



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"ZARAGOZA"

"Calificación de la Eficacia Funcional de la
Esterilización y Despirogenización por Calor
Seco, para Frasco Antibiótico".

T E S I S

Que para obtener el Título de:

Químico Farmacéutico Biólogo

Presenta:

Juan Aguilar Hernández



MEXICO, D. F.

1988.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	PAG.
I.- INTRODUCCION	1
II.- FUNDAMENTACION DEL TEMA	1
III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
IV.- OBJETIVOS	15
V.- HIPOTESIS	16
VI.- EQUIPOS Y MATERIALES	17
VII.- METODOS	23
VIII.- RESULTADOS Y DISCUSION	28
IX.- CONCLUSIONES	87
X.- RECOMENDACIONES	90
XI.- BIBLIOGRAFIA	92

1. INTRODUCCION

El proyecto está contemplado en un área de gran interés y muy importante en la actualidad llamada " Validación de Procesos ". En la revisión de las normas GMP (Good Manufacturing Practices), propuesta por la FDA (Food And Drug Administration) en 1976 con el fin de actualizarlas y adecuarlas a los requisitos que proporcionen una garantía de calidad, aparece por primera vez el concepto de validación aplicado a un proceso, concretamente al de esterilización. Dado el interés e importancia del tema, la FDA estableció en 1993 unas directrices de tipo informativo más flexibles que una normativa legal, que orientan acerca de la validación de procesos en un sentido general.

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

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

1.1. FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA

Fue en E.U.A. en el año de 1976, cuando grupos de inspectores de la FDA, quienes durante la realización de auditorías cotidianas a los diferentes laboratorios que conforman la industria farmacéutica de ese país, detectaban la existencia de algún problema en particular y daban alguna sugerencia de acuerdo a la experiencia obtenida.

En varias ocasiones esa sugerencia se componía de un pequeño cambio de alguna etapa del proceso, un muestreo más estricto, etc., llegando a sugerir como verificación del cambio un desafío para comprobar su efectividad.

Posteriormente, dichos inspectores observaron que sin darse cuenta habían elaborado una nueva técnica que surgió del interés por solucionar problemas rutinarios presentes, pero que en su aplicación tenía además la ventaja de crear calidad dentro de un producto farmacéutico.

Después vino la etapa de formalizar esta técnica, y en 1980 fue aprobada como ley por las autoridades correspondientes.

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

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

La elaboración y acondicionamiento de un medicamento es hoy en día prácticamente patrimonio del ámbito industrial. La fabricación en grandes series o volúmenes y la dosificación entre límites estrictos y predeterminados en grandes líneas de producción, exige el empleo de nuevas tecnologías que emanan de la organización científica del trabajo y que fundamentan en una estandarización y normalización planificadas.

La trasposición de los conocimientos generales de tipo científico y técnico a la producción de medicamentos a escala industrial, debe llevarse a cabo de acuerdo con los planteamientos de una planificación rentable y una garantía responsable, esto es, con una perfecta coordinación de la productividad y la calidad.

El perfil de la calidad de un producto, definido por sus atributos de calidad o especificaciones se establece durante la fase de desarrollo. A la consecución del perfil de calidad se contribuye con la validación de los métodos, sistemas y tecnologías que intervienen en el proceso de fabricación y control.

Una definición que relaciona la validación con los departamentos de análisis y producción le correspondería a la comprobación formal y sistemática de que un proceso de fabricación y análisis de un producto, al mantener los métodos de producción y control establecidos, satisface los requisitos de calidad.

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

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

La validación proseyectiva de un proceso de fabricación significa controlar el proceso de fabricación con un número mayor de muestras y revisiones de los productos, en cada una de las operaciones consideradas como fundamentales o críticas en el proceso.

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

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

El programa de validación comprende las siguientes fases: calificación del equipo, calificación operacional, calificación de la eficacia funcional (proceso, producto y equipo).

1.- CALIFICACION DEL EQUIPO

1.1 Calificación de Instalaciones

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

Para el caso de un programa de validación para un proceso por calor seco, será parte de la calificación de instalaciones el verificar:

- 1.- Registradores
- 2.- Dimensiones de Marcas
- 3.- Ventiladores
- 4.- Resistencias
- 5.- Filtros

2.- CALIFICACION OPERACIONES

- 2.1 Después de que el equipo es verificado para las instalaciones apropiadas, es necesario determinar que el esterilizador trabaje como está diseñado; por lo tanto se verificará:

- 1.- Controles de Temperatura
- 2.- Cronómetros

En general esta fase del programa consiste en una evaluación ingenieril del equipo, empleado en el proceso de esterilización.

Esta evaluación tiene por objeto confirmar que la cámara de exposición y el equipo son operativos. Involucra a una revisión detallada de dibujos, especificaciones y requisitos de servicios.

2.2 Calibración del Instrumental

Esta fase requiere de la calibración de todos los sensores, indicadores, controladores y registradores. Dicha calibración debe ser efectuada con estándares certificados por dirección de pesas y medidas gubernamental comercial.

Los datos de calibración deben reflejar la precisión y exactitud del instrumental en cuestión.

3.- CALIFICACION DE LA EFICACIA FUNCIONAL

3.1 Pruebas de Validación

Las pruebas incluyen pruebas de cámara vacía con estudios de distribución de calor y pruebas de cámara cargada con estudios de distribución y penetración de calor. Las pruebas de cámara cargada requieren la determinación de biocarga y pirocarga de varias cargas, empleando indicadores biológicos apropiados y endotoxinas apropiadas durante los estudios de biovalidación.

3.2 Pruebas de Cámara Vacía

La prueba inicial se lleva a cabo sobre la cámara vacía, para medir distribución de temperatura.

El perfil de temperatura sirve para localizar áreas calientes o frías en el esterilizador trazando las temperaturas de varios puntos en la cámara. El perfil de temperatura es obtenido colocando por lo menos 10 termopares distribuidos en el esterilizador sobre una ruta establecida para determinar perfiles de calor.

El perfil de temperatura en pruebas de cámara vacía es aceptable, si tres series o ciclos consecutivos son reproducibles.

3.3 Prueba de Cámara Cargada

Así como en las pruebas de cámara vacía, estudios de validación durante pruebas de cámara cargada parcial o total, serán incluidas pruebas de distribución de calor. Los termopares usados en estudios de distribución de calor, en pruebas de cámara cargada, serán situados en algunas de las localizaciones usadas para pruebas de cámara vacía.

Los estudios de distribución de calor, serán llevados a cabo para determinar el efecto de la carga, sobre la distribución de temperaturas en la cámara.

Los estudios de penetración de calor serán monitoreados, con los estudios de distribución de calor.

La Información de penetración de calor, es crítica en una cámara cargada parcial o totalmente. La proporción de penetración de calor, dependerá del tipo de material en la carga, como es colocada (configuración de la carga), y la uniformidad de distribución de temperatura.

Los datos de penetración de calor serán obtenidos colocando los termómetros dentro de los contenedores o producto.

Así cada tipo, tamaño y configuración de la carga de los materiales, será aprobada para estudios de penetración de calor.

Como resultado, las áreas calientes y frías pueden variar para cada tipo de carga. En el esterilizador es recomendable que la localización de termopares para estudios de penetración de calor, sean cambiados después de cada corrida para obtener un panorama de global de estudios de penetración de calor en el esterilizador.

El perfil de temperaturas es aceptable, si tres ciclos consecutivos son reproducibles.

Las corridas verifican que el Valor FH (Medida de la capacidad de un proceso de esterilización con calor seco, para destruir microorganismos) mínimo preestablecido, existe en las zonas frías de la carga. (3, 4).

El valor FH se calcula integrando tiempo y temperatura en las las condiciones de calentamiento del producto, en términos del tiempo equivalente (en minutos) a 170° , usando un valor de Z (incremento de temperatura requerido para cambiar el valor D por un factor de 10) igual a 20°C . También podemos definir un factor de esterilización FH como el mínimo tiempo o una temperatura T (170°) requerido para proporcionar una probabilidad mayor de 1×10^{-6} de supervivencia microbiana. Op. cit (1).

La fórmula para calcular el FH es:

$$FH = D 170^{\circ} (\log a - \log b)$$

Donde:

b= nivel máximo aceptable de posibilidad de supervivencia previamente establecida como 1×10^{-6} o una unidad de un millón de esporas.

a= biocarga del producto (determinado durante estudios iniciales)

D 170 = tiempo para reducir una población del más resistente microorganismo encontrado sobre el producto en un 90% (5).

La letalidad de los procesos puede ser determinada integrando los rangos letales obtenidos por los puntos altos y bajos dentro de la carga o determinando el tiempo en que el punto más frío en la carga está a temperatura de proceso.

Una temperatura de 170° c es conocida como el estándar de esterilización para una esterilización por calor seco por la United States Pharmacopela (U.S.P.) y otros compendios oficiales. Por lo tanto para demostrar la seguridad, de la esterilización asociada con un proceso de calor seco, el dato de temperatura registrada durante estudios de penetración de calor, es convertido a rangos letales, a intervalos específicos de tiempo por la siguiente fórmula.

$$L = \log^{-1} \left(\frac{T_0 - T_b}{z} \right) = 10^{(T_0 - T_b) / z}$$

Donde

T₀ = Temperatura dentro del producto

T_b = Temperatura de referencia (ejem. 170° c)

z = incremento de temperatura requerido para cambiar el valor D por un factor de 10.

Un valor z = 20° c. es un valor generalmente adecuado para procesos de calor seco.

El FH entonces es determinado, integrando los rangos letales a través del un proceso de calentamiento. Analíticamente el cálculo de la letalidad del proceso (FH) está descrito por la ecuación:

$$FH = \int L dt$$

Uno de los métodos, menos difíciles que proporcionan un valor F seguro, es el método de Patashnik. Op. cit. (5).

METODO DE PATASHNIK

Las curvas generales de tiempo/temperatura en los estudios de penetración de calor nos proveen los datos necesarios para calcular el valor FH de un proceso de esterilización por calor seco. Por ejemplo, los datos de temperaturas registrados son convertidos a rangos letales a intervalos específicos de tiempo por la siguiente fórmula:

$$L = 10 \frac{T_t - 170^{\circ} \text{ c}}{Z}$$

Donde:

$T_t = T_0$

$170^{\circ} \text{ c} = T_b$

En este método el área bajo la curva tiempo/temperatura es dividido en iguales espacios paralelos.

La distancia entre esos espacios, t , será el intervalo de tiempo constante entre registros sucesivos de temperatura.

El área bajo la curva es encontrada usando la siguiente fórmula:

$$FH = A t (y_1 + y_2 + y_3 + \dots + y_{n-1})$$

Donde los valores de (y) son los rangos letales (L). Op cit (5).

Algunos procesos por calor seco, solamente proporcionan esterilización; en estos casos, ambas, esterilización y despirogenización son requeridos. Cuando el objetivo de ciclo es despirogenización (instalación de Endotoxina) se colocan en los puntos más fríos de la carga Endotoxina de Escherichia coli.

La cantidad de endotoxina desafiada, será basada tomando en consideración el factor de seguridad deseado.

La presencia de endotoxina residual puede ser detectada por pruebas tales como: prueba de pirógenos en conejo o la prueba de límulus.

El grado de destrucción de endotoxina (lipopolisacárido) a 250° c puede ser expresada usando un valor Z de 46.4° c (4).

3.4 Estudios de Bidesaño

Los estudios pueden llevarse a cabo, colocando los bioindicadores en las zonas frías valores (FH mínimos) de cada carga.

Los estudios de bidesaño demuestran la letalidad, desafiando el ciclo con microorganismos o endotoxinas.

Este estudio puede realizarse usando cintas comerciales o suspensiones de esporas de Bacillus subtilis (para esterilización) o endotoxina de Escherichia coli (para despirogenización). El trabajo de bidesaño se se lleva a cabo usualmente, inoculando componentes de concentración conocida de microorganismos o endotoxina. En ciclos de esterilización, una concentración de 10^6 del indicador es comunmente usada. En ciclos despirogenización no siendo un censo general sobre el nivel o concentración usando sobre el indicador; las concentraciones citadas con la literatura tienen rangos de 100 a 10 000 ng (500 a 50 000 unidades de endotoxina).

Si el bioindicador tiene esporas sobrevivientes o endotoxinas residuales, la cantidad deberá ser cuantificada y analizada con respecto a los valores FH. Los resultados de este estudio confirman si el proceso de esterilización y/o despirogenización es efectivo.

Liberación del Proceso

La última parte de la calificación de la eficacia funcional del proceso, lo constituyen las pruebas con indicadores biológicos.

Una vez que se han completado satisfactoriamente las tres fases descritas anteriormente, el proceso se considera validado y puede liberarse para su operación rutinaria.

Protocolo y Registros de Validación

La protocolización del programa de validación debe contener suficientes detalles que permitan distinguir las corridas de validación de las corridas de producción subsecuentes.

En el protocolo se delinea el proceso completo y los medios por los cuales se mide la eficacia del proceso, dichos medios estarán desde luego validados.

El protocolo describe todas las modificaciones efectuadas antes, durante y después de la scorridas de calificación, así como los instrumentos usados en dichas medicaciones.

En resumen el protocolo es un documento detallado que incluye los objetivos del programa, responsabilidades, los programas de pruebas y el criterio de aceptación.

Las desviaciones al protocolo serán registradas, evaluadas y justificadas.

Una lista de los registros de validación incluye: datos de calibración, condiciones del proceso, números de lote, cuenta y resistencia de los indicadores biológicos, fecha y turno.

REPORTE DE VALIDACION

El reporte de validación incluirá:

- 1.- Realización del protocolo de validación
- 2.- Un resumen de datos
- 3.- Las desviaciones
- 4.- Diagramas. Op. cit (3, 4)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

CALIFICACION DE LA EFICACIA FUNCIONAL

En esta fase del programa en la que el producto, el equipo y el proceso se prueban en conjunto. Esta fase es la culminación del programa de pruebas de validación y es el que ha sido conocido como "Validación".

Hasta aquí, el equipo ha sido calibrado y calificado como adecuado y operativo desde el punto de vista ingenieril; todos los sistemas de control han sido calibrados para que provean datos significativos, y ahora el equipo será evaluado con productos y/o material para determinar la eficacia del proceso.

La calificación de la eficacia funcional se efectúa mediante una serie de corridas iniciales, normalmente de tres a cinco, las que se desarrollan de acuerdo con el ciclo previamente establecido. En ellos se colocan de manera estratégica los indicadores biológicos y los sensores (termopares), todos ellos en un número superior al que normalmente se emplea en una corrida rutinaria.

Este exceso de monitores tiene por objeto detectar y vigilar los parámetros durante la corrida de prueba. De la información recolectada se determina la distribución, el grado de interacción de los parámetros con el producto y/o material para la configuración de la carga seleccionada.

Debido a su influencia decisiva con el perfil de penetración, cada configuración de carga debe ser validada por separado.

La eficacia del efecto interactivo del nivel de parámetros empleados, el perfil de distribución de los parámetros y el tiempo de exposición se demuestra con el empleo de reto microbiano.

El reto microbiano es un sistema de monitores biológicos en el que se emplean indicadores biológicos constituidos por esporas de microorganismos Bacillus subtilis que son comprobadamente más resistentes que los organismos que ocurren en la flora microbiana normal del producto y/o material.

Algunos procesos de calor seco proveen solamente esterilización; en otros casos, ambos, esterilización y despirogenización son requeridos. Cuando el objetivo del ciclo es para despirogenizar (inactivación de endotoxinas), se colocan en la carga cantidades de endotoxina (*Escherichia Coli*) calibradas en las zonas frías de la carga.

La finalidad de este trabajo, es poder por medio de la validación proporcionar una garantía de calidad del equipo (horno de calor seco), lo cual tiende a garantizar la calidad del medicamento. Así también, contribuir al abatimiento de los costos, mejora la productividad y minimiza los reprocesos y fallas en el campo.

IV . OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de este trabajo, es realizar el estudio de una de las tres fases que comprende un programa de validación. Esta fase es la calificación de la eficacia funcional, para la esterilización y despirogenización de una carga de frasco antibiótico por calor seco.

Para este estudio, se determinarán los perfiles de temperatura en pruebas de cámara vacía, y cámara cargada, mediante las cuales se obtendrán los puntos fríos de la carga; con esa información se logrará obtener el FH y FP mínimo para el ciclo preestablecido y la repetibilidad del mismo.

La letalidad dada del proceso se demostrará mediante estudios de biodesaño.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Calibración de instrumentos
- 2.- Prueba de cámara vacía
- 3.- Pruebas de cámara cargada
- 4.- Determinación del FH y FP mínimo para el ciclo preestablecido
- 5.- Estudios de biodesaño

V. HIPOTESIS DE TRABAJO

CRITERIO DE ACEPTACION

Se espera que el sistema sea validado mediante los estudios de distribución del calor (cámara vacía, cámara cargada) y penetración de calor (cámara cargada), observando una repetibilidad de los puntos fríos en la cámara durante las corridas, esperando que éstos se encuentren muy cercanos a las compuertas del horno. Así también se espera que el FH y FP (220° C) $\leq 3,5$ Hr; teniendo un rango de variación entre la temperatura mayor y menor en estudios de distribución de calor en cámara vacía de 40° C.

Dicho FH y FP se corrobora mediante los estudios de biodesafío, que así mismo, se espera que las pruebas de esterilidad y pirogenidad sean negativos.

VI. EQUIPOS Y MATERIALES

EQUIPO PARA VALIDACION

1.- Registrador de Temperaturas

Marca: Moltek
32 Canales
Recorder/Data
Logger Software
Versión VRS 5 C
Modelo: 2702
Termopares: Cobre/Constantano
Tipo: T

2.- Calibración del Equipo

Termómetro de Referencia

Marca: Brannan
Número: 8D
Amplitud: - 10° C a 260 C
Divisiones: 1° C
Calibración: 709

**3.- HORNO DE CALOR SECO
(CHICO)**

Marca	CAISA
Modelo:	ET -2-4-4L
Uso:	Esterilizado de Frasco
Dimensiones:	1.42 m Frente 1.45 m Altura 80 cm Fondo
Materiales:	Acero al Carbón
Capacidad:	36 000 Watts
Distribución de Calor:	Fanel lateral ajustable para obtener un flujo tipo "L"

CONTROLES:

Control Límite Robert Shaw, tipo H-2

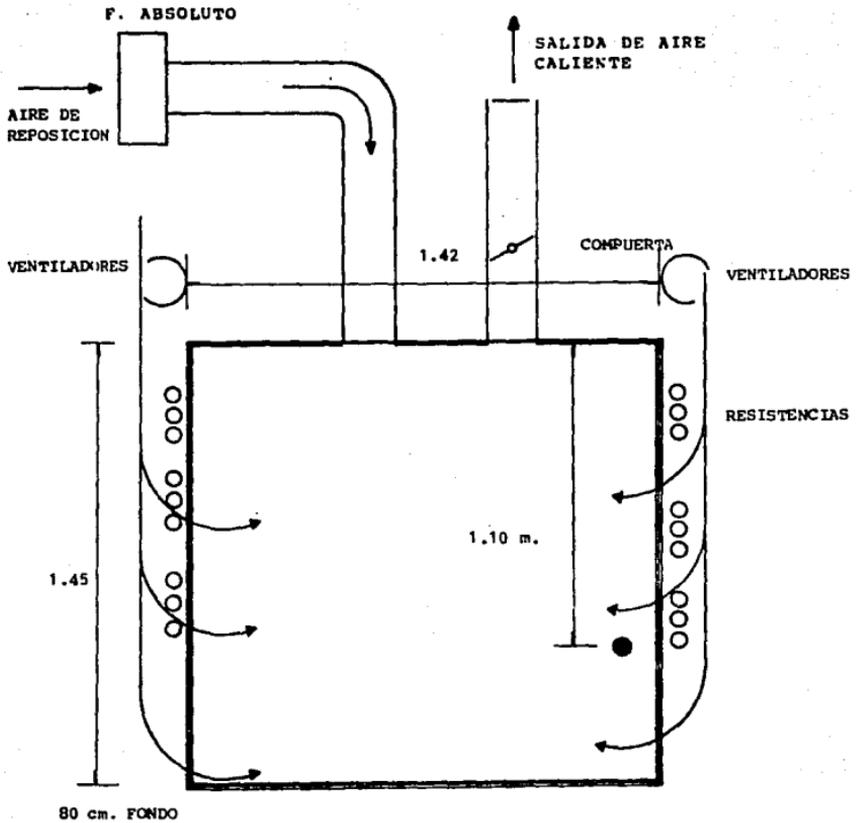
Control-Indicador Marca PARTLOW LF-4
Rango 40 a 425⁰ c

Elemento Termal: PARTLOW, 780-KLY

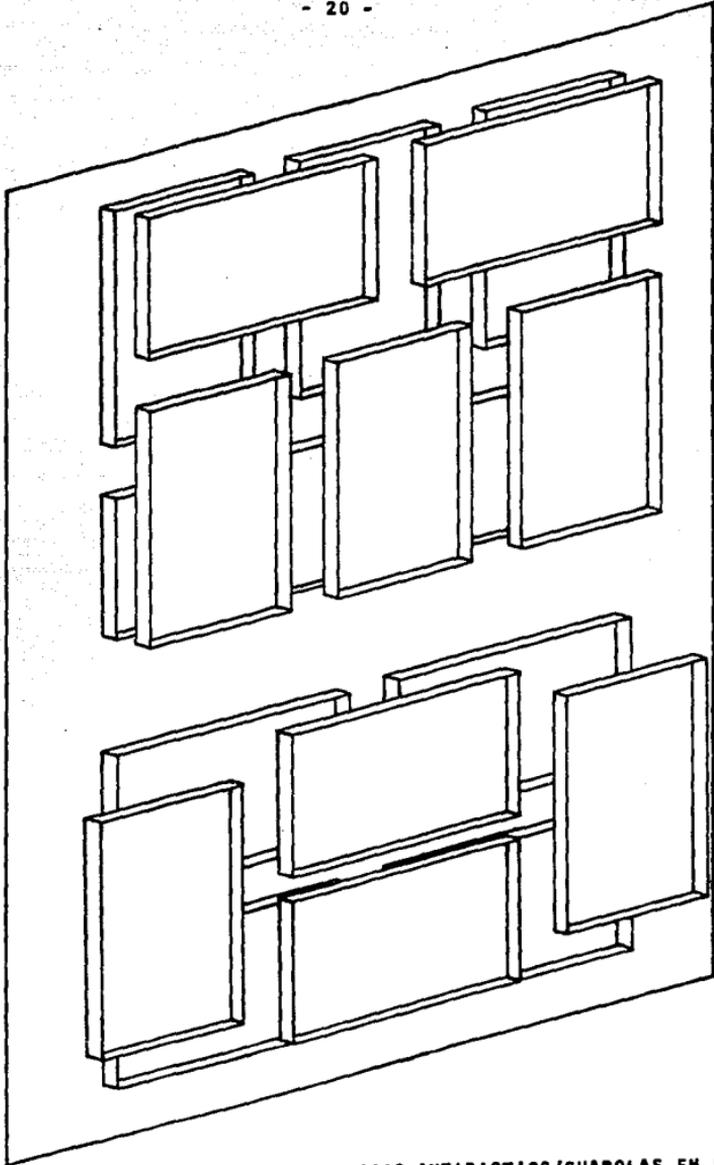
Anexos:

Se anexa croquis del interior del horno, flujo del aire y localizaciónde elementos terminales.

FIGURA I

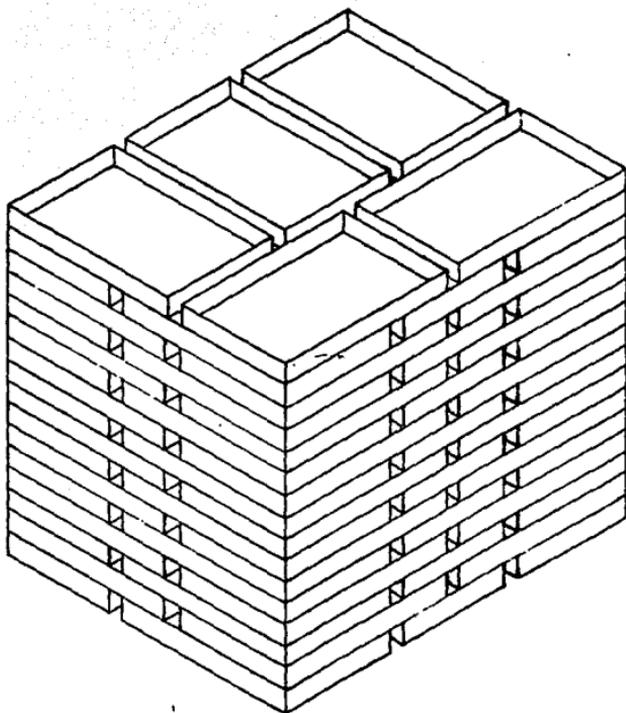


HORNO DE CALOR SECO CAISA (CHICO)



CONFIGURACION DE CARGA DE FRASCO ANTIBIOTICO/CHAROLAS EN EL HORNO DE CALOR SECO

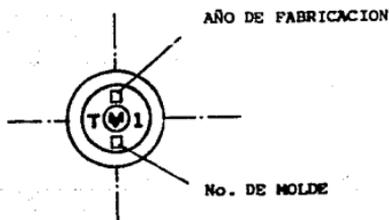
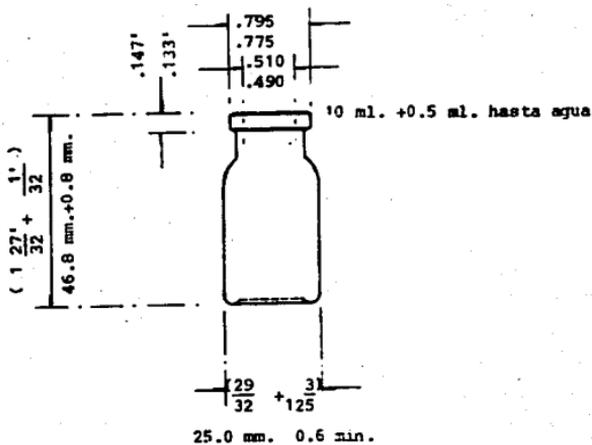
FIGURA III



NUMERO DE CAMAS DE FRASCO ANTIBIOTICO/CHAROLAS
EN EL HORNO DE CALOR SECO.

FIGURA IV

ESPECIFICACIONES DEL
FRASCO ANTIBIOTICO.
CLAVE 2052001



VII. METODOS

I.- PROCEDIMIENTO DE OPERACION DEL HORNO

- a) Cargado el horno con el material de trabajo, se deberá subir el interruptor de navajas principal.
- b) Poner en marcha el motor del graficador por medio del apagador y se encenderá una luz piloto indicando que está funcionando.
- c) Seleccionar la temperatura requerida en el graficador usando la manecilla roja.
- e) Seleccionar el tiempo de esterilización en el contador de tiempo.
- f) Colocar en posición de "encendido" el interruptor principal del tablero
- g) Oprimir el botón, permanecerá encendido durante el ciclo completo indicando que el sistema está funcionando.

Al iniciar el ciclo los pilotos de "Calentamiento", " Ventilación", "Compuerta" y "Graficador" deberán estar encendidos.

Una vez que el horno alcance la temperatura deseada, el contador de tiempo empezará a considerar el tiempo previsto de esterilización.

Cuando el tiempo de esterilización se ha terminado las resistencias del horno se apagarán y la compuerta del horno se abrirá, quedando los ventiladores trabajando y enfriando el horno

Por último, se apagarán los interruptores del tablero quedando listo el horno para ser descargado.

Se hace notar que en el caso de interrupción de energía eléctrica, el contador de tiempo volverá a su posición inicial y empezará de nueva cuenta a considerar el tiempo total de esterilización.

2: CALIBRACION DE TERMOPARES

El perfilómetro se verifica su calibración con el termómetro de referencia citado arriba usando silicón fluido 200/350 como medio de calentamiento, sumergiendo los termopares midiendo alternadamente la lectura del termómetro y termopar correspondiente, documentándose con la (s) referencia (s):

80211MLTX

3. TEMPERATURA DE DISTRIBUCION DE CAMARA VACIA Y CAMARA CARGADA

Es sabido que la manera con que se cargue interiormente el horno afecta la distribución de la temperatura, dependiendo de la configuración y el volumen de los recipientes. Es por esto que el estudio de distribución de calor es un trabajo arduo, pero de gran relevancia.

Para realizar el estudio de temperatura de distribución se sugiere el siguiente método:

- Repetir la operación variando las posiciones de los termopares.
- Identificar los puntos fríos y calientes encontrados en el horno

Colocación de Termopares

Usando 11 termopares se colocarán estratégicamente distribuidos en el interior de la cámara, en forma de cubrir las zonas superior, media e inferior, atrás, delante, lados izquierdo y derecho de la cámara. Un termopar será colocado en el Pirómetro del registrador indicando su posición de cada uno de ellos con un croquis.

Medición de Temperatura

Se tomarán lecturas, registrando la temperatura alcanzada en la cámara, cada 5 minutos hasta alcanzar la estabilidad de las lecturas, o bien del ciclo de esterilización.

Si las desviaciones de temperatura son mayores de $\pm 40^{\circ}$ c de la temperatura media de la cámara, puede indicar mal funcionamiento de la cámara. Generalmente la uniformidad de temperatura puede ser considerada aceptable si la desviación es menos de $\pm 30^{\circ}$ de la temperatura media de la cámara. Op. cit (1).

4. TEMPERATURA DE PENETRACION EN CAMARA CARGADA

Los estudios de penetración de calor se efectúan para asegurar que el contenedor más frío dentro de un modelo de carga, estará considerablemente expuesto a valor FH y FP adecuado, para conseguir la destrucción de los microorganismos y/o endotoxinas.

La manera de realizar este estudio es:

- Distribuir los frascos en el horno según distribuciones de carga preestablecidas
- Colocar los termopares en los diferentes frascos basándose con el estudio de temperatura de distribución.
- Introducir los termopares de manera que el sensor quede en el seno del frasco a esterilizar y tan lejos de las paredes como sea posible.
- Realizar el ciclo de esterilización

Se necesitan estudios repetidos (3 a 5 veces) para establecer que los puntos fríos son reproducibles. Si el punto frío no es consistente, deben realizarse estudios adicionales para determinar el punto que es más frío la mayor parte del tiempo.

Si los puntos fríos no pueden ser determinados por medio de la inspección visual de los datos de temperatura, calcúlense los valores FH y FP partiendo de los datos del Termopar.

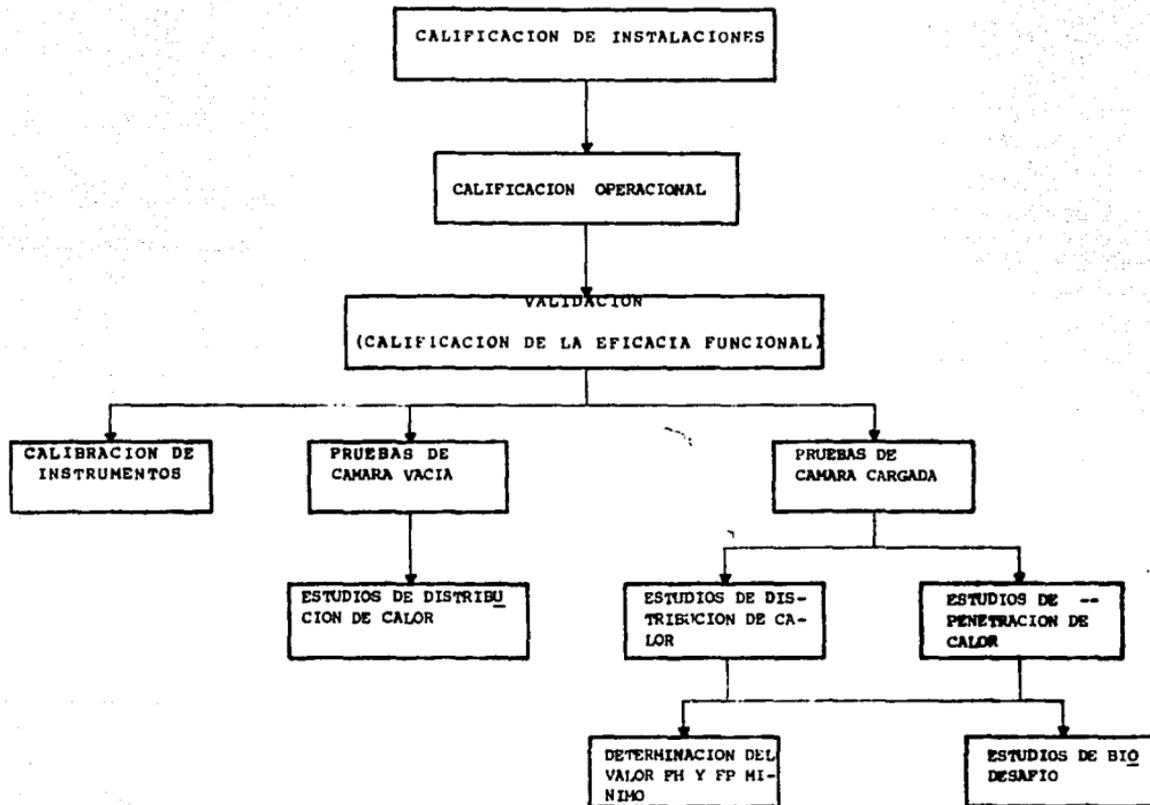
El punto que tenga el valor FH y FP más bajo es designado como el punto más frío OP. cit (1).

5. BIODESAFIO DEL CICLO DE ESTERILIZACION

El procedimiento general para llevar a cabo dicho estudio es:

- **Colocar las cintas con esporas (*Bacillus subtilis*) y los frascos de endotoxinas (*Escherichia coli*) en los puntos medios encontrados durante las corridas.**
- **El modelo de carga deberá ser el mismo que el especificado para el uso de producción normal.**
- **Realizar el ciclo de esterilización especificado.**
- **Despues de concluir el ciclo de esterilización, recuperar las cintas de esporas y los frascos de entoxina y posteriormente mandarlos al análisis microbiológico.**

DIAGRAMA DE EXPERIMENTACION



VIII. RESULTADOS Y DISCUSION

CALIBRACION DEL INSTRUMENTAL

Esta fase requiere de la calibracion de todos los sensores, controladores y registradores.

Los datos de calibración reflejan la precisión y exactitud del instrumento en cuestión, en este caso se realizó la calibración del horno - de calor seco Marca CAISA, Modelo ET-2 - 4 - 4 L.

REGISTRO DE CALIBRACION

Nombre del Instrumento: Control Registrador de Temperatura

MARCA: PARTION

TIPO: LF - 4

RANGO/ESCALA: 40 a 425°C.

REFERENCIA (ESTANDAR PRIMARIO): Pirómetro digital

MARCA: SYSCOM INTERNACIONAL

MODELO: 405 LCD

ELEMENTO SENSOR: Termopar tipo "J"

LECTURAS ENCONTRADAS INICIALES		LECTURAS ENCONTRADAS FINALES		DIFERENCIA
ESTANDAR PRIMARIO	INSTRUMENTO	ESTANDAR PRIMARIO	INSTRUMENTO	
°C	°C	°C	°C	°C
40.0	60.0	40.0	40.0	0
100.0	120.0	100.0	100.0	0
150.0	170.0	150.0	150.0	0
180.0	200.0	180.0	180.0	0
200.0	220.0	200.0	200.0	0
220.0	240.0	220.0	220.0	0

Como se vió en el cuadro anterior, el instrumento del horno se encontró con una variación de + 20°C, con respecto a la lectura que dió el estándar primario.

El instrumento se alineó y calibró haciendo la comparación de temperatura del sensor del instrumento contra el estándar primario, la diferencia final en °C de éstos dos fue cero.

Así calibrado el instrumento queda con condiciones de operación.

REGISTRO DE CALIBRACION

Nombre del Instrumento: Control Registrador de Tiempos

MARCA: S/M

TIPO: S/T

RANGO/ESCALA: 0 - 6 hrs.

Techo de Calibración: 5 diciembre 1987

Referencia: (Estándar Primario): Cronometro digital

MARCA: CRONNUS

LECTURAS ENCONTRADAS INICIALES		LECTURAS ENCONTRADAS FINALES		DIFERENCIA
ESTANDAR PRIMARIO	INSTRUMENTO	ESTANDAR PRIMARIO	INSTRUMENTO	
0	0	-	-	0
1.0	1.0	-	-	0
2.0	2.0	-	-	0
3.0	3.0	-	-	0

Como se ve en el cuadro anterior, el instrumento (Cronómetro) del horno se encuentra sin variación con respecto al registro dado por el es tándar primario.

Así el cronómetro del horno se encuentra sin error alguno.

ESTUDIO CAMARA VACIA

Para este estudio de validación se trabajó con un horno de calor seco Marca CAISA, Modelo ET-2-4-4L.

Para llevar a cabo el estudio, lo primero que se realizó fue seccionar la cámara del horno en áreas, niveles y posiciones para la localización de los termopares, tal y como se muestra en la figura No. 1.

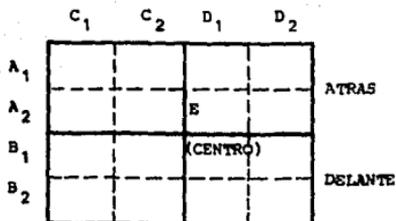
Tanto en los estudios de Cámara Vacía como Cámara Cargada a la posición de cada termopar se le dió una localización en la cámara que incluye:

Nivel, posición del termopar, No. de termopar.

Ejemplo: 1 - A₁ C₁ - 7 nos indica, que el termopar está localizado en el nivel 1 (parte alta del área superior del horno), A₁ C₁ (en vista aérea, está atrás del lado izquierdo) y 7 es el No. de termopar como ya antes fue mencionado.

Para la distribución que se llevó a cabo, se utilizaron 11 termopares tipo T (cobre constantanio), colocando uno a dos por nivel tratando de cambiar cada una de las áreas del horno, además de colocar un termopar junto al registrador de temperatura.

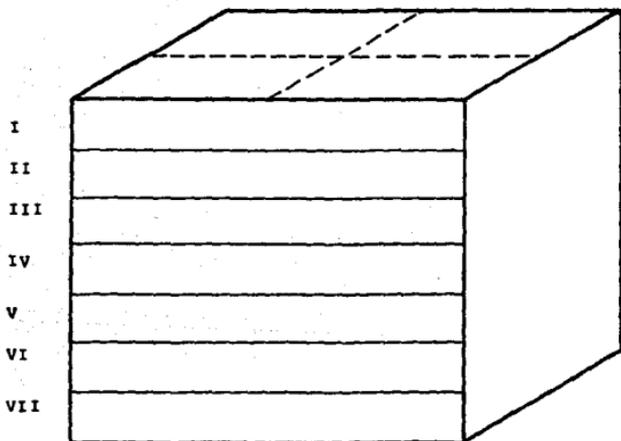
VISTA AEREA



VISTA FRONTAL

NIVELES

PARTE ALTA	AREA SUPERIOR	I
MEDIA	SUPERIOR	II
BAJA	SUPERIOR	III
MITAD		IV
PARTE ALTA	AREA INFERIOR	V
MEDIA	INFERIOR	VI
BAJA	INFERIOR	VII



PERFIL TERMICO: 1a. CORRIDA CAMARA VACIA

La prueba inicial del estudio de validación, se llevó a cabo en cámara vacía para medir la distribución de temperaturas, obteniéndose un perfil de temperaturas, que sirvió para localizar áreas calientes y frías en el esterilizador.

Para ello se llevaron a cabo tres corridas en cámara vacía, en cada una de ellas se modificaron las posiciones de algunos termopares, si así se requirió, anotando siempre su localización en la cámara.

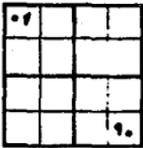
Para cada corrida se obtuvo un patrón de flujo que consta de la siguiente información:

- a) Temperatura de trabajo
- b) Tiempo de estabilización
- c) Temperatura mayor de estabilización. (Termopar más caliente)
- d) Temperatura menor de estabilización. (Termopar más frío).
- e) Rango de Variación entre la temperatura menor de estabilización (termopar más frío) y la temperatura de trabajo.
- f) Rango de variación entre la temperatura menor de estabilización (termopar más frío) y la temperatura mayor de estabilización (termopar más caliente).

FIGURA NO.2

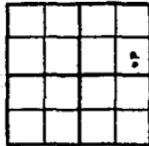
PERFIL TERMICO: PRIMERA CORRIDA CAMARA VACIA

VISTA AEREA

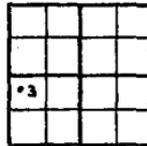


I- A_1D_1 - 1

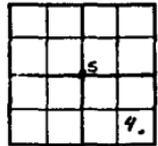
II- B_2D_2 - 9



II- A_2D_2 - 2

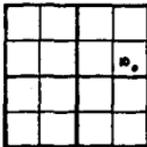


III- B_1C_1 - 3

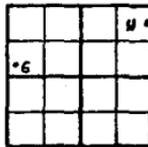


IV- B_2D_2 - 4

IV- E - 5

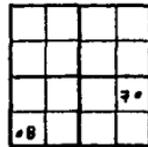


V- A_2D_2 - 10



VI- A_1D_2 - 11

VI- A_2C_1 - 6



VII- B_1D_2 - 7

VII- B_2C_1 - 8

PERFIL TERMICO: PRIMERA CORRIDA

CAMARA VACIA

TIEMPO	TEMPERATURA	
	TERMOPAR MAS FRIO (No. 4)	TERMOPAR MAS CALIENTE (No. 8)
0	184.1°C	210.2°C
5	183.4°C	207.3°C
10	190.8°C	217.5°C
15	186.9°C	208.1°C
20	191.2°C	216.9°C
25	191.1°C	214.3°C
30	190.0°C	213.2°C
35	195.2°C	220.0°C
40	190.0°C	210.4°C
45	195.9°C	220.2°C
50	193.4°C	215.4°C
55	191.5°C	213.5°C
60 (1 Hr.)	196.7°C	221.0°C
5	191.5°C	211.2°C
10	194.2°C	218.2°C
15	195.4°C	218.2°C
20	191.4°C	211.3°C
25	197.3°C	222.0°C
30	193.8°C	214.1°C
35	193.6°C	215.5°C
40	197.3°C	220.4°C
45	192.0°C	211.2°C
50	197.5°C	220.9°C
55	195.0°C	215.6°C
60 (2 Hr.)	193.1°C	213.6°C
5	197.5°C	221.5°C
10	192.7°C	211.9°C
15	195.9°C	218.1°C
20	196.5°C	218.3°C
25	192.1°C	212.2°C
30	198.2°C	221.9°C

El patrón de flujo encontrado para esta corrida fué el siguiente:

- a) Temperatura de trabajo: 220°C
- b) Tiempo de Estabilización: 30 minutos
- c) Temperatura mayor de Estabilización: 222°C
- d) Temperatura menor de Estabilización: 183°C
- e) Rango de Variación entre la temperatura menor de Estabilización y la -- temperatura de trabajo: - 36,6°C,
- f) Rango de Variación entre la temperatura menor de Estabilización y la -- mayor de Estabilización: 38,6°C

En esta corrida los termopares más fríos que se encontraron, como se puede ver en el cuadro No. 1 y en los registros de temperatura de la corrida fueron el No. 4 y 10; así como los termopares más calientes fueron el No. 8 y 6.

Dandonos como resultado, que la zona más fría se encontrará en la mitad y parte alta del área inferior de la cámara del horno y la zona más caliente se encuentra en la parte media y baja del área inferior de la cámara, como se puede ver en la figura No. 2.

El termopar No. 11 está colocado junto al registrador.

Con estos resultados podemos decir, que fue una corrida bastante aceptable, ya que la variación de temperaturas encontradas, cumplen con -

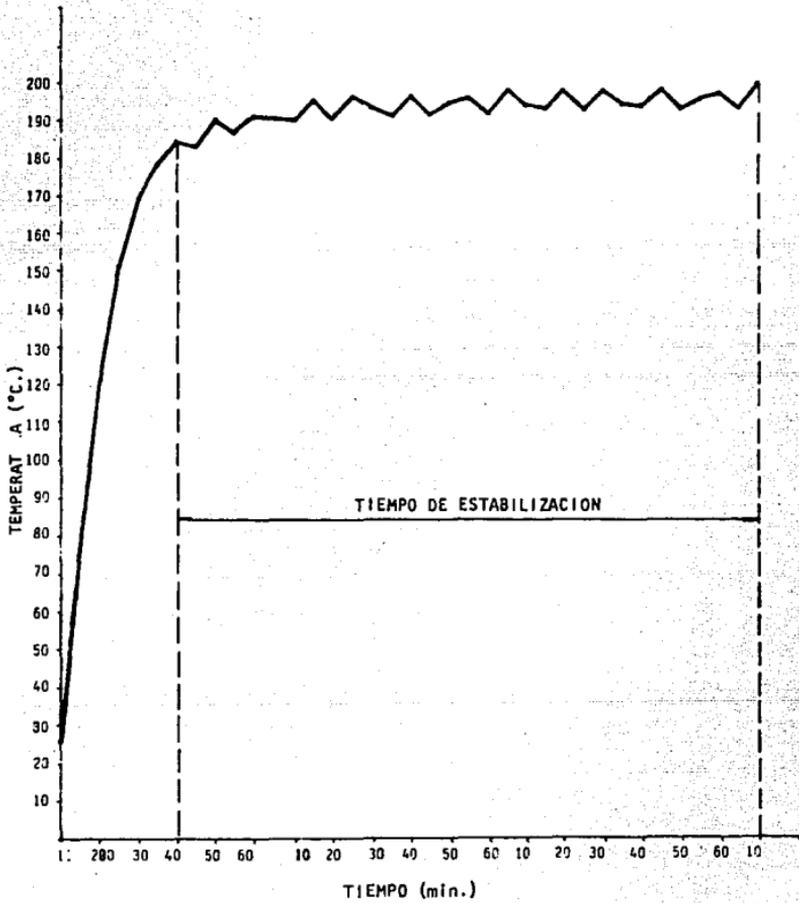
el objetivo de trabajo, es decir, los rangos de variación de temperatura no rebasan el límite de $+40^{\circ}\text{C}$, que en validación de hornos este límite se considera aceptable.

En la gráfica No. 1, se observa un perfil de temperatura típica para una esterilización por calor seco en cámara vacía. Donde se observa que el punto más frío, al principio tiende a aumentar su temperatura muy rápidamente, pero conforme se acerca a la temperatura de 220°C , ésta tiende a aumentar lentamente. Los picos que se observan son debido al corte de las resistencias, y donde empiezan y terminan dichos picos se considera el tiempo de estabilización del ciclo. Considerando que el tiempo inicial de estabilización fue a los 40 minutos.

PRIMERA CORRIDA

CAHARA VACIA

TERMOPAR MAS FRIO



PERFIL TERMICO: 2a. CORRIDA CAMARA VACIA

En esta corrida se realizaron algunos cambios de termopares.

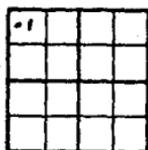
El termopar No. 4 por el que dió la temperatura más baja en la primera corrida, fue cambiado de posición por el termopar No. 11, que fue la más alta y que corresponde al registrador; con el fin de verificar si la temperatura baja que nos estaba dando el termopar No. 4, no se debía a una falla misma del termopar, o bien, corroborar que ese punto es un punto frío.

Asimismo, el termopar No. 9 fue cambiado al nivel VI junto al sensor del cronómetro.

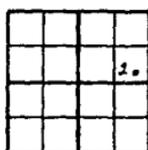
FIGURA No. 3

PERFIL TECNICO: 2a. CORRIDA. CAMARA VACIA

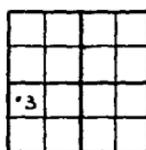
VISTA AEREA



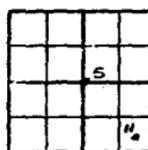
I-A₁C₁-1



II-A₂D₂-2

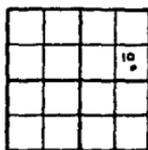


III-B₁C₁-3

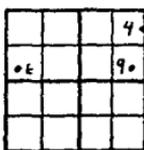


IV-B₂D₂-11

IV-E-6



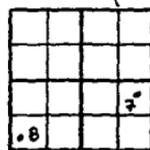
V-A₂D₂-10



VI-A₁D₂-4

VI-A₂C₁-6

VI-A₂D₂-9



VII-B₁D₂-7

VII-B₂C₁-8

PERFIL TERMICO: SEGUNDA CORRIDA

CAMARA VACIA

TIEMPO	TEMPERATURA	
	TERMOPAR MAS FRIO (No. 10)	TERMOPAR MAS CALIENTE (No. 8)
0	192.1°C	215.2°C
5	191.1°C	207.8°C
10	194.1°C	215.9°C
15	195.2°C	213.3°C
20	194.6°C	213.8°C
25	198.9°C	218.4°C
30	194.9°C	211.2°C
35	199.5°C	221.4°C
40	195.9°C	211.1°C
45	198.7°C	219.7°C
50	198.3°C	215.5°C
55	196.9°C	215.7°C
60 (1Hr.)	200.1°C	219.7°C
5	196.5°C	212.4°C
10	200.7°C	221.9°C
15	196.7°C	211.8°C
20	200.3°C	221.6°C
25	198.2°C	213.9°C
30	198.6°C	218.4°C
35	199.8°C	217.7°C
40	197.0°C	214.5°C
45	200.9°C	220.8°C
50	196.8°C	211.3°C
55	200.5°C	221.7°C
60 (2 Hr.)	198.5°C	214.4°C
5	198.5°C	217.1°C
10	200.9°C	219.3°C
15	197.1°C	212.2°C
20	201.3°C	222.2°C

El patrón de flujo encontrado para esta corrida fue el siguiente:

- a) Temperatura de trabajo: 220°C
- b) Tiempo de Estabilización: 30 minutos
- c) Temperatura mayor de Estabilización: 222°C
- d) Temperatura menor de Estabilización: 191°C
- e) Rango de Variación entre la temperatura menor de Estabilización y la -- temperatura de trabajo: -28,9°C
- f) Rango de Variación entre la temperatura menor de Estabilización y la -- temperatura mayor de Estabilización: 30,9°C

En esta corrida los termopares más fríos que se encontraron, como se puede ver en el cuadro No. 2 y en los registros de temperatura de la corrida fueron el No. 10 y 11; así como los termopares más calientes fueron el No. 8 y 6.

Dandonos como resultado que la zona más fría se encuentra en la mitad y parte alta del área inferior de la cámara; y la zona caliente se encuentra en la parte media y baja del área inferior de la cámara como se puede ver en la figura No. 3.

El termopar No. 4, se colocó junto al registrador.

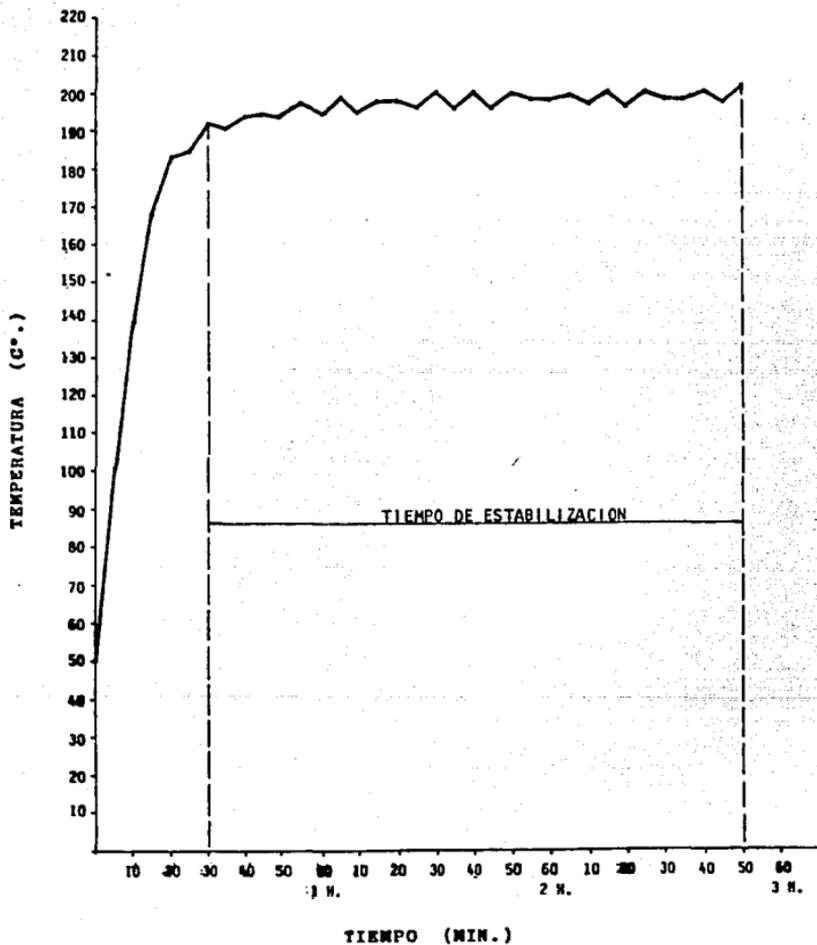
Con estos resultados, podemos decir que fue una corrida muy similar a la primera y por lo tanto, bastante aceptable por las consideraciones ya antes expuestas en la primera corrida.

En la gráfica No. 2, podemos observar que el perfil de temperatura es muy similar a la gráfica No. 1 de la primera corrida en cámara vacía, -- siendo el tiempo inicial de estabilización de 30 minutos.

En la gráfica No. 2, podemos observar que el perfil de temperatura es muy similar a la gráfica No. 1 de la primera corrida en cámara vacía, siendo el tiempo inicial de estabilización de 30 minutos.

SEGUNDA CORRIDA CAMARA VACIA

TERMOPAR MAS FRIO



PERFIL TERMICO:

TERCERA CORRIDA

CAMARA VACIA

En esta corrida el único cambio de termopares que se realizó, fue --
cambiar el termopar No. 10 por ser el más bajo, por el termopar No. 8
que fue el más alto. Los demás termopares conservaron su posición.

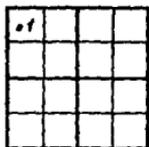
FIGURA No. 4

PERFIL TERMICO:

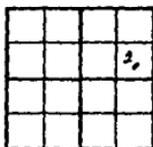
TERCERA CORRIDA

CAMARA VACIA

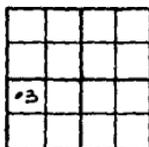
VISTA AEREA



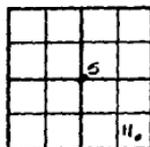
I- A₁C₁ - 1



II- A₂D₂ - 2

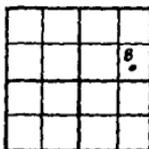


III- B₁C₁ - 3

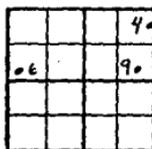


IV- B₂D₂ - 11

IV- E - 5



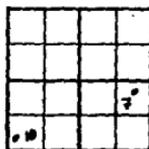
V- A₂D₂ - 8



VI- A₁D₂ - 4

VI- A₂C₁ - 6

VI- A₂D₂ - 9



VII- B₁D₂ - 7

VII- B₂C₁ - 10

TERMOPARES MAS FRIOS

TERMOPARES MAS CALIENTES

PERFIL TERMICO: TERCERA CORRIDA

CAMARA VACIA

TIEMPO (MIN.)	T E M P E R A T U R A	
	TERMOPAR MAS FRIO (No. 8)	TERMOPAR MAS CALIENTE (No. 10)
0	190.1°C	210.4°C
5	199.4°C	220.6°C
10	192.7°C	212.9°C
15	199.6°C	220.3°C
20	196.6°C	217.1°C
25	197.6°C	217.4°C
30	200.3°C	222.2°C
35	195.7°C	214.7°C
40	202.7°C	224.4°C
45	195.7°C	215.2°C
50	202.1°C	222.8°C
55	198.9°C	218.9°C
60 (1Hr.)	199.0°C	218.1°C
5	201.6°C	222.6°C
10	196.4°C	214.4°C
15	203.7°C	224.4°C
20	197.3°C	216.3°C
25	201.6°C	221.0°C
30	200.5°C	220.6°C
35	197.9°C	216.1°C
40	203.1°C	223.7°C
45	196.4°C	214.5°C
50	203.5°C	223.9°C
55	197.9°C	217.0°C
60 (2 Hr.)	201.2°C	220.5°C
5	201.3°C	221.3°C
10	197.4°C	215.1°C
15	203.4°C	223.6°C
20	196.8°C	214.7°C
25	202.9°C	222.3°C
30	198.4°C	216.8°C

El patrón de flujo encontrado para esta corrida fue el siguiente:

- a) Temperatura de trabajo: 220°C.
- b) Tiempo de trabajo: 30 minutos
- c) Temperatura mayor de estabilización: 224.4°C.
- d) Temperatura menor de estabilización: 190.1°C.
- e) rango de variación entre la temperatura menor de estabilización y la -- temperatura de trabajo: - 29.9°C.
- f) Rango de variación entre la temperatura menor de estabilización y la -- temperatura mayor de estabilización: 34.8°C.

En esta corrida los termopares más fríos que se encontraron de mayor a menor, como se puede ver en el cuadro No. 3 y en los registros de temperatura de la corrida fueron el No. 8 y 11; así como también en los termopares más calientes fueron el No. 10 y 6.

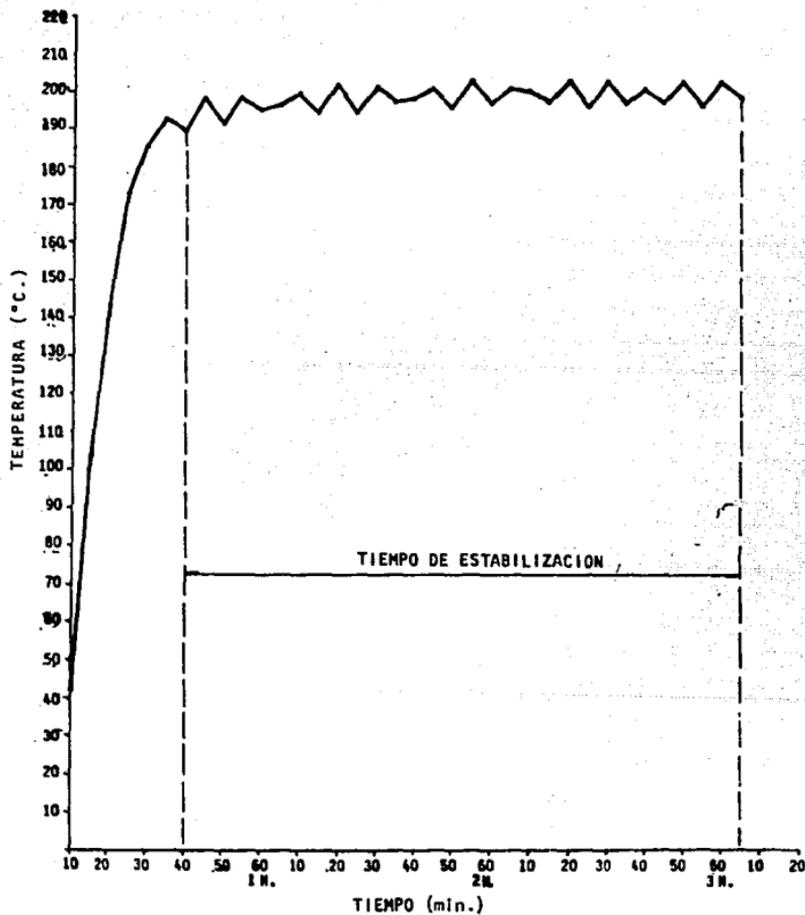
Dándonos como resultado que la zona más fría se encuentra en la mitad y parte alta del área inferior del horno, zona igual a la reportada en la primera y segunda corridas antes analizadas; y la zona caliente se encuentra en la parte media y baja del área inferior de la cámara, como se puede ver en la figura No. 4.

La gráfica No. 3, nos demuestra que el perfil de temperatura es muy -- idéntico a las gráficas No. 1 y 2.

Con estos resultados, se puede decir que fue una corrida muy similar a las dos anteriores, cumpliendo así que las tres corridas tuvieron repe- tibilidad en los datos encontrados.

TERCERA CORRIDA CAMARA VACIA

TERNOPAR MAS FRIO



RESUMEN DE LAS 3 CORRIDAS EN CAMARA VACIA

No. DE CORRIDA	TEMPERATURA DE TRABAJO	TIEMPO DE ESTABILIZACION	TEMPERATURA MAYOR DE ESTABILIZACION	TEMPERATURA MENOR DE ESTABILIZACION	RANGO DE VARIACION (I)*	RANGO DE VARIACION (II)**
1a.	220°C	30 Min.	222°C	183.4°C	- 36.6°C	38.6°C
2a.	220°C	30 Min.	222°C	191.1°C	- 28.9°C	30.9°C
3a.	220°C	30 Min.	224.4°C	190.1°C	- 29.9°C	34.3°C
PROMEDIOS \bar{x}	220°C	30 Min.	222.8°C	188.2°C	- 31.8°C	34.6°C

* Rango de Variación (I): Es el rango entre la temperatura menor de estabilización y la temperatura de trabajo.

** Rango de Variación (II): Es el rango entre la temperatura menor de estabilización y la temperatura mayor de estabilización.

Como se puede ver en el cuadro No. 4, el patrón de flujo general para las tres corridas fue el siguiente:

- a) Temperatura de trabajo: 220°C
- b) Tiempo de Estabilización: 30 minutos
- c) Temperatura mayor de Estabilización: 222,8°C
- d) Temperatura menor de Estabilización: 188,2°C
- e) Rango de Variación (I): -31,8°C
- f) Rango de Variación (II): 34,6°C

Con respecto a estos resultados finales, se puede decir, que el Sistema (horno de calor seco), está validado mediante los estudios de distribución de calor en cámara vacía, ya que se observa una repetibilidad de los puntos fríos en la cámara durante las tres corridas; localizadas en la mitad de la cámara principalmente.

Así también se observó que las variaciones de temperatura dentro de la cámara no fueron más allá de 40°C.

ESTUDIO CÁMARA CARGADA

Para este estudio de validación, al igual que el estudio de cámara va cia, consta de tres corridas que son:

- a) La primera, incluye estudio de distribución de calor.
- b) La segunda, incluye estudio de penetración de calor y calculo de FH y FP.
- c) La tercera, incluye estudio de penetración de calor y estudio de biodesafío.

Para este estudio (cámara cargada) al igual que en cámara vacía cada termopar consta de una localización en la cámara, que incluye los mis mos par á m e t r o s que en cámara vacía que son: nivel, posición del termo par y No. de termopar, solamente que para el estudio de cámara cargada se incluye un parámetro más que es el patrón de carga (PC), que no es más que el número de carga, en la cual se encuentra el termopar en la distribución de la carga; que para este caso son charolas de acero inoxidable, que están distribuidos tal y como lo indica la figura -- No. 5 y que consta de 16 camas, cada una de ellas formada por 9 charolas, haciendo un total de 144 charolas distribuidas en la cámara.

Así cada charola consta de 206 frascos, siendo nuestra carga máxima - de un total de 29 664 frascos.

Por lo tanto, la localización del termopar en este estudio constará de cuatro parámetros que son: nivel, posición del termopar, número de termopares y el patrón de carga.

En la figura No. 5 se presenta una vista frontal, para ver en que nivel quedó cada patrón de carga,

Por lo tanto, primero contemplaremos los resultados de la primera corrida, que es el estudio de distribución de calor.

PERFIL TECNICO: 1a. CORRIDA CAMARA CARGADA

Así como se llevarón a cabo pruebas de distribución de calor en cámara vacía, también se llevarón a cabo en pruebas de cámara cargada.

En este estudio las localizaciones de los termopares fueron situados en los mismos puntos, usados para pruebas de cámara vacía.

El estudio de distribución de calor en cámara cargada, se realizó con el mismo fin de determinar el efecto de la carga, sobre la distribución de calor.

VISTA FRONTAL

NIVEL	Pc
I	1
II	2
	3
III	4
	5
	6
IV	7
	8
V	9
	10
VI	11
	12
VII	13
	14
	15
	16

Pc=Patrón de carga

PERFIL TERMICO: PRIMERA CORRIDA

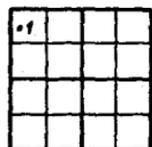
CAMARA CARGADA

TIEMPO (MIN)	T E M P E R A T U R A	
	TERMOPAR MAS FRIO (No. 5)	TERMOPAR MAS CALIENTE (No. 6)
0	64.5°C	150.2°C
5	68.6°C	157.2°C
10	72.0°C	163.2°C
15	75.4°C	170.2°C
20	79.1°C	175.5°C
25	83.0°C	178.6°C
30	87.2°C	182.2°C
35	92.4°C	186.5°C
40	97.6°C	188.2°C
45	102.9°C	191.0°C
50	108.6°C	193.6°C
55	113.3°C	194.8°C
60 (1 Hr.)	117.9°C	197.3°C
5	122.3°C	198.1°C
10	126.5°C	200.5°C
15	130.3°C	201.1°C
20	134.0°C	203.3°C
25	137.2°C	203.7°C
30	140.4°C	205.4°C
35	143.4°C	205.9°C
40	146.2°C	207.2°C
45	148.9°C	207.7°C
50	151.4°C	208.7°C
55	153.7°C	209.3°C
60 (2 Hr.)	155.9°C	210.3°C
5	158.1°C	210.7°C
10	160.0°C	211.3°C
15	162.0°C	211.9°C
20	163.8°C	212.3°C
25	165.4°C	213.0°C
30	167.0°C	213.3°C
35	168.6°C	213.3°C
40	170.0°C	214.2°C
45	171.3°C	213.8°C
50	172.6°C	216.8°C
55	173.8°C	221.3°C
60 (3 Hr.)	175.1°C	219.5°C
5	176.1°C	219.0°C
10	177.1°C	217.9°C
15	177.7°C	216.6°C

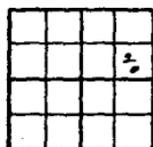
PERFIL TECNICO: 1a. CORRIDA. CAMARA CARGADA

ESTUDIO DE DISTRIBUCION DE CALOR

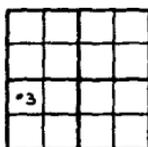
VISTA AEREA



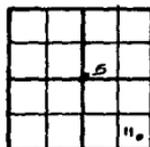
I-A₁C₁-1-Pc₁



II-A₂D₂-2-Pc₃

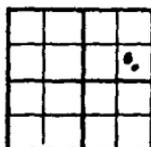


III-B₁C₁-3-Pc₄

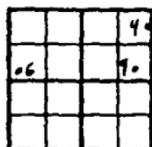


IV-B₂D₂-11-Pc₇

IV-E-5-Pc₈



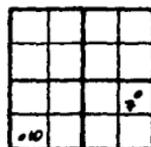
V-A₂D₂-8-Pc₉



VI-A₁D₂-4-Pc₁₁

II-A₂C₁-6-Pc₁₁

VI-A₂D₂-9-Pc₁₁



VII-B₁D₂-7-Pc₁₄

VII-B₂C₁-10-Pc₁₆

El patrón de flujo encontrado para esta corrida fue el siguiente:

Temperatura de trabajo: 220°C

Tiempo de Estabilización: 1 hora

En esta corrida los termopares más fríos que se encuentran de mayor a menor fueron el 5 y el 11; así como también los termopares más calientes fueron 4 y 6.

Dandonos como resultado, que la zona más fría se encuentra en la mitad (vista frontal), centro y delante lado derecho (vista aérea); en el patrón de carga 7 y 8.

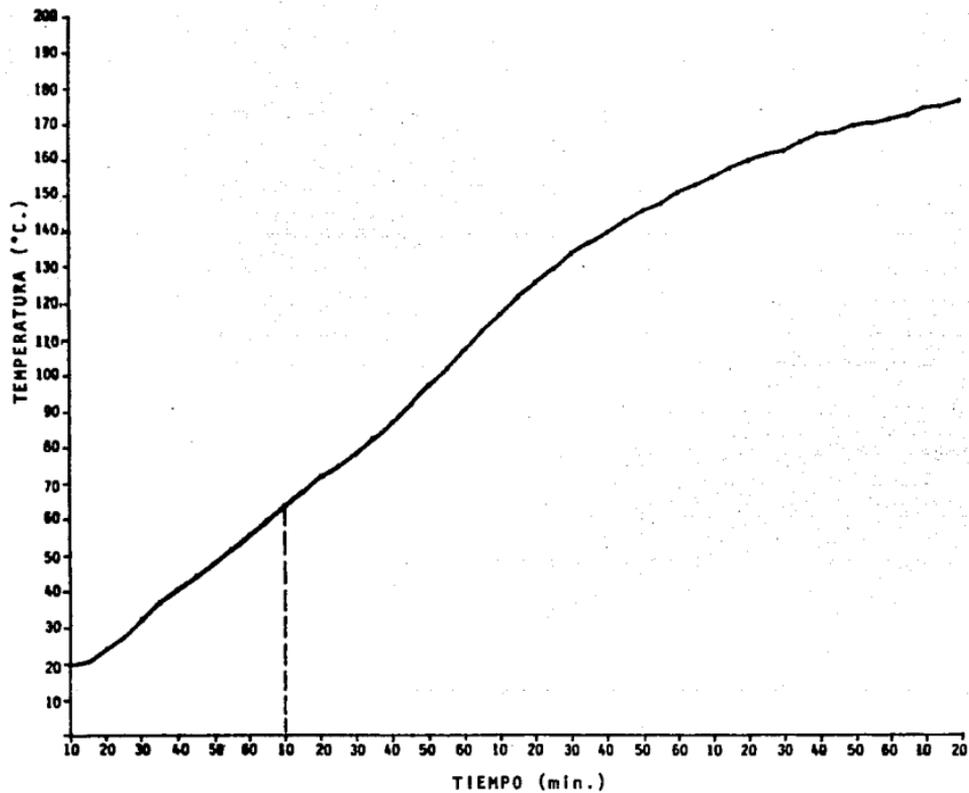
Así como la zona caliente se encontró en la parte media y baja del área inferior (vista frontal), atrás lado izquierdo (vista aérea), en el patrón de carga 11.

Como se puede ver con estos resultados, podemos decir que no hubo efecto de la carga sobre la distribución de calor en estudios de cámara cargada, comparado con los estudios de cámara vacía; ya que tanto las zonas frías como las zonas calientes fueron las mismas.

El termopar No. 4 fue el del registrador, este siempre nos dió la temperatura más alta, pero no se considera, ya que este está localizado muy cerca a una resistencia; en el estudio sólo nos sirve como un dato de referencia o de comprobación de que el registrador está bien calibrado.

En la gráfica No. 4, se observa un perfil de temperatura típico de un punto frío en cámara cargada, donde podemos ver que este punto, nunca se estabilizó sino que siempre tendió a estar aumentando lentamente. A diferencia con el perfil de temperatura en cámara vacía en donde el punto frío se alcanza a estabilizarse en cámara cargada no sucede así debido a la carga.

PRIMERA CORRIDA CAMARA CARGADA
TERMOPAR MAS FRIO



PERFIL TERMICO: 2a. CORRIDA CAMARA CARGADA

En la segunda corrida, se efectuó el estudio de penetración de calor.

La proporción de penetración de calor dependerá del tipo de material en la carga, la configuración de la carga y la uniformidad de distribución de temperatura.

Los datos de penetración de calor, fueron obtenidos colocando los termopares dentro de los frascos.

Así las localizaciones de los termopares fueron situados en los mismos puntos usados para la primera corrida.

Asimismo, con los datos de penetración de calor y detectando la zona más fría (el termopar más frío) se realizó el cálculo de FH y FP.

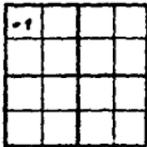
FIGURA No. 7

PERFIL TERMICO:

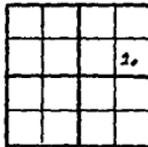
SEGUNDA CORRIDA

CAMARA CARGADA

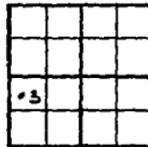
VISTA AEREA



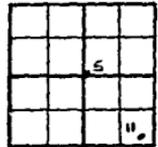
I- A₁C₁ - 1-PC₁



II- A₂D₂ - 2-PC₃

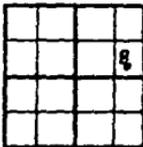


III- B₁C₁ - 3-PC₄

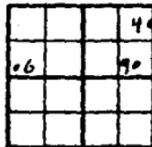


IV- B₂D₂ - 11-PC₇

IV- E - 5 - PC₈



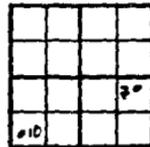
V- A₂D₂ - 8-PC₉



VI- A₁D₂ - 4-PC₁₁

VI- A₂C₁ - 6-PC₁₁

VI- A₂D₂ - 9-PC₁₁



VII- B₁D₂ - 7-PC₁₄

VII- B₂C₁ - 10-PC₁₆

PERFIL TERMICO

SEGUNDA CORRIDA

CAMARA CARGADA

TIEMPO	T E M P E R A T U R A	
	TERHOPAR MAS FRIO (No. 5)	TERHOPAR MAS CALIENTE (No. 6)
0	80.2°C	165.6°C
5	85.6°C	170.7°C
10	91.1°C	175.0°C
15	96.4°C	179.0°C
20	101.7°C	182.4°C
25	106.8°C	185.4°C
30	---	---
35	116.4°C	190.4°C
40	120.9°C	192.6°C
45	125.2°C	194.4°C
50	129.5°C	196.1°C
55	133.5°C	197.8°C
60 (1 Hr.)	137.1°C	199.3°C
5	140.8°C	200.7°C
10	144.1°C	201.9°C
15	147.3°C	203.0°C
20	150.3°C	204.2°C
25	153.2°C	205.1°C
30	155.8°C	206.1°C
35	158.3°C	206.8°C
40	160.7°C	207.4°C
45	162.9°C	208.1°C
50	164.1°C	208.5°C
55	165.8°C	209.1°C
60 (2 Hr.)	167.7°C	209.5°C
5	168.7°C	210.0°C
10	170.4°C	210.5°C
15	172.0°C	210.9°C
20	173.5°C	211.4°C
25	174.9°C	211.8°C
30	176.2°C	212.2°C
35	177.4°C	212.2°C
40	178.5°C	212.6°C
45	179.7°C	212.9°C
50	180.7°C	213.2°C
55	181.7°C	213.4°C
60 (3 Hr.)	182.4°C	213.4°C
5	183.2°C	213.7°C
10	184.0°C	213.8°C
15	184.7°C	213.8°C

PERFIL TERMICO:

SEGUNDA CORRIDA

CAMARA CARGADA

RESULTADOS DE FH Y PF

TERHOPAR No. 5

TIEMPO (MIN.)	TEMPERATURA (°C)	FH'	Σ FH	FP	Σ FP
0	80.2	0.00016	0.00016	0.0010	0.0010
5	85.6	0.00030	0.00046	0.0014	0.0024
10	91.1	0.00056	0.00102	0.0018	0.0042
15	96.4	0.00104	0.00206	0.0026	0.0066
20	101.7	0.00398	0.00398	0.0031	0.0097
25	106.8	0.00345	0.00743	0.0040	0.0137
30	---	---	---	---	---
35	116.4	0.01044	0.01787	0.0066	0.0203
40	120.9	0.0175	0.03537	0.0082	0.0285
45	125.2	0.0267	0.06407	0.0102	0.0387
50	129.5	0.0472	0.0112	0.0126	0.0513
55	133.5	0.0748	0.1860	0.0154	0.0667
60 (1 Hr.)	137.1	0.1132	0.2992	0.0184	0.0851
5	140.8	0.1733	0.4725	0.0221	0.1072
10	144.1	0.2584	0.7259	0.0261	0.1333
15	147.3	0.3664	1.092	0.0305	0.1638
20	150.3	0.5175	1.60	0.0355	0.1993
25	153.2	0.7227	2.32	0.0409	0.2402
30	155.8	0.9749	3.29	0.0466	0.2868
35	158.3	1.30	4.59	0.0528	0.3396
40	160.7	1.71	6.30	0.0594	0.399
45	162.9	2.20	8.50	0.0663	0.4653
50	164.1	2.53	11.03	0.0704	0.5357
55	165.8	3.08	14.11	0.07661	0.61231
60 (2 Hr.)	167.7			0.0841	0.6964
5	168.7			0.0884	0.7848
10	170.4			0.09626	0.88107
15	172.0			0.1042	0.9852
20	173.5			0.1122	1.09
25	174.9			0.1208	1.21
30	176.2			0.1283	1.34
35	177.4			0.1362	1.48
40	178.5			0.1438	1.62
45	179.7			0.1527	1.77
50	180.7			0.1604	1.93
55	181.7			0.1686	2.10
60 (3 Hr.)	182.4			0.1746	2.28
5	183.2			0.1816	2.46
10	184.0			0.1890	2.65
15	184.7			0.1957	2.84

El patrón de flujo encontrado para esta corrida fue el siguiente:

Temperatura de trabajo: 220°C

Tiempo de Estabilización: 9 horas

En esta corrida el termopar más frío que se encontró fue el termopar No. 5, así como el más caliente fue el No. 6 y 4.

Dandonos como resultado, que la zona más fría se encuentra en la mitad de la cámara, en el patrón de carga 8.

Así como la zona más caliente se encontró, en la parte media del área inferior, en el patrón de carga 11.

En la gráfica No. 5, podemos observar que el perfil de temperatura es muy similar a la gráfica No. 4 de la corrida en cámara cargada. Considerando que el punto inicial de estabilización fue de 1 hora.

Para considerar este punto de estabilización fue necesario, observar que a ese tiempo todos los demás termopares ya se habían estabilizado ya que como se comentó anteriormente el termopar más frío nunca llegó a estabilizarse.

Como se ve en los resultados, la zona fría se encontró en la mitad de la cámara, esto nos indicó, realizar en la tercera corrida colocar -- más termopares en ella, para confirmar la zona,

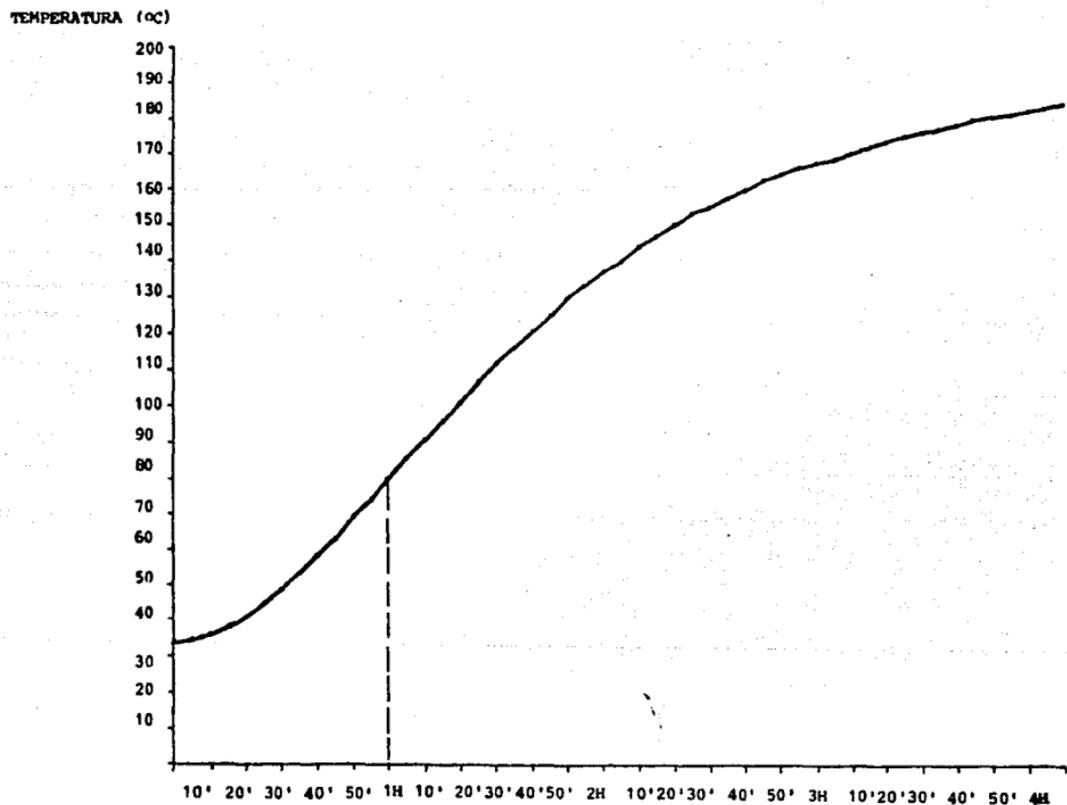
Como se ve en el cuadro No. 7, al calcular FH y FP, podemos ver que - para alcanzar las 12 reducciones logarítmicas (FH), éstas las conseguimos a 1 hr. 55' cumpliendo con nuestro objetivo de que este fuera a 3.5 horas. Pero no así para el FP, el cual para validación debe ser mínimo de seis reducciones logarítmicas; ya que como podemos ver a las 3 horas 15 minutos, sólo tenemos 2.84 reducciones, lo cual nos indica que aunque -a no lo corrimos más tiempo las seis reducciones posiblemente se tendrían a más de 6 horas de despirogenización y esto por lo tanto no cumple con el objetivo.

Debido a estos resultados, se sugirió elevar la temperatura en la siguiente corrida, para poder elevar un poco más la temperatura del termopar más frío y por lo tanto poder disminuir el tiempo.

El aumento de temperatura a realizar fue de 10°C; es decir, se manejo una temperatura de 230°C.

2a. CORRIDA - CAMARA CARGADA

- TERMOPAR MAS FRIO



GRAFICA No. 5

TIEMPO
(min.)

PERFIL TERMICO: 3a. CORRIDA CAMARA CARGADA

En esta corrida, se llevarón a cabo las pruebas de biodesafo, colocando los bioindicadores en las zonas frías de la carga.

Los estudios de biodesafo confirman la letalidad, desafiando el ciclo con microorganismos y endotoxinas.

Para esta prueba se usaron cintas comerciales de esporas de Bacillus subtilis con una concentración de 10^6 para esterilización. Para -- despirogenización se usaron endotoxinas de Escherichia coli con una concentración de 2 500 unidades.

En esta corrida las localizaciones de los termopares variaron un poco sobre todo que se colocó un termopar más en el nivel IV, por ser más frío.

Los cambios que se realizaron fueron los siguientes:

El termopar No. 9 quedó en la posición del termopar No. 7.

El No. 8 en posición del No. 2

El No. 11 en posición del No. 3

El No. 10 en posición No. 5

Y el termopar No. 5 quedo en la misma posición, sólo que en el patrón de carga No. 7

La temperatura de trabajo fue de 230°C.

Los puntos que se desafiaron fueron el nivel

I - A₁C₁-9-PC₁

II - A₂D₂-8-PC₃

III - E-5-PC₇

IV - B₂D₂-3-PC₇

IV - E-10-PC₈

Tanto con esporas como con endotoxinas.

Tanto los cuadros A y B demuestran los resultados obtenidos en el desafío tanto con esporas termo resistentes, como con las endotoxinas, donde se observa que las pruebas fueron negativas.

FIGURA No. 8

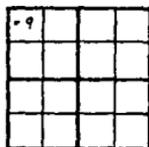
PERFIL TERMICO:

TERCERA CORRIDA

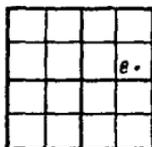
CAMARA CARGADA

ESTUDIO DE PENETRACION DE CALOR CON DESAFIO DE ESPORAS TERNORESISTENTES Y ENDOTOXINAS

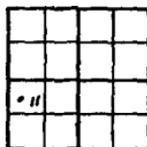
VISTA AEREA



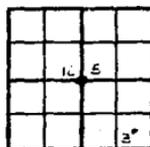
I- A_1C_1 - 9- PC_1
Sp y Endotox.



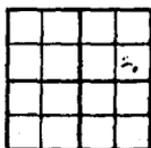
II- A_2D_2 - 8- PC_3
Sp y Endotox.



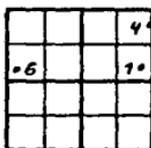
III- B_1C_1 - 11- PC_4



IV- E - 5 - PC_7 *
1V- B_2D_2 - 3- PC_7 *
IV- E - 10 - PC_8 *



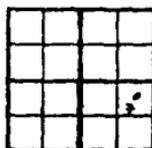
V- A_2D_2 - 2- PC_9



VI- A_2D_2 - 1- PC_{11}

VI- A_2D_2 - 4- PC_{11}

VI- A_2C_1 - 6- PC_{11}



VII- B_1D_2 - 7- PC_{14}

* Sp. y Entodoxinas.

CUADRO No. 8

PERFIL TERMICO

3a. CORRIDA

CAMARA VACIA

TEMPERATURA

TIEMPO (min)	TERMOPAR MAS FRIO (No. 10)	TERMOPAR MAS CALIENTE (No. 6)
0	73.8 ^o C	177.5 ^o C
5	79.6 ^o C	183.6 ^o C
10	85.2 ^o C	188.6 ^o C
15	90.8 ^o C	193.0 ^o C
20	96.2 ^o C	196.7 ^o C
25	101.7 ^o C	200.2 ^o C
30	107.0 ^o C	203.1 ^o C
35	112.3 ^o C	205.7 ^o C
40	117.3 ^o C	208.0 ^o C
45	122.1 ^o C	210.2 ^o C
50	127.1 ^o C	212.0 ^o C
55	131.7 ^o C	213.8 ^o C
1 Hr	136.1 ^o C	215.4 ^o C
5	140.2 ^o C	216.8 ^o C
10	144.2 ^o C	218.1 ^o C
15	148.0 ^o C	210.2 ^o C
20	151.7 ^o C	220.4 ^o C
25	155.2 ^o C	221.5 ^o C
30	158.5 ^o C	222.3 ^o C
35	161.6 ^o C	223.2 ^o C
40	164.5 ^o C	224.0 ^o C
45	167.3 ^o C	224.7 ^o C
50	169.9 ^o C	225.6 ^o C
55	172.4 ^o C	226.1 ^o C
2 Hr	174.6 ^o C	226.8 ^o C
5	176.8 ^o C	227.4 ^o C
10	178.9 ^o C	227.9 ^o C
15	180.8 ^o C	228.4 ^o C
20	182.6 ^o C	228.8 ^o C
25	184.4 ^o C	229.2 ^o C
30	186.0 ^o C	229.4 ^o C
35	187.5 ^o C	229.8 ^o C
40	188.8 ^o C	229.9 ^o C
45	190.1 ^o C	230.2 ^o C
50	191.2 ^o C	230.3 ^o C
55	192.5 ^o C	230.4 ^o C
3 Hr	193.4 ^o C	230.7 ^o C
5	194.4 ^o C	230.7 ^o C
10	195.3 ^o C	230.8 ^o C
15	196.0 ^o C	231.0 ^o C
20	196.9 ^o C	231.3 ^o C
25	197.8 ^o C	231.3 ^o C

CUADRO No. 9

PERFIL TERMINCO

3a. CORRIDA

CAMARA CARGADA

RESULTADOS FH Y FP

TERMOPAR No. 10

TIEMPO (min)	TEMPERATURA (° c)	FH	EFH	FP	EF P
0	73.8	0.000077	0.000077	0.0007971	0.0007971
5	79.6	0.000151	0.000228	0.001063	0.001860
10	85.2	0.00028	0.000508	0.00140	0.003260
15	90.8	0.00054	0.001048	0.00185	0.005110
20	96.2	0.00102	0.002068	0.00242	0.007530
25	101.7	0.00192	0.003988	0.00318	0.01071
30	107.0	0.00353	0.007518	0.00414	0.0148
35	112.3	0.00651	0.014028	0.00538	0.0202
40	117.3	0.01158	0.025608	0.00690	0.0271
45	122.1	0.0201	0.045708	0.00876	0.0358
50	127.1	0.0358	0.081508	0.0112	0.0470
55	131.7	0.0608	0.1423	0.0141	0.0611
1 Hr	136.1	0.1009	0.2432	0.0175	0.0786
5	140.2	0.1617	0.4049	0.0215	0.100
10	144.2	0.256	0.6609	0.0262	0.126
15	148.0	0.397	1.057	0.0316	0.157
20	151.7	0.608	1/66	0.0380	0.195
25	156.2	0.909	2.57	0.0452	0.241
30	158.5	1.33	3.90	0.0533	0.294
35	161.6	1.90	5.80	0.0622	0.356
40	164.5	2.65	8.45	0.07182	0.428
45	167.3	3.66	12.11	0.08253	0.5110
50	169.9			0.0939	0.604
55	172.4			0.1063	0.7112
2 Hr	174.6			0.1185	0.829
5	176.8			0.1322	0.961
10	178.9			0.1467	0.10
15	180.8			0.161	1.26
20	182.6			0.176	1.44
25	184.4			0.192	1.63
30	186.0			0.208	1.84
35	187.5			0.224	2.06
40	188.8			0.2398	2.30
45	190.1			0.2558	2.56
50	191.3			0.2715	2.83
55	192.5			0.2882	3.124
3 Hr	193.4			0.3013	3.42
5	194.4			0.3167	3.74
10	195.3			0.3312	4.07
15	196.0			0.3429	4.41
20	196.9			0.3565	4.77
25	197.6			0.3712	5.14

El patrón de flujo encontrado en esta corrida fue el siguiente:

Temperatura de trabajo: 230°C

Tiempo de Estabilización 1 Hr. 10'

En esta corrida el termopar más frío que se encontró fue el No. 10; si como el más caliente fue el No. 6 y 4, dándonos como resultado, que la zona más fría se encuentra en la mitad de la cámara, en el patrón de carga 8; así como la zona más caliente se encontró en la parte media del área inferior, en el patrón de carga 11.

Como se ve en el cuadro No. 9, al calcular FH y FP podemos observar las 12 reducciones logarítmicas de FH, se alcanzaron a menor tiempo que en la segunda corrida; es decir a 1 hora 45 minutos y este tiempo cumple también el objetivo.

Pero con respecto al FP, seguimos viendo, que a pesar de que aumentan, es decir el número de reducciones logarítmicas fue mayor que en la segunda corrida, este aún no es verificante, para disminuir el tiempo de despirogenización y que cumpla con el objetivo. Para esta corrida se obtuvo un FP de 5.14 reducciones o un tiempo de 3 horas 25 minutos.

Debido a estos resultados, se sugirió elevar aún más la temperatura de trabajo en la siguiente corrida y así poder alcanzar en un menor tiempo que 3 o 5 horas las 6 reducciones logarítmicas de despirogenización.

En esta siguiente corrida, ya no será necesario calcular FH, ya que como pudimos ver este es alcanzado a un tiempo menor que 3.5 horas, solo se concretará en en calcular el FP.

El aumento de temperatura que se realizó fue de 20°C; es decir se manejó una temperatura de 250°C.

RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO DE BIODESAFIO

PRODUCTO: ESPORAS DE BACILLUS SUBTILIS
 SUBESPECIE: NIGER ATCC 9372
 LOTE: 1287 TC
 CONCENTRACION: 1'000,000 CFU/CINTA SEGUN USP XXI PARA INDICADORES BIOLÓGICOS.

No. DE TERMOPAR	TIRA CON ESPORAS DE BACILLUS SUBTILIS	RESULTADOS
	POSICIONES	
9	1-A ₁ C ₁ - PC ₉	Sin crecimiento a los 21 días
8	11-A ₂ D ₂ -PC ₃	Sin crecimiento a los 21 días
5	IV-E- PC ₇	Sin crecimiento a los 21 días
3	IV-B ₂ D ₂ -PC ₇	Sin crecimiento a los 21 días
-	CONTROL	POSITIVO

RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO
DE BIODESAFIO

CUADRO B

REACTIVO: ENDOTOXINA Echerichia coli 055: B5
LOTE: 7L 0010
CONCENTRACION: 2,500 U.
U.S. STANDAR:
FECHA DE CAD.: 18 MAYO 1989

POSICIONES

No. DE TERMOPAR	FRASCO DE ENDOTOXINAS	RESULTADO
9	I-A ₁ C ₁ -PC ₉	Negativo
8	II-A ₂ D ₂ -PC ₃	Negativo
5	IV-E-PC ₇	Negativo
3	IV-B ₂ D ₂ -PC ₇	Negativo
-	Control	Positivo

PERFIL TERMICO:

4.CORRIDA

CAMARA CARGADA

Como se vió en los anteriores resultados, la zona más fría es la mitad de la cámara o sea el nivel IV. Debido a esto, en esta corrida se colocaron más termopares en esta zona, para delimitar con mayor exactitud el punto más frío y una vez detectado, utilizar sus temperaturas para calcular el FP.

Debido a esto las localizaciones de los termopares variaron, quedando sin termopares los niveles III, V y VII.

La temperatura de trabajo, como antes se mencionó fue de 250°C.

FIGURA No. 9

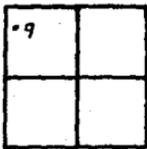
PERFIL TERMICO:

CUARTA CORRIDA

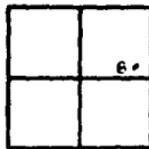
CAMARA CARGADA

ESTUDIO DE PENETRACION DE CALOR

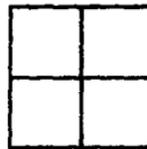
VISTA AEREA



I- A₁C₁-9-PC₁



II- A₂D₂-8-OC₃



III-



IV- 3-5-PC₇

IV- B₂D₂-3-PC₇

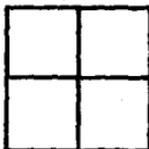
IV- E-10-PC₈

VI- B₁D₁-2-PC₈

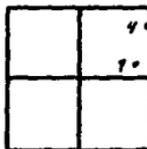
IV- B₁D₁-6-PC₈

IV- A₂D₁-7-PC₈

IV- B₁D₁-11-PC₈

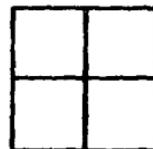


V-



VII- A₂D₂-1-PC₁₁

VII- A₁D₂-4-PC₁₁



VII-

CUADRO No. 10

PERFIL TERMICO

4a. CORRIDA

CAMARA CARGADA

TEMPERATURA		
TIEMPO (min)	TERMOPAR MAS FRIO (No. 2)	TERMOPAR MAS CALIENTE (No. 9)
0	74.1 ^o C	169.4 ^o C
5	79.0 ^o C	175.5 ^o C
10	84.1 ^o C	180.4 ^o C
15	89.3 ^o C	185.2 ^o C
20	94.4 ^o C	189.5 ^o C
25	99.6 ^o C	192.9 ^o C
30	104.7 ^o C	195.7 ^o C
35	109.9 ^o C	198.3 ^o C
40	114.9 ^o C	200.7 ^o C
45	119.9 ^o C	202.9 ^o C
50	124.8 ^o C	205.4 ^o C
55	129.6 ^o C	207.5 ^o C
1 Hr.	134.3 ^o C	209.1 ^o C
5	138.8 ^o C	210.9 ^o C
10	143.2 ^o C	212.8 ^o C
15	147.5 ^o C	214.1 ^o C
20	151.6 ^o C	215.7 ^o C
25	155.6 ^o C	217.1 ^o C
30	159.6 ^o C	218.3 ^o C
40	163.4 ^o C	219.8 ^o C
40	167.0 ^o C	220.6 ^o C
45	170.4 ^o C	222.0 ^o C
50	173.6 ^o C	223.2 ^o C
55	173.8 ^o C	224.0 ^o C
2 Hr.	179.8 ^o C	225.0 ^o C
5	182.7 ^o C	225.6 ^o C
10	185.5 ^o C	226.7 ^o C
15	188.1 ^o C	227.3 ^o C
20	190.5 ^o C	228.2 ^o C
25	190.5 ^o C	228.8 ^o C
30	194.9 ^o C	229.3 ^o C
35	197.2 ^o C	230.1 ^o C
40	198.2 ^o C	230.6 ^o C
45	201.1 ^o C	231.3 ^o C
50	204.5 ^o C	232.3 ^o C
3 Hr.	206.1 ^o C	232.5 ^o C
5	207.6 ^o C	233.0 ^o C
10	209.1 ^o C	233.6 ^o C
15	210.4 ^o C	233.8 ^o C
20	211.4 ^o C	234.5 ^o C
25	212.9 ^o C	234.5 ^o C
30	214.1 ^o C	235.2 ^o C

CUADRO No. 11

PERFIL TERMICO

4a. CORRIDA

CAMARA CARGADA

RESULTADOS FP

TERMOPAR No.2

TIEMPO (min)	TEMPERATURA (° c)	FP	FP
0	74.1	0.000809	0.000809
5	79.0	0.001031	0.00184
10	84.1	0.00132	0.00316
15	89.3	0.00172	0.00488
20	94.4	0.00221	0.00709
25	99.6	0.00286	0.00995
30	104.7	0.00369	0.01364
35	109.9	0.00478	0.01842
40	114.9	0.006128	0.02454
45	119.9	0.007854	0.032402
50	124.8	0.01001	0.03340
55	129.6	0.010016	0.0434
1 Hr	134.3	0.01604	0.0594
5	128.8	0.02006	0.0795
10	143.2	0.02496	0.1044
15	147.5	0.03089	0.1353
20	151.6	0.0378	0.1731
25	155.6	0.0461	0.2192
30	159.6	0.0563	0.2755
35	163.4	0.0680	0.3435
40	167.0	0.0813	0.4248
45	170.4	0.09626	0.5211
50	173.6	0.1128	0.6339
55	176.8	0.1322	0.7661
2 Hr	179.8	0.1534	0.9195
5	182.7	0.1772	1.096
10	185.5	0.2036	1.30
15	188.1	0.2316	1.53
20	190.5	0.2610	1.79
25	192.8	0.2925	2.085
30	194.9	0.3246	2.41
35	197.2	0.3639	2.77
40	199.2	0.4019	3.17
45	201.1	0.4416	3.61
50	202.8	0.4805	4.097
55	204.5	0.5228	4.62
3 Hr	208.1	0.5660	5.18
10	209.1	0.6569	6.44
15	210.4		
20	211.7		
25	212.9		
30	214.1		

El patrón de flujo encontrado para esta corrida fue el siguiente:

Temperatura de trabajo: 250°C.

Tiempo de Estabilización: 1 hora 20 minutos.

En esta corrida el termopar más frío, que se encontró fue el No. 2; así como el más caliente fue el No. 9.

Dándonos como resultado que la zona más fría se encuentra en la mitad de la cámara, en el patrón de carga 8.

Así como la zona más caliente se encontró en la parte alta del arco superior, el patrón de carga 1.

Como se ve en el Cuadro No. 11, al calcular FP podemos observar, que al aumentar la temperatura se alcanzó en menor tiempo las 6 reducciones logarítmicas de despirogenización (FP); y estos se encontraron a las 3 horas 10 minutos con un FP de 6.44 reducciones.

Estos resultados con respecto al objetivo que se planteó, cumplen con lo establecido; ya que si se disminuyó el tiempo con respecto a los 3.5 horas.

Pero si observamos el tiempo total del ciclo de esta corrida con respecto a la corrida normal a 220°C; es decir, al referirnos al tiempo total se incluye el tiempo de estabilización más el tiempo del ciclo propiamente dicho.

Podemos ver que el tiempo total es el mismo; ya que para la corrida normal se necesita 1 hora de tiempo de estabilización más 3.5 horas del ciclo, haciendo un total de 4.5 horas.

y para esta corrida (250°C), el tiempo de esterilización es de 1 hora 20 minutos, más 3 horas 10 minutos del ciclo, hacen un total de 4.5 horas.

Se puede decir que el tiempo es el mismo, pero no la seguridad del ciclo; ya que en esta última corrida si aseguramos que en el punto más frío se cumplen las 6 reducciones logarítmicas que pide la validación; no así para la corrida normal en la que el punto más frío no alcanza en ese tiempo las reducciones, debido a que es muy difícil aumentar más la temperatura y para disminuir más el tiempo de despirogenización, porque el material (Frasco Antibiótico) puede ya sufrir alteraciones en su calidad, como puede ser descamación de vidrio, aumento de pH, entre otros.

Se pensó en realizar una corrida más en la cual se pudiera colocar toda una cama de la carga con charolas vacías y agujeradas en la mitad de la cámara, para con esto hacer que el calor fluyera con más libertad hacia el centro de la de la cámara, y hacer que la zona fría aumente su temperatura para con ello tratar de disminuir más el tiempo de despirogenización.

PERFIL TECNICO:

5a. CORRIDA

CAMARA CARGADA

La temperatura de trabajo de esta corrida fue de 250^oc.

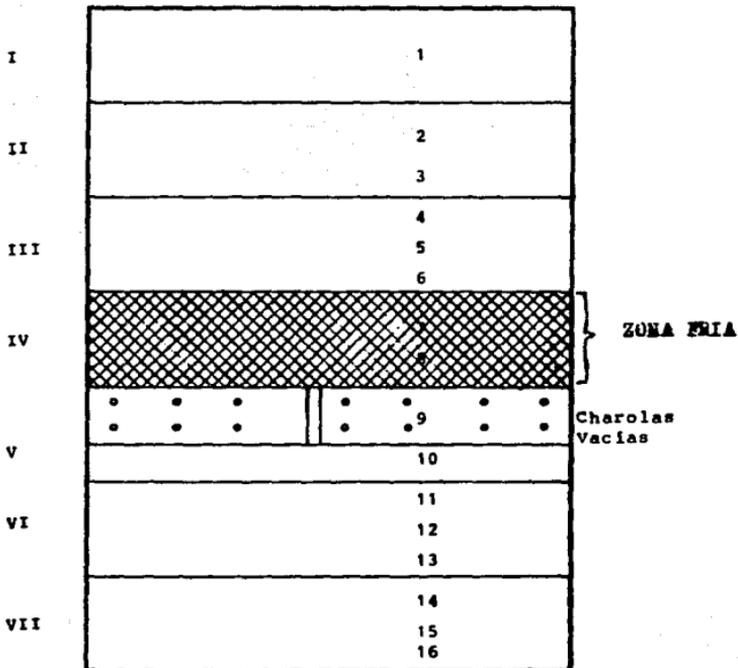
Como ya se mencionó anteriormente esta corrida sufrió una modificación en su distribución de carga, ya que en la mitad de la cámara o sea en el nivel IV ya que es una zona fría, se trató de elevar más la temperatura, haciendo para ello colocar toda una cama de charolas agujeradas en el nivel V, exactamente colocados en el patrón de carga 9, que estuvieron muy junto al patrón de carga 8, (Nivel IV) que siempre fue el más frío.

Ver figura No.10

La posición de los termopares, también fueron modificadas.

VISTA FRONTAL

Pc = Patron de carga



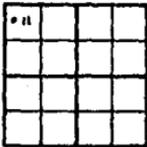
PERFIL TERMICO:

QUINTA CORRIDA

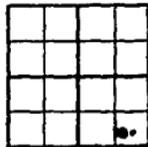
CAMARA CARGADA

ESTUDIO DE PENETRACION DE CALOR

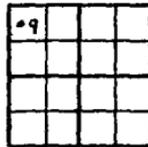
VISTA AEREA



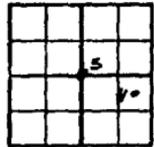
I- A₁C₁-11-PC₁



II- B₂D₂-10-PC₃

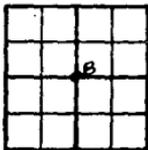


III- A₁C₁-9-PC₅

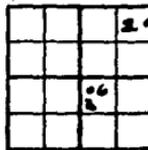


IV- B₁D₂-4-PC₇

IV- E-5-PC₈



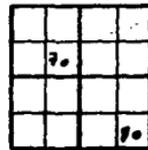
V- E-8-PC₁₀



VI- B₁D₁-6-PC₁₁

VI- B₁D₁-3-PC₁₃

VI- A₁D₂-2-PC₁₁



VII- A₂C₂-7-PC₁₅

VII- B₂D₂-1-PC₁₆

CUADRO No. 12

PERFIL TECNICO

5a. CORRIDA

CAMARA CARGADA

TIEMPO (min)	T E M P E R A T U R A	
	TERMOPAR MAS FRIO (No. 8)	TERMOPAR MAS CALIENTE (No. 7)
0	147.6	137.9
5	152.2	143.4
10	158.2	161.4
15	162.4	177.9
20	166.6	169.5
25	170.5	172.9
30	171.7	183.6
35	174.2	186.0
40	174.5	193.2
45	178.0	192.1
50	187.2	168.1
55	192.0	178.0
1 Hr	196.3	178.1
5	198.2	176.5
10	198.1	226.6
25	206.5	151.8
20	197.3	257.0
25	199.7	258.2
30	192.7	259.2
35	193.6	259.5
40	195.4	260.8
45	197.1	261.7
50	196.6	261.8
55	201.0	262.5
2 Hr	203.7	263.9
5	204.9	263.8
10	205.5	264.2
15	206.8	164.2
20	208.3	265.5
30	209.6	266.1
35	210.4	265.9
40	211.6	267.2
45	212.5	266.7
50	213.1	267.2
55	213.6	267.5
3 Hr	214.7	268.2
5	215.1	268.7
10	215.9	267.9
15	216.6	268.8
20	216.6	268.8
25	217.1	268.6
30	217.7	269.2

PERFIL TERMICO

5a. CORRIDA

CAMARA CARGADA

RESULTADOS DE FH y FP

TERMOPAR No. 8

TIEMPO (MIN.)	TEMPERATURA (°C.)	FH	Σ FH	FP	Σ FP
0	147.6	0.3792	0.3792	0.03.105	0.03105
5	152.2	0.6441	1.023	0.03901	0.07006
10	158.2	1.28	2.30	0.05254	0.1226
15	162.4	2.08	4.38	0.0647	0.1873
20	166.6	3.88	7.76	0.0797	0.2670
25	170.5	5.29	13.06	0.0967	0.03637
30	171.7			0.1026	0.4663
35	174.2			0.1162	0.5825
40	174.5			0.1179	0.7004
45	178.0			0.1403	0.8407
50	187.2			0.1215	1.062
55	192.0			0.2811	1.34
1 HORA	196.3			0.3480	1.69
5	198.2			0.3824	2.07
10	193.1			0.2969	2.37
15	-			-	-
20	197.3			0.3657	3.31
25	199.7			0.4120	3.72
30	192.7			0.2911	4.01
35	193.6			0.3044	4.32
40	195.4			0.3328	4.65
45	197.1			0.3621	5.01
50	198.6			0.3901	5.40
55	201.0			0.4394	5.84
2 HORAS	203.7			0.5024	6.34
5	204.9				
10	205.5				
15	206.8				
20	208.3				
25	209.1				
30	209.6				
35	210.4				
40	211.6				
45	212.5				
50	213.1				
55	213.6				
3 HORAS	214.7				
5	215.1				
10	215.9				
15	216.5				
20	216.6				
25	217.1				
30	217.7				

El patrón de flujo encontrado en esta corrida es el siguiente:

Temperatura de Trabajo: 250^oC.

Tiempo de Estabilización: 1 Hora 10 minutos.

En esta corrida el termopar más frío que se encontró fue el No. 8, así como el más caliente fue el No. 7.

Dándonos como resultado que la zona más fría se encontró en el nivel V, o sea en la parte más alta del área inferior, en el patrón de carga 10.

Como se puede ver con estos resultados al meter las charolas vacías prácticamente al nivel IV que fue siempre el más frío, en esta corrida ya no se manifestó como zona fría, sino apareció otra zona que fue el nivel V.

Así como la zona más caliente se encontró en la parte baja del área inferior de la cámara.

Como se ve en el Cuadro No. 13 al calcular FP podemos observar, que al haber colocado las charolas vacías, el punto frío llegó a tener temperaturas más altas que todas las anteriores corridas; esto hizo que por lo tanto 6 reducciones logarítmicas de despirogenización (FP) se lograron a un menor tiempo que 3.5 horas.

Esta se logró a las 2 horas con FP de 6.34 reducciones; haciendo un tiempo total de 1 ciclo de 3 horas 10 minutos, considerando que el tiempo de estabilización fue de 1 hora 10 minutos, más 2 horas del ciclo proplamente dicho.

IX. CONCLUSIONES

De la validación efectuada al equipo (horno de calor seco) Marca CAISA, se obtuvieron las siguientes conclusiones:

1. Comportamiento del Horno

- 1.1 La cámara vacfa alcanza la temperatura de trabajo rápidamente, indicando que la energía calorífica de las resistencias es correcto y se encuentra el horno sin fugas significativas de calor.

2. Estudio de Distribución de Calor

- 2.1 El estudio de distribución de calor, tanto en cámara vacfa - como en el patrón de carga en estudio muestran ser similares en su patrón de flujo calorífico definiéndose una zona fría. La cual fue compensada con temperaturas óptimas, aumentando la temperatura a 250°C y cambiando el patrón de carga con charolas vacfas y con orificios como se puede ver en la quinta corrida. El cual deberá ser respaldado como tal en cada proceso de esterilización.

Así la zona fría fue localizada en la mitad de la cámara.

La variación de temperatura fue de $\pm 40^{\circ}\text{C}$

3. Estudio de Penetración de Calor

- 3.1 Los estudios de penetración de calor y distribución de calor son similares en su patrón de flujo calorífico.

3.2 Se observa una repetibilidad de condiciones, tanto en los patrones de flujo en cámara vacía como en el patrón de carga - en estudio.

4. Validez de la Prueba

En todas las corridas permanecieron más de ocho termopares operativos, haciéndolos válidos.

5. Cálculo de FH

Con respecto al FH, podemos concluir que debido a que las doce reducciones sean alcanzadas a muy poco tiempo, en este caso no es el de mayor importancia, es por ello, que en las próximas corridas, ya no fue necesario calcularlo.

6. Promoción de Crecimiento de Esporas Termoresistentes

El resultado sin crecimiento de la prueba de promoción, confirma la eficiencia del horno para destruir los microorganismos más presentes en el material.

7. Cálculo de FP

El cálculo de FP en el proceso de calentamiento, indica que deben transcurrir dos horas para alcanzar las seis reducciones que pide la validación para asegurar la eficiencia del horno para destruir sustancias pirogénicas en el patrón de carga definido en el estudio.

8. Prueba de Desafío con Endotoxinas.

9. El resultado negativo de la prueba confirma la eficiencia del horno para destruir sustancia pirogénicas.
9. Se concluye que el horno en estudio y habiéndose modificado la temperatura y el patrón de carga, como se indica en el proceso de validación, es capaz de esterilizar y despirogenizar.
10. Podemos decir, que el horno fue adecuadamente validado, cumpliendo así, la garantía de calidad del equipo; y por lo tanto esto:
 - a) Contribuye a la disminución de costos y a la mejoría de la productividad.

El resultado será en resumen, un producto con mayor grado de aseguramiento de calidad y un costo más bajo.

11. Se cumplieron los objetivos planteados para este estudio y sobre todo el poder haber disminuido el tiempo de esterilización y despirogenización.

X: RECOMENDACIONES

Recomendaciones técnicas específicas del horno

1. Se recomienda establecer un programa de mantenimiento, calibración y verificación.

1.1 Amperaje resistencias

1.2 Velocidad y homogeneidad de Flujo de Aire

1.3 Calibración del Termometro

1.4 Calibración del Registrador

1.5 Carga de Energía Eléctrica que alimenta el Horno

2. Recomendaciones generales del proceso de calentamiento del Horno

2.1 Es recomendable contar con un manual operativo donde se indique:

Número y posición de charolas

Programa del tablero de control del proceso

3. Recomendaciones para el protocolo de validación del funcionamiento del Horno

- 3.1 Verificar el patrón de flujo calorífico del horno, dentro de seis meses a un año, para revalidar el funcionamiento del horno y quede como validación retrospectiva.**

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Domínguez Suárez, J.M.I. 1986. Estudio de Validación del Proceso de Esterilización por Autoclave para Soluciones Inyectables. --- Q.F.B. Tesis Facultad de Química, U.N.A.M. 62 p.
2. Cemall Pons, J. "La Validación: Una Filosofía y un Sistema". C.I.F., 4. 220-226 (1985)
3. Malena Prior, P.L. 1986. Validación de un Proceso de Esterilización por Oxido de Etileno. Q.F.B. Tesis Facultad de Química, --- U.N.A.M. 130 p.
4. Laurie A. Burns and Cayle D. Hefferason. 1987. "Dry heat Sterilization and Despyrogenation Validation and Monitoring". e.r. --- Squibb & Sons. Inc., New Brunswick, New Jersey.
5. Validation of dry heat Processes used for Sterilization and Depyrogenation Technical Monograph No. 3 (Parental Drug Association, --- Philadelphia, Pennsylvania, 1981).
6. Validation of Steam Sterilization Cycles Technical Monograph No.1 (Parenteral Drug Association, Philadelphia, 1981).
7. Chapman, K.G. A Suggested Validation Lexicon. Pharm. Technol., 7, 51-53 y 56-57 (1983).
8. Fry, E.M. Política de Validación de Procesos, Pharm. Industr., - 46, 601 (1984).
9. Kenneth E. Avis and Lachman L. 1986. Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Volume 2.
10. F.D.A. Guideline on General Principles of process Validation. --- (1987). Center for Drugs and Center for Devices and Radiological --- health Food and Drug Administration. Marzo 29 1983 y Marzo 7 --- 1984.
11. Baird, R. Pharmaceutical Engineering, Vol. 8, Núm.2 (1988).
12. Chapman, F.G. Pharmaceutical Engineering, Vol. 8, Núm.2 (1988).
13. Bernard T. Loftus and Robert A. Nash. 1984. Pharmaceutical Process Validation. Vol. 23. Marcel Dekken. Inc. New York.
14. Curso de Validación de Procesos Asépticos. Lambda Científica, S.A. y Veco. Apuntes Inéditos. Julio de 1987
15. Parenteral Manufacturers Association. Proceedings, Validation of Sterile Manufacturing Processes, Sterilization, Validation, Theory and Principles, by G. Whitaker, Pollack and Skan, March 15, --- 1978.

16. Chapman, K.G. The Par Approach to Process Validation. Pharm. ---
Tech. Diciembre de 1984.
17. Fry, E.M. General Principle of Process Validation. Pharm. Eng.
May-June 1984.
18. "Taller de Validación". Asociación Farmacéutica Mexicana. Apun-
tes inéditos. Septiembre de 1987.