la obtención de productos que cumplan con las especificaciones de calidad establecidas.

Se deben describir los procedimientos y los criterios para evaluar el diseño, instalación, operación y desempeño; que nos permitan garantizar que el servicio cumple con las especificaciones establecidas y por lo tanto se considera validado para poder ser empleado en la fabricación de medicamentos.

3.1.13.4. LIMPIEZA.

La validación de los procedimientos de limpieza es parte importante del proceso de validación, ya que con ella se garantiza la mínima posibilidad de tener problemas de contaminaciones cruzadas al cambio de producto en una misma línea o equipo, o durante las actividades de lavado de utensilios de trabajo.

3.1.13.5. PROVEEDORES.

Los materiales empleados en las diferentes fases de los procesos de manufactura son de suma importancia para proporcionar la calidad de los productos que son fabricados, los requerimientos de materias primas, materiales de empaque, materiales diversos y/o servicios deben ser claramente especificados establecidos y cumplidos satisfactoriamente por los proveedores de estos insumos.

En el caso específico de que se pretende contar con proveedores validados, a manera de garantizar en primera instancia la calidad de los productos a fabricar y en segunda disminuir las operaciones innecesarias como lo podrían ser re-inspecciones, re-muestreos, etc.

3.1.13.6. MÉTODOS ANÁLITICOS.

La metodología analítica (detección de pirógenos por LAL) es parte importante del proceso de validación ya que alrededor de ella gira la confianza de los resultados obtenidos de todos y cada uno de los análisis efectuados sobre el producto y materiales que lo componen.

3.1.14. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Se determina sobre la base de las especificaciones si se cumple o no con lo que se requiere.

3.1.15. CONCLUSIONES.

Finalmente llevan a señalar si el proceso se encuentra o no validado.

3.1.16. PROGRAMA DE REVALIDACIÓN Y CONTROL DE CAMBIOS.

Establece el tiempo en que se revalidará el proceso si se mantiene una operación con los parámetros establecidos constantes, especificando las pruebas a realizar y definir las acciones a seguir en el momento en que algún cambio se presenta en el proceso, equipo, instalaciones, operación, sistemas críticos del equipo evaluando la importancia del cambio y la repercusión que tiene para el proceso.

3.2. VALIDACIÓN DE PROCESO DE ESTERILIZACIÓN Y DESPIROGENIZACIÓN POR CALOR SECO.

El calor seco es a menudo un agente seleccionado para la esterilización/despirogenización de materiales que pueden tolerar altas temperaturas, o cuando otros métodos, como la penetración de calor húmedo (por vapor) puede causar daños sobre los mismos.

El calor seco se utiliza convencionalmente para esterilizar polvos, aceites, vidrio y materiales de acero inoxidable. Los procesos de esterilización por calor seco generalmente son menos

complicados que los procesos con calor húmedo, éstos requieren de un mayor tiempo de exposición, así como de temperaturas más elevadas, ya que la letalidad asociada al calor seco es menor que la obtenida por vapor saturado. Sin embargo, muchos de los conceptos y métodos desarrollados para la esterilización por calor húmedo pueden adaptarse a la esterilización por calor seco. (2,3,4,7)

La validación de procesos de esterilización y despirogenización por calor seco se realiza en forma secuencial, básicamente calificando el horno, túnel, etc., una vez que se tiene la evidencia de la calificación del equipo se procede a validar el proceso de esterilización y despirogenización para el o los patrones de carga específicos. (2,3,4,7)

Se mencionan a continuación las actividades a seguir para realizar la validación:

- Verificación de la instalación del equipo.
- Calibración de los sensores críticos, monitoreo y control del equipo.
- Verificación de funciones y alarmas del equipo.
- Verificación de las características termodinámicas del equipo.
- Reto microbiológico del proceso.
- Estudios de penetración de calor.
- Revisión de los resultados de las pruebas.
- Certificación de la validación.

En algunos casos, los procesos por calor seco tienen solo como objetivo proveer un método de esterilización, mientras que en algunos otros casos el objetivo es esterilizar y despirogenizar la carga deseada.

Para aquellos casos donde el proceso por calor seco está diseñado sólo para esterilización, los parámetros del proceso están basados en las características de la biocarga, así como en la resistencia térmica de la misma. Los Procesos de esterilización se diseñan de tal manera que se asegure que la probabilidad de supervivencia de la concentración inicial del microorganismo no sea mayor a una célula por millón de unidades, es decir, se debe asegurar que la probabilidad de No-Esterilidad sea menor a 10^{-6} . Para demostrar lo anterior, se emplean indicadores microbiológicos con alta resistencia térmica. (2,3,7)

Para aquellos casos donde el proceso por calor seco está diseñado para esterilización y despirogenización, los procesos están basados en la capacidad de inactivación de endotoxinas. Se

sabe que los pirógenos pueden destruirse por calor seco; consecuentemente, la industria farmacéutica emplea tradicionalmente el calor seco como medio de despirogenización en materiales de vidrio, acero inoxidable y en otros materiales estables al calor seco.

En los ciclos de esterilización y despirogenización, los parámetros deben ajustarse para asegurar que el punto más frío en la carga reciba la cantidad de calor necesaria para inactivar la endotoxina. La letalidad obtenida mediante estos ciclos debe proveer un margen amplio de seguridad que garantice la esterilidad, utilizando microorganismos resistentes como esporas de *Bacillus Subtilis*, las cuales tienen valores de **D** (Ver punto 3.7.) de pocos segundos a las temperaturas usadas para despirogenización. (2,3,7)

De esta manera, se anticipa que la reducción microbiológica excederá al orden de 10^{100} (2), y la eficiencia puede cuantificarse por la inactivación de endotoxinas, de manera que el reto biológico del proceso de despirogenización queda sujeto a someter cantidades conocidas de endotoxina al ciclo de despirogenización y evaluar la eliminación de las mismas, mediante un reto con endotoxina bacteriana, empleando viales que contengan 10,000 UE/vial (Referencia Internacional), (6) ubicados junto a los termopares cuyo registro de temperaturas se realiza durante el mismo ciclo.

Para establecer el tiempo necesario para la inactivación de las endotoxinas en los materiales sometidos al calor seco, deberán realizarse los siguientes estudios:

- Cámara Vacía para distribución de calor.
- Localizar el punto más frío dentro de la cámara con carga (penetración de calor).
- Concentración mínima de endotoxinas que puede ser inactivada por el ciclo.
- Reproducibilidad del ciclo para asegurar que la concentración mínima de endotoxinas que es inactivada por el ciclo es consistente en el punto más frío dentro de la cámara con carga.

Para los procesos de esterilización / despirogenización la FEUM octava edición recomienda 250 °C por lo menos 30 minutos (6) o a las condiciones establecidas durante la validación.

Existen estudios que establecen que a 140-180 ° C por 2-4 hrs. ha sido usado para esterilizar y presumiblemente también para despirogenizar. (4)

Los tres factores principales en los procesos de esterilización, que juegan un papel importante en el proceso son: (2)

- Temperatura de exposición.

- Tiempo de exposición.
- Resistencia del microorganismo.

3.2.1. MECANISMO DE PROCESO DE DESPIROGENIZACIÓN POR CALOR SECO.

Existen varios equipos que proporcionan calor seco llegando a las temperaturas necesarias para llevar a cabo esterilización y despirogenización entre ellos se encuentran los hornos de convección natural y forzada además de los túneles de irradiación o de flama. Las ventajas que presenta un equipo sobre otro más allá de la tecnología que impliquen dependen de los requerimientos o necesidades de materiales que se tengan en el lugar de trabajo ya que finalmente cualquiera de ellos deberá cumplir con las especificaciones mínimas de destrucción de endotoxina para un proceso de despirogenización.

De los tres métodos existentes para llevar a cabo la despirogenización por calor seco (conducción, convección y radiación), el método de convección forzada se presenta debido a que el aire es el conductor de calor.

En este tipo de horno la velocidad del aire, la dirección y la intensidad del calor se puede controlar para producir una temperatura uniforme en el horno. La circulación forzada también provoca un rápido sobrecalentamiento o enfriamiento de la carga en el horno resultando ciclos de tiempos cortos. La circulación forzada también nos permite el uso de grandes y cargas compactas.

Por esta causa los contenedores de vidrio son despirogenizados en este tipo de hornos, el diseño y construcción debe ser tal que se aisle la carga de cualquier contaminante y debe ser capaz de mantener la limpieza. Cuando la circulación forzada resulta más eficiente en el horno, esta también debe crear un área concerniente a esta operación, la circulación ineficiente del aire resulta del diseño defectuoso del horno. Por otro lado el arreglo y orden

de la carga en el horno puede permitir una pobre circulación. El ventilador es el responsable de la circulación forzada por lo que debe ser adecuada su instalación, operación y mantenimiento.

Los ventiladores centrífugos de paletas son apropiados por su tamaño, operación y mantenimiento. Un ventilador apropiado nos ayuda en diversas fases del ciclo o proceso. La ventilación remueve la humedad que se produce cuando los contenedores están mojados provocando la disminución del tiempo de calentamiento. El proceso de ventilación mantiene ligeramente una presión positiva y ayuda a prevenir la contaminación en el horno. La ventilación también puede ayudar a la eliminación de partículas que son acarreadas por el aire hacia el interior del horno. Todo el tratamiento de la circulación del aire: entrada, recirculación y extracción debe ser a través de filtros de alta eficiencia (HEPA). ^(2,7)

3.2.1.1. CALENTAMIENTO POR CONVECCIÓN. ^(2,3,7)

El calentamiento por convección es el método de transferencia de calor dentro de un sistema por movimiento de sus partes. Hay dos tipos de calentamiento por convección, la natural y la forzada. El calentamiento por convección natural es el resultado de las fuerzas generadas por la diferencia de densidad causadas por los gradientes de temperatura en la masa del fluido. La convección forzada se lleva a cabo por la acción de dispositivos mecánicos que favorecen el calentamiento, en este caso, ventiladores centrífugos.

Los hornos por convección forzada son los más comunes y utilizan los principios de la transferencia de calor por convección para calentar los componentes dentro de la cámara permitiendo variar tanto el tiempo de calentamiento como la temperatura de los ciclos, para despirogenizar diferentes tipos de materiales.

3.3. PIRÓGENOS/ENDOTOXINA.

Aunque los términos se han usado intercambiamente, el término LIPOPOLISÁCARIDOS “LPS” se refiere a extracción bacteriana purificada, la cual esta razonablemente libre de contaminantes detectables, particularmente de proteínas y el término endotoxina se refiere a un complejo macromolecular de LPS, Proteínas y Fosfolípidos.

Cualquier estudio de endotoxinas y pirógenos se requiere una definición acerca de los dos términos. El término pirógeno se refiere a una sustancia capaz de generar una respuesta febril o que produce fiebre cuando se aplica una inyección o en una infección (Tal como cuando se libera una endotoxina in vivo por una infección de una Bacteria Gram-Negativa “BGN”).⁽⁴⁾ Los pirógenos se clasifican como de origen microbiano y no microbiano, sin embargo los más importantes para la industria farmacéutica en la fabricación de parenterales, es la endotoxina.

La endotoxina es un subconjunto de los pirógenos que estrictamente se originan de una bacteria Gram-Negativa.⁽⁴⁾

La endotoxina se define como un complejo de LPS y proteínas contenidos en las paredes de las Bacterias Gram-Negativas o como complejos macromoleculares de alto peso molecular asociada con la parte externa de la membrana celular de una bacteria Gram-Negativa.

Cuando la bacteria sufre una auto-lisis o lisis todas las endotoxina son liberadas⁽⁴⁾ o cuando la liberación de los LIPOPOLISÁCARIDOS “LPS” de las bacterias ocurre luego de la muerte o ruptura de la célula, las sustancias tóxicas liberadas son denominadas endotoxinas, las cuales son agentes patógenos responsables de las diversas alteraciones patológicas que se comprueban en las infecciones generadas por el mismo tipo de microorganismos.

Las endotoxinas son sustancias que pueden causar profundos cambios fisiológicos como pirógenicidad, activación del sistema de coagulación, modificación del metabolismo de carbohidratos y lípidos. Producen reacciones patológicas como fiebre, disminución de la presión sanguínea, inducción de coagulación intra vascular diseminada, shock y finalmente la muerte cuando se administran vía parenteral, según la cantidad en que se encuentren.⁽⁴⁾

Luego de su biosíntesis en la membrana citoplasmática, los LPS son transportados hacia la superficie donde son retenidos como constituyentes vitales de la membrana celular.

La pared celular de las bacterias Gram-Negativas consiste en una membrana interna y una membrana externa. Cada membrana consiste de una bicapa de Fosfolípidos y un líquido cristalino que contiene proteínas funcionales. El componente de la pared celular responsable de las reacciones pirógenicas en el hombre es llamado LPS y se encuentra localizado en la superficie de la membrana externa.

La endotoxina tiene tres regiones químicas distintas, procediendo desde el exterior hacia el interior, están conformadas de la siguiente forma: ⁽⁴⁾ Figura No. 2

REGIÓN I - cadena O-anfígena o específica somática (polisacáridos)

REGIÓN II - núcleo R- específico (oligosacáridos)

REGIÓN III - lípido A (glicofosfolípidos)

La región I, la más íntima es la O-específico, la cual también se refiere como la cadena antígena o bien, como cadena antígena somática.

Esta región se proyecta desde la membrana externa hasta la membrana interna del microorganismo y consiste de un polisacárido de cadenas largas con unidades repetidas de 1 a 7 azúcares. La composición y el orden de la serie repetida de las unidades del polisacárido es única para cada bacteria huésped y muchas de ellas son empleadas para determinar la especificidad serológica del huésped.

La región II, bioquímica del LPS es llamada el polisacárido central "core" y se localiza en la membrana externa y es una región adyacente a la cadena O-antígena, el polisacárido central es un oligosacárido compuesto por 7 a 10 monosacáridos en los cuales se incluye heptosa, glucosa, galactosa, 2-aceto-3-desoxioctanato (KDO), N-acetilglucosamina y otros azúcares.

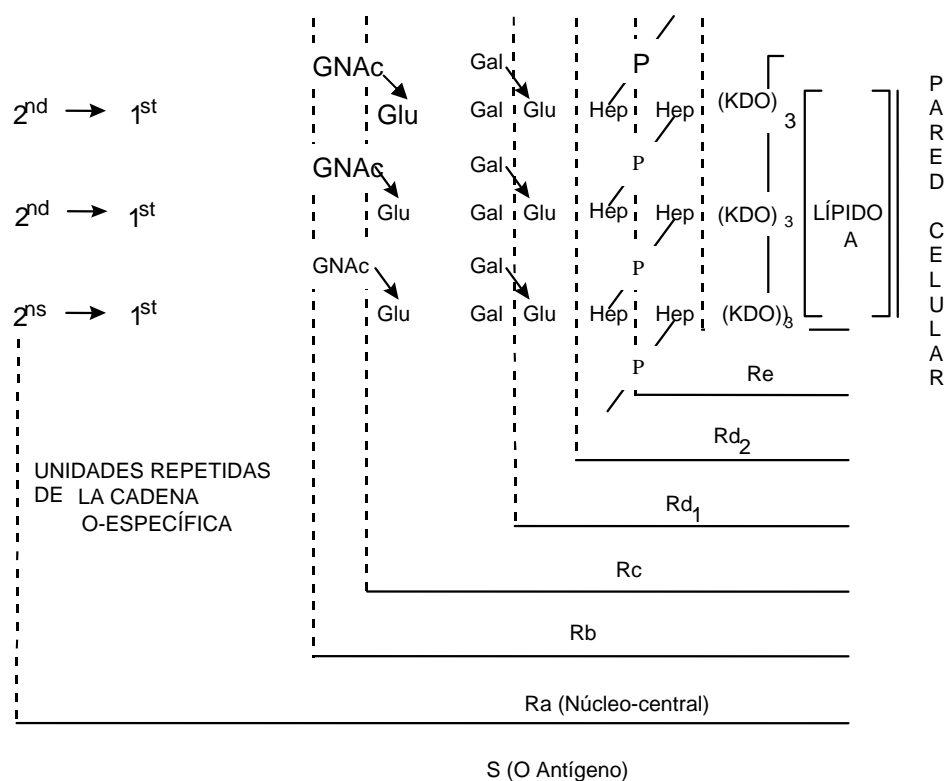


Figura 2. Estructura Química de Lipopolisácaridos

La región III, la más profunda región bioquímica del LPS se conoce como el Lípido A, la cual en recientes investigaciones tiene que ver virtualmente con todos los efectos biológicos (al menos 30 actividades biológicas) que le son atribuidos al LPS. ⁽⁴⁾

La estructura del lípido A consiste en un disacárido unido β (1-6)-D-glucosamida con grupos fosforilos sustituidos en la posición 4 en el residuo no reductor de la glucosamina (GlcN II), y en la posición 1 en el residuo reductor de la glucosamina (GlcN I). También presenta una cadena larga de ácidos grasos en la posición 2, 3, 2 y 3. Figura No. 3.

GlcN I es sustituida en la posición 2 y 3 con un ácido (R)-3-hidroxitetradecanoico no acilado, un enlace éster en la posición 3 y un enlace amida en la posición de 2. GlcN II es sustituido en la posición 2 con un enlace amida, el ácido (R)-3-decanoiloxitetradecanoico y en la posición 3 con un enlace éster al ácido (R)-3-tetradecanoiloxitetradecanoico.

Una parte del lípido A está conectado a la región del polisacárido central del LPS a través de un disacárido KDO en la posición 6. ⁽⁴⁾

La estructura química del LPS es muy variada entre las diferentes bacterias Gram Negativas.

Las endotoxinas, una vez ingresadas al cuerpo humano, encuentran receptores en las plaquetas y leucocitos; además una pequeña parte permanece asociada a las paredes de los vasos sanguíneos alterando la permeabilidad y permitiendo, en el caso de los capilares que se encuentran en el intestino.

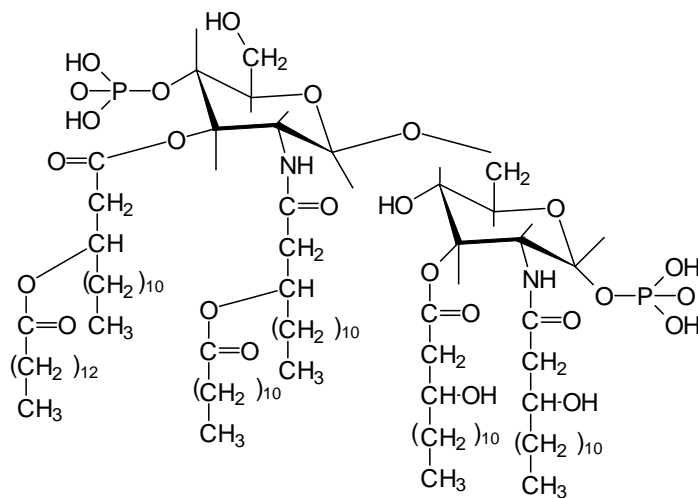


Figura 3. Lípido A de la bacteria Gram Negativa Escheriquia Coli.

3.3.1. METODOS DE REMOCIÓN E INACTIVACIÓN.

Las endotoxinas son compuestos termoestables que pueden sobrevivir a la esterilización por vapor; Sin embargo existen métodos para removerlas y para inactivarlas o destruirlas.

- Los métodos para remoción son: Lavado o Dilución, Ultra filtración, Osmosis Inversa, Modificación de cargas, Membranas con microporos, Cromatografía (polimixina B, histamina, y LAL sefarosa e intercambio iónico), Destilación y Filtración gravimétrica. ⁽⁴⁾

- Los métodos para inactivación son: El proceso de destrucción incluye al calor seco, calor húmedo (vapor), el uso de ácidos o bases, sustancias oxidantes (Oxido De Etileno), agentes alquilantes y radiaciones alquilantes (Cobalto 60). ⁽⁴⁾

En la destrucción por calor seco las endotoxinas se ven afectadas en la parte responsable (composición química) de su actividad biológica de modo que se inactivan.

En este proceso, la despirogenización va dirigida al punto de inactivación o destrucción de endotoxina por calor seco a través de altas temperaturas y tiempos largos.

3.4. DETERMINACIÓN DE PIRÓGENOS POR LAL.

La presencia de pirógenos se detecta mediante la prueba de LAL (Lisado de Amebocito del cangrejo *Limulus polyphemus*), dicho ensayo es el método más conveniente para detectar endotoxinas.

Es una prueba in vitro, que detecta cuantitativamente la endotoxina presente en base a la producción de un gel al interaccionar el reactivo de LAL y la endotoxina bacteriana.

El método consiste mediante una reacción enzimática donde la enzima activada (coagulasa), hidroliza los enlaces específicos de la proteína presente en el Lisado de Amebocitos de *Limulus* (coagulógeno) dando resultado a la coagulina que forma una pasta gelatinosa que indica la presencia de endotoxinas.

Los pirógenos conservan su actividad, aún cuando la célula haya sido dañada o lisada

Dependiendo de la naturaleza de la endotoxina, los niveles pirógenicos en el humano varían de 0.1 ng/kg hasta 70 ng/kg por lo que se ha establecido como límite la presencia de 0.1 ng de endotoxina por cada ml del producto lo que proporciona un nivel de confianza del 95% para que no se presente pirogenicidad en el paciente. Esta cifra corresponde a 0.5 UE/ml de endotoxina STD como referencia, USP XXIII establece un límite de 0.25 UE/ml de agua para uso inyectable. ^(7,13)

3.5. HORNO CISA MODELO STA 800.

El horno con el que se cuenta en el área de producción para la despirogenización de materiales está construido en acero inoxidable con doble puerta (área de lavado o preparación de materiales y área aséptica) y tiene una cámara con capacidad de un 1.3 metros cúbicos.

Tiene un sistema de control automático que consiste en un sensor de temperatura tipo PT-100 que se ubica en la cámara. La señal del sensor llega a un controlador de temperatura que actúa de acuerdo a un Set-Point de temperatura de la cámara. El controlador envía una señal para que los elementos de calentamiento mantengan la temperatura. Dentro de la cámara hay seis sensores (PT-100), la señal de los cuales va a un registrador, donde se genera la gráfica del ciclo. También cuenta con dos sensores de alarma, las cuales se activan si en la cámara se alcanza una temperatura de 270 °C. En el panel del equipo, se programa la temperatura y tiempo del ciclo, y el tiempo de enfriamiento. Los selectores del ciclo, controlan la apertura y cierre de las válvulas neumáticas del equipo que abren y cierran las compuertas para la recirculación (en la etapa de despirogenización) o entrada y salida de aire a la cámara (en las etapas de calentamiento y enfriamiento). La circulación de aire también protege la carga de frasco vial de 5 ml, al mantener una presión positiva en la cámara, en relación con el lado exterior, al terminar el ciclo. El aire que entra a la cámara del horno pasa por un prefiltro y filtro HEPA, y al finalizar el ciclo sigue fluyendo hasta que la cámara alcanza una temperatura de 80 °C, a la cual se descarga. La automatización de los ciclos de despirogenización, proporciona mayor confiabilidad y reproducibilidad de los mismos. ⁽⁵⁾

Los frascos son lavados con inyección de agua purificada, vapor limpio, aire comprimido libre de aceite y agua para inyectables antes de ingresar a la cámara del horno.

El frasco se introduce a la cámara, donde se lleva a cabo propiamente el proceso de despirogenización utilizando el calor seco cuya fuente son resistencias eléctricas calentando aire.

Al final del ciclo el enfriamiento se realiza con aire, a 80 ° C, con el fin de minimizar los efectos del choque térmico de los componentes, evitando con esto la fragilidad y el desprendimiento de partículas de vidrio de los frascos viales, incrementando la seguridad del personal en su operación.

En el interior de la cámara se utiliza aire que pasa a través de dos filtros HEPA.

Cuenta con un manómetro de presión diferencial y un registrador de temperatura que muestran las condiciones en que se está llevando a cabo el proceso.

El equipo tiene instalado un sistema de alarmas de detección automática los cuales señalan cualquier falla en temperatura, esto como protección al proceso, al mismo equipo y al operador.

3.6. FRASCO VIAL DE 5 ml.

El Frasco vial de vidrio tipo I de 5 ml de capacidad, dentro de sus características puede mencionarse que es un recipiente muy ligero, presenta uniformidad en el grosor de sus paredes y fondo.

De acuerdo a la FEUM (Farmacopea De Los Estados Unidos Mexicanos) ha clasificado los recipientes de vidrio de acuerdo a su grado de resistencia química en cuatro tipos:

Vidrio Tipo I: Fabricado con vidrio de boro silicato con una alta resistencia química, compuestos principalmente de óxido de silicio y óxidos bóricos, tienen un bajo coeficiente de expansión térmica.

Este tipo de vidrio es apropiado para preparación de inyectables. ⁽⁶⁾

Vidrio Tipo II: Con tratamiento, puede utilizarse para preparados farmacéuticos inyectables cuya estabilidad haya sido demostrada y para preparados orales.

Vidrio Tipo III: Calizo, ofrece baja resistencia hidrolítica y se utiliza para preparados farmacéuticos inyectables con vehículos no acuosos y para preparaciones orales.

Vidrio Tipo NP: No tratado, se utiliza exclusivamente para productos no inyectables.

3.7. CINÉTICA DE DESPIROGENIZACION.

De acuerdo a la FEUM 8va. Edición ⁽⁶⁾ un ciclo de despirogenización debe llevarse a cabo a un mínimo de 250 ° C por un tiempo no menor a 30 minutos para dar una reducción de endotoxina mínima de 3 log o a las condiciones establecidas durante la validación.

Los estudios de reto biológico que se llevan a cabo en equipos de despirogenización utilizan la endotoxina purificada de Escherichia Coli, debido a que es la bacteria más pirógena que se conoce requiriendo sólo 1000 bacterias por ml. ^(2,7)

Los cálculos que se aplican a un proceso de despirogenización se basan en los conceptos de la cinética de inactivación de endotoxina, la cual no es lineal sino de segundo orden, se describen en términos de dos ecuaciones de primer orden que manejan los valores **D**, **Z** y **F_H** en donde: ^(2,3,7 8)

D= Es el tiempo requerido a una temperatura determinada para reducir 90% la concentración de un organismo viable en particular, ó sea bajar 1 log de la cantidad inicial de endotoxina presente. Este valor es obtenido de la curva de supervivencia o resistencia a la destrucción en el caso de las endotoxinas. Fig. 4 A. Pág. 39

Esta curva en el caso de las endotoxinas sigue una cinética de destrucción de segundo orden, sin embargo con base en los estudios de Tsuji y Harrison se justifica el uso de una cinética lineal, ya que el **F_H** necesario para destrucción siguiendo la cinética de segundo orden es menor que el que presenta una cinética lineal, por lo que se tiene un mayor margen de seguridad en la destrucción al usar la cinética lineal. ^(2,3, 7, 8)

Z = Es la temperatura requerida para reducir en 1 log el valor **D** o en un 90 %. El valor **Z** es obtenido de la curva de resistencia térmica. Fig. 4 B. Pág. 39.

A partir de esta curva que corresponde a una línea recta con pendiente negativa la ecuación sustituyendo los términos ya mencionados queda:

$$\text{Log } D = -1 / Z * T + b$$

$$D_T = 10^{(- T/Z + b)}$$

D= Es el tiempo medido en minutos, se puede calcular la fracción de un ciclo logarítmico de despirogenización cuando se calienta el material durante un minuto a una temperatura **T**:

$$X_T = I / D_T$$

X_T = Fracción letal por minuto a la temperatura **T**

Si se sustituye la temperatura de referencia (250°C para despirogenización) y se da valor unitario a la fracción letal a esta temperatura la relación **X_T/X₂₅₀** dará la relación entre la letalidad por minuto a la temperatura **T**, respecto a la letalidad por minuto a la temperatura de 250° C llamada relación de letalidad:

$$L_T = F_H = X_T / X_{250}$$

Al efectuar las sustituciones y operaciones algebraicas correspondientes. Se obtiene la expresión:

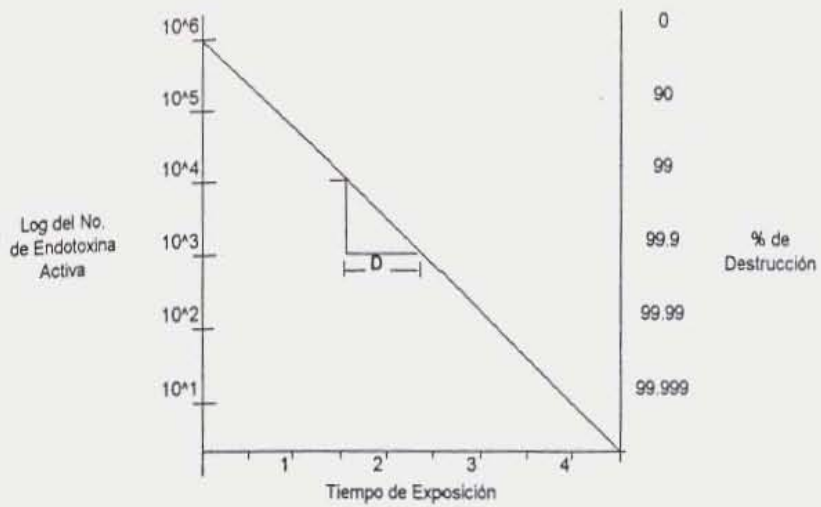
$$\text{FH Instantáneo} = 10^{[(T-250) / Z]}$$

$$F_H \text{ Acumulado} = \sum 10^{[(T-250^\circ)/Z]} * \Delta t$$

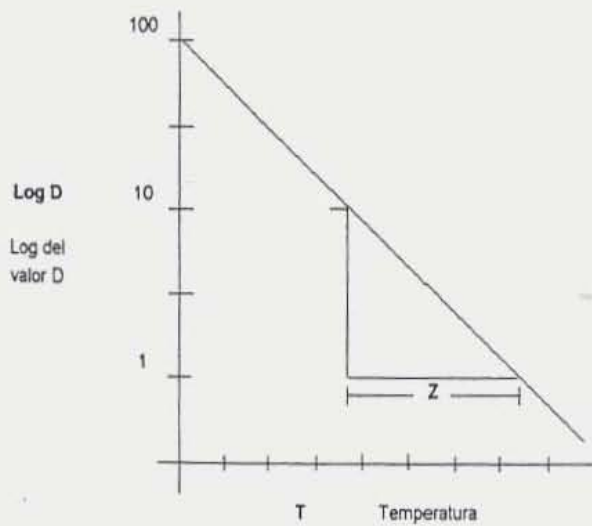
La letalidad determina el valor del efecto letal del calor obtenido a diversas temperaturas (comparadas con la temperatura de referencia) usando el valor **Z**.

F_H = Tiempo equivalente a que se expone un objeto a una temperatura de referencia (250° C) es la integración de la letalidad.

De acuerdo a los diferentes estudios que se han realizado en cinética de destrucción de endotoxina, se tienen documentados diversos valores para **Z**, **D** y la temperatura de referencia de acuerdo al equipo, tipo de Endotoxina y apropiados al ciclo de despirogenización, en el caso de los estudios con endotoxina purificada en este horno será considerada una temperatura de referencia de 170 °C (**F_H** 170 °C) y un valor de Z= 54. (2,3,7,8)



A.- CURVA DE RESISTENCIA A TEMPERATURA T



B.- CURVA DE RESISTENCIA TERMICA

Curvas para obtención de los valores D y Z

Figura 4 A y 4 B

4. PROBLEMA RESUELTO.

El estudio realizado presenta la seguridad de que el proceso de despirogenización en el Horno es confiable, reproducible efectivo y repetible debido a que se elimina la presencia de endotoxinas, mediante la aplicación de temperatura por calor seco por un tiempo definido, además se conocen los puntos fríos que permiten resolver la incertidumbre de la colocación adecuada de las charolas dentro de la cámara y establece una configuración de carga de las charolas con frasco que permite que la transferencia de calor sea efectiva por todo el frasco eliminando la presencia de agentes contaminantes y el proceso sea fácilmente aplicable al área productiva por la confianza del mismo para realizarlo de forma rutinaria.

Dicho estudio permite tener un mayor conocimiento del proceso de despirogenización y permite establecer cuales son las variables que pueden afectar el proceso de tal forma que se establece un diseño para incrementar el control sobre el mismo y eliminar las posibilidades de obtener un producto fuera de especificación por problemas microbiológicos.

La validación permite establecer un programa de mantenimiento preventivo que asegura no tener fallas en el equipo durante el proceso y por lo tanto disminuir riesgos de tener perdidas económicas por fallas mecánicas y disminuir la inversión de mano de obra.

La validación del proceso de despirogenización permite cumplir con el requisito de tener el proceso validado eliminando los riesgos de no aprobación por las autoridades oficiales correspondientes.

Finalmente se tiene la certeza que los servicios requeridos por el equipo se suministran en la cantidad, pureza y forma adecuada.

5. OBJETIVOS.

- 5.1. Realizar la calificación de Instalación del horno CISA STA 800 del departamento de producción y verificar si cumple con los requerimientos mínimos establecidos en las especificaciones del fabricante para llevar a cabo un proceso de despirogenización.

- 5.2. Realizar la calificación de operación del horno CISA STA 800 del departamento de producción y asegurar que funciona de forma consistente dentro de las especificaciones y recomendaciones del fabricante.

- 5.3. Establecer y documentar las condiciones de un proceso de despirogenización por calor seco de un patrón de carga de frasco vial de 5 ml para asegurar una reducción de por lo menos 3 logaritmos de 10,000 EU/ml y que el proceso es estable, seguro, reproducible y repetible, ejecutando un protocolo de calificación de desempeño del proceso de despirogenización.

6. HIPÓTESIS.

- 6.1. Considerando que el Horno CISA STA 800 cumple con las especificaciones del proveedor y con los parámetros de operación establecidos de acuerdo al mismo, el proceso de despirogenización será repetitivo, confiable y reproducible obteniendo frascos viales de 5 ml libres de endotoxina, cumpliendo con la calidad microbiológica, garantizando su uso para la dosificación de productos liofilizados.

7. METODOLOGÍA PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESO DE ESTERILIZACIÓN/DESPIROGENIZACIÓN.

Las actividades para la calificación de Instalación se mencionan en la figura 5.



Figura 5.

Diagrama Para la Calificación De Instalación.

7.1. METODOLOGÍA PARA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.

A continuación se indican las actividades a seguir:

- 7.1.1. Descripción del equipo.
- 7.1.2. Lista De Refacciones Auxiliares.
- 7.1.3. Lista de Instrumentos de Medición.
- 7.1.4. Programa de calibración de Instrumentos de Medición.
- 7.1.5. Listado de instrumentos del Horno.
- 7.1.6. Materiales en contacto con el producto.
- 7.1.7. Servicios requeridos.
- 7.1.8. Requerimientos Ambientales.
- 7.1.9. Mantenimiento Preventivo.
- 7.1.10. Planos de Instalación.
- 7.1.11. Área física para instalación.
- 7.1.12. Alarmas.
- 7.1.13. Procedimientos y manuales.

7.1.14. Observaciones.

7.1.15. Conclusiones.

7.1.16. Acciones Correctivas.

7.2. METODOLOGÍA PARA LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.

Es indispensable que se haya realizado y terminado la Calificación de Instalación del equipo para poder realizar la Calificación de Operación.

Las pruebas a realizar deben ser Conteo de partículas, velocidad de aire de Filtro HEPA, Presión diferencial de la cámara, Verificación de alarmas y dispositivos de seguridad y Distribución de calor en cámara.

7.2.1. CONTEO DE PARTÍCULAS DEL FILTRO HEPA. (20,21)

7.2.1.1. Descripción de la prueba.

El aire que entra a la cámara del horno durante el ciclo (etapa de calentamiento y etapa de enfriamiento), debe tener un control del número de partículas, para evaluar directamente si el ciclo de esterilización aporta partículas o no a los materiales (No debe aportar partículas). Es importante mencionar que las partículas que se cuenten no solo pueden provenir del aire que entra en la cámara, sino también de los materiales de construcción de la cámara, del horno y de los materiales que se despirogenizan por situaciones de una preparación inadecuada.

7.2.1.2. Instrumentos para realizar la prueba.

La prueba se realizó con un contador de partículas marca Met-One modelo 3310 con calibración vigente.

7.2.1.3. Procedimiento para la calificación de operación.

Encender el ventilador de forma manual, abrir la compuerta de entrada y salida de aire. Desde el lado aséptico, realizar el conteo de partículas en las cuatro esquinas y centro del filtro HEPA a una distancia de 15 cm. (20,21)

Realizar un diagrama de los puntos muestreados. El volumen de aire muestreado es de un 1 ft³. Finalmente promediar los resultados.

7.2.1.4. Criterios de aceptación.

En cada punto, no deben ser más de 100 partículas mayores a 0.5 micras por ft³. (20,21)

7.2.1.5. Resultados.

Anexar todos los registros de las mediciones realizadas, diagramas de los puntos muestreados en el reporte de validación.

7.2.1.6. Conclusiones.

Establecer si se cumple o no con el criterio de aceptación.

7.2.2. VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE DEL FILTRO HEPA. (20,21)

7.2.2.1. Descripción de la prueba.

Dicha prueba tiene como objetivo la comprobación de que la velocidad de flujo del aire que entra al equipo a través del filtro HEPA, es adecuada. La velocidad

de flujo de aire es esencial, debido a que es un factor importante en el proceso de transferencia de calor.

7.2.2.2. Instrumentos y equipos de prueba.

La prueba se realiza con un anemómetro marca Air-Flow modelo UV-2 con calibración vigente.

7.2.2.3. Procedimiento.

Realizar la medición de la velocidad de aire en el filtro HEPA ubicado en la pared izquierda de la cámara del horno. Realizar la medición desde el lado aséptico.

El anemómetro debe colocarse a una distancia de 15 cm de la superficie del filtro. [\(20,21\)](#)

7.2.2.3.1. Realizar cinco mediciones: Una en cada esquina y la última al centro del filtro HEPA. Promediar los cinco valores.

7.2.2.3.2. Realizar cinco mediciones en la parte inferior de la cámara.

7.2.2.3.3. Realizar cinco mediciones en la parte superior de la cámara.

7.2.2.3.4. Realizar cinco mediciones en la parte central de la cámara en la dirección en que va el flujo del aire, en posiciones al azar, cubriendo toda la trayectoria hasta la pared de enfrente de la cámara y promediar los cinco valores de cada una de las cuatro pruebas.

7.2.2.4. Criterios de aceptación.

La velocidad de flujo medida a través de la dirección del flujo de aire debe mantenerse en $\pm 30\%$ de la velocidad promedio medida en la superficie del filtro HEPA.

7.2.2.5. Resultados.

Anexar todos los registros de las mediciones realizadas, diagramas de los puntos muestreados en el reporte de validación.

7.2.2.6. Conclusiones.

Establecer si se cumple o no con el criterio de aceptación.

7.2.3. PRESIÓN DIFERENCIAL DE LA CÁMARA. ⁽¹⁾

7.2.3.1. Descripción de la prueba.

El flujo de aire en el horno dará una presión diferencial con respecto al área de preparación de materiales y el área séptica que protege el material despirogenizado hasta que se descargue por el lado aséptico. El manómetro debe estar con calibración vigente.

7.2.3.2. Procedimiento.

Con las puertas cerradas y el ventilador en funcionamiento, verificar la presión diferencial en el manómetro que mide la diferencia de presión del ducto de inyección de aire, en relación con las áreas de preparación y área aséptica.

7.2.3.3. Criterios de aceptación.

La presión diferencial no debe ser mayor a 25 mm de a H₂O.

7.2.3.4. Resultados.

Anexar todos los registros de las mediciones realizadas en el reporte de validación.

7.2.3.5. Conclusiones.

Establecer si se cumple o no con el criterio de aceptación.

7.2.4. VERIFICACIÓN DE ALARMAS Y DISPOSITIVOS DE SEGURIDAD DEL HORNO. ⁽⁴⁾

7.2.4.1. Descripción de la prueba.

La verificación de las alarmas y dispositivos de seguridad del equipo son importantes ya que previenen un mal funcionamiento u operación del mismo en condiciones inseguras.

7.2.4.2. El ciclo automático no inicia si alguna de las puertas está abierta. Con la puerta abierta del lado no aséptico, presionar el botón START, para que inicie el ciclo. Una vez que termina el ciclo de despirogenización, el ventilador continúa funcionando para mantener la presión en la cámara y enfriar el material hasta 80 ° C y entonces se puede abrir la puerta, antes no.

7.2.4.3. Criterios de aceptación.

El ciclo automático no inicia si la puerta está abierta, se enciende la luz luminosa indicando puerta abierta.

Cuando el ciclo termina el ventilador continúa encendido, hasta que la puerta del lado estéril se abre o la temperatura alcanza 80 °C.

7.2.4.4. Resultados.

Anexar todos los registros de las pruebas realizadas o cualquiera otra evidencia de la prueba al reporte de validación.

7.2.4.5. Conclusiones.

Establecer si se cumple o no con el criterio de aceptación.

7.2.5. DISTRIBUCIÓN DE CALOR EN CÁMARA VACÍA. (7)

7.2.5.1. Descripción de la prueba.

El objetivo de esta prueba es demostrar la uniformidad de la temperatura y su estabilidad en toda la cámara del horno, cuando esta se encuentra vacía. Este perfil de temperatura debe realizarse por triplicado. El estudio se realiza corriendo un ciclo de despirogenización en el equipo, durante el cual una vez alcanzados 210 °C en el display, se mide la temperatura durante 60 minutos, en diferentes puntos de la cámara con termopares y se registran dichas lecturas a intervalos de tiempo determinados (cada minuto). Los datos obtenidos son analizados posteriormente para calcular la variación en la temperatura.

7.2.5.2. Procedimiento.

- Calibrar los diez termopares tipo J previamente identificados del multipunto SPEEDOMAX 25000 antes de iniciar cualquier prueba, la calibración debe ser en cuatro puntos como mínimo: 20 ° C, 50 ° C, 150 ° C y 200 ° C y al terminar esta prueba.
- Distribuir los 9 termopares dentro de toda la superficie de la cámara (horizontal y verticalmente) evitando que las puntas toquen objetos sólidos. El termopar No. 10 se colocará junto al sensor del Set-Point. El centro de la cámara y las esquinas deben incluirse en la distribución. El carro de carga del horno debe estar dentro de la cámara, vacíos sin charolas.
- Realizar un diagrama de distribución de termopares donde se establezca su posición. Ver. Figura No. 6 y tabla No. 1 en páginas 57 y 58 respectivamente.
- Programar el horno a 240 ° C por 240 minutos e iniciar el ciclo, la cámara del horno debe estar a una temperatura menor o igual a 80 °C al iniciar.
- El Multipunto SPEEDOMAX debe registrar cada MINUTO la temperatura de todos los termopares. El registro debe iniciarse desde el arranque de la prueba, es decir a temperatura ambiente.
- El tiempo efectivo del ciclo se contará a partir del tiempo en que el sensor del controlador de temperatura llegue a 210 °C y el equipo inicie a contar el tiempo programado para el ciclo.
- Considerar que los valores de temperatura para calcular el F_H es a partir de que todos los termopares estén a 210 ° C.
- Dejar correr el ciclo en las condiciones indicadas, durante 60 minutos. Este procedimiento se realiza tres veces.
- Al término del ciclo calcular los puntos fríos, considerando una temperatura mínima de 210°C.
- Elaborar el reporte donde se incluya el FH instantáneo y acumulado de las tres corridas para cada termopar de penetración.

- Realizar una gráfica de temperatura vs. Tiempo para cada termopar y otra gráfica de temperatura promedio de la cámara vs. Tiempo.
- Identificar los puntos fríos y calcular la diferencia en °C de las temperaturas promedio de cada termopar y la temperatura media de la cámara.

7.2.5.3. Criterios De Aceptación.

Ningún termopar deberá indicar una temperatura menor de 210 ° C mínimo por una hora.

En la calibración, la variación permitida entre la lectura de cada termopar y la lectura del patrón no debe ser mayor a ± 3 °C.

Durante las corridas de distribución, la variación permitida entre cada lectura de cada termopar y la temperatura media de la cámara, no debe ser mayor a 20 °C.

7.2.5.4. Resultados.

Anexar todos los registros de las pruebas realizadas o cualquiera otra evidencia de la prueba al reporte de validación.

7.2.5.5. Conclusiones.

Establecer si se cumple o no con el criterio de aceptación.

7.2.6. PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNO's) Y MANUAL.

- Procedimiento De Operación Automática Del Horno CISA.
- Procedimiento De Limpieza Y Sanitización Del Horno CISA
- Manual De Operación Manual De Operación E Instalación Del Horno CISA STA 800.

7.2.7. CALIFICACIÓN DE PERSONAL.

Es asegurarse que el personal que opera el equipo o desarrolla el proceso ha recibido y aplicado la capacidad necesaria para actuar correctamente sin que sus acciones puedan alterar el proceso o poner en riesgo la integridad del producto.

7.3. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

Es indispensable haber realizado y terminado la Calificación de Instalación y de operación del equipo para poder realizar esta Calificación.

La prueba a realizar, es el estudio de penetración de calor con frasco vial de 5 ml.

7.3.1. PENETRACIÓN DE CALOR EN CÁMARA CON CARGA. ⁽⁷⁾

El objetivo de esta calificación es determinar los puntos fríos dentro de la configuración de la carga del frasco vial contenido en charolas de acero inoxidable. Los puntos fríos pueden existir a la diferencia en la velocidad de la transferencia de calor a través de los frascos, debido a esta situación es muy importante asegurar a través de un estudio de penetración de calor, que esos puntos tienen el tiempo suficiente de exposición y la cantidad de calor suficiente para lograr la inactivación de la cantidad de endotoxina presente.

7.3.1.1. PROCEDIMIENTO PARA REALIZAR LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

Programar el horno a una temperatura de 240 ° C por 240 minutos para asegurar como mínimo una despirogenización de 120 minutos a 210 ° C.

7.3.1.2. Calibrar todos los termopares del Horno, incluyendo los del Graficador (seis), alarmas (dos), Set-Point (uno) y del multipunto (diez) antes y después de este estudio.

7.3.1.3. Considerar todos los frascos dentro de los contenedores, debido a que en los estudios de penetración, los puntos fríos se refieren a materiales cuya forma o diseño dificulta la penetración del calor y se debe partir de los encontrados en la distribución de calor del equipo en la prueba de cámara vacía.

- 7.3.1.4. Colocar la carga de 37 charolas de acero inoxidable que contienen el frasco vial de 5 ml previamente lavado, en el carro charolero del horno. Cada charola contiene 158 frascos.
- 7.3.1.5. Abarcar toda la cámara (incluyendo esquinas, centro y parte superior e inferior) para la distribución de los termopares y establecer o cubrir un perfil completo de la cámara.
- 7.3.1.6. Colocar 10 termopares previamente identificados y calibrados en los puntos fríos determinados en el estudio de distribución de calor (Cámara vacía) como se indica en la figura 6 y en la tabla No. 1.
- 7.3.1.7. Colocar un vial indicador de endotoxina, con una concentración de 10,000 UE*/ml, junto a cada termopar, en cada una de las pruebas o corridas que se realicen.
- *
Endotoxina de Escherichia Coli.
- 7.3.1.8. Cada termopar debe estar dentro de un frasco y el número diez se coloca junto al termopar del Set-Point.
- 7.3.1.9. Iniciar el ciclo y verificar que todos los termopares registren lecturas.
- 7.3.1.10. Realizar tres corridas o pruebas con frasco
- 7.3.1.11. Los datos de temperatura se deben considerar como datos de carga máxima (5860 piezas, 37 charolas de acero inoxidable cada una con 158 frascos), se considera una carga menor o parcial cuando es menor la cantidad de charolas mencionada.

“DIAGRAMA DE COLOCACIÓN DE CHAROLAS CON FRASCO VIAL DE 5 ml”

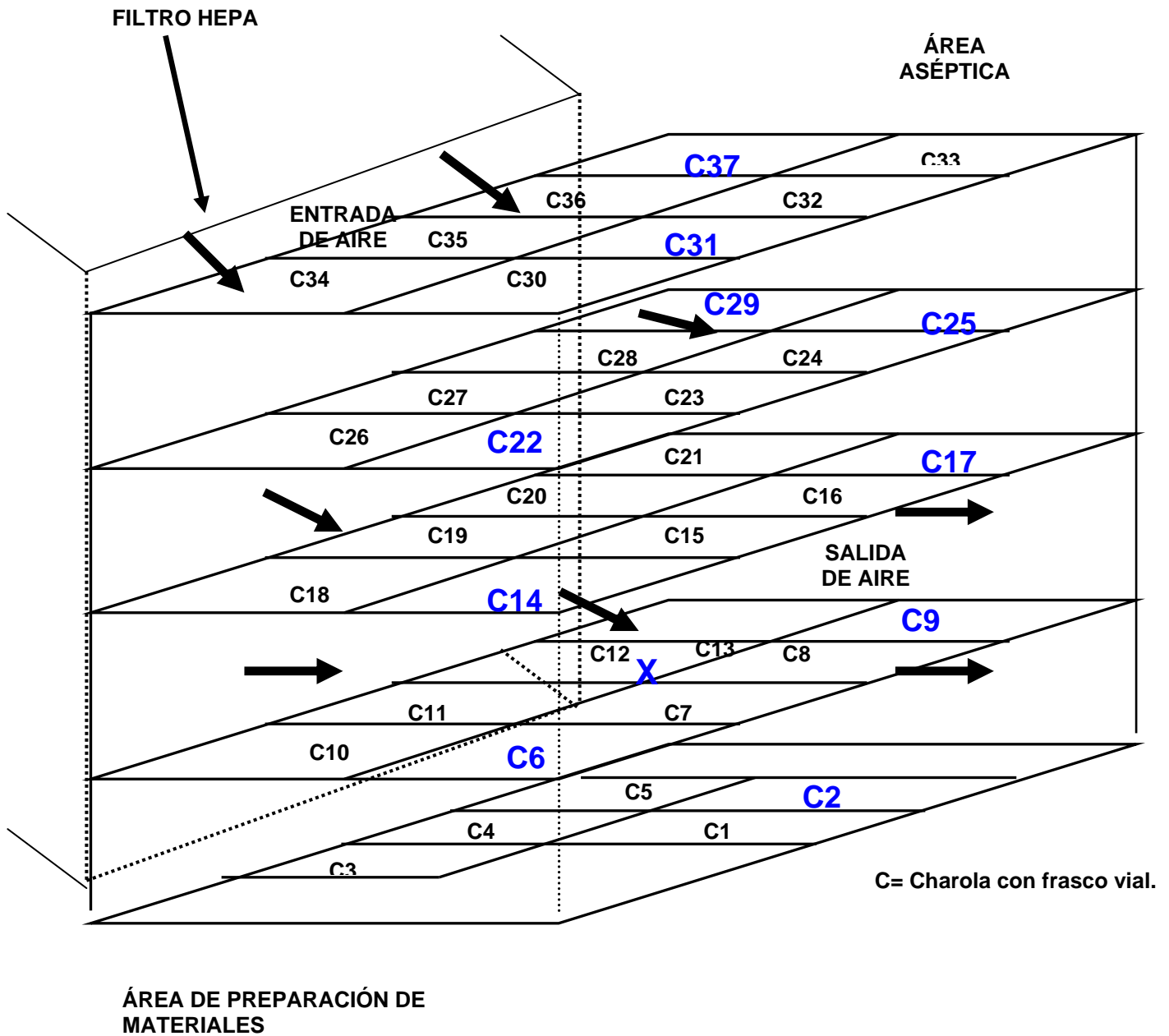


Figura 6.

Colocación de charolas con frasco vial de 5 ml

TABLA DE COLOCACIÓN DE TERMOPARES Y FRASCO CON ENDOTOXINA

MATERIAL	TERMOPAR	FRASCO CON ENDOTOXINA	COLOCACIÓN (CHAROLA)
1. FRASCO VIAL DE 5 ml	I	1	C9
2 FRASCO VIAL DE 5 ml	II	2	C14
3. FRASCO VIAL DE 5 ml	III	3	C22
4. FRASCO VIAL DE 5 ml	IV	4	C25
5. FRASCO VIAL DE 5 ml	V	5	C17
6. FRASCO VIAL DE 5 ml	VI	6	C2
7. FRASCO VIAL DE 5 ml	VII	7	C29
8. FRASCO VIAL DE 5 ml	VIII	8	C37
9. FRASCO VIAL DE 5 ml	IX	9	C31
		10	C6
10. SET-POINT	X		

Tabla 1.
Colocación de termopares y frasco con endotoxina

7.3.1.12. Registrar y/o modificar la posición de algún termopar si no cumple con el F_H , después de las corridas de acuerdo a la posición de los termopares preestablecida en el diagrama propuesto.

7.3.1.13. Los puntos fríos determinan el tiempo de exposición.

7.3.1.14. Programar el Registrador multipunto SPEEDOMX 25000 LEEDS & NORTHROP para registrar los valores de temperatura cada MINUTO e iniciar el registro de datos antes de que se alcance la temperatura de despirogenización, incluyendo el tiempo de enfriamiento.

- 7.3.1.15. Realizar el cálculo de la letalidad partiendo de que el punto en cuestión alcanzó los 210 °C, considerando el valor de $Z = 54$ y un F_H de 170 ° C, como temperatura de referencia para cada termopar. (4,14)
- 7.3.1.16. Al finalizar el ciclo y descargar el frasco identificar el indicador de endotoxina con el número de corrida y la fecha de la prueba.
- 7.3.1.17. Entregar al finalizar cada prueba, los indicadores a laboratorio de control de calidad, para que se realice la determinación de endotoxina, mediante la prueba de LAL, empleando un reactivo cuya sensibilidad sea de al menos 0.125 UE/ml.
- 7.3.1.18. Anexar las pruebas al reporte de validación de las pruebas control, realizadas al lote de reactivo de LAL, a la endotoxina estándar y el certificado del proveedor.
- 7.3.1.19. Ajustar la temperatura y/o el tiempo del ciclo, si no se cumple con el F_H acumulado mínimo de 660 en todos los termopares de penetración, considerando un F_H 170 ° C como temperatura de referencia y un valor de $Z=54$. (4,14)
- 7.3.1.20. Ajustar la temperatura y/o el tiempo del ciclo, si no se cumple con la reducción de 3 logaritmos de endotoxina.
- 7.3.1.21. Los parámetros de temperatura y tiempo del ciclo deben quedar establecidos para la carga de frasco de 5 ml. Dicha carga se debe colocar de rutina como se establece en este protocolo.
- 7.3.1.22. Describir la configuración de carga de frasco vial de 5 ml si hubo algún cambio respecto a la propuesta en este protocolo.

7.3.2. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

- 7.3.2.1. Para realizar la calificación de desempeño, el equipo debe cumplir con los criterios de aceptación de la calificación de instalación y de operación.
- 7.3.2.2. El tiempo de despirogenización será de 240 minutos a una temperatura programada de 240 ° C para asegurar como mínimo una despirogenización de 120 minutos a 210 ° C.
- 7.3.2.3. El valor de F_H acumulado debe ser al menos de 660 para todos los termopares en el estudio considerando un valor de $Z = 54$. (4,14)
- 7.3.2.4. No debe haber ningún indicador de endotoxina, en el que no se haya logrado la reducción de tres logaritmos, en relación a la concentración inicial de 10,000 EU/ml.
- 7.3.2.5. Debe contarse con las pruebas de control del reactivo de LAL y endotoxina bacteriana y su reporte respectivo.
- 7.3.2.6. Cada patrón de carga deberá contar con un ciclo de prueba aprobado.
- 7.3.2.7. Las acciones correctivas derivadas de la validación del proceso, deben concluirse.
- 7.3.2.8. Debe certificarse la validación.

7.4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES. Ver figura 7.

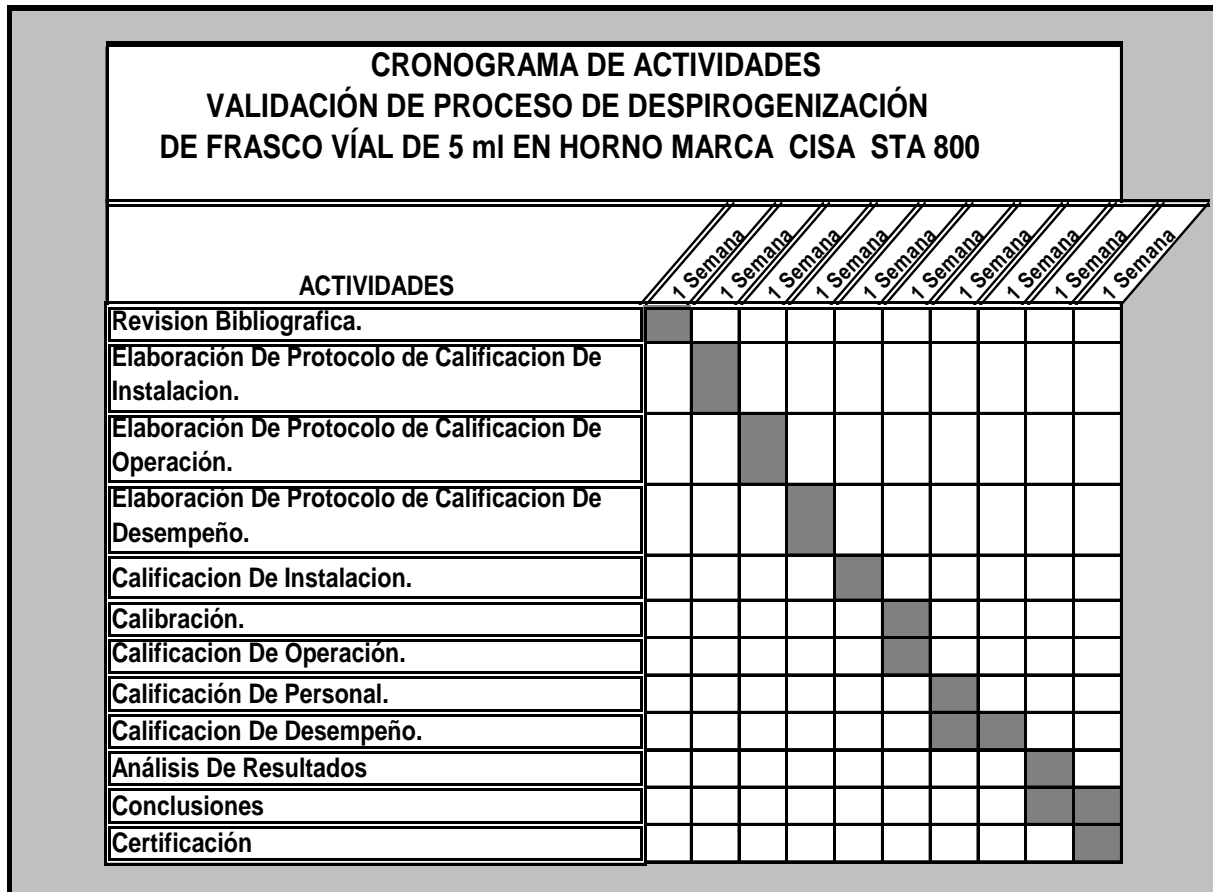


Figura 7.
Cronograma de Actividades

8. EQUIPOS.

- 8.1. 1 Horno CISA STA 800.
- 8.2. 1 Contador de partículas Marca MET-ONE Modelo 3310.
- 8.3. 1 Anemómetro Air Flow, Mod. UV-2.
- 8.4. 1 Mulipunto Speedomax 25000 Leeds & Northrup.
- 8.5. 2 Rack.

9. MATERIALES.

- 9.1. Charolas de acero inoxidable de una capacidad de 158 frascos de 5 ml.
- 9.2. Endotoxina de Escheriquia Coli.
- 9.3. 5846 frascos viales de 5 ml vidrio tipo I.
- 9.4. 37 Charolas de acero inoxidable.
- 9.5. Endotoxina de Escheriquia Coli.
- 9.6. Dos carros charoleros de acero inoxidable.
- 9.7. Un par de guantes con aislante térmico para altas temperaturas.
- 9.8. 1 Foil de papel aluminio.

10. **DIAGRAMA DE BLOQUES PARA VALIDACIÓN DE PROCESO DE DESPIROGENIZACIÓN DE FRASCO VÍAL DE 5 ml EN HORNO MARCA CISA STA**

800. Ver figura 8.

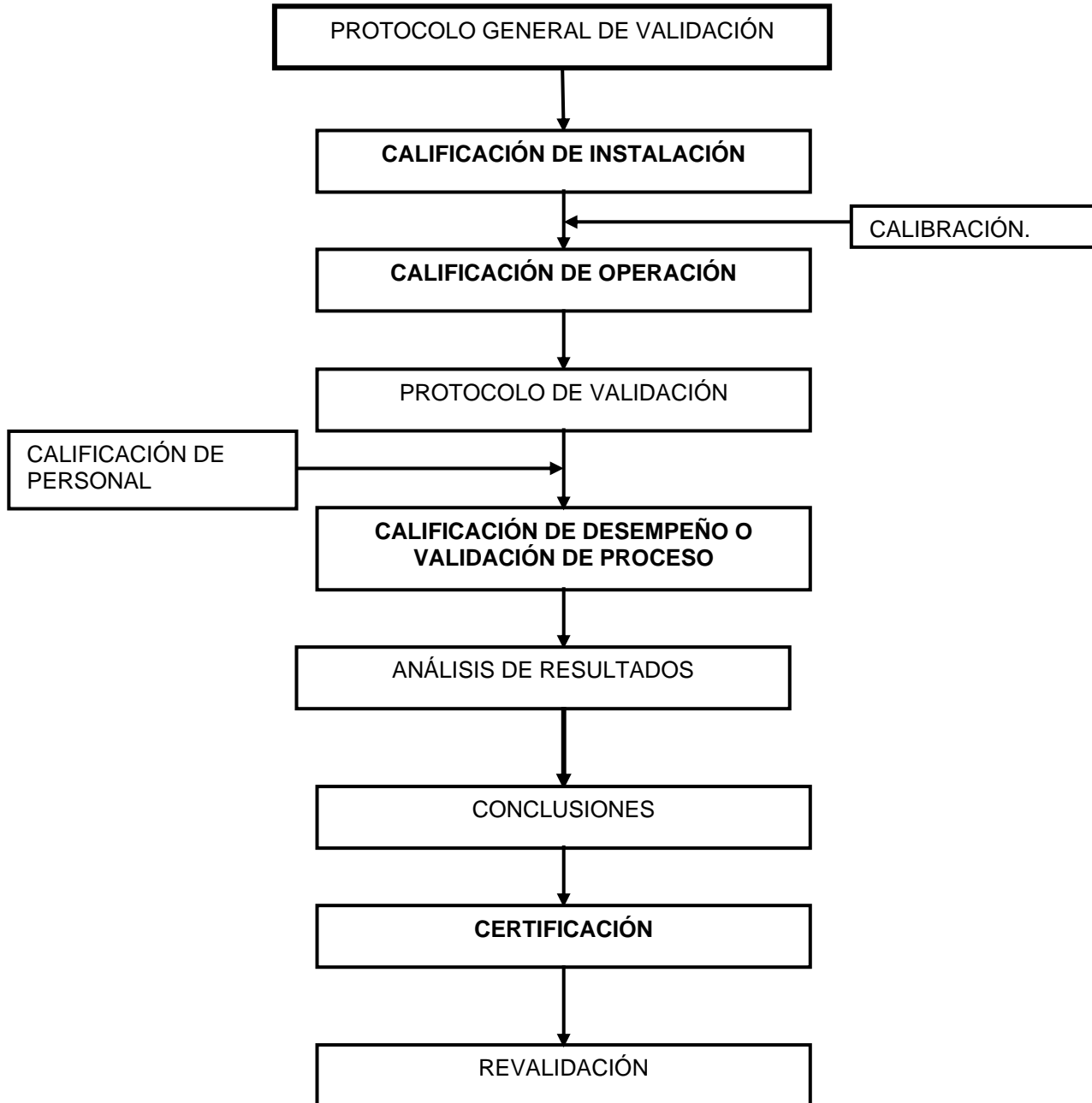


Figura 8.
Diagrama general para la validación de un proceso.

11. RESULTADOS.

11.1. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.

La calificación se realizó verificando las especificaciones y recomendaciones de diseño del fabricante indicadas en manual de operación e instalación y en el protocolo de calificación para establecer la documentación como evidencia que garantiza que el equipo esta adecuadamente instalado.

11.1.1. DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO.

11.1.1.1. Nombre.

Horno Despirogenizador.

11.1.1.2. Ubicación.

El Horno se encuentra en el Área de Preparación De Materiales, ubicada en la planta baja de la Planta. Se anexa plano de ubicación y fotografía del equipo. Ver figuras 9 A y 9 B.

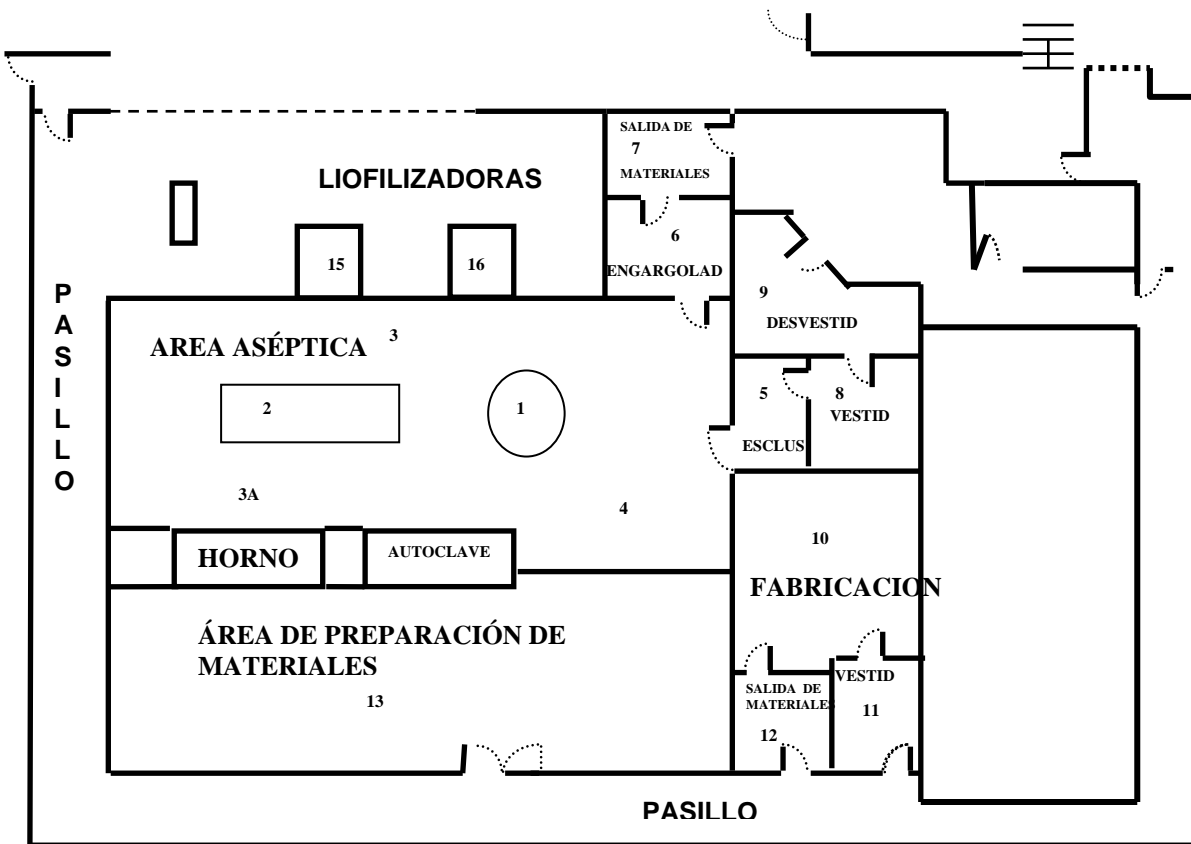


Figura 9 A.
Plano De Ubicación del Horno CISA.

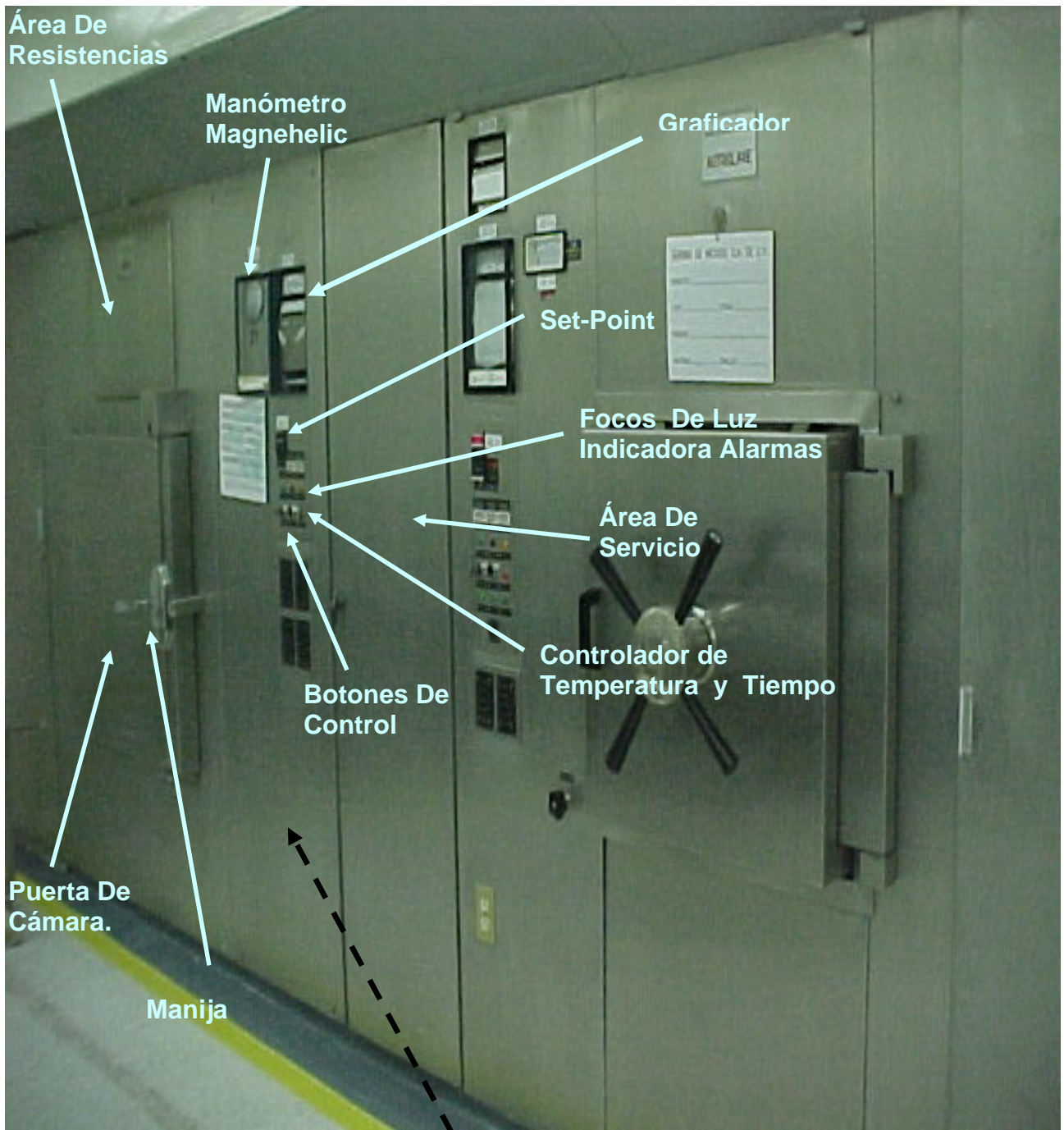


Figura 9 B.
Fotografía de Horno CISA.

11.1.1.3. MARCA.

CISA

11.1.1.4. MODELO.

STA 800

11.1.1.5. NO. DE SERIE.

5178 / Matr. 4302

11.1.1.6. CÓDIGO.

SER-PRO-040

11.1.1.7. MATERIALES DE CONSTRUCCIÓN.

Los frontales exteriores están contruidos en acero inoxidable AISI 304.

Las paredes internas o caras de las puertas y bisagras son de acero inoxidable AISI 304 con un espesor de 2 mm.

La cámara esta construida en acero inoxidable AISI 304.

11.1.1.8. CARACTERÍSTICAS DEL EQUIPO.

El horno con el que se cuenta en planta para la despirogenizacion de materiales en el departamento de Producción consta de los siguientes componentes:

11.1.1.8.1. ÁREA DE SERVICIO.

El horno cuenta con un espacio físico denominado Área De Servicio ubicado en el lado derecho para realizar mantenimiento con las siguientes dimensiones:

Ancho Total: 0.5 m

Altura Total: 2.0 m

Fondo Total: 1.5 m

11.1.1.8.2. CÁMARA.

Es de forma rectangular y el espesor de las paredes es de 1.5 mm
Cuenta con dos rieles de acero inoxidable para la entrada del carro
charolero o rack.

En el lado lateral izquierdo esta situado el filtro HEPA. (Observando
la cámara del cuarto denominado Área de Preparación De
Materiales).

La entrada del aire es de forma horizontal, desde un lateral hasta el
lateral opuesto, permitiendo la distribución en toda la carga de la
cámara.

El exterior de la cámara esta recubierto con un aislante térmico de
lana de roca de 100-120 mm, libre de asbesto carenado con acero
inoxidable 304.

Dispone de un pasa muros de 50 mm de diámetro tipo Tri-Clamp
para introducción de sensores para la validación.

11.1.1.8.3. PUERTAS.

Tiene dos puertas tipo abatibles, una que abre hacia preparación de
materiales y la otra hacia el área aséptica.

Cada puerta esta soportada por dos bisagras de acero inoxidable
permitiendo así regular el esfuerzo sobre la junta y evitar fugas a
través de las mismas.

El cierre de las puertas se efectúa con una rígida manecilla de
acero inoxidable, mediante un sistema de resbalón, presionando
fuertemente la junta.

Cada puerta tiene un indicador visual a través de una luz indicadora
para evitar que se abran las dos simultáneamente.

Tienen una alarma que impide que se abran a una temperatura mayor a 80 ° C.

11.1.1.8.4. EMPAQUE DE PUERTAS.

Cada puerta tiene un empaque de silicona atóxica para altas temperaturas y van alojadas en el perímetro de cada una, para sellar las mismas cuando están cerradas.

11.1.1.8.5. FRONTALES.

En cada frontal cuenta con dos pilotos, uno rojo y otro verde, que a modo de semáforo, indican si se puede o no abrir la puerta.

En el frontal del lado de preparación de materiales cuenta con un panel de control con instrumentos de medición para presión diferencial, registrador de temperatura, un Set-Point, una base Terminal para conexión de sensores para validación y un tablero para programar tiempos y temperaturas de calentamiento y enfriamiento.

11.1.1.8.6. CIRCUITO DE AIRE.

Su mecanismo consiste de forma en que cuando se calienta el aire se cierra la compuerta de salida y entrada, de modo que se crea un sistema circular cerrado pasando por el filtro HEPA sin salir para mantener la temperatura al pasar por las resistencias.

Con las válvulas en posición de recirculación los ventiladores toman el aire prefiltrado del ducto, lo dirigen hacia las resistencias y hacia el filtro HEPA.

Cuando finaliza el ciclo, el programador de enfriamiento envía una señal de tal forma que se abre la compuerta de salida y ahora se crea un sistema abierto permitiendo la entrada de aire frío pasando por el PRE-filtro y filtro HEPA respectivamente.

11.1.1.8.7. CONTROL DE PRESION.

Para controlar la presión de la cámara cuenta con un indicador tipo Magnehelic de una escala de 0 a 50 mm de H₂O.

11.1.1.9. DIMENSIONES EXTERNA E INTERNAS.

11.1.1.9.1. EXTERNAS.

Ancho Total: 2.14 m

Altura Total: 2.00 m

Fondo Total: 1.40 m

11.1.1.9.2. INTERNAS (CÁMARA).

Ancho: 1.1 m

Altura: 1.1 m

Fondo: 1.1 m

11.1.1.10. CAPACIDAD.

La cámara tiene una capacidad de un 1.3 metros cúbicos.

El horno puede alcanzar hasta 300 ° C.

11.1.2. LISTA DE REFACCIONES. Ver Tabla No. 2.

¿Se cuenta con un listado de refacciones mínimas? Sí X No ___

¿Se mantienen en stock dichas refacciones? Sí X No ___

REFACCIONES	FUNCIONAMIENTO
PRE-Filtro HEPA De 85 % De Eficiencia	Filtrar Aire De Entrada
Filtro HEPA Con 99.997 % De Eficiencia.	Filtrar Aire De Entrada
Resistencias Eléctricas	Calentar Aire
Ventilador	Alimentar Ductos De Aire
Válvulas Para Sistema Neumático	Apertura Y Cerrado De Compuertas Para Entrada Y Salida De Aire
Contactores Estáticos	Controlan El Funcionamiento De Resistencias
Sensores RTD Tipo PT-100	Indican valores de Calor.

Tabla No. 2. Refacciones

11.1.2.1. FILTRO ABSOLUTO TERMINAL HEPA.

11.1.2.1.1. Se encuentra instalado con cuatro tornillos de acero inoxidable de 7 " de longitud en cada esquina, de tal forma que no se usa ningún sellador.

Esta protegido el medio filtrante con una rejilla de acero inoxidable de 70 cm x 70 cm con un tamaño de cuadrícula de 5 mm de diámetro.

11.1.2.1.2. Nombre.

Filtro de aire de alta pureza (HEPA).

11.1.2.1.3. Marca.

American Air Flow.

11.1.2.1.4. Modelo.

40005 A3.

11.1.2.1.5. No. De Serie.

2200463.

11.1.2.1.6. Código.

No Indicado

11.1.2.1.7. Materiales de construcción.

Marco De Acero Inoxidable.

11.1.2.1.8. Características del Filtro.

Filtro HEPA capaz de soportar hasta 300 ° C con una eficiencia de 99.997 %.

11.1.2.1.9. Dimensiones.

24" x 24" 5" 7/8

11.1.2.1.10. Capacidad.

Eficiencia de 99.997%.

Retiene partículas de hasta 0.3 micras.

11.1.2.1.11. Certificado.

El certificado se anexa en la carpeta correspondiente al estudio de esta validación.

11.1.2.2. PRE-FILTRO DE AIRE DE ENTRADA TIPO HEPA.

11.1.2.2.1. Nombre.

Filtro de aire de alta pureza.

11.1.2.2.2. Marca.

American Air Flow.

11.1.2.2.3. Modelo.

No Indicado.

11.1.2.2.4. No. De Serie.

No Indicado.

11.1.2.2.5. Código.

No Indicado

11.1.2.2.6. Materiales de construcción.

Marco De Acero Inoxidable.

11.1.2.2.7. Características del equipo.

PRE-Filtro De Aire De Alta Eficiencia (HEPA).

11.1.2.2.8. Dimensiones.

24" x 24" 5" 7/8

11.1.2.2.9. Capacidad.

Eficiencia de 85.0 %.

Retiene partículas de hasta 0.3 micras.

11.1.2.2.10. Certificado.

El certificado se anexa en la carpeta correspondiente al estudio de esta validación.

11.1.2.3. RESISTENCIAS ELÉCTRICAS.

Cuenta con un juego de 4 resistencias de 27 Kw. blindadas en acero inoxidable 316 L para calentamiento del aire mediante dos válvulas accionadas por pistones neumáticos.

11.1.2.4. VENTILADOR.

El horno dispone de un ventilador centrífugo tipo de paletas con carcasa de acero inoxidable con un motor de 6 HP, 7000 rpm, 220/440 V.

11.1.3. LISTA DE INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN. Ver Tabla No. 3.

DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN SERONO	MODELO NO. SERIE	CAPACIDAD	UBICACIÓN	FUNCIÓN	UNIDAD MÍNIMA GRADUACIÓN	CALIBRADO
Manómetro Magnehelic Diferencial	PR-Mad-012	Magnehelic	0 – 50 mm De H ₂ O	Panel De Control	Presión Diferencial Entre Ducto Y Exterior	1 mm H ₂ O	Sí
Graficador De Temperatura	PR-Gra-001	---	0 – 300 °C	Panel De Control	Gráfica Del Ciclo	5 °C	Sí
Controlador De Temperatura Set-Point	PR-Cot-001	ASCON/D	0 – 399 °C	Panel De Control	Temperatura Del Ciclo	1 °C	Sí
Controlador De Temperatura	PR-Cot-002	Elli-Well	80 – 600 °C	Panel Eléctrico	Control A 80 Y 110 °C	1 °C	Sí
Controlador De Temperatura	PR-Cot-003	Elli-Well	80 - 600 °C	Panel Eléctrico	Alarma De Alta Temperatura	1 °C	Sí
Manómetro	PR-Man-010	Metron	0 – 156 Psi	Línea De Aire Comprimido	Aire Para Cilindros Neumáticos	2 Psi	Sí
Seis Sensores RTD Tipo PT-100	PR-TPT-001 al 006	---	---	Cámara Del Horno	Temperatura Del Ciclo (Gráfica)	---	Sí
Tres Sensores RTD Tipo PT-100	PR-TPT-007 al 009	---	---	Cámara Del Horno	Set-Point, Alarmas 1 Y 2	---	Sí

Tabla No. 3.

Instrumentos De Medición

11.1.4. PROGRAMA DE CALIBRACIÓN DE INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN. Ver Tabla No. 4.

DESCRIPCIÓN	IDENTIFICACIÓN SERONO	DIVISIÓN MÍNIMA	RANGO DE MEDICIÓN CAPACIDAD	CLASIFICACIÓN	FRECUENCIA DE CALIBRACIÓN	ULTIMA CALIBRACIÓN	PROXIMA CALIBRACIÓN
Manómetro Magnehelic Diferencial	PR-Mad-012	1 mm H ₂ O	0-50 mm De H ₂ O	CRÍTICO	Semestral	07-Dic-99	07-Mar-00
Graficador De Temperatura	PR-Gra-001	5 °C	0 – 300 °C	CRÍTICO	Semestral	07-Dic-99	07-Mar-00
Controlador De Temperatura Set-Point	PR-Cot-001	1 °C	0 – 399 °C	CRÍTICO	Semestral	07-Dic-99	07-Mar-00
Controlador De Temperatura	PR-Cot-002	1 °C	80 – 600 °C	CRÍTICO	Semestral	07-Dic-99	07-Mar-00
Controlador De Temperatura	PR-Cot-003	1 °C	80. 600 °C	CRÍTICO	Semestral	07-Dic-99	07-Mar-00
Manómetro	PR-Man-010	2 Psi	0 – 156 Psi	CRÍTICO	Semestral	07-Dic-99	07-Mar-00
10 TERMOPARES TIPO J	PR-Tej-001 a 010	---	---	CRÍTICO	Semestral	07-Dic-99	07-Dic-00
Sensores RTD Tipo PT-100	PR-TPT-001 A 006	---	---	CRÍTICO	Semestral	07-Dic-99	07-Dic-00
Sensores RTD Tipo PT-100	PR-TPT-007 A 009	---	---	CRÍTICO	Semestre	07-Dic-99	07-Mar-00

Tabla No. 4.

Programa De Calibración.

¿Todos los instrumentos de medición, están considerados dentro del programa de calibración?

Sí X No__

¿Los instrumentos cumplen con lo especificado? Sí X No __

11.1.5. MATERIALES EN CONTACTO CON EL PRODUCTO.

11.1.5.1. Los materiales de construcción del equipo y que están en contacto con el producto no deben ser reactivos, absorbivos, aditivos o que desprendan partículas que afecten la calidad del producto.

Los materiales que tienen contacto con el frasco son papel aluminio de 0.002" de espesor, las charolas y el rack, dichos materiales son de acero inoxidable tipo 304.

¿Los materiales cumplen con no ser agentes contaminantes para el frasco vial?

Sí X No__

¿El sistema cumple con lo especificado? Sí X No__

Comentarios:

De acuerdo al PNO de limpieza del horno, solo se usa una solución de Alcohol Isopropílico al 70 %, y por sus propiedades se evapora.

También se usa agua destilada.

11.1.5.2. Las sustancias requeridas para el mantenimiento tales como lubricantes no deben tener contacto con el producto.

¿Los lubricantes tienen contacto con el frasco vial?

Sí ___ No X

Comentarios:

El lubricante utilizado solo es para servicio de mantenimiento externo y no se usan para ningún componente interno de la cámara.

11.1.6. SERVICIOS REQUERIDOS. Ver Tabla No. 5.

SERVICIO	ESPECIFICACIONES	NO CUMPLE	SÍ CUMPLE
Aire Exterior Enfriamiento	530 CFM		X
Aire De Calentamiento	53 CFM		X
Aire De Enfriamiento	530 CFM		X
Aire Comprimido	6 Kg/Cm ²		X
Energía Eléctrica	220 V 60 -Hertz		X

Tabla No. 5. Servicios Requeridos.

11.1.7. MANTENIMIENTO PREVENTIVO.

¿El equipo está considerando en el Programa de Mantenimiento Preventivo?

Sí X No ___

Anote la frecuencia del mantenimiento preventivo: Cada seis meses.

El mantenimiento es realizado por personal

Interno X Externo

Comentarios:

El reporte de mantenimiento se anexa en la carpeta correspondiente al estudio de esta validación.

11.1.8. PLANOS DE INSTALACIÓN.

Los planos de instalación eléctrica, del sistema de circulación de aire, de diseño de equipo, de ductos y de piezas mecánicas se anexa copia de cada uno en al carpeta del estudio de esta validación.

11.1.9. ÁREA FÍSICA PARA INSTALACIÓN.

11.1.9.1. Se requiere un espacio físico de:

Ancho: 3.3 m

Fondo: 1.5 m

Altura: 2.1 m

11.1.10. ALARMAS Y DISPOSITIVOS DE SEGURIDAD. Ver Tabla No. 6.

ALARMAS Y ADITAMENTOS DE SEGURIDAD	VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN
Botones de arranque y paro.	SI
Ventilador	SI
Leds o luces de iluminación para altas temperatura, color rojo.	SI
Leds o luces de iluminación para término de ciclo, color rojo.	SI
Leds o luces de iluminación para inicio de ciclo, color verde.	SI
Leds o luces de iluminación para puertas abiertas. color rojo.	SI

Tabla No. 6. Cuadro de Alarmas.

11.1.11. OBSERVACIONES.

La calificación de Instalación se realizó sin ningún evento que pusiera en riesgo la operación o afectara las actividades relacionadas.

11.1.12. ACCIONES CORRECTIVAS.

Sin Acciones Correctivas.

11.2. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.

Se indican a continuación las pruebas realizadas en la calificación de operación.

11.2.1. CALIBRACIÓN

La calibración de los termopares la realizó el proveedor externo Servicontrol Industrial, S.A. de C.V.

El certificado y la documentación relacionada a la calibración se anexa a la carpeta correspondiente de este estudio de validación.

Cuatro puntos como mínimo: 20 ° C, 50 ° C, 150 ° C y 200 ° C se tomaron para calibrar antes y después de este estudio.

No hubo ninguna desviación puesto que todos cumplen con una diferencia no mayor a 3 °C.

11.2.2. PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNO's) y MANUAL.

Ver Tabla No. 7.

Se revisaron y actualizaron los siguientes PNO's:

PROCEDIMIENTO/ MANUAL	NOMBRE	CÓDIGO/ REVISIÓN	LOCALIZACIÓN	ACTUAL SÍ/NO
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN AUTOMÁTICA DEL HORNO CISA.	PR-037 Rev. 2	AREA DE PREPARACIÓN DE MATERIALES	SI
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN	PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DEL HORNO CISA	PR-019 Rev. 4	AREA DE PREPARACIÓN DE MATERIALES	SI

MANUAL DE OPERACIÓN	MANUAL DE OPERACIÓN E INSTALACIÓN DEL HORNO CISA STA 800.	SER-DOC-MAN-089	MANTENIMEINTO	ORIGINAL
---------------------	---	-----------------	---------------	----------

Tabla No. 7.

PNO's Del Horno.

11.2.2.1. PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN AUTOMÁTICA DEL HORNO CISA. El horno se operó de forma automática.

11.2.2.1.1. Se Identificó el equipo con carga a meter, lote, ciclo, fecha, realizó, etc., y se abrió la puerta del horno subiendo la palanca para sacarla del seguro.

11.2.2.1.2. Antes de usar el horno se realizó la limpieza del mismo de acuerdo al procedimiento No. PR-019 "Procedimiento De Limpieza y Sanitización Del Horno CISA" y se verificó que el compresor libre de aceite estuviera encendido.

11.2.2.1.3. Se verificó antes de iniciar la operación del ciclo que el horno estuviera conectado a la corriente de energía eléctrica de 220 V, mediante un interruptor que debe estar en posición "ON".

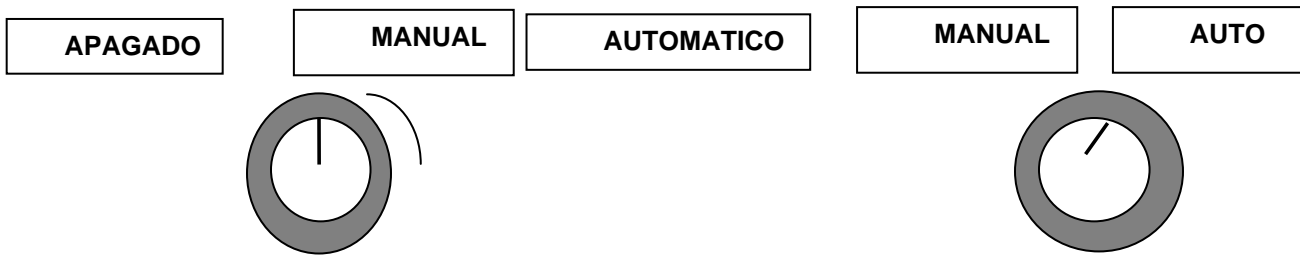
11.2.2.1.4. Se colocó el material en la cámara del horno y se ubicó de acuerdo a la carga patrón de validación.

11.2.2.1.5. Se verificó que el graficador tuviera papel para imprimir.

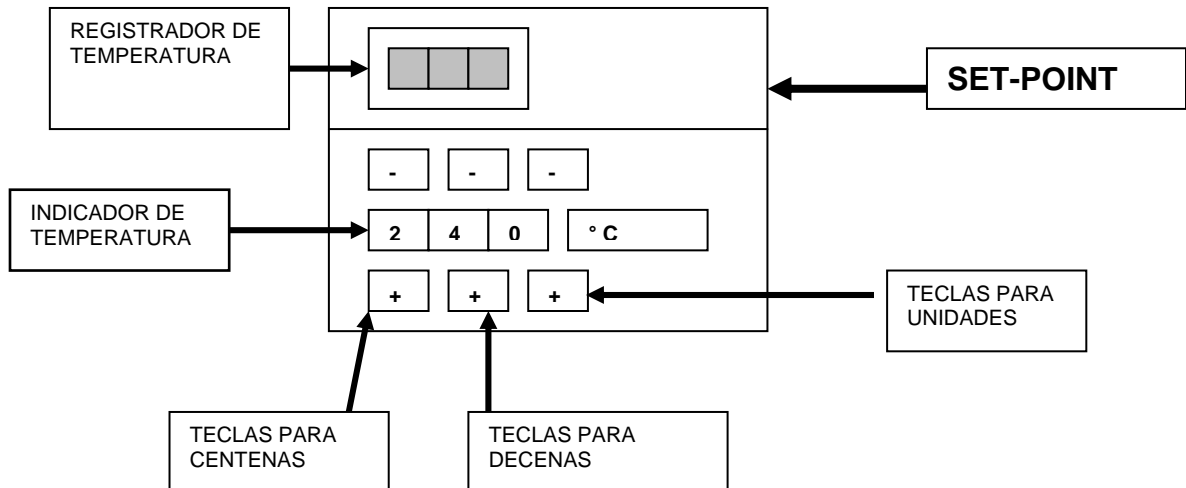
11.2.2.1.6. Se verificó que el graficador tuviera las 6 cintas instaladas para imprimir.

11.2.2.1.7. Se cerró la puerta y se aseguró con la palanca moviéndola hacia abajo, asegurando que entrara en el seguro y se apagó el botón rojo, indicando puerta cerrada.

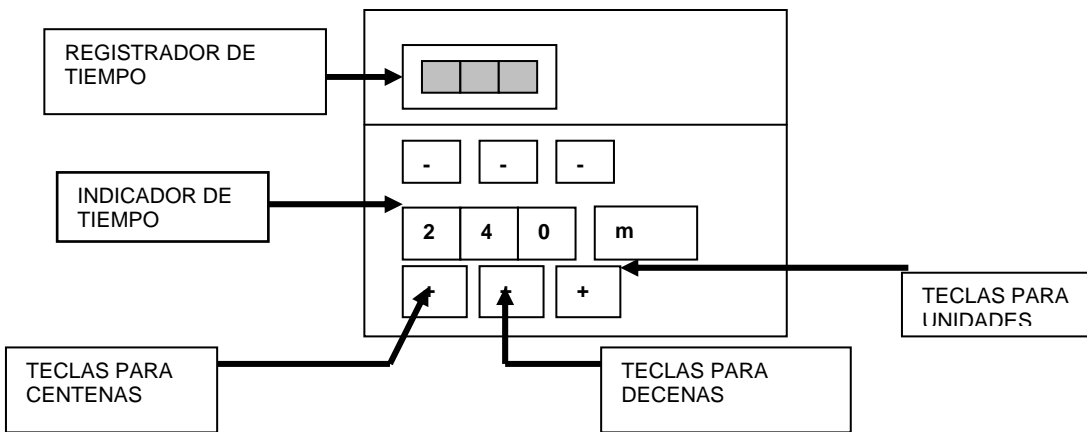
11.2.2.1.8. Se insertó la llave de encendido y se giró en dirección a las manecillas del reloj para colocarlo en posición de automático, como se indica a continuación.



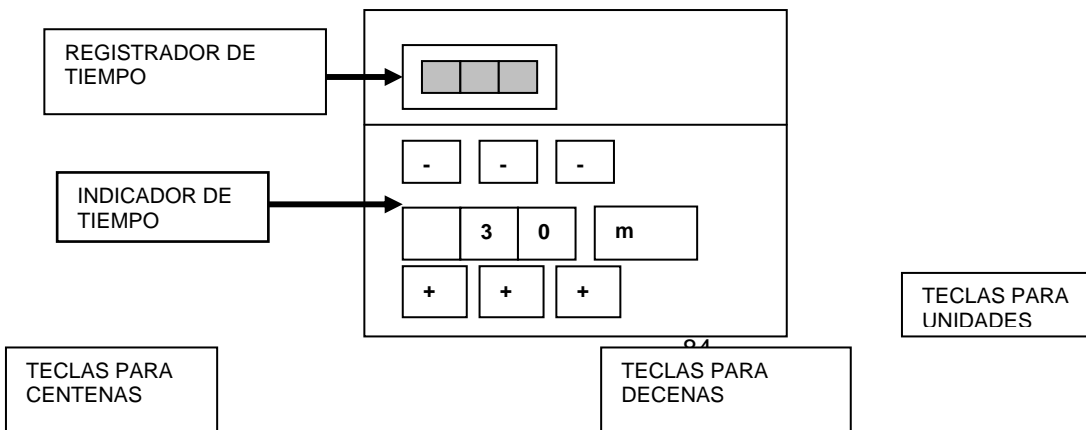
11.2.2.1.9. Se programó la temperatura (240 °C) en el Set-Point y/o controlador de temperatura correspondiente al ciclo en curso (“+” para aumentar y “-” para disminuir la temperatura) ubicado en la parte superior e inferior del Set-Point, como se indica a continuación.



11.2.2.1.10. Se programó el tiempo (240 minutos) que permanecerá la temperatura correspondiente al ciclo en curso con las teclas (“+” para aumentar y “-“ para disminuir), ubicado en la parte superior e inferior del Set-Point, como se indica a continuación.



11.2.1.1.11. Se programó el tiempo (30 minutos) el enfriamiento de la cámara después del ciclo utilizado con las teclas (“+” para aumentar y “-“ para disminuir) ubicado en la parte superior e inferior del Set-Point, como se indica a continuación.





11.2.1.1.12. Se encendió el graficador con la cola de ratón que se encuentra en el costado derecho del mismo.

11.2.1.1.13. Se oprimió el botón color negro de encendido “**START**”.

11.2.1.1.14. Se verificó que cuando la temperatura programada se indicará en el display se marquen barras en el SET-POINT para el inicio de tiempo efectivo de despirogenización.

11.2.1.1.15. Finalmente se anotó la operación de uso del el equipo en el registro del mismo.

11.2.3 RESULTADOS CALIFICACIÓN DE PERSONAL. Ver Tabla No. 8.

La prueba se realizó difundiendo los PNO’s involucrados en la operación del Horno, al personal involucrado en la operación del mismo.

A continuación se muestra la tabla de los resultados.

PNO	ENTRENAMIENTO	EVALUACIÓN PRÁCTICA	EVALUACIÓN TEORICA	DICTAMEN
Procedimiento De Operación Automática Del Horno CISA.	SI	SI	SI	APROBATORIA
Procedimiento De Limpieza y				

Sanitización Del Horno CISA	SI	SI	SI	APROBATORIA
-----------------------------	----	----	----	-------------

Tabla No. 8.

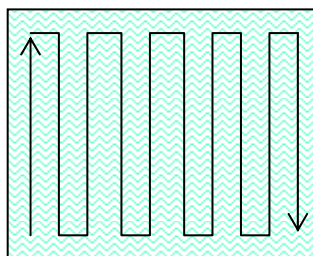
Resultados de Calificación De Operación.

Las copias de registro de difusión del PNO del personal calificado, los resultados de evaluación práctica y teórica se anexaron en la carpeta correspondiente a este estudio de validación.

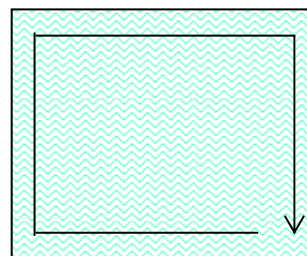
11.2.4. RESULTADOS DE CONTEO DE PARTÍCULAS DEL FILTRO HEPA. Ver tabla No. 9.

La prueba consistió en realizar un barrido por 3 veces con el contador de partículas MET-ONE modelo 3310 con calibración vigente, a una distancia de la probeta de 15 cm de la media filtrante, por un período de un minuto, haciendo un recorrido en forma de zig zag según se muestra en la figura 10 A y se debe cumplir la especificación del área que cubre dicho filtro y se realizó un segundo barrido por 3 veces en el contorno del filtro, como se muestra en la siguiente figura 10 B. Con el mismo período de tiempo y distancia. Ver tabla No. 9.

**Figura 10 A.
Contorno**



**Figura 10 B.
Área Total**



VALORES DE CONTEO DE PARTICULAS		
TAMAÑO DE LA PARTICULA		
CORRIDA	CONTORNO	AREA TOTAL
	0.5 $\mu\text{m}/\text{ft}^3$	0.5 $\mu\text{m}/\text{ft}^3$
1	14	33
2	22	11
3	13	25
PROMEDIO	16	23
LÍMITES: No mas de 100 Partículas \geq 0.5 micras/ ft^3		

Tabla No. 9.
Resultados de Conteo De Partículas

11.2.4.1. CONCLUSIONES.

Las tres corridas realizadas muestran que la prueba de Conteo de Partículas cumple con el criterio de aceptación.

11.2.5. VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE DEL FILTRO HEPA. Ver Tabla No. 10.

La prueba consistió en realizar 5 mediciones con el Anemómetro Air Flow, Mod. UV-2 con calibración vigente, a una distancia de la probeta de 15 cm de la media filtrante, dividido imaginariamente en 5 partes como se muestra en la figura 10 C. Ver tabla No. 10.

Filtro HEPA dividido en 5 partes

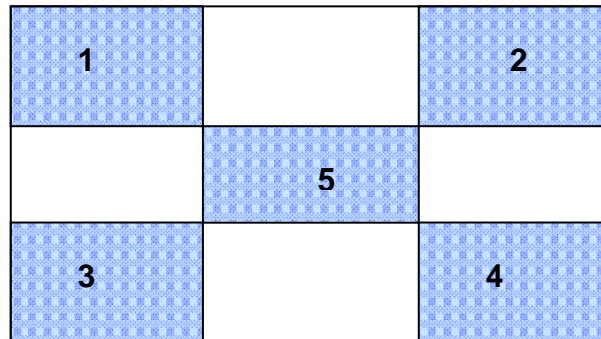


Figura 10 C
División De Filtro HEPA.

VALORES DE FLUJO DE AIRE				
VELOCIDAD DE FLUJO				
PUNTO	División Del Filtro	Zona Central de La Cámara	Zona Inferior de la Cámara	Zona Superior De La Cámara
	ft/min	ft/min	ft/min	ft/min
1	104	80	72	64
2	84	96	92	88
3	60	56	52	52
4	100	88	84	80
5	80	80	72	80
PROMEDIO	86	80	74	73
+ 30 %	112	104	96	95
- 30 %	60	56	52	51
LÍMITES: +/- 30 % de la velocidad promedio				

Tabla No. 10.
Velocidad De Flujo De Aire.

11.2.5.1. Conclusiones.

De acuerdo a los resultados obtenidos la velocidad de flujo cumple con el criterio de aceptación.

11.2.6. RESULTADOS DE PRESIÓN DIFERENCIAL DE LA CÁMARA.

Las lecturas se tomaron en cada una de las corridas de cámara vacía.

Se muestran los resultados en la siguiente tabla.

DATOS DE PRESIONES DIFERENCIALES		
PRESIONES DIFERENCIALES		
CORRIDA UNO DE CÁMARA VACÍA	CORRIDA DOS DE CÁMARA VACÍA	CORRIDA TRES DE CÁMARA VACÍA
0.22	0.21	0.22
LÍMITES: No más de 25 mm de H₂O.		

11.2.7. RESULTADOS DE VERIFICACIÓN DE ALARMAS Y DISPOSITIVOS DE SEGURIDAD DEL HORNO. Tabla No. 11.

Se muestran los resultados en el siguiente cuadro:

PRUEBA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	CUMPLE SI / NO
Se Presionó el botón "STAR" para iniciar el ciclo con puerta (s) abierta (s).	El horno no arranco. Se encendió la luz luminosa color rojo de indicación "puerta abierta".	SI
Temperatura arriba de 270 ° C.	Se encendió la luz luminosa color rojo señalando alta temperatura.	SI
Se abrió la puerta (s) a una temperatura mayor a los 80 ° C.	La puerta no se pudo abrir.	SI
Se abrió la puerta (s) al finalizar ciclo de despirogenización para verificar si esta funcionando el ventilador.	El ventilador no se apago en ciclo de enfriamiento.	SI
Se verificó si enciende la luz luminosa Verde de las puertas cuando termina el ciclo.	Se encendió la luz luminosa color verde señalando fin de ciclo.	SI
Se verificó el inicio del ciclo de despirogenización.	Aparecieron unas barras digitales en el Display de Registrador De Temperatura	SI
Se verificó el inicio del ciclo de enfriamiento.	Aparecieron unas barras digitales en el Display de Registrador De Tiempo.	SI

Tabla No. 11.
Resultados de pruebas de dispositivos de seguridad.

11.2.7.1. CONCLUSIONES.

Los resultados cumplen con los criterios de aceptación.

11.2.8. RESULTADOS DE DISTRIBUCIÓN DE CALOR EN CÁMARA VACÍA.

Los termopares se colocaron de acuerdo a la tabla "TABLA DE COLOCACIÓN DE TERMOPARES Y FRASCO CON ENDOTOXINA". Ver punto 7.3.1.6.

Es importante mencionar que solo se introdujo el carro o rack.

11.2.8.1. Valores De Temperatura de Termopares, Diferencia de Temperatura Máxima y Mínima de la **CORRIDA UNO** con respecto a la Temperatura MEDIA.

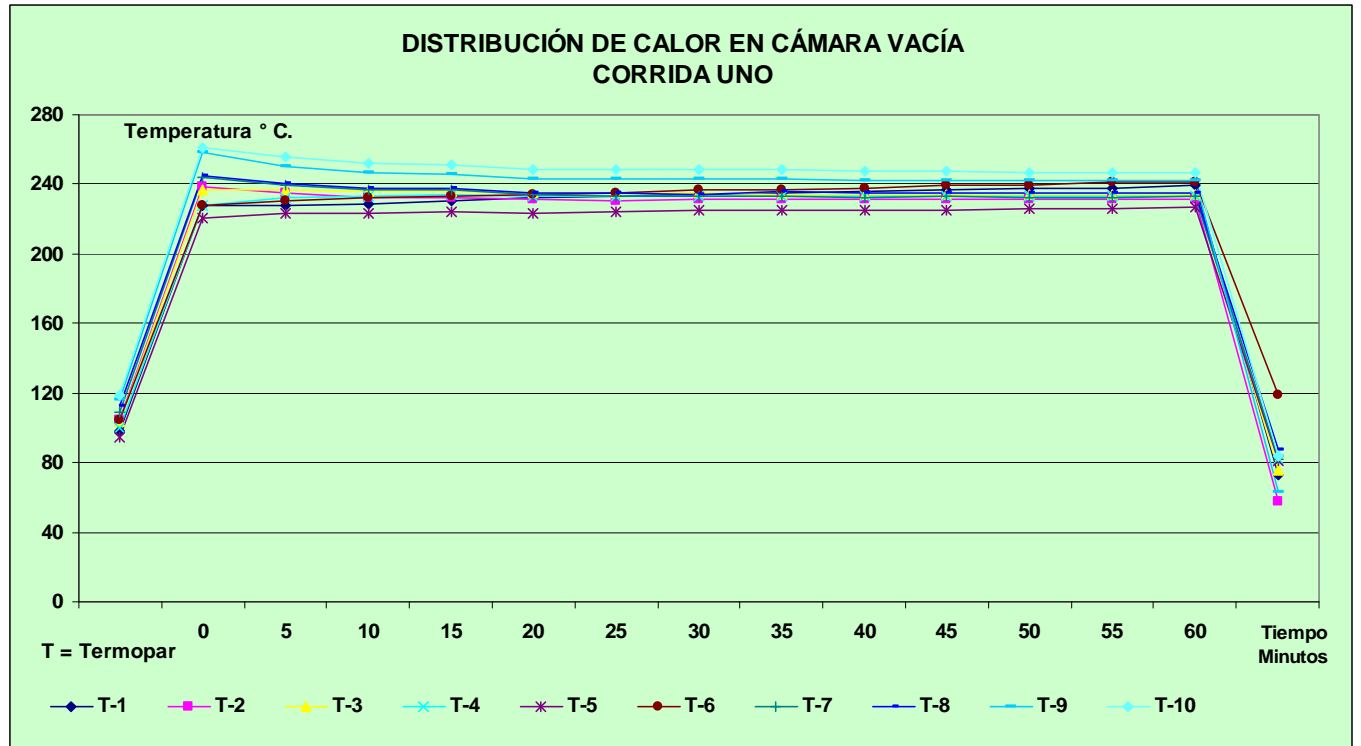
Cabe aclarar que se utiliza un tiempo "CERO", pero en realidad es valor de "UNO", se manejó de esta forma solo para efectos de graficar en las 3 CORRIDAS. Tabla No. 12.

PRUEBA DE CÁMARA VACÍA PARA EL HORNO CISA STA 800											TABLA No. 12		
CORRIDA: UNO													
Termopar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Media	T Máxima - X	X - T Mínima
Tiempo Minutos	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C
0	228.1	238.8	236.4	228.1	220.9	227.5	243.9	245.2	258.1	261.4	238.8	22.6	17.9
5	228.7	234.7	236.5	232.6	223.0	230.1	239.8	240.6	250.0	255.7	237.2	18.5	14.2
10	229.1	232.5	236.2	232.8	223.5	232.4	237.0	237.3	246.9	252.3	236.0	16.3	12.5
15	230.9	232.4	236.1	233.9	224.2	233.2	236.5	237.4	246.1	251.6	236.2	15.4	12.0
20	232.0	231.0	235.1	233.4	223.5	234.4	234.1	235.4	243.4	248.8	235.1	13.7	11.6
25	233.2	230.7	234.6	233.0	224.1	234.9	233.0	234.9	243.2	248.2	235.0	13.2	10.9
30	234.3	231.0	234.6	233.1	224.7	236.4	233.6	233.8	243.3	248.4	235.3	13.1	10.6
35	235.0	231.1	234.5	233.1	224.9	237.2	233.5	235.5	243.1	248.1	235.6	12.5	10.7
40	235.8	231.0	234.3	233.2	225.1	237.9	232.4	235.4	242.6	247.4	235.5	11.9	10.4
45	236.7	231.0	234.3	233.1	225.4	239.6	232.9	235.2	242.6	247.4	235.8	11.6	10.4
50	237.6	231.2	234.3	233.3	225.6	239.7	232.6	235.2	242.3	247.0	235.9	11.1	10.3
55	238.1	231.5	234.4	233.2	225.8	241.4	232.7	235.1	242.5	247.0	236.2	10.8	10.4
60	239.2	231.7	234.4	233.5	226.6	241.7	232.8	235.0	242.5	247.0	236.4	10.6	9.8
60	19.1	13.9	15.6	15.0	11.2	21.3	14.6	16.0	22.0	26.7	F _H inst		
60	908.1	851.9	962.8	875.2	609.1	998.6	968.1	1034.2	1499.7	1849.7	F _H acum		

X = Media Temp. = Temperatura T = Temperatura °C = Grados Centígrados

Tabla No. 12.
Resultados de "CORRIDA UNO" de Cámara Vacía.

11.2.8.2. Gráfica De Temperatura vs Tiempo para la **CORRIDA UNO**. Gráfica No. 1.



Gráfica No. 1

Distribución De Calor "CORRIDA UNO" cámara vacía.

11.2.8.3. Cálculo de F_H acumulado para cada Termopar de la CORRIDA UNO.

Tabla No. 13.

CALCULO DE F_H PARA CÁMARA VACÍA								TABLA No. 13			
$F_H^{(T-170)/54}$, Z= 54								CORRIDA UNO			
Termopar 1				Termopar 2				Termopar 3			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum
0	228.1	11.9	11.9	0	238.8	18.8	18.8	0	236.4	16.9	17.0
5	228.7	12.2	59.9	5	234.7	15.7	91.0	5	236.5	17.0	84.9
10	229.1	12.4	121.2	10	232.5	14.3	168.5	10	236.2	16.8	169.9
15	230.9	13.4	184.3	15	232.4	14.3	240.2	15	236.1	16.7	253.9
20	232.0	14.0	252.1	20	231.0	13.4	310.9	20	235.1	16.0	337.0
25	233.2	14.8	323.1	25	230.7	13.3	378.2	25	234.6	15.7	416.9
30	234.3	15.5	397.8	30	231.0	13.4	444.9	30	234.6	15.7	495.5
35	235.0	15.9	475.9	35	231.1	13.5	512.3	35	234.5	15.6	574.0
40	235.8	16.5	556.4	40	231.0	13.4	579.9	40	234.3	15.5	652.1
45	236.7	17.1	639.7	45	231.0	13.4	647.3	45	234.3	15.5	729.7
50	237.6	17.8	726.3	50	231.2	13.5	714.8	50	234.3	15.5	807.3
55	238.1	18.2	816.0	55	231.5	13.7	783.0	55	234.4	15.5	884.9
60	239.2	19.1	908.1	60	231.7	13.9	851.9	60	234.4	15.6	962.8

Termopar 4			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum
0	228.1	11.9	11.9
5	232.6	14.4	62.1
10	232.8	14.5	134.3
15	233.9	15.2	207.8
20	233.4	14.9	283.7
25	233.0	14.7	358.1
30	233.1	14.7	431.6
35	233.1	14.7	505.3
40	233.2	14.8	579.1
45	233.1	14.7	653.0
50	233.3	14.9	726.9
55	233.2	14.8	801.1
60	233.5	15.0	875.3

Termopar 5			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum
0	220.9	8.7	8.8
5	223.0	9.5	44.6
10	223.5	9.7	92.7
15	224.2	10.0	142.0
20	223.5	9.7	192.1
25	224.1	10.0	241.3
30	224.7	10.3	291.8
35	224.9	10.3	343.4
40	225.1	10.4	395.4
45	225.4	10.6	448.0
50	225.6	10.7	501.1
55	225.8	10.8	554.8
60	226.6	11.17	609.1

Termopar 6			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum
0	227.5	11.6	11.6
5	230.1	12.9	59.4
10	232.4	14.3	125.6
15	233.2	14.8	197.6
20	234.4	15.5	272.4
25	234.9	15.9	350.7
30	236.4	16.9	431.3
35	237.2	17.5	516.7
40	237.9	18.0	605.0
45	239.6	19.4	696.8
50	239.7	19.5	794.2
55	241.4	21.0	893.3
60	241.7	21.2	998.6

Tabla No. 13.

Resultados de F_H acum de "CORRIDA UNO" de Cámara Vacía.

Termopar 7			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum
0	243.9	23.4	23.4
5	239.8	19.6	113.1
10	237.0	17.4	208.9
15	236.5	17.0	295.6
20	234.1	15.4	379.1
25	233.0	14.7	454.3
30	233.6	15.0	528.1
35	233.5	15.0	603.3
40	232.4	14.3	677.6
45	232.9	14.6	749.4
50	232.6	14.4	822.3
55	232.7	14.5	894.5
60	232.8	14.5	967.0

Termopar 8			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum
0	245.2	24.7	24.7
5	240.6	20.3	119.1
10	237.3	17.6	217.9
15	237.4	17.7	306.1
20	235.4	16.3	393.2
25	234.9	15.9	474.2
30	233.8	15.2	553.0
35	235.5	16.3	630.1
40	235.4	16.3	711.7
45	235.2	16.1	792.8
50	235.2	16.1	873.4
55	235.1	16.0	954.0
60	235.0	16.0	1034.2

Termopar 9			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum
0	258.1	42.8	42.8
5	250.0	30.3	201.5
10	246.9	26.5	349.3
15	246.1	25.6	481.1
20	243.4	22.8	606.7
25	243.2	22.6	720.8
30	243.3	22.7	834.3
35	243.1	22.5	947.9
40	242.6	22.1	1060.4
45	242.6	22.1	1170.9
50	242.3	21.8	1281.1
55	242.5	22.0	1390.4
60	242.5	22.0	1499.7

Termopar 10			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum
0	261.4	49.3	49.3
5	255.7	38.6	235.7
10	252.3	33.4	423.7
15	251.6	32.4	589.9
20	248.8	28.8	748.4
25	248.2	28.1	891.6
30	248.4	28.3	1032.2
35	248.1	27.9	1173.4
40	247.4	27.1	1312.3
45	247.4	27.1	1447.9
50	247.0	26.7	1583.0
55	247.0	26.76	1716.4
60	247.0	26.7	1849.7

Tabla No. 13.
Resultados de F_H acum de "CORRIDA UNO" de Cámara Vacía.

11.2.8.4. Valores De Temperatura de Termopares, Diferencia de Temperatura Máxima y Mínima de la **CORRIDA DOS** con respecto a la Temperatura MEDIA.

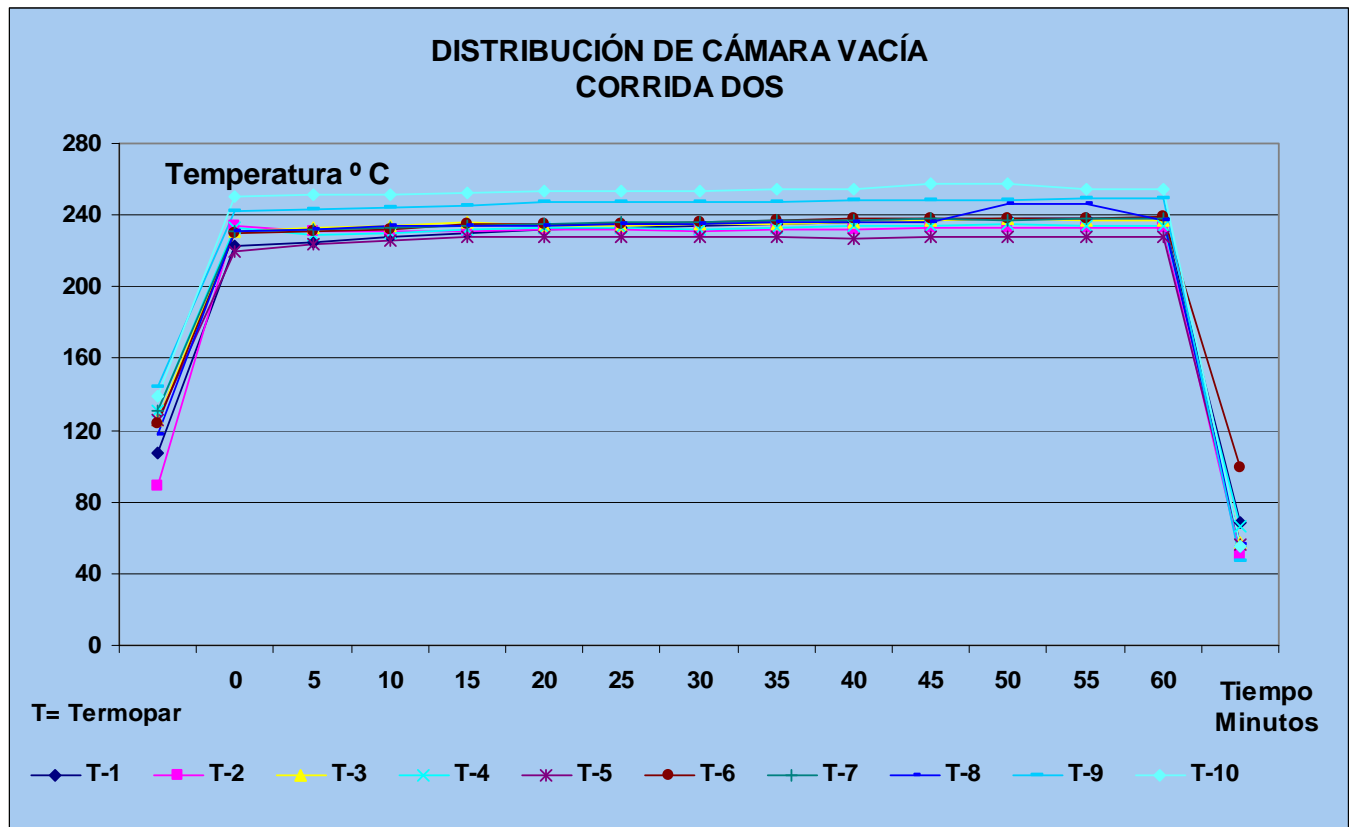
Tabla No. 14.

PRUEBA DE CÁMARA VACÍA PARA EL HORNO CISA STA 800											TABLA No. 14		
CORRIDA: DOS													
Termopar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Media	T Máxima - X	X - T Mínima
Tiempo Minutos	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C
0	222.8	234.0	230.6	233.0	219.4	229.5	230.8	231.0	242.4	250.0	232.4	17.6	13.0
5	225.3	231.3	233.0	229.1	224.3	230.9	232.1	232.2	243.5	251.0	233.3	17.7	9.0
10	227.8	231.3	234.4	230.2	226.1	232.3	233.4	233.9	244.6	251.7	234.6	17.1	8.5
15	229.8	231.0	235.9	231.5	227.7	234.9	234.4	234.1	245.2	252.4	235.7	16.7	8.0
20	232.2	231.5	234.2	232.9	227.5	235.4	235.1	233.8	245.9	252.7	236.1	16.6	8.6
25	233.3	231.8	234.3	232.6	227.6	235.2	235.9	235.0	246.9	253.4	236.6	16.8	9.0
30	234.5	231.4	235.3	232.1	227.5	236.0	236.4	235.5	247.3	253.8	237.0	16.8	9.5
35	235.3	231.5	235.3	233.1	227.4	237.1	237.0	235.7	247.8	254.3	237.5	16.9	10.1
40	236.0	232.0	235.9	233.8	227.3	238.2	237.3	235.8	248.0	254.5	237.9	16.6	10.6
45	237.0	233.0	237.4	234.2	227.4	238.0	237.9	236.5	248.3	257.4	238.7	18.7	11.3
50	237.6	233.4	237.9	234.6	227.8	238.4	237.3	246.2	248.5	257.2	239.9	17.3	12.1
55	237.8	232.9	237.5	234.4	228.0	238.6	238.2	246.6	249.0	254.1	239.7	14.4	11.7
60	238.4	233.4	236.9	234.2	227.8	238.9	238.5	236.7	249.1	254.3	238.8	15.5	11.0
60	18.5	14.9	17.3	15.4	11.8	18.9	18.6	17.2	29.2	36.4	F _H inst		
60	886.4	852.7	972.3	873.3	674.1	975.6	990.3	1042.9	1571.9	2129.5	F _H acum		

X = Media Temp. = Temperatura T = Temperatura °C = Grados Centígrados

Tabla No. 14.
Resultados de "CORRIDA DOS" de Cámara Vacía

11.2.8.5. Gráfica De Temperatura vs Tiempo para la CORRIDA DOS. Gráfica No. 2.



Gráfica No. 2

Distribución De Calor "CORRIDA DOS" cámara vacía.

11.2.8.6. Cálculo de F_H acumulado para cada Termopar de la **CORRIDA DOS**.

Tabla No. 15.

CALCULO DE F_H PARA FRASCO VIAL 5 ml								TABLA No. 15			
$F_H^{(T-170)/54}$, Z = 54								CORRIDA DOS			
Termopar 1				Termopar 2				Termopar 3			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum
0	222.8	9.5	9.5	0	234.0	15.3	15.3	0	230.6	13.3	13.3
5	225.3	10.6	48.6	5	231.3	13.7	74.9	5	233.0	14.7	67.7
10	227.8	11.8	102.6	10	231.3	13.7	149.8	10	234.4	15.6	142.0
15	229.8	12.8	162.5	15	231.0	13.5	217.9	15	235.9	16.6	220.9
20	232.2	14.2	227.9	20	231.5	13.8	286.3	20	234.2	15.4	302.8
25	233.3	14.9	299.5	25	231.8	13.9	355.3	25	234.3	15.5	380.1
30	234.5	15.6	374.6	30	231.4	13.7	424.1	30	235.3	16.2	458.4
35	235.3	16.2	453.4	35	231.5	13.8	492.7	35	235.3	16.2	539.3
40	236.0	16.7	534.8	40	232.0	14.1	561.6	40	235.9	16.6	620.7
45	237.0	17.4	618.9	45	233.0	14.7	632.6	45	237.4	17.7	704.8
50	237.6	17.9	706.4	50	233.4	14.9	703.8	50	237.9	18.1	793.7
55	237.8	18.0	795.9	55	232.9	14.6	778.1	55	237.5	17.8	883.9
60	238.4	18.5	886.4	60	233.4	14.9	852.7	60	236.9	17.3	972.3

Termopar 4				Termopar 5				Termopar 6			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum
0	233.0	14.7	14.7	0	219.4	8.2	8.2	0	229.5	12.6	12.6
5	229.1	12.4	71.1	5	224.3	10.1	43.0	5	230.9	13.4	64.0
10	230.2	13.0	142.9	10	226.1	10.9	94.5	10	232.3	14.2	128.8
15	231.5	13.8	208.8	15	227.7	11.7	149.9	15	234.9	15.9	201.7
20	232.9	14.6	275.5	20	227.5	11.6	208.4	20	235.4	16.3	275.0
25	232.6	14.4	348.4	25	227.6	11.7	266.5	25	235.2	16.1	356.1
30	232.1	14.1	421.0	30	227.5	11.6	324.7	30	236.0	16.7	437.8
35	233.1	14.7	492.2	35	227.4	11.6	382.7	35	237.1	17.5	522.0
40	233.8	15.2	563.9	40	227.3	11.5	440.5	40	238.2	18.3	607.1
45	234.2	15.4	640.1	45	227.4	11.6	498.1	45	238.0	18.2	698.5
50	234.6	15.7	716.5	50	227.8	11.8	556.1	50	238.4	18.5	790.3
55	234.4	15.6	795.0	55	228.0	11.9	614.9	55	238.6	18.6	882.9
60	234.2	15.4	873.3	60	227.8	11.8	674.1	60	238.9	18.9	975.6

Tabla No. 15.
Resultados de F_H acum de "CORRIDA DOS" de Cámara Vacía.

Termopar 7				Termopar 8				Termopar 9			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum
0	230.8	13.4	13.4	0	231.0	13.5	13.5	0	242.4	21.9	21.9
5	232.1	14.1	67.6	5	232.2	14.2	68.1	5	243.5	23.0	110.6
10	233.4	14.9	139.0	10	233.9	15.3	140.1	10	244.6	24.1	226.6
15	234.4	15.6	214.3	15	234.1	15.4	216.5	15	245.2	24.7	347.5
20	235.1	16.1	292.7	20	233.8	15.2	293.2	20	245.9	25.4	471.8
25	235.9	16.6	375.1	25	235.0	16.0	369.9	25	246.9	26.6	600.1
30	236.4	17.0	458.5	30	235.5	16.3	450.2	30	247.3	27.0	733.3
35	237.0	17.4	543.8	35	235.7	16.5	532.0	35	247.8	27.6	868.9
40	237.3	17.6	631.0	40	235.8	16.5	614.4	40	248.0	27.8	1007.1
45	237.9	18.1	719.7	45	236.5	17.0	697.6	45	248.3	28.2	1146.6
50	237.3	17.6	809.6	50	246.2	25.8	791.5	50	248.5	28.4	1286.3
55	238.2	18.3	898.5	55	246.6	26.2	920.8	55	249.0	29.0	1429.0
60	238.5	18.6	990.3	60	236.7	17.2	1042.9	60	249.1	29.2	1571.9

Termopar 10			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum
0	250.0	30.3	30.3
5	251.0	31.6	152.8
10	251.7	32.6	311.9
15	252.4	33.6	475.8
20	252.7	34.0	644.1
25	253.4	35.0	815.1
30	253.8	35.6	990.9
35	254.3	36.4	1169.8
40	254.5	36.7	1352.1
45	257.4	41.5	1540.5
50	257.2	41.2	1747.9
55	254.1	36.1	1948.7
60	254.3	36.4	2129.5

Tabla No. 15.
Resultados de F_H acum de "CORRIDA DOS" de Cámara Vacía.

11.2.8.7. Valores De Temperatura de Termopares, Diferencia de Temperatura Máxima y Mínima de la **CORRIDA TRES** con respecto a la temperatura MEDIA.

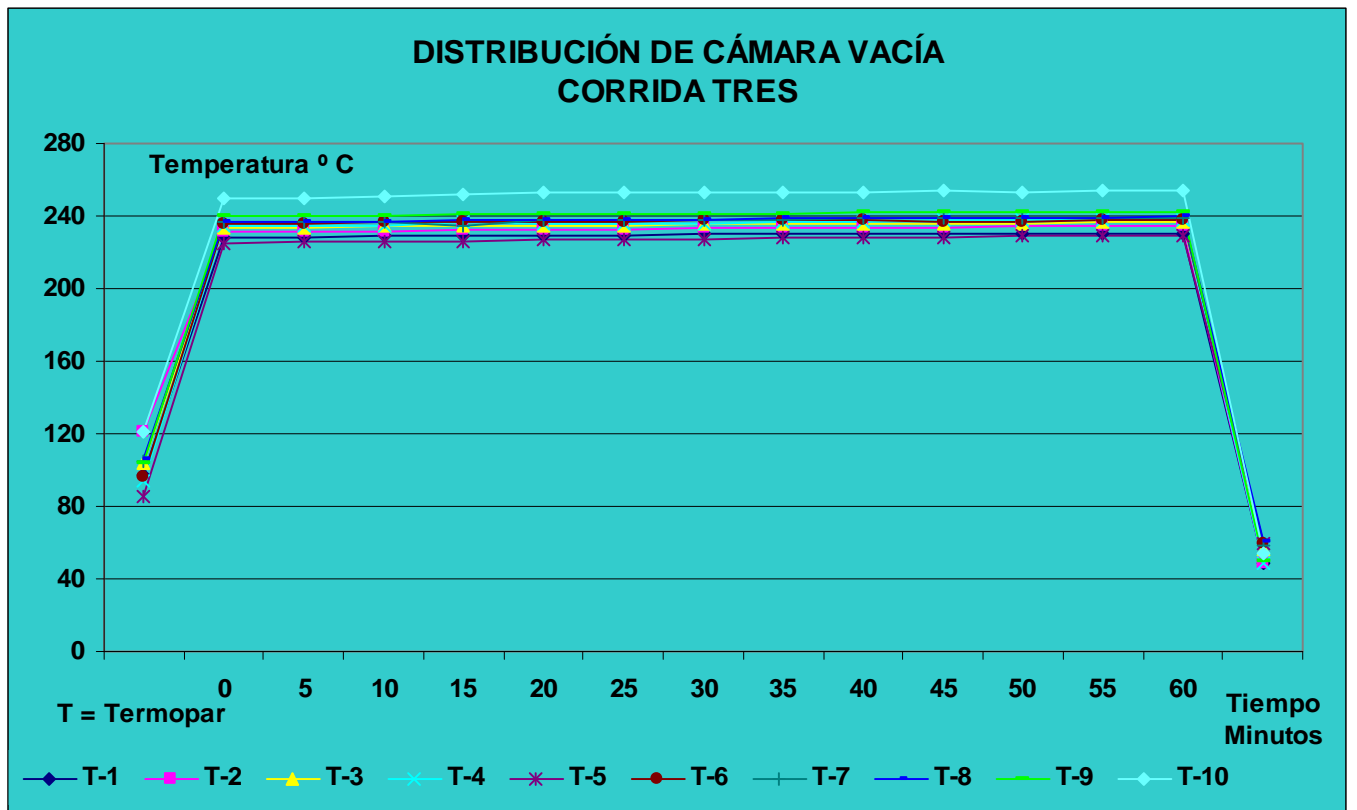
Tabla No. 16.

PRUEBA DE CÁMARA VACÍA PARA EL HORNO CISA STA 800												TABLA No. 16	
CORRIDA: TRES													
Termopar	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Media	T Máxima - X	X - T Mínima
Tiempo minutos	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C	Temp. °C
0	227.7	231.0	233.6	234.3	225.3	236.1	236.6	236.4	240.1	250.2	235.1	15.1	9.8
5	228.4	231.2	234.0	234.8	225.8	236.2	236.7	236.8	240.2	250.2	235.4	14.8	9.6
10	229.0	231.6	234.2	234.9	226.3	236.3	236.9	237.0	240.5	250.4	235.7	14.7	9.4
15	228.9	231.9	234.3	236.6	226.5	236.4	234.2	237.4	240.6	252.2	235.9	16.3	9.4
20	228.9	232.3	234.8	235.7	226.8	236.9	237.3	237.6	240.7	252.5	236.4	16.2	9.5
25	229.4	232.7	235.0	236.0	227.2	237.2	237.6	238.0	241.0	252.9	236.7	16.2	9.5
30	229.8	233.1	235.4	236.1	227.2	237.4	237.8	238.3	241.3	253.1	237.0	16.2	9.8
35	230.4	233.2	235.9	236.9	228.1	237.4	238.1	238.7	241.5	253.3	237.4	16.0	9.3
40	230.1	233.7	236.0	236.8	228.4	238.0	238.4	238.8	241.7	253.5	237.5	16.0	9.1
45	230.0	234.0	236.1	238.2	228.5	236.9	238.5	239.0	241.9	253.6	237.7	15.9	9.2
50	230.5	234.1	236.2	238.2	228.7	237.2	238.6	239.1	241.8	253.5	237.8	15.7	9.1
55	230.5	234.3	236.3	238.3	228.9	237.3	238.6	239.4	242.1	253.7	237.9	15.8	9.0
60	230.8	234.5	236.4	238.1	229.2	237.3	238.8	239.5	242.1	253.7	238.0	15.7	8.8
F _H inst	13.2	15.6	17.0	18.2	12.5	17.6	18.8	19.4	21.6	35.5			
F _H acum	756.5	871.5	884.8	1008.5	693.6	1044.6	1068.0	1095.2	1245.3	2024.3			

X = Media Temp. = Temperatura T = Temperatura ° C = Grados Centígrados

Tabla No. 16.
Resultados de "CORRIDA TRES" de Cámara Vacía

11.2.8.8. Gráfica De Temperatura vs Tiempo para la **CORRIDA TRES**. Gráfica No. 3.



Gráfica No. 3

Distribución De Calor “CORRIDA TRES” cámara vacía.

11.2.8.9. Calculo de F_H Acumulado para cada Termopar de la CORRIDA TRES.

Tabla No. 17.

CALCULO DE F_H PARA FRASCO VIAL 5 ml								TABLA No. 17			
$F_H^{(T-170)/54}$, Z= 54								CORRIDA TRES			
Termopar 1				Termopar 2				Termopar 3			
Tiempo minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum
0	227.7	11.7	11.7	0	231.0	13.48	13.5	0	233.6	15.06	15.1
5	228.4	12.1	58.9	5	231.2	13.59	67.5	5	234.0	15.32	75.6
10	229.0	12.4	119.5	10	231.6	13.83	135.7	10	234.2	15.45	152.3
15	228.9	12.3	181.4	15	231.9	14.01	205.0	15	234.3	15.51	229.6
20	228.9	12.3	243.0	20	232.3	14.25	274.6	20	234.8	15.85	307.5
25	229.4	12.6	304.9	25	232.7	14.49	346.1	25	235.0	15.98	386.9
30	229.8	12.6	367.8	30	233.1	14.74	417.8	30	235.4	16.26	467.1
35	230.4	12.8	431.0	35	233.2	14.80	491.5	35	17.0	0.00	532.1
40	230.1	13.1	495.3	40	233.7	15.12	565.6	40	236.0	16.68	548.8
45	230.0	13.0	560.9	45	234.0	15.32	641.4	45	236.1	16.75	632.3
50	230.5	12.9	625.7	50	234.1	15.38	717.3	50	236.2	16.82	716.1
55	230.5	13.2	690.5	55	234.3	15.51	794.4	55	236.3	16.90	800.3
60	230.8	13.2	756.5	60	234.5	15.6	871.5	60	236.4	17.0	884.8

Termopar 4				Termopar 5				Termopar 6			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum
0	234.3	15.51	15.5	0	225.3	10.57	10.6	0	236.1	16.75	16.8
5	234.8	15.85	77.9	5	225.8	10.80	53.1	5	236.2	16.82	83.8
10	234.9	15.92	155.9	10	226.3	11.03	107.3	10	236.3	16.90	167.7
15	236.6	17.11	236.7	15	226.5	11.12	162.5	15	236.4	16.97	252.3
20	235.7	16.47	316.8	20	226.8	11.27	218.3	20	236.9	17.33	337.2
25	236.0	16.68	399.4	25	227.2	11.46	274.8	25	237.2	17.56	424.1
30	236.1	16.75	482.0	30	227.2	11.46	332.2	30	237.4	17.71	511.1
35	236.9	17.33	566.3	35	228.1	11.91	389.9	35	237.4	17.71	599.7
40	236.8	17.26	650.6	40	228.4	12.06	449.6	40	238.0	18.17	688.7
45	238.2	18.32	738.0	45	228.5	12.12	510.0	45	236.9	17.33	778.7

50	238.2	18.32	825.3	50	228.7	12.22	570.7	50	237.2	17.56	868.9
55	238.3	18.40	917.0	55	228.9	12.32	631.9	55	237.3	17.63	956.7
60	238.1	18.2	1008.5	60	229.2	12.5	693.6	60	237.3	17.6	1044.6

Tabla No. 17.

Resultados de F_H acum de "CORRIDA TRES" de Cámara Vacía.

Termopar 7				Termopar 8				Termopar 9			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum
0	236.6	17.11	17.1	0	236.4	17.0	17.0	0	240.1	19.87	19.9
5	236.7	17.19	85.6	5	236.8	17.3	85.1	5	240.2	19.95	99.4
10	236.9	17.33	171.7	10	237.0	17.4	171.6	10	240.5	20.21	199.4
15	234.2	15.45	256.5	15	237.4	17.7	258.9	15	240.6	20.30	300.6
20	237.3	17.63	335.9	20	237.6	17.9	347.6	20	240.7	20.38	402.1
25	237.6	17.86	424.9	25	238.0	18.2	437.2	25	241.0	20.64	504.3
30	237.8	18.01	514.4	30	238.3	18.4	528.3	30	241.3	20.91	607.8
35	238.1	18.24	604.7	35	238.7	18.7	620.6	35	241.5	21.09	712.5
40	238.4	18.48	696.1	40	238.8	18.8	714.2	40	241.7	21.27	818.2
45	238.5	18.56	788.6	45	239.0	19.0	808.4	45	241.9	21.45	924.7
50	238.6	18.64	881.5	50	239.1	19.0	903.3	50	241.8	21.36	1031.2
55	238.6	18.64	974.6	55	239.4	19.3	998.7	55	242.1	21.64	1138.2
60	238.8	18.8	1068.0	60	239.5	19.4	1095.2	60	242.1	21.6	1245.3

Termopar 10			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum
0	250.2	30.56	30.6
5	250.2	30.56	152.8
10	250.4	30.82	305.9
15	252.2	33.28	462.5
20	252.5	33.71	629.3
25	252.9	34.29	798.4
30	253.1	34.59	970.2
35	253.3	34.88	1143.4
40	253.5	35.18	1318.1
45	253.6	35.33	1494.2
50	253.5	35.18	1670.7
55	253.7	35.48	1846.9
60	253.7	35.5	2024.3

Tabla No. 17.
Resultados de F_H acum de “CORRIDA TRES” de Cámara Vacía.

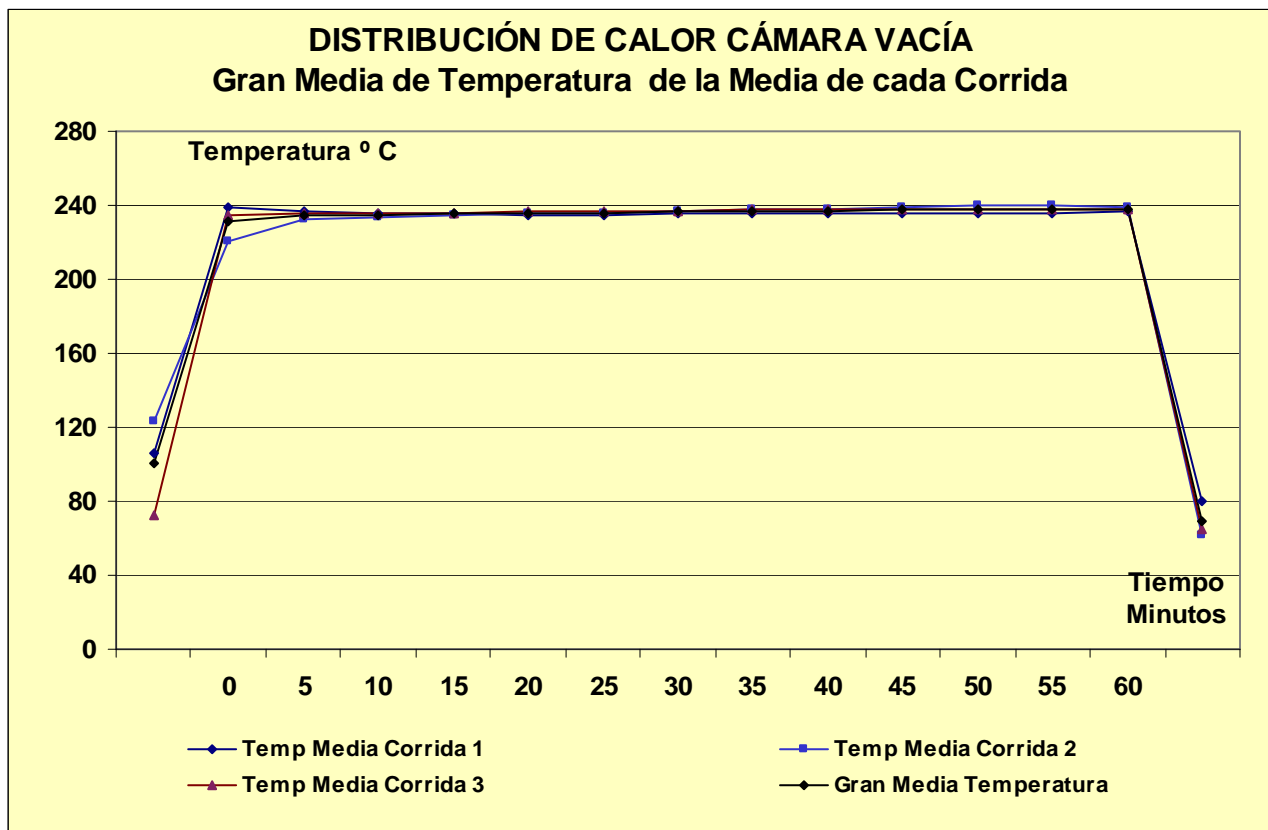
11.2.8.10. Valores DE LA GRAN MEDIA de Temperatura De Las MEDIAS De Temperatura
 De Cada CORRIDA De CÁMARA VACÍA. Tabla No. 18.

PRUEBA DE CÁMARA VACÍA PARA EL HORNO CISA STA 800										TABLA No. 18			
GRAN MEDIA DE TEMPERATURA DE LA TEMPERATURA MEDIA DE CADA CORRIDA.													
Tiempo Minutos	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C
Media Corrida Uno Temperatura ° C	238.8	237.2	236.0	236.2	235.1	235.0	235.3	235.6	235.5	235.8	235.9	236.2	236.4
Media Corrida Dos Temperatura ° C	220.8	232.4	233.3	234.6	235.7	236.1	237.0	237.5	237.9	238.7	239.9	239.7	238.8
Media Corrida Tres Temperatura ° C	235.1	235.4	235.7	235.9	236.4	236.7	237.0	237.4	237.5	237.7	237.8	237.9	238.0
Gran Media Temperatura ° C.	231.6	235.0	235.0	235.6	235.7	235.9	236.4	236.8	237.0	237.4	237.9	237.9	237.7
F_H instantaneo Promedio	13.8	16.0	16.0	16.4	16.5	16.6	17.0	17.3	17.4	17.7	18.1	18.1	18.0
F_H acumulado Promedio	13.8	71.2	151.1	231.5	313.4	396.1	479.6	564.8	651.4	738.6	827.5	917.8	1008.3

° C = Temperatura Grados Celsius

Tabla No. 18.
Resultados de “GRAN MEDIA” de Cámara Vacía.

11.2.8.11. Gráfica De Gran Media de Temperatura de la Media de las TRES CORRIDAS vs Tiempo. Gráfica No. 4.



Gráfica No. 4

Gran Media De la Media de las TRES CORRIDAS de Distribución De Calor de CÁMARA VACÍA.

CALCULO DE LA MEDIA de F_H 's DE LAS 3 CORRIDAS DE CÁMARA VACÍA.			
$F_H^{(T-170)/54}$, $Z= 54$			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum
0	231.6	13.8	13.8
5	235.0	16.0	71.2
10	235.0	16.0	151.1
15	235.6	16.4	231.5
20	235.7	16.5	313.4
25	235.9	16.6	396.1
30	236.4	17.0	479.6
35	236.8	17.3	564.8
40	237.0	17.4	651.4
45	237.4	17.7	738.6
50	237.9	18.1	827.5
55	237.9	18.1	917.8
60	237.7	18.0	1008.3

11.2.8.12. Calculo de la MEDIA de F_H acumulado de las TRES CORRIDAS de cámara

Vacía. Tabla No. 19.

Tabla No. 19.
Media de $F_{H's}$ de Las TRES CORRIDAS DE CÁMARA VACÍA.

11.3. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

11.3.1. RESULTADOS DE ESTUDIO DE PENETRACIÓN DE CALOR.

11.3.1.1. Valores de temperatura obtenidos en el ciclo o **CORRIDA UNO** de calificación de desempeño. Tabla No. 20.

*Cabe aclarar que se utiliza un tiempo **cero**, pero en realidad es valor de **uno**, se manejó de esta forma solo para efectos de graficar en las 3 CORRIDAS.*

PRUEBA DE PENETRACIÓN DE CALOR PARA FRASCO VÍAL DE 5 ml	TABLA No. 20
CORRIDA: UNO	

t	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120
	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C
T - 1	219.5	221.3	222.8	233.3	223.7	224.9	226.0	227.0	227.8	228.5	229.1	229.7	238.2	230.7	231.0	231.4	231.7	232.0	232.2	232.5	232.6	232.9	233.1	233.2	233.3
T - 2	224.7	225.9	227.3	227.7	228.0	228.9	229.9	230.6	231.4	232.0	232.6	233.1	233.0	234.3	234.7	235.1	235.6	235.9	236.2	236.6	237.0	237.3	237.5	237.7	238.1
T - 3	250.5	251.4	252.7	252.5	252.6	253.3	253.9	254.4	254.8	255.1	255.5	255.9	256.3	256.6	256.9	237.2	257.3	257.6	257.7	257.9	258.1	258.3	258.4	258.6	258.8
T - 4	227.8	230.4	232.7	233.4	233.9	235.8	237.5	239.0	240.2	241.2	242.3	243.4	244.4	245.2	245.9	246.6	247.1	247.7	248.1	248.7	249.1	249.5	249.9	250.3	250.6
T - 5	210.6	211.0	213.2	213.6	213.9	214.0	215.8	216.7	217.4	218.0	218.8	219.4	220.0	220.5	220.8	221.2	221.5	221.8	222.2	222.5	222.8	223.0	223.4	223.6	223.8
T - 6	228.6	229.4	230.1	230.3	230.5	230.9	231.4	231.8	232.2	232.5	232.7	232.9	233.2	233.5	233.8	234.0	234.0	234.1	234.3	234.4	234.5	234.6	234.8	234.8	234.9
T - 7	237.8	238.0	238.0	238.0	238.1	238.1	238.3	238.4	238.5	238.5	238.6	238.6	238.7	238.7	238.7	238.7	238.8	238.8	238.9	238.9	238.9	238.9	239.0	238.9	239.0
T - 8	243.6	244.0	245.8	246.2	246.4	247.0	247.2	248.6	249.0	249.5	249.9	250.4	250.0	251.1	251.3	251.7	251.9	252.1	252.4	252.6	252.0	253.0	253.0	253.2	253.3
T - 9	251.3	251.9	252.3	252.4	252.6	252.8	253.2	253.4	253.5	253.6	253.7	253.8	254.0	254.1	254.2	254.4	254.5	254.5	254.7	254.7	254.0	254.8	254.8	254.9	255.0
T - 10	252.2	253.9	255.3	255.7	256.0	257.1	250.1	258.8	259.5	260.0	260.5	261.0	261.4	261.7	261.9	262.2	262.4	262.5	262.7	262.9	263.0	263.2	263.3	263.4	263.5

t = tiempo en Minutos

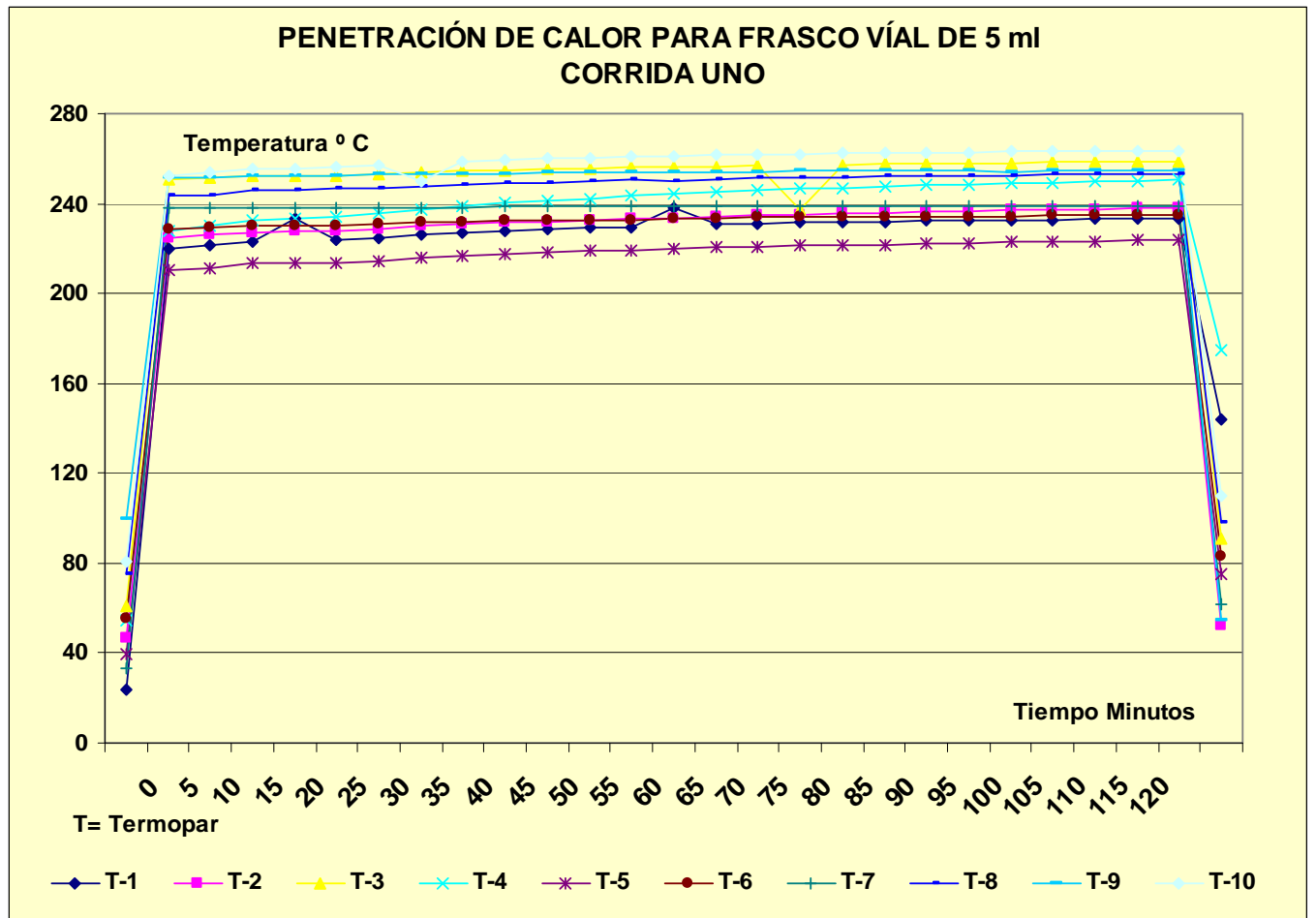
T = Termopar

° C = Temperatura Grados Celsius

Tabla No. 20.

Resultados de “CORRIDA UNO” de Calificación de Desempeño.

11.3.1.2. Gráfica de Temperatura vs Tiempo del ciclo o **CORRIDA UNO** de calificación de desempeño. Gráfica No. 5.



Gráfica No. 5

Penetración de calor “CORRIDA UNO” de Calificación de Desempeño.

11.3.1.3. Calculo de F_H acumulado para cada Termopar de la CORRIDA UNO de Calificación de desempeño. Tabla No. 21.

CALCULO DE F _H PARA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO								TABLA No. 21							
F _H (T-170) ⁵⁴ , Z= 54								CORRIDA UNO							
Termopar 1				Termopar 2				Termopar 3				Termopar 4			
Tiempo Minutos	Temp °C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp °C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp °C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp °C	F _H inst	F _H acum
0	219.5	8.3	8.3	0	224.7	10.3	10.3	0	250.5	30.96	31.0	0	227.8	11.8	11.8
5	221.3	8.9	41.9	5	225.9	10.8	52.1	5	251.4	32.17	156.0	5	230.4	13.1	60.2
10	222.8	9.5	87.1	10	227.3	11.5	106.9	10	252.7	34.00	318.7	10	232.7	14.5	127.2
15	233.3	14.9	140.0	15	227.7	11.7	164.7	15	252.5	33.71	488.4	15	233.4	14.9	200.1
20	223.7	9.9	209.3	20	228.0	11.9	223.4	20	252.6	33.86	657.1	20	233.9	15.3	275.1
25	224.9	10.4	259.2	25	228.9	12.3	283.2	25	253.3	34.88	827.4	25	235.8	16.5	352.6
30	226.0	10.9	311.6	30	229.9	12.9	345.3	30	253.9	35.79	1002.7	30	237.5	17.8	436.6
35	227.0	11.4	366.6	35	230.6	13.3	410.0	35	254.4	36.56	1182.4	35	239.0	19.0	526.7
40	227.8	11.8	423.8	40	231.4	13.7	476.7	40	254.8	37.19	1365.8	40	240.2	20.0	622.4
45	228.5	12.1	482.9	45	232.0	14.1	545.6	45	255.1	37.66	1552.2	45	241.2	20.8	723.1
50	229.1	12.4	543.8	50	232.6	14.4	616.3	50	255.5	38.31	1741.2	50	242.3	21.8	828.2
55	229.7	12.8	606.3	55	233.1	14.7	688.8	55	255.9	38.97	1933.4	55	243.4	22.9	938.3
60	238.2	18.3	675.6	60	233.0	14.7	762.4	60	256.3	39.6	2128.9	60	244.4	23.9	1053.7
65	230.7	13.3	762.2	65	234.3	15.5	836.6	65	256.6	40.2	2327.6	65	245.2	24.7	1173.8
70	231.0	13.5	828.9	70	234.7	15.8	911.1	70	256.9	40.7	2526.9	70	245.9	25.4	1294.8
75	231.4	13.7	896.5	75	235.1	16.1	990.3	75	237.2	17.6	2707.1	75	246.6	26.2	1422.7
80	231.7	13.9	945.9	80	235.6	16.4	1069.8	80	257.3	41.4	2911.1	80	247.1	26.8	1551.3
85	232.0	14.1	1015.5	85	235.9	16.6	1152.0	85	257.6	41.9	3118.5	85	247.7	27.5	1685.9
90	232.2	14.2	1086.0	90	236.2	16.8	1234.5	90	257.7	42.1	3326.1	90	248.1	27.9	1820.9
95	232.5	14.4	1157.1	95	236.6	17.1	1318.9	95	257.9	42.4	3536.8	95	248.7	28.7	1961.4
100	232.6	14.4	1229.0	100	237.0	17.4	1404.7	100	258.1	42.8	3749.4	100	249.1	29.2	2105.2
105	232.9	14.6	1301.3	105	237.3	17.6	1492.0	105	258.3	43.2	3963.8	105	249.5	29.7	2251.5
110	233.1	14.7	1374.5	110	237.5	17.8	1580.3	110	258.4	43.4	4179.8	110	249.9	30.2	2400.3
115	233.2	14.8	1448.3	115	237.7	17.9	1669.4	115	258.6	43.7	4396.9	115	250.3	30.7	2551.7
120	233.3	14.9	1522.4	120	238.1	18.2	1759.3	120	258.8	44.1	4616.0	120	250.6	31.1	2705.6

Tabla No. 21.

Resultados de F_H acum de "CORRIDA UNO" de Calificación de Desempeño.

Termopar 5				Termopar 6				Termopar 7				Termopar 8			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum
0	210.6	5.65	5.6	0	228.6	12.17	12.2	0	237.8	18.01	18.0	0	243.6	23.07	23.1
5	211.0	5.74	28.3	5	229.4	12.59	61.3	5	238.0	18.17	90.2	5	244.0	23.46	115.7
10	213.2	6.31	57.6	10	230.1	12.97	124.6	10	238.0	18.17	181.0	10	245.8	25.33	234.9
15	213.6	6.42	89.3	15	230.3	13.08	189.5	15	238.0	18.17	271.9	15	246.2	25.77	362.0
20	213.9	6.50	121.5	20	230.5	13.19	255.1	20	238.1	18.24	362.8	20	246.4	25.99	491.1
25	214.0	6.53	154.0	25	230.9	13.42	321.3	25	238.1	18.24	454.0	25	247.0	26.66	621.7
30	215.8	7.05	187.1	30	231.4	13.71	388.7	30	238.3	18.40	545.4	30	247.2	26.89	755.3
35	216.7	7.33	222.7	35	231.8	13.95	457.4	35	238.4	18.48	637.5	35	248.6	28.55	891.4
40	217.4	7.55	259.5	40	232.2	14.19	527.4	40	238.5	18.56	729.9	40	249.0	29.04	1034.6
45	218.0	7.74	297.4	45	232.5	14.37	598.5	45	238.5	18.56	822.7	45	249.5	29.66	1180.4
50	218.8	8.01	336.4	50	232.7	14.49	670.5	50	238.6	18.64	915.6	50	249.9	30.17	1329.2
55	219.4	8.22	376.7	55	232.9	14.62	743.1	55	238.6	18.64	1008.8	55	250.4	30.82	1480.8
60	220.0	8.43	418.0	60	233.2	14.80	816.3	60	238.7	18.72	1102.0	60	250.0	30.30	1634.4
65	220.5	8.6	460.3	65	233.5	15.0	890.5	65	238.7	18.7	1195.6	65	251.1	31.8	1787.3
70	220.8	8.7	502.8	70	233.8	15.2	965.7	70	238.7	18.7	1289.2	70	251.3	32.0	1946.4
75	221.2	8.9	546.6	75	234.0	15.3	1041.8	75	238.7	18.7	1382.8	75	251.7	32.6	2107.1
80	221.5	9.0	590.5	80	234.0	15.3	1117.8	80	238.8	18.8	1476.4	80	251.9	32.9	2270.3
85	221.8	9.1	635.5	85	234.1	15.4	1194.5	85	238.8	18.8	1570.4	85	252.1	33.1	2434.9
90	222.2	9.3	680.7	90	234.3	15.5	1271.5	90	238.9	18.9	1664.5	90	252.4	33.6	2601.0
95	222.5	9.4	727.2	95	234.4	15.6	1349.2	95	238.9	18.9	1758.9	95	252.6	33.9	2769.1
100	222.8	9.5	774.2	100	234.5	15.6	1427.2	100	238.9	18.9	1853.2	100	252.0	33.0	2937.5
105	223.0	9.6	821.8	105	234.6	15.7	1505.5	105	238.9	18.9	1947.6	105	253.0	34.4	3104.0
110	223.4	9.7	869.8	110	234.8	15.8	1584.2	110	239.0	19.0	2042.1	110	253.0	34.4	3276.2
115	223.6	9.8	918.7	115	234.8	15.8	1663.4	115	238.9	18.9	2136.8	115	253.2	34.7	3448.7
120	223.8	9.9	967.9	120	234.9	15.9	1742.7	120	239.0	19.0	2231.3	120	253.3	34.9	3622.5

Tabla No. 21.

Resultados de F_H acum de "CORRIDA UNO" de Calificación de Desempeño

Termopar 9				Termopar 10			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum
0	251.3	32.03	32.0	0	252.2	33.3	33.3
5	251.9	32.86	161.0	5	253.9	35.8	168.9
10	252.3	33.43	325.8	10	255.3	38.0	350.0
15	252.4	33.57	493.1	15	255.7	38.6	540.6
20	252.6	33.86	661.2	20	256.0	39.1	734.3
25	252.8	34.15	830.8	25	257.1	41.0	931.9
30	253.2	34.73	1002.1	30	250.1	30.4	1126.4
35	253.4	35.03	1176.1	35	258.8	44.1	1292.2
40	253.5	35.18	1351.4	40	259.5	45.4	1514.1
45	253.6	35.33	1527.4	45	260.0	46.4	1742.2
50	253.7	35.48	1704.2	50	260.5	47.4	1975.3
55	253.8	35.63	1881.8	55	261.0	48.4	2213.4
60	254.0	35.94	2059.7	60	261.4	49.3	2456.4
65	254.1	36.1	2239.5	65	261.7	49.9	2703.4
70	254.2	36.2	2420.1	70	261.9	50.3	2953.4
75	254.4	36.6	2601.7	75	262.2	51.0	3205.7
80	254.5	36.7	2784.6	80	262.4	51.4	3461.0
85	254.5	36.7	2968.2	85	262.5	51.6	3718.3
90	254.7	37.0	3152.0	90	262.7	52.1	3976.1
95	254.7	37.0	3337.2	95	262.9	52.5	4236.9
100	254.0	35.9	3521.2	100	263.0	52.7	4499.8
105	254.8	37.2	3702.2	105	263.2	53.2	4764.0
110	254.8	37.2	3888.1	110	263.3	53.4	5030.2
120	255.0	37.5	4261.0	120	263.5	53.9	5566.1

Tabla No. 21.

Resultados de F_H acum de "CORRIDA UNO" de Calificación de Desempeño

11.3.1.4. Valores de temperatura obtenidos en el ciclo o **CORRIDA DOS** de calificación de desempeño. Tabla No. 22.

PRUEBA DE PENETRACIÓN DE CALOR PARA FRASCO VÍAL DE 5 ml																	TABLA No. 22								
CORRIDA: DOS																									
t	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120
	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C
T-1	226.2	227.7	228.9	230.0	230.9	231.7	232.5	233.1	233.6	234.0	234.5	234.8	235.1	235.4	235.6	235.8	236.0	236.1	236.4	236.5	236.6	236.6	236.0	236.8	236.9
T-2	232.4	233.0	233.5	233.9	234.5	234.8	235.2	235.4	235.6	235.8	236.0	236.1	236.3	236.4	236.5	236.6	236.6	236.6	236.7	236.7	236.7	236.7	236.7	236.7	236.8
T-3	231.9	232.8	233.6	234.5	235.2	235.8	236.4	236.8	237.3	237.7	238.0	238.4	238.6	238.9	239.2	239.4	239.6	239.8	239.9	240.0	240.1	240.2	240.3	240.5	240.6
T-4	226.7	227.9	229.0	229.9	230.7	231.5	232.0	232.7	233.1	233.5	233.7	234.1	234.4	234.7	234.9	235.0	235.2	235.3	235.4	235.6	235.7	235.8	235.8	235.9	236.0
T-5	211.2	213.0	214.6	216.1	217.5	218.7	219.8	220.9	221.8	222.7	223.5	224.2	224.9	225.5	226.1	226.6	227.0	227.5	227.8	228.1	228.4	228.7	229.3	229.6	229.8
T-6	242.7	244.4	245.9	247.0	248.3	249.3	250.1	250.9	251.5	252.1	252.5	253.0	253.4	253.7	254.1	254.2	254.6	254.7	254.9	255.1	255.3	255.3	255.4	255.6	255.7
T-7	245.0	246.2	247.1	247.9	248.6	249.1	249.7	250.1	250.5	250.9	251.2	251.5	251.7	252.0	252.1	252.3	252.5	252.6	252.7	252.8	252.8	252.8	253.0	253.0	253.1
T-8	242.8	244.7	246.4	247.9	249.2	250.4	251.4	252.3	253.1	253.8	254.5	255.1	255.6	256.1	256.5	256.9	257.2	257.5	257.8	258.1	258.3	258.5	258.9	259.1	259.2
T-9	246.9	248.9	250.6	252.1	253.5	254.8	255.8	256.8	257.5	258.3	258.8	259.3	259.8	260.2	260.6	260.0	261.1	261.3	261.5	261.7	261.8	261.9	262.0	262.1	262.7
T-10	249.8	251.3	252.5	253.7	254.7	255.6	256.4	257.1	257.8	258.4	258.9	259.4	259.8	260.2	260.6	260.9	261.2	261.5	261.7	261.9	262.0	262.2	262.5	262.6	262.7

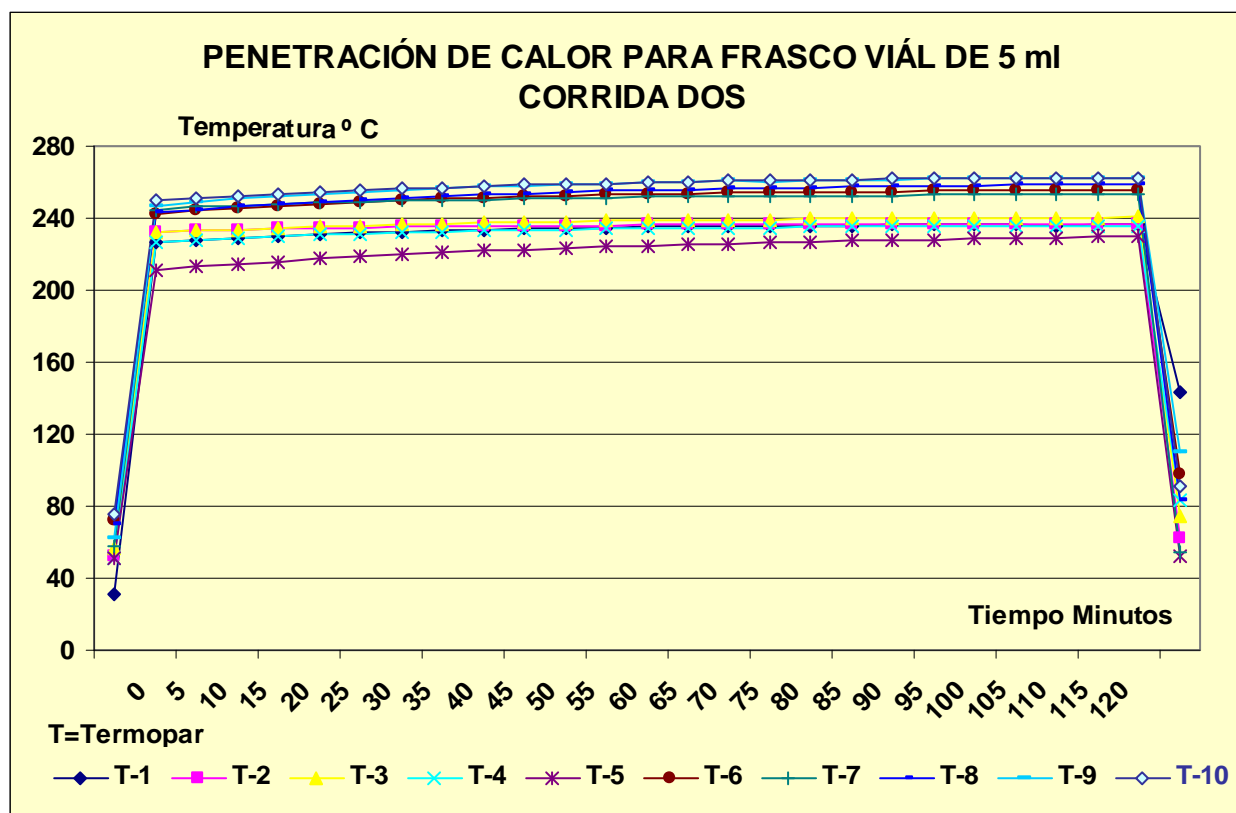
t = tiempo en Minutos

T = Termopar

°C = Temperatura Grados Celsius

Tabla No. 22.
Resultados de “CORRIDA DOS” de Calificación de Desempeño.

11.3.1.5. Gráfica de Temperatura vs Tiempo del ciclo o **CORRIDA DOS** de calificación de desempeño. Gráfica No.6.



Gráfica No. 6

Penetración de calor "CORRIDA DOS" de Calificación de Desempeño.

11.3.1.6. Cálculo de F_H acumulado para cada Termopar de la **CORRIDA DOS** de Calificación de desempeño. Tabla No. 23.

CALCULO DE F_H PARA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO								TABLA No. 23							
$F_H^{(T-170)/54}, Z=54$								CORRIDA DOS							
Termopar 1				Termopar 2				Termopar 3				Termopar 4			
Tiempo Minutos	Temp °C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp °C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp °C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp °C	F_H inst	F_H acum
0	226.2	11.0	11.0	0	232.4	14.3	14.3	0	231.9	14.01	14.0	0	226.7	11.2	11.2
5	227.7	11.7	55.6	5	233.0	14.7	71.9	5	232.8	14.55	70.6	5	227.9	11.8	56.7
10	228.9	12.3	114.8	10	233.5	15.0	145.6	10	233.6	15.06	143.8	10	229.0	12.4	116.3
15	230.0	12.9	177.0	15	233.9	15.3	220.8	15	234.5	15.65	219.7	15	229.9	12.9	178.7
20	230.9	13.4	242.1	20	234.5	15.6	297.5	20	235.2	16.12	298.4	20	230.7	13.3	243.4
25	231.7	13.9	309.7	25	234.8	15.8	375.9	25	235.8	16.54	379.5	25	231.5	13.8	310.4
30	232.5	14.4	379.6	30	235.2	16.1	455.5	30	236.4	16.97	462.6	30	232.0	14.1	379.6
35	233.1	14.7	451.8	35	235.4	16.3	536.2	35	236.8	17.26	547.7	35	232.7	14.5	450.3
40	233.6	15.1	525.8	40	235.6	16.4	617.6	40	237.3	17.63	634.4	40	233.1	14.7	523.0
45	234.0	15.3	601.4	45	235.8	16.5	699.8	45	237.7	17.94	722.9	45	233.5	15.0	597.0
50	234.5	15.6	678.3	50	236.0	16.7	782.6	50	238.0	18.17	812.8	50	233.7	15.1	672.1
55	234.8	15.8	756.7	55	236.1	16.8	866.1	55	238.4	18.48	903.9	55	234.1	15.4	747.9
60	235.1	16.1	836.2	60	236.3	16.9	950.0	60	238.6	18.6	996.5	60	234.4	15.6	825.1
65	235.4	16.3	916.6	65	236.4	17.0	1034.5	65	238.9	18.9	1089.9	65	234.7	15.8	903.2
70	235.6	16.4	998.1	70	236.5	17.0	1119.2	70	239.2	19.1	1183.5	70	234.9	15.9	981.4
75	235.8	16.5	1080.2	75	236.6	17.1	1204.4	75	239.4	19.3	1279.3	75	235.0	16.0	1061.1
80	236.0	16.7	1163.1	80	236.6	17.1	1289.7	80	239.6	19.4	1375.2	80	235.2	16.1	1140.8
85	236.1	16.8	1246.5	85	236.6	17.1	1375.3	85	239.8	19.6	1472.6	85	235.3	16.2	1221.5
90	236.4	17.0	1330.5	90	236.7	17.2	1460.9	90	239.9	19.7	1570.1	90	235.4	16.3	1302.3
95	236.5	17.0	1415.4	95	236.7	17.2	1546.9	95	240.0	19.8	1668.7	95	235.6	16.4	1383.7
100	236.6	17.1	1500.7	100	236.7	17.2	1632.8	100	240.1	19.9	1767.7	100	235.7	16.5	1465.8
105	236.6	17.1	1586.3	105	236.7	17.2	1718.7	105	240.2	20.0	1867.1	105	235.8	16.5	1548.2
110	236.0	16.7	1671.4	110	236.7	17.2	1804.7	110	240.3	20.0	1967.0	110	235.8	16.5	1630.9
115	236.8	17.3	1755.4	115	236.7	17.2	1890.6	115	240.5	20.2	2067.4	115	235.9	16.6	1713.6
120	236.9	17.3	1841.8	120	236.8	17.3	1976.6	120	240.6	20.3	2168.5	120	236.0	16.7	1796.8

Tabla No. 23.

Resultados de F_H acum de "CORRIDA DOS" de Calificación de Desempeño.

Termopar 5				Termopar 6				Termopar 7				Termopar 8			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum
0	211.2	5.79	5.8	0	242.7	22.20	22.2	0	245.0	24.48	24.5	0	242.8	22.29	22.3
5	213.0	6.26	29.4	5	244.4	23.87	112.7	5	246.2	25.77	123.7	5	244.7	24.17	113.3
10	214.6	6.70	61.2	10	245.9	25.44	233.6	10	247.1	26.78	253.6	10	246.4	25.99	236.0
15	216.1	7.14	95.1	15	247.0	26.66	362.0	15	247.9	27.71	388.4	15	247.9	27.71	367.7
20	217.5	7.58	131.2	20	248.3	28.18	496.8	20	248.6	28.55	527.8	20	249.2	29.29	507.8
25	218.7	7.98	169.5	25	249.3	29.41	639.0	25	249.1	29.16	671.1	25	250.4	30.82	655.8
30	219.8	8.36	209.8	30	250.1	30.43	787.1	30	249.7	29.92	817.7	30	251.4	32.17	811.2
35	220.9	8.76	252.0	35	250.9	31.49	940.3	35	250.1	30.43	967.8	35	252.3	33.43	973.3
40	221.8	9.10	296.1	40	251.5	32.30	1098.5	40	250.5	30.96	1120.5	40	253.1	34.59	1141.6
45	222.7	9.46	342.0	45	252.1	33.14	1260.9	45	250.9	31.49	1275.8	45	253.8	35.63	1315.6
50	223.5	9.79	389.7	50	252.5	33.71	1427.2	50	251.2	31.89	1433.6	50	254.5	36.71	1494.8
55	224.2	10.09	438.9	55	253.0	34.44	1596.5	55	251.5	32.30	1593.5	55	255.1	37.66	1679.4
60	224.9	10.39	489.6	60	253.4	35.03	1769.2	60	251.7	32.58	1755.3	60	255.6	38.48	1868.5
65	225.5	10.7	541.9	65	253.7	35.5	1944.8	65	252.0	33.0	1918.6	65	256.1	39.3	2061.7
70	226.1	10.9	594.4	70	254.1	36.1	2122.9	70	252.1	33.1	2083.8	70	256.5	40.0	2258.9
75	226.6	11.2	649.3	75	254.2	36.2	2303.5	75	252.3	33.4	2249.8	75	256.9	40.7	2459.5
80	227.0	11.4	704.4	80	254.6	36.9	2484.7	80	252.5	33.7	2417.2	80	257.2	41.2	2663.3
85	227.5	11.6	761.5	85	254.7	37.0	2669.2	85	252.6	33.9	2585.9	85	257.5	41.7	2869.8
90	227.8	11.8	818.7	90	254.9	37.3	2854.7	90	252.7	34.0	2754.7	90	257.8	42.3	3079.0
95	228.1	11.9	877.6	95	255.1	37.7	3041.7	95	252.8	34.1	2924.9	95	258.1	42.8	3290.8
100	228.4	12.1	937.3	100	255.3	38.0	3230.3	100	252.8	34.1	3095.6	100	258.3	43.2	3505.2
105	228.7	12.2	997.8	105	255.3	38.0	3420.3	105	252.8	34.1	3266.3	105	258.5	43.5	3721.4
110	229.3	12.5	1059.2	110	255.4	38.1	3610.4	110	253.0	34.4	3437.3	110	258.9	44.3	3939.9
115	229.6	12.7	1122.0	115	255.6	38.5	3801.4	115	253.0	34.4	3609.5	115	259.1	44.7	4161.7
120	229.8	12.8	1185.6	120	255.7	38.6	3994.0	120	253.1	34.6	3781.9	120	259.2	44.9	4385.2

Tabla No. 23.

Resultados de F_H acum de "CORRIDA DOS" de Calificación de Desempeño.

Termopar 9				Termopar 10			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum
0	246.9	26.6	26.6	0	249.8	30.0	30.0
5	248.9	28.9	135.1	5	251.3	32.0	152.2
9	248.9	28.9	250.8	9	251.3	32.0	280.3
10	250.6	31.1	281.9	10	252.5	33.7	314.0
15	252.1	33.1	439.4	15	253.7	35.5	484.4
20	253.5	35.2	607.1	20	254.7	37.0	663.3
25	254.8	37.2	785.0	25	255.6	38.5	849.9
30	255.8	38.8	972.6	30	256.4	39.8	1043.6
35	256.8	40.5	1168.3	35	257.1	41.0	1243.9
40	257.5	41.7	1372.0	40	257.8	42.3	1450.2
45	258.3	43.2	1582.0	45	258.4	43.4	1662.6
50	258.8	44.1	1798.8	50	258.9	44.3	1880.3
55	258.8	44.1	2019.3	55	259.4	45.2	2102.7
60	259.8	46.0	2241.7	60	259.8	46.0	2329.7
65	260.2	46.8	2472.6	65	260.2	46.8	2560.6
70	260.6	47.6	2707.5	70	260.6	47.6	2795.5
75	260.0	46.4	2944.4	75	260.9	48.2	3034.2
80	261.1	48.6	3178.7	80	261.2	48.9	3276.0
85	261.3	49.1	3422.4	85	261.5	49.5	3520.9
90	261.5	49.5	3668.1	90	261.7	49.9	3766.2
95	261.7	49.9	3915.9	95	261.9	50.3	4016.1
100	261.8	50.1	4165.7	100	262.0	50.5	4268.0
105	261.9	50.3	4416.5	105	262.2	51.0	4521.2
110	262.0	50.5	4668.3	110	262.5	51.6	4776.7
115	262.1	50.8	4921.3	115	262.6	51.9	5035.1
120	262.7	52.1	5176.4	120	262.6	51.9	5294.4

Tabla No. 23.

Resultados de F_H acum de "CORRIDA DOS" de Calificación de Desempeño.

11.3.1.7. Valores de temperatura obtenidos en el ciclo o **CORRIDA TRES** de calificación de desempeño. Tabla No. 24.

PRUEBA DE PENETRACIÓN DE CALOR PARA FRASCO VÍAL DE 5 ml																	TABLA No. 24									
CORRIDA: TRES																										
t	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120	
	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C	°C
T-1	220.5	221.5	222.4	223.3	224.1	224.9	225.6	226.2	226.9	227.4	227.9	228.4	228.9	229.3	229.6	230.0	230.3	230.6	230.9	231.1	231.4	231.6	231.9	232.0	232.3	
T-2	239.2	240.2	240.6	241.2	241.6	241.9	242.4	242.6	242.9	243.2	243.4	243.6	243.8	244.0	244.2	244.5	244.5	244.5	244.7	244.9	244.9	245.0	245.0	245.1	245.2	
T-3	239.1	239.2	239.2	239.2	239.3	239.3	239.4	239.4	239.4	239.5	239.5	239.6	239.5	239.6	239.6	239.6	239.4	239.5	239.5	239.4	239.4	239.4	239.6	239.6	239.6	239.6
T-4	230.4	230.8	231.1	231.3	231.6	231.8	232.1	232.3	232.4	232.7	232.9	233.0	233.1	233.3	233.3	233.4	233.5	233.6	233.6	233.7	233.7	233.7	233.9	233.8	234.0	
T-5	212.8	213.6	214.4	214.9	215.6	216.1	216.7	217.2	217.5	217.9	218.4	218.7	219.0	219.3	219.7	220.0	220.2	220.4	220.7	220.9	221.2	221.4	221.5	221.6	221.9	
T-6	244.1	244.7	245.2	245.5	245.9	246.5	246.7	247.0	247.2	247.5	247.8	248.0	248.2	248.4	248.5	248.7	248.8	248.9	249.0	249.2	249.2	249.3	249.4	249.5	249.5	
T-7	231.5	232.0	232.1	232.6	232.6	233.2	233.5	233.6	233.9	234.0	234.2	234.3	234.4	234.6	234.6	234.9	234.9	234.9	234.9	235.0	235.0	235.2	235.2	235.2	235.4	
T-8	250.5	251.1	251.8	252.4	252.9	253.4	253.9	254.3	254.7	255.0	255.3	255.6	255.9	256.2	256.4	256.6	256.8	256.9	257.1	257.2	257.3	257.4	257.5	257.6	257.6	
T-9	257.3	257.8	258.1	258.4	258.6	258.9	259.2	259.4	259.5	259.7	259.8	260.0	260.1	260.2	260.3	260.4	260.5	260.5	260.5	260.5	260.5	260.5	260.6	260.7	260.7	260.9
T-10	255.8	256.3	256.8	257.2	257.7	258.0	258.4	258.8	259.0	259.2	259.4	259.7	259.9	260.1	260.3	260.4	260.5	260.6	260.7	260.8	260.9	261.0	261.1	261.2	261.3	

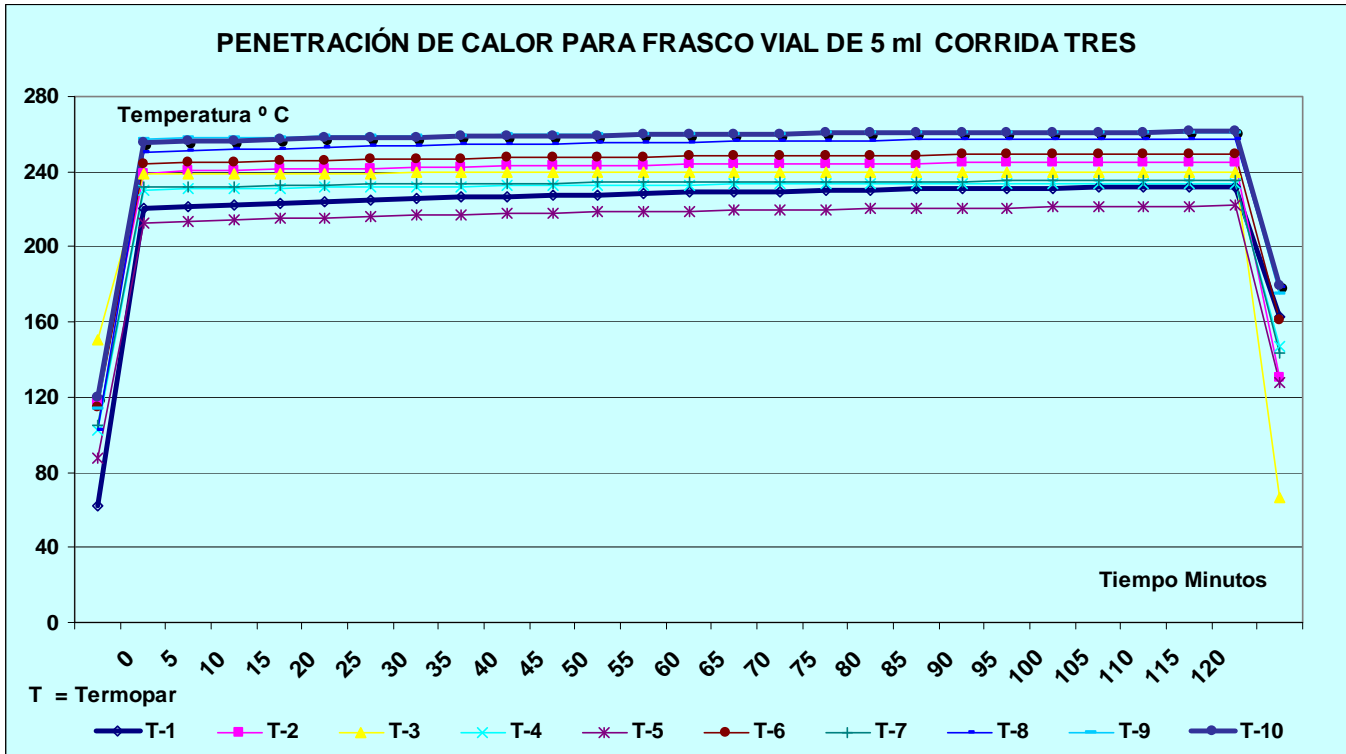
t = tiempo en Minutos

T = Termopar

°C = Temperatura Grados Celsius

Tabla No. 24.
Resultados de "CORRIDA TRES" de Calificación de Desempeño.

11.3.1.8. Gráfica de Temperatura vs Tiempo del ciclo o **CORRIDA TRES** de calificación de desempeño. Gráfica No. 7



Gráfica No. 7.

Penetración de calor “CORRIDA TRES” de Calificación de Desempeño.

11.3.1.9. Cálculo de F_H acumulado para cada Termopar de la **CORRIDA TRES** de Calificación de desempeño. Tabla No.25.

CALCULO DE F_H PARA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO								TABLA No. 25							
$F_H^{(T-170)/54}$, Z= 54								CORRIDA TRES							
Termopar 1				Termopar 2				Termopar 3				Termopar 4			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F_H inst	F_H acum
0	220.5	8.6	8.6	0	239.2	19.1	19.1	0	239.1	19.04	19.0	0	230.4	13.1	13.1
5	221.5	9.0	43.4	5	240.2	20.0	96.4	5	239.2	19.12	95.3	5	230.8	13.4	65.9
10	222.4	9.3	88.7	10	240.6	20.3	196.5	10	239.2	19.12	190.9	10	231.1	13.5	132.9
15	223.3	9.7	135.8	15	241.2	20.8	298.5	15	239.2	19.12	286.5	15	231.3	13.7	200.7
20	224.1	10.0	184.7	20	241.6	21.2	403.0	20	239.3	19.20	382.2	20	231.6	13.8	269.1
25	224.9	10.4	235.2	25	241.9	21.5	509.2	25	239.3	19.20	478.2	25	231.8	13.9	338.4
30	225.6	10.7	287.5	30	242.4	21.9	616.9	30	239.4	19.28	574.2	30	232.1	14.1	408.3
35	226.2	11.0	341.3	35	242.6	22.1	726.7	35	239.4	19.28	670.7	35	232.3	14.2	479.0
40	226.9	11.3	396.6	40	242.9	22.4	837.5	40	239.4	19.28	767.1	40	232.4	14.3	550.3
45	227.4	11.6	453.4	45	243.2	22.7	949.7	45	239.5	19.37	863.6	45	232.7	14.5	622.1
50	227.9	11.8	511.4	50	243.4	22.9	1063.3	50	239.5	19.37	960.4	50	232.9	14.6	694.6
60	228.9	12.3	631.3	60	243.8	23.3	1293.3	60	239.5	19.4	1154.5	60	233.1	14.7	841.2
65	229.3	12.5	693.1	65	244.0	23.5	1409.8	65	239.6	19.4	1251.4	65	233.3	14.9	915.1
70	229.6	12.7	756.0	70	244.2	23.7	1526.6	70	239.6	19.4	1348.3	70	233.3	14.9	988.9
75	230.0	12.9	819.7	75	244.5	24.0	1645.2	75	239.6	19.4	1445.6	75	233.4	14.9	1063.3
80	230.3	13.1	884.4	80	244.5	24.0	1763.8	80	239.4	19.3	1542.6	80	233.5	15.0	1137.8
85	230.6	13.3	950.0	85	244.5	24.0	1883.6	85	239.5	19.4	1639.1	85	233.6	15.1	1212.8
90	230.9	13.4	1016.4	90	244.7	24.2	2003.7	90	239.5	19.4	1735.6	90	233.6	15.1	1287.8
95	231.1	13.5	1083.7	95	244.9	24.4	2124.8	95	239.4	19.3	1832.4	95	233.7	15.1	1363.2
100	231.4	13.7	1151.5	100	244.9	24.4	2246.7	100	239.4	19.3	1928.8	100	233.7	15.1	1438.8
105	231.6	13.8	1220.2	105	245.0	24.5	2368.7	105	239.4	19.3	2025.2	105	233.7	15.1	1514.4
110	231.9	14.0	1289.5	110	245.0	24.5	2491.1	110	239.6	19.4	2121.8	110	233.9	15.3	1590.1
115	232.0	14.1	1359.6	115	245.1	24.6	2613.6	115	239.6	19.4	2219.0	115	233.8	15.2	1666.3
120	232.3	14.2	1430.1	120	245.2	24.7	2736.7	120	239.6	19.4	2316.3	120	234.0	15.3	1742.4

Tabla No. 25.

Resultados de F_H acum de "CORRIDA TRES" de Calificación de Desempeño.

Termopar 5				Termopar 6				Termopar 7				Termopar 8			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum
0	212.8	6.20	6.2	0	244.1	23.56	23.6	0	231.5	13.77	13.8	0	250.5	30.96	31.0
5	213.6	6.42	31.2	5	244.7	24.17	118.4	5	232.0	14.07	69.1	5	251.1	31.76	155.6
10	214.4	6.64	63.5	10	245.2	24.69	239.8	10	232.1	14.13	139.5	10	251.8	32.72	315.3
15	214.9	6.78	96.9	15	245.5	25.01	363.6	15	232.6	14.43	210.5	15	252.4	33.57	479.8
20	215.6	6.99	131.0	20	245.9	25.44	489.1	20	232.6	14.43	282.6	20	252.9	34.29	648.3
25	216.1	7.14	166.1	25	246.5	26.10	617.0	25	233.2	14.80	355.1	25	253.4	35.03	820.5
30	216.7	7.33	202.0	30	246.7	26.33	747.7	30	233.5	14.99	429.3	30	253.9	35.79	996.4
35	217.2	7.48	238.8	35	247.0	26.66	879.7	35	233.6	15.06	504.4	35	254.3	36.40	1176.0
40	217.5	7.58	276.3	40	247.2	26.89	1013.2	40	233.9	15.25	579.9	40	254.7	37.03	1358.6
45	217.9	7.71	314.3	45	247.5	27.24	1148.0	45	234.0	15.32	656.2	45	255.0	37.50	1544.2
50	218.4	7.88	353.0	50	247.8	27.59	1284.6	50	234.2	15.45	732.9	50	255.3	37.99	1732.2
55	218.7	7.98	392.5	55	248.0	27.83	1422.7	55	234.3	15.51	810.2	55	255.6	38.48	1922.7
60	219.0	8.08	432.5	60	248.2	28.06	1562.1	60	234.4	15.58	887.9	60	255.9	38.97	2115.5
65	219.3	8.2	473.0	65	248.4	28.3	1702.7	65	234.6	15.7	965.9	65	256.2	39.5	2310.9
70	219.7	8.3	513.7	70	248.5	28.4	1844.3	70	234.6	15.7	1044.5	70	256.4	39.8	2508.6
75	220.0	8.4	555.4	75	248.7	28.7	1986.7	75	234.9	15.9	1123.2	75	256.6	40.2	2708.0
80	220.2	8.5	597.2	80	248.8	28.8	2130.1	80	234.9	15.9	1202.8	80	256.8	40.5	2909.1
85	220.4	8.6	639.8	85	248.9	28.9	2274.2	85	234.9	15.9	1282.4	85	256.9	40.7	3111.7
90	220.7	8.7	682.5	90	249.0	29.0	2418.9	90	234.9	15.9	1362.0	90	257.1	41.0	3315.4
100	221.2	8.9	769.9	100	249.2	29.3	2710.8	100	235.0	16.0	1521.6	100	257.3	41.4	3726.8
105	221.4	9.0	814.4	105	249.3	29.4	2857.3	105	235.2	16.1	1601.6	105	257.4	41.5	3933.8
110	221.5	9.0	859.2	110	249.4	29.5	3004.5	110	235.2	16.1	1682.2	110	257.5	41.7	4141.7
115	221.6	9.0	904.1	115	249.5	29.7	3152.3	115	235.2	16.1	1762.8	115	257.6	41.9	4350.5
120	221.9	9.1	949.4	120	249.5	29.7	3300.7	120	235.4	16.3	1843.6	120	257.6	41.9	4560.0

Tabla No. 25.

Resultados de F_H acum de "CORRIDA TRES" de Calificación de Desempeño.

Termopar 9				Termopar 10			
Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum	Tiempo Minutos	Temp ° C	F _H inst	F _H acum
0	257.3	41.37	41.4	0	255.8	38.8	38.8
5	257.8	42.26	207.7	5	256.3	39.6	194.9
10	258.1	42.80	419.6	10	256.8	40.5	393.9
15	258.4	43.35	634.1	15	257.2	41.2	597.1
20	258.6	43.73	851.3	20	257.7	42.1	803.9
25	258.9	44.29	1070.5	25	258.0	42.6	1014.9
30	259.2	44.86	1292.5	30	258.4	43.4	1228.7
35	259.4	45.24	1517.2	35	258.8	44.1	1446.2
40	259.5	45.44	1743.6	40	259.0	44.5	1667.1
45	259.7	45.83	1971.2	45	259.2	44.9	1889.9
50	259.8	46.02	2200.5	50	259.4	45.2	2114.6
55	260.0	46.42	2431.0	55	259.7	45.8	2341.4
60	260.1	46.61	2661.7	60	259.9	46.2	2570.9
65	260.2	46.8	2895.0	65	260.1	46.6	2802.4
70	260.3	47.0	3129.2	70	260.3	47.0	3035.9
75	260.4	47.2	3364.5	75	260.4	47.2	3271.1
80	260.5	47.4	3600.8	80	260.5	47.4	3507.4
85	260.5	47.4	3837.9	85	260.6	47.6	3744.7
90	260.5	47.4	4074.9	90	260.7	47.8	3983.0
95	260.5	47.4	4312.0	95	260.8	48.0	4222.3
100	260.5	47.4	4549.1	100	260.9	48.2	4462.6
105	260.6	47.6	4786.4	105	261.0	48.4	4704.0
110	260.7	47.8	5024.7	110	261.1	48.6	4946.4
115	260.7	47.8	5263.8	115	261.2	48.9	5189.8
120	260.9	48.2	5503.3	120	261.3	49.1	5434.3

Tabla No. 25.

Resultados de F_H acum de "CORRIDA TRES" de Calificación de Desempeño.

11.3.2. RESULTADOS DE LAL.

Se utilizó un Reactivo de LAL con los siguientes datos:

Sensibilidad: 0.125 EU/ml.

Lote: 8L4540.

Marca: Pyrogent

Lote De Endotoxina: 6L3120

Se anexa un reporte de la Corrida uno. La preparación de la concentración de endotoxina para cada tubo la realizó el área de Control De Calidad.

La documentación con las pruebas de control del reactivo de LAL y endotoxina bacteriana incluyendo los reportes de las corridas 2 y 3 se anexan a la carpeta correspondiente a esta validación. Tabla No. 26.

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE LAL			
Termopar	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3
1	Negativo	Negativo	Negativo
2	Negativo	Negativo	Negativo
3	Negativo	Negativo	Negativo
4	Negativo	Negativo	Negativo
5	Negativo	Negativo	Negativo
6	Negativo	Negativo	Negativo
7	Negativo	Negativo	Negativo
8	Negativo	Negativo	Negativo
9	Negativo	Negativo	Negativo
10	Negativo	Negativo	Negativo
CONTROL	Positivo	Positivo	Positivo

Tabla No. 26.

Resultados de prueba de LAL.

REPORTE DE RESULTADOS DE PRUEBA DE LAL



Determinación de endotoxina de las corridas de validación del Horno.

Horno

Carga de frasco vial de 5 mL

Folio: 392

Fecha de corrida del ciclo: 29 de Diciembre de 1999

Fecha de análisis: 30 de Diciembre de 1999

Reactivo:

Lote de reactivo LAL:8L4540

Sensibilidad: 0.125 UE/mL

Fecha de Reconstitución: 05 /12/ 00

Lote de agua libre de pirógenos: 6365C14

Marca del reactivo de LAL: Pyrogen

Lote de endotoxina: 6L3120

Fecha de reconstitución:16/12/99

Baño Maria: Marca HAAKE DC3

Condiciones:

Fecha: 06/12/00

Temperatura de incubación: 37° C + - 1° C

Tiempo de incubación: 1 hora

Tubos despirogenizados: 151299T

Tubos libres de pirogenos: 36912404

Termometro: Conductimetro 000015

Jeringas 0.5 mL: L-F 362235

Jeringas 1 mL: 9H310

Datos Críticos:

Temperatura inicial: 37.0°C

Temperatura Final: 37.0°C

Hora de entrada: 10:25

Hora de salida: 1:27

Tiempo (58' - 62'): 62'

Resultados de la curva de prueba.

Muestras	Resultados
1	-
2	-
3	-
4	-
5	-
6	-
7	-
8	-
9	-
10	-
Control (validación)	+
Control + C.C	+
Negativo	-
Positivo (0.25UE/mL)	+

Los tubos que contenian endotoxina 6L3120, se reconstituyeron con 0.1 mL de agua libre de pirogenos lote 6365C14, y posteriormente se uso el reactivo deLAL lote 8L4540.

Datos registrados en la libreta N° 53/00 pág.: 3

Realizo: JZFV, CMMO
Fecha: 30/12/99

Reviso: Norma de la Rosa
Fecha: 30-12-99

12. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

12.1. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.

Como se puede observar en los resultados correspondientes a la calificación de instalación en el punto 11.1. (Página 64) se presenta de forma completa y explícita la descripción y características del equipo, su ubicación en planta, partes del equipo y materiales de construcción que permiten establecer que no existe ninguna desviación que ponga en riesgo la instalación del horno, debido a que de acuerdo a la verificación física realizada se cumple con lo indicado en el manual de operación e instalación.

Concretamente existe toda la información técnica documentada requerida para considerar que el equipo se encuentra instalado adecuadamente, soportados por el programa de mantenimiento, programa de calibración, (Ver Punto 11.1.4. Página 76), planos eléctricos, planos mecánicos y lista de refacciones críticas, (Ver punto 11.1.3. Página 75).

De estas se cuenta con al menos un juego de filtros HEPA, de instrumentos de medición, de resistencias, de lubricantes, de Sensores, de válvulas para sistema Neumático de compuertas, de contactores estáticos, etc.,) y de requerimientos de servicio y seguridad.

Un punto relevante que se verificó es que cada uno de los instrumentos instalados cuenta con la exactitud y alcance requeridos para garantizar que las mediciones que rigen el funcionamiento del equipo son las correctas y que generan la reproducibilidad del proceso corrida a corrida. Así como establecer su identificación y la frecuencia de calibración de instrumentos.

Se demostró que sus componentes, recomendaciones y especificaciones proporcionan la seguridad de no poner en riesgo el equipo, el proceso, los materiales y al personal involucrado durante la operación, así como impedir que se pare un proceso y no cumplir el programa de producción.

Se verificó que se cuenta con un área de servicio o espacio físico para realizar el mantenimiento cuando se requiera.

12.2. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.

Los resultados se presentan en el punto 11.2., (Página 81) donde se observa punto por punto las funciones realizadas que garantizan que el equipo cumple aprobatoriamente.

A continuación se muestran las pruebas realizadas.

- Respecto a la calibración de los termopares antes y después del trabajo de validación del proceso cumple con la especificación, la diferencia de temperaturas registradas por los termopares y la registrada por el patrón de referencia no es mayor de ± 3.0 °C, como se establece en el protocolo de validación. Ver punto 11.2.1. Página 81.

12.2.1. Procedimientos Normalizados De Operación Del Horno. Ver Punto 11.2.2. Página 81.

Se presentaron los PNO's de operación (Ver Página 82) y limpieza, se verificó que están actualizados, realizados por el área de producción, revisados por las áreas de Validación, Aseguramiento De Calidad y autorizados por la Gerencia De Planta. Se anexa copia oficial del PNO de limpieza del horno a la carpeta de este estudio.

12.2.2. Calificación De Personal. Ver punto 11.2.3. Página 85.

Para garantizar una adecuada limpieza y operación del equipo se realizó la calificación del personal operativo mediante un entrenamiento, difundiendo los PNO's y se realizó una evaluación teórica y práctica. Los resultados muestran que el personal esta calificado para cumplir con las funciones de limpieza y operación del equipo sin ningún problema que ponga en riesgo el proceso, el equipo y su seguridad misma.

12.2.3. Conteo De Partículas Del Filtro HEPA. Ver punto 11.2.4. Página 86.

Los datos o valores de 16 y 23 partículas ≥ 0.5 micras de contorno y área total respectivamente de la media filtrante muestran que el filtro HEPA funciona correctamente en cuanto a su clasificación de Clase 100, pues cumple con no mas de 100 partículas.

Esta prueba garantiza que la superficie del filtro no esta dañada y que es una garantía de que el aire circulante no es un medio contaminante para el frasco vial.

12.2.4. Velocidad De Aire. Ver punto 11.2.5. Página 87

Analizando los resultados se puede observar que es mayor la velocidad en las orillas de la media filtrante que en el centro, sin embargo en este tipo de filtros son resultados normales por sus características.

Aparece el mismo evento en las zonas inferior y superior de la cámara comparado con el centro del filtro, pero la razón es la misma debido a que el aire pasa a través del mismo filtro.

Los valores de 60 ft/min de la división de la media filtrante y los $80, 52$ y 51 ft/min de zonas inferior y superior de la cámara son individuales, razón por la que es referible solo como dato representativo y no como referencia para cumplir con especificaciones, además de que los de las zonas de la cámara se determinaron a una distancia del filtro de aproximadamente de 50 cm.

Cuando se promedian los datos se cumplen con la norma de $90 \text{ ft/min} \pm 20 \%$ aunque el criterio de aceptación en el protocolo de calificación de operación establece el $\pm 30 \%$.

Considerando estos resultados se establece que el filtro funciona adecuadamente y cumple para lo que fue diseñado, garantizando un flujo adecuado y no es factor, para arriesgar la calidad de frasco despirogenizado.

- 12.2.5. Presión diferencial de la cámara, Verificación de alarmas y Dispositivos de Seguridad. Ver puntos 11.2.6. y 11.2.7. Páginas 89 y 90 respectivamente.

Todas las pruebas realizadas referente a presión diferencial de la cámara, garantizan que no hay entrada de aire del área aséptica y área de preparación de materiales hacia la misma, sin generar posibilidades de tener una presión negativa y/o que entren partículas que provoquen una contaminación.

La verificación de alarmas y dispositivos de seguridad incluyendo controles de mando instalados en el horno funcionan acorde a lo indicado en el manual de operación e instalación, el horno funciona dentro de los parámetros establecidos minimizando los riesgos que pongan en evidencia la funcionalidad, la calidad del producto y la integridad del personal operativo.

Las pruebas realizadas durante la calificación del desempeño demostraron que la operación es confiable, efectiva y reproducible.

- 12.2.6. Distribución de calor en Cámara Vacía. Ver el punto 11.2.8. Página 91.

Analizando los resultados termodinámicos de las tres corridas, muestran reproducibilidad debido a que en las tres se detectó que el punto más frío es el de la zona donde se colocó el termopar No. 5 del nivel 3 del rack debido a que es la zona más lejana de donde entra el aire. Por lógica en el estudio de Calificación de desempeño este es el punto de referencia para que se cumpla una temperatura de 210 ° C por 120 minutos mínimo.

Existen otros puntos fríos como los de las zonas de los termopares No. 2, 4, 1 y 3, sin embargo tienen valores altos de temperatura comparados con el anteriormente mencionado. De hecho el **F_H acumulado** obtenido en la CORRIDA UNO es de 609.1 y no cumple con los 660 requeridos para el estudio de calificación de desempeño, sin

embargo el objetivo de este estudio fue determinar los puntos fríos (Uniformidad de calor), aunque en las dos siguientes corridas si es mayor a 660.

Es importante indicar que en general los puntos fríos obtenidos se encuentran en el lado opuesto de la ubicación del filtro y por lo tanto para realizar la calificación de desempeño se colocaron de igual forma que en este estudio. De hecho el 80 % de los termopares se colocan en el lado opuesto del sitio de entrada de aire para considerarse como casos extremos o peores casos.

Se puede observar que en todas las temperaturas obtenidas después de llegar a 210 ° C la diferencia con respecto a la media cumple con un máximo de 20 ° C como se estableció inicialmente, a excepción de la primer corrida en el tiempo 0 (Ver punto 11.2.8.1. página 91 puesto que 0 es 1), que es de 22.6, con 2.6 unidades arriba del criterio de aceptación. Se considero que este valor no afecta debido a dicho evento solo resulto una vez sin repetirse nuevamente en dicha corrida y en las dos restantes corridas.

Es importante mencionar que los termopares restantes, a pesar de su ubicación, se consideran zonas no riesgosas para alcanzar las temperaturas requeridas durante el proceso, soportados por los resultados obtenidos de los mismos.

Los valores de **F_H's acumulados** obtenidos muestran que el proceso es seguro y repetible para determinar los puntos fríos puesto que en todos a excepción del ya mencionado cumple con un mínimo 660, es decir existe una distribución uniforme de calor en la cámara.

12.3. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

12.3.1. Datos Termodinámicos. "Estudio de Penetración De Calor". Ver punto 11.3.1. Página 106.

Los resultados obtenidos muestran que el termopar No. 5 considerado el punto frío por su comportamiento en el estudio de distribución de calor en cámara vacía cumple satisfactoriamente con el valor 660 de F_H acumulado preestablecido en los tres ciclos realizados.

Al observar el resto de los F_H 's acumulados, obtenidos no muestran un comportamiento de reproducibilidad y repetibilidad, las razones principales es que al inicio de ciclo la cantidad de agua presente en los frascos no es homogénea ni cuantitativa que permita que los datos de temperatura sean similares, además que en este tipo de estudios dicho comportamiento se considera normal.

Situación que cambia a medida que avanza el ciclo porque se alcanzan las altas temperaturas preestablecidas reflejándose en los F_H 's acumulados calculados.

La importancia de este estudio es que el punto frío determinado cumple el F_H desde los 80-90 minutos en los tres ciclos, pues es cuando alcanza la temperatura de despirogenización y como seguridad se tienen 30 minutos todavía mas para completar 120 minutos lo que permite estar seguros de que los frascos sean dosificados sin que exista el riesgo de una contaminación microbiana y por lo tanto afectar la calidad del producto.

En otras palabras o términos termodinámicos la eficiencia del proceso queda demostrada mediante el cálculo de F_H a 170 °C con un valor de $Z=54$.

12.3.2. RESULTADOS DE LAL. Ver punto 11.3.2. Página 121

El estudio de reto microbiológico realizado demuestra que el equipo es eficiente para reducir la concentración de endotoxina de *E. coli* en tres logaritmos.

Se fundamenta en que los diez frascos con 10,000 UE/ml que se colocaron en las charolas del carro charolero de acuerdo a lo preestablecido indican resultados negativos respecto a presencia de Endotoxina al realizarse la prueba de LAL.

13. CONCLUSIONES.

13.1. El estudio realizado demuestra que la hipótesis se cumplió debido a que el proceso de despirogenización es repetitivo, confiable y reproducible debido a que se logro obtener frasco vial de 5 ml libre de endotoxina, cumpliendo con una calidad microbiológica que garantiza su uso para la dosificación de productos liofilizados.

13.2. CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.

Dentro de la calificación de instalación que se realizó se determina que se cumplen con los criterios de aceptación.

Finalmente se inicio la calificación de operación.

De acuerdo a las GMP's establecidas en la NOM-059 se cuenta con todos los requisitos de la instalación que garantizan un proceso seguro y de calidad.

13.3. CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.

De acuerdo a los resultados la conclusión final es que la calificación de operación cumple con los criterios de aceptación.

Un punto importante es que los sensores de alarmas, del Set-Point y de la cámara deben cumplir con las fechas de calibración de acuerdo al programa de calibración.

De acuerdo a las GMP's establecidas en la NOM-059 se cuenta con todos los requisitos de la operación que garantizan que el proceso de calificación de desempeño se puede llevar a cabo.

13.4. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

De acuerdo a lo descrito en este documento se establece que el proceso de despirogenización para frasco vial de 5 ml queda validado bajo los parámetros señalados en este estudio, de tal forma que se garantiza que el frasco se despirogeniza de forma consistente y de calidad para utilizarse durante la manufactura de productos liofilizados.

Finalmente este documento demuestra que el proceso de despirogenización en el Horno CISA STA 800 de SERONO DE MÉXICO S.A. de C.V. es confiable y seguro.

Como conclusión general se establece que bajo las mismas condiciones de operación, del Horno CISA STA/800, del departamento de producción de SERONO DE MEXICO, S.A. DE C.V., de los ciclos que aquí se describen, se garantiza la efectividad de los procesos de despirogenización para realizar una reducción de 3 logaritmos en unidades de Endotoxina.

14. CONTROL DE CAMBIOS.

Dado el conocimiento que se tiene sobre el Horno, el único cambio que se establece es el de la nueva configuración de carga para 5846 frascos de 5 ml considerada como carga máxima, concretando que por ninguna razón se puede introducir una cantidad mayor a la mencionada.

No existe ningún cambio en la calificación de Instalación y Operación.

15. DIVULGACIÓN.

Se realizó una junta informativa de los resultados de validación con el personal de Producción, Aseguramiento De Calidad, Mantenimiento y Validación para dar a conocer los resultados obtenidos y realizar el proceso de despirogenización de frasco vial de 5 ml como se establece en este estudio.

Además de mencionar y establecer los cuidados y controles que el sistema requiere específicamente al supervisor y a los operadores del equipo acerca de los detalles de la operación del mismo con la finalidad de asegurar una capacitación.

16. CERTIFICACIÓN.

Se revisaron y se aprobaron los resultados de cada uno de los protocolos de instalación, de operación, de desempeño y los reportes de los mismos, por los responsables de las áreas de Producción, Validación, Aseguramiento De Calidad, Mantenimiento, y autorizados por la Gerencia De Planta, formando el paquete completo como documentación certificada oficial correspondiente a la validación del proceso de despirogenización de frasco vial de 5 ml en el horno CISA.

Dichos documentos se anexaron a la carpeta correspondiente a este estudio de validación.

17. REVALIDACIÓN.

La validación se debe realizar cada año, durante el mes de Diciembre o antes si se realiza una modificación en las condiciones del proceso o una modificación en la instalación y/o operación del equipo como esta indicado en los estudios de las calificaciones respectivas.

18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. S.S.A. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, "Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos" Diario Oficial de la Federación; México D.F. Viernes 31 de Julio de 1998.
2. PDA Technical Report No. 3 Validation of dry heat processes used for Sterilization and Depyrogenation. Parenteral Drug Association, Inc. 1981.
3. Nash, Robert H., Watchter, Alfred., Ed. Pharmaceuticals Process Validation. Vol. 129 Cap. 2. Marcel Dekker, 2003. PP 01-157.
4. PDA Technical Report No. 7 Depyrogenation. Parenteral Drug Association, Inc. 1985.
5. Manual de Operación e Instalación del HORNO CISA STA 800.
6. FEUM, "Farmacopea Nacional De Los Estados Unidos Mexicanos", Vol. I., 14 8va. Edición 2004 PP. 408-413, 577.
7. Carleton F J., Agalloco J P. Validation of Pharmaceutical Processes. 20ª Ed. Marcel Decker Inc. New York, 1999, Cap. 13 y Cap. 16, pp. 93 – 123, 381- 411, 483 - 526.
8. Pharma News., "Fo" En El Estudio De Los Procesos De Esterilización Y Despirogenización. I.Q. Franco De Vecchi A. Veco, S.A. de C.V. Julio, Agosto, Septiembre y Octubre. 1993.
9. Williams L. Kevin., Microbial Contamination. Control In Parenteral Manufacturing. Vol. 140 Cap. 15 2004., 461-529.
10. Pharmaceutical Inspection Convection Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation, August 2001, pp.8
11. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice, August 2003, pp. 8-39
12. Gold D H. Validation: Why, When, How Much? J. Pharm. Sci. & Tech. 1996, 50 [1], 153-161.

13. European Workshop on detection and Quantification of Pyrogen; Pharmaeuropa The European Pharmacopoeia Forum; Number especial Vol. 1 November, 1989 pp. 1-17
14. Akers, Michael J., Ketron, Kathryn M., and Thompson, Barbara R., "F Value Requirements for the destruction of Endotoxin in the Validation of Dry Heat Sterilization / Depyrogenation Cycles,". J. Parenter. Sci Technol., Vol. 36., 23 (1982).
15. B.H. Sweet & J.F. Huxsoll PDA Technical Report No. 7 Depyrogenation by dry Heat. Chapter 12.
16. Graham C Cole Pharmaceutical Production Facilities: Design and Applications Ellis Horwood Limited. Chichester; West Sussex England 1993 pp. 179 – 191, 237 – 266.
17. Desing & Sterilization Processes PDA & AFM Ene 1994.
18. GHTF Study Group 3 - Quality Systems, Process Validation Guidance– July 1999.
19. Estudios de penetración y despirogenización de calor seco. Serono De México 1998.
20. Federal Standard 209E., "Airborne Particulate Cleanliness Classes", 1992.
21. Federal Standard 209D "Class Limits", 1988