

105  
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Adaptación y Certificación de una Cámara  
Liofilizadora a una Cámara de Esterilización  
por Oxido de Etileno”

T E S I S

Que para obtener el Título de  
QUÍMICO FARMACEUTICO BIÓLOGO

p r e s e n t a

JOSE MARIANO PINEDA DORANTES



Méx. D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1991



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 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.

## I N D I C E

|                                                    |     |
|----------------------------------------------------|-----|
| INTRODUCCION                                       | 1   |
| OBJETIVOS                                          | 3   |
| CAPITULO I ASPECTOS TEORICOS                       |     |
| GENERALIDADES DE VALIDACION                        | 4   |
| CARACTERISTICAS DEL OXIDO DE ETILENO               | 16  |
| VARIABLES DE PROCESO                               | 20  |
| PRINCIPIOS DE RESISTENCIA MICROBIANA               | 29  |
| ASEGURAMIENTO DE LA ESTERILIDAD                    | 35  |
| CAPITULO II ADAPTACION DE EQUIPO/DISEÑO DE PROCESO |     |
| ADAPTACIONES DEL EQUIPO                            | 38  |
| DISEÑO DEL PROCESO                                 | 44  |
| CONDICIONES DE SEGURIDAD                           | 46  |
| PROTOCOLO DE VALIDACION                            | 52  |
| CAPITULO III DESARROLLO EXPERIMENTAL               |     |
| CALIFICACION DE INSTALACIONES                      | 55  |
| CALIFICACION DE SERVICIOS                          | 58  |
| DISEÑO DE PROCESO                                  | 71  |
| CALIFICACION DE EQUIPO                             | 80  |
| PROTOCOLO DE VALIDACION                            | 85  |
| CAPITULO IV RESULTADOS/ANALISIS DE RESULTADOS      | 92  |
| CONCLUSIONES                                       | 102 |
| BIBLIOGRAFIA                                       | 107 |

## INTRODUCCION

La gran competencia que existe en el mercado farmacéutico y la necesidad de tener la certeza de que los procesos de manufactura están bajo control, han propiciado que en México los laboratorios farmacéuticos se vean influenciados por el movimiento de Validación, originado en Estados Unidos hace algunos años. Todo ello, ha ocasionado un nuevo interés hacia los medicamentos que se fabrican en el país, con la finalidad de optimizar, de manera continua, los procedimientos de fabricación para poder así obtener la excelencia en la calidad de los productos, lo cual además los coloca en el nivel de competitividad internacional.

Lo anterior refleja la importancia de los programas de Validación en la Industria Farmacéutica y si a ello aunamos el carácter legal que está tomando el concepto de Validación en la elaboración de medicamentos, es fácil ver por que todos los Laboratorios están adoptando estos conceptos.

De manera general podemos decir que la Validación implica la interacción de varios departamentos de un laboratorio de medicamentos. Por mencionar algunos de estos departamentos citamos a: Control de Calidad, Producción, Ingeniería, Mantenimiento, Compras, Desarrollo, etc. Esta actividad multidisciplinaria tiene, como gran objetivo, establecer que toda etapa técnica analítica o proceso, efectúen lo que están destinados a realizar de manera consistente.

Una de las finalidades de este trabajo es concretar la adaptación adecuada de un equipo fuera de servicio y la decisión de adaptar o no el equipo, está en función de las necesidades de la empresa y de la inversión de capital que haya que hacer. - De ahí que sea necesario evaluar qué sería más factible a realizar: La compra de un equipo nuevo o la adaptación de uno -- inoperante. La respuesta a esta interrogante generalmente podría ir dirigida a la habilitación del equipo, debido a que - de una manera económica, se podrían efectuar procesos de forma similar a como se desarrollarían en un equipo nuevo, sin - ver perjudicados los atributos del producto.

## OBJETIVO

### OBJETIVO GENERAL

Establecer un procedimiento de validación que garantice, de manera sistemática, que los ciclos de esterilización con óxido de etileno cumplen con el nivel de aseguramiento de esterilidad que se ha establecido para frascos de polietileno de alta densidad.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Adaptación de los instrumentos necesarios para tener el proceso bajo control.
- Diseño del proceso de esterilización para frascos de polietileno de alta densidad de 120 ml.
- Comprobar que el valor D obtenido para los indicadores biológicos puede ser utilizado para determinar el tiempo de exposición.

**C A P I T U L O I**

**ASPECTOS TEORICOS**

## GENERALIDADES DE VALIDACION

Para la gente que trabaja en la Industria Farmacéutica la meta a cumplir, día a día, es la de garantizar que los productos que fabrique cumplan con los requisitos de calidad, manteniendo un control estricto sobre los costos de producción. Esta relación de costo-calidad conduce a un entendimiento muy estrecho entre los Departamentos Productivos y de Control de Calidad, ya que para ambos el fin que se persigue es el mismo — La calidad, seguridad, efectividad y rentabilidad de los medicamentos — .

En los últimos años, el concepto de validación ha tomado gran importancia en la elaboración de medicamentos, ya que ha venido a ser un punto de convergencia para el área Productiva y de Control de Calidad en la meta común de asegurara la calidad de los productos.

Se ha escrito mucho acerca de la Validación en la Industria Farmacéutica, se han dado diferentes definiciones y todas ellas resultan ser operantes debido a que en cada una se maneja el mismo concepto. Por mencionar algunas definiciones, se puede decir que la Validación es:

- Una forma de comprobar la efectividad y reproducibilidad de una técnica, operación o proceso.
- Es un conjunto de pruebas que constituyen la evaluación crítica de la confiabilidad y reproducibilidad de toda ope-



ración o proceso de fabricación.

Al hablar de un proceso, decimos que la Validación del mismo es el estudio científico enfocado a demostrar que el proceso está realizando lo que se supone debe realizar. Y haciendo referencia de la definición de la Food and Drug Administration (FDA) para la Validación de un proceso, encontramos que: "Es un programa documentado que suministra un alto grado de seguridad de que un proceso dado producirá, en forma consistente, un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos".

En México mucho se ha discutido acerca de la efectividad de la Validación y a manera de justificación o de aceptación de esta práctica citamos algunas razones para evaluar los beneficios de la Validación:

- 1.- La ética profesional.
- 2.- La reducción de costos.
- 3.- El Aseguramiento de Calidad.
- 4.- El Establecimiento de una Regulación Sanitaria al respecto.

#### 1.- La ética profesional

En su perfil integral, la validación debe ser una filosofía de trabajo en la fabricación de medicamentos y requiere del convencimiento y compromiso de todas las personas que trabajan en la empresa, desde las que tienen decisio-

nes trasdentes dentro de la compañía, hasta las que participan directamente en la elaboración de los productos. Una vez que este concepto ha sido tomado de manera general, las obligaciones y/o logros de calidad y producción así como los requerimientos de costo-beneficio, son cubiertos secuencialmente a la conceptualización de la Validación. El alcanzar estos logros conduce a la satisfacción personal de la gente que labora en la empresa, ya que el compromiso moral de fabricar productos para la salud es la base de todo establecimiento farmacéutico.

## 2.- Reducción de Costos.

La Validación del proceso crea un ambiente de confianza y una perspectiva de buen negocio. Aunque el cumplimiento de las disposiciones legales es importante, la principal razón de validar es Asegurar la Calidad a un costo lo más bajo posible. Estas exigencias, en cuanto a calidad y productividad, hacen de la Validación un elemento crucial de un programa de calidad y es esencial para alcanzar una eficiente operación de producción.

## 3.- Aseguramiento de Calidad.

Los principios básicos de Aseguramiento de Calidad tienen como meta la producción de artículos propios para el uso que fueron diseñados. Estos principios pueden establecerse de la siguiente forma[1]:

- A.- La calidad, seguridad y efectividad deben diseñarse y construirse en el proceso.
- B.- La calidad no puede ser inspeccionada o analizada en el producto terminado
- C.- Cada paso del proceso de manufactura debe estar bajo control, para tener la máxima probabilidad de que el producto terminado cumpla con todas las especificaciones de calidad y diseño.

Un elemento para garantizar que estas metas de aseguramiento de calidad se cumplan es la Validación. Es a través del Diseño de proceso, la Validación y la aplicación de Prácticas Adecuadas de Manufactura que un fabricante puede establecer un alto grado de confianza de que serán aceptables todas las unidades producidas en lotes consecutivos. Una Validación satisfactoria debe reducir la dependencia de pruebas intensivas de producto en proceso o terminado, ya que dicho proceso estará bajo control.

4.- El Establecimiento de una Regulación Sanitaria al respecto.

En los Estados Unidos el gobierno exige que todos los procesos farmacéuticos sean validados. Un requerimiento similar existe en otros países y ahora en México se empiezan a oficializar dichos principios y esto ha dado origen a la creación de un Comité que se ha encargado de redactar Guías Generales de Validación, por lo que a la larga en

nuestro país todos los procesos de manufactura deberán -- cumplir con los requerimientos de Validación.

La redacción de dichas guías se ha hecho considerando el constante desarrollo de la Industria Farmacéutica mexicana y es el resultado de los trabajos del Comité de Validación creado por la Dirección General de Insumos para la - Salud en colaboración con el Instituto Mexicano del Seguro Social, La Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica, La Asociación Farmacéutica Mexicana A. C. y los expertos profesionales nacionales reconocidos por sus trabajos en el área. Debido a que este comité es de carácter oficial y tiene alta representatividad industrial y gremial, los conceptos mencionados en las Guías Generales de Validación pueden ser usados como marco de referencia para validar procesos de manufactura.

Debido a que la Validación del proceso incluye la determinación y control de las etapas claves del mismo, es necesario - definir cómo habremos de llamar al control de cada una de estas etapas. En general, se ha determinado que la Validación - de cada etapa sea conocida como una calificación y certificación de la misma; es decir, la calificación trata los componentes o elementos de un proceso, en tanto que la Validación trata el proceso de manufactura de manera global.

La Validación la podemos dividir en:

- Validación Retrospectiva.
  - Validación Prospectiva.
- } Sistema de revalidación

#### - Validación Retrospectiva

Es la evidencia documentada, basada en los datos acumulados de producción, análisis y control, de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad, reproducibilidad y consistencia.

#### - Validación Prospectiva

Es la evidencia documentada que demuestra, a través de un plan experimental, que las operaciones cumplen consistentemente con el objetivo de su existencia.

#### - Sistema de revalidación

Debido a que la validación de un proceso no le da carácter de perpetuidad, se deberá contar con un sistema de aseguramiento de calidad, el cual advierta la necesidad de una revalidación cada vez que ocurran cambios en la formulación, empaque, manufactura o equipo, que pudieran afectar las características del producto. La magnitud de la revalidación dependerá de la naturaleza de los cambios y como impactan en cada una de las etapas de producción que se han calificado anteriormente.

La Validación Prospectiva de un proceso requiere de la calificación de cada uno de sus elementos más importantes y la importancia de éstos resulta relativa de un proceso a otro.

A continuación mencionamos algunos de estos elementos:

#### 1.- Métodos analíticos

- 2.- Calibración de instrumentos
- 3.- Servicios
- 4.- Personal
- 5.- Materias primas y Material de empaque
- 6.- Equipo
- 7.- Instalaciones
- 8.- Fases de fabricación
- 9.- Diseño de producto

1.- Métodos analíticos.- En el laboratorio los métodos y procedimientos analíticos constituyen el proceso que debe ser controlado. La validación garantiza que la metodología empleada logra producir los mejores resultados analíticos posibles en cada caso específico. Para ello, todas las variables del método deben considerarse. Cada una de estas variables se detallan a continuación.

1.1.- Especificidad.- Es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida unicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

1.2.- Exactitud.- La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia.

1.3.- Linearidad.- la linearidad del sistema es su capacidad para asegurar que los resultados analíticos son proporcionales a la concentración de la sustancia, dentro de

un rango determinado.

1.4.- Precisión.- La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico, bajo las condiciones normales de operación.

1.5.- Reproducibilidad.- Un método es reproducible cuando los resultados obtenidos en diferentes laboratorios, con diferente equipo o realizado por diferentes analistas son iguales estadísticamente.

1.6.- Repetibilidad.- Es la precisión del método, expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones in dependientes, realizadas por un solo analista, usando los mismos aparatos y técnicas.

2.- Calibración de instrumentos.- Los procesos farmacéuticos utilizan diferentes instrumentos para el control de los mismos. La calibración puede ser definida como la compara ción de un instrumento patrón, de exactitud conocida, con el instrumento a calibrar.

Como requisito de la calificación y certificación de equi po y servicios, se necesita que todos los instrumentos -- que monitorean variables críticas se encuentren debidamen te calibrados; esta calibración debe ser documentada me-- diante un certificado. Se deberá contar con un programa - de calibración para asegurar que el desempeño de los apa- ratos es confiable. Es importante resaltar que los instru men tos que se empleen en los estudios de Validación deben

estar debidamente calibrados.

3.- Servicios.- Para los fines de validación dichos sistemas son relevantes, ya que debe asegurarse que operen al nivel requerido para obtener productos dentro de sus especificaciones.

Los servicios más comunmente utilizados son:

- Aire
- Agua (destilada, deionizada y potable)
- Vapor
- Vacío
- Energía eléctrica

La calificación y certificación de un servicio contempla los siguientes conceptos:

- 3.1.- Diseño.- Características del servicio; accesorios, materiales de conformación, piernas muertas, color de identificación y uso específico en cada una de las áreas.
- 3.2.- Procedimientos de operación.- Implicados en la operación y mantenimiento del equipo.
- 3.3.- Requisitos de calidad.- Especificaciones de flujo, presión, nivel de partículas, etc.
- 3.4.- Calibración de instrumentos.- Referencias de los certificados de calibración.
- 3.5.- Criterios para recalificar el servicio.

4.- Calificación del personal.- Mucho del desarrollo práctico



de la validación de un proceso queda en manos del personal, por lo que la capacitación y evaluación (permanente y documentada) de los operarios es determinante en un programa de validación. Si el personal no aplica Prácticas Adecuadas de Manufactura o no conoce técnicamente la etapa del proceso en el que trabaja, fácilmente puede poner en riesgo la efectividad de los estudios de validación.

5.- Materias primas y material de empaque.- La función de cada materia o material en el producto y el uso que éste último tenga, nos determinan las especificaciones de los parámetros críticos que deban detallarse para la correcta adquisición de materias y materiales.

6.- Calificación de equipo.- La calificación y certificación de equipo comienza con el diseño o selección del proceso y deberá contener los siguientes conceptos:

6.1.- Las características del proveedor de fabricación y de funcionamiento general del equipo: número de serie, dimensiones, capacidad, servicios utilizados en el funcionamiento, rangos de trabajo, etc.

6.2.- Procedimientos de operación.- Limpieza, operación y mantenimiento.

6.3.- Calibración de instrumentos.- Referencias de los certificados de calibración.

6.4.- Pruebas de funcionalidad.- Referencia de los proce-

dimientos de operación y criterios de aceptación.

7.- Instalaciones.- La calificación de instalaciones incluye:

7.1.- Diseño.- Utilización que se da a cada área específica, así como el tipo de servicios que ésta requiere para poder ser funcional. Se mencionan las características generales de los materiales de construcción y recubrimiento además de los accesorios que evitan la contaminación cruzada.

7.2.- Condiciones ambientales.- Requisitos de calidad en relación a la temperatura, % de humedad relativa, cantidad y tamaño de partículas, microorganismos, etc., además de la referencia de la documentación con la que se comprueban las especificaciones para cada área.

7.3.- Procedimientos de operación.- Mantenimiento y limpieza.

7.4.- Criterios para recalificar el área y frecuencia.

8.- Fases de fabricación.- Durante la manufactura de cada una de las formas farmacéuticas existen diferentes fases del proceso, las cuales requieren ser validadas individualmente para tener validado el proceso de forma global.

A manera de ejemplo se citan algunas fases de fabricación de un parenteral:

- Fabricación de la solución
- Filtración estéril

- Dosificación
- Esterilización terminal

9.- Diseño de producto.- El diseño del producto consiste en - la formulación, sistema contenedor y cierre, procedimiento básico de fabricación y especificaciones de control de calidad. Un producto mal diseñado puede hacer imposible - la validación y/o el control del proceso.

## CARACTERISTICAS DEL OXIDO DE ETILENO

La esterilización con gases puede definirse como la destrucción de los microorganismos por medio de un agente químico en estado gaseoso o fase de vapor. Este método nace como una necesidad de esterilizar materiales u objetos que no pueden ser sometidos ni al calor, ni a las radiaciones.

Los agentes químicos que son utilizados como esterilizantes - gaseosos son todos ellos agentes alquilantes tales como: óxido de etileno, óxido de propileno, formaldehído, bromuro de metilo y propiolactona. De éstos, los que tienen mayor aplicación actualmente son los epóxidos: óxido de etileno y de propileno, pero principalmente el primero por ser más letal.

El óxido de etileno, también designado como oxirano, óxido de dimetilo o epóxietano, es un ester cíclico derivado del etilenglicol que reacciona rápidamente al entrar en contacto con la humedad y algunos catalizadores tales como: óxido de hierro, estaño y aluminio. Es completamente soluble en agua, alcohol, éter y algunos disolventes orgánicos, así como en materiales sólidos por ejemplo: hule, cuero y plástico. El óxido de etileno gaseoso es altamente explosivo e inflamable en presencia de aire como fuente de ignición.

A continuación se da una relación de algunas de sus propiedades :

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Peso molecular      | 44.05 g/mol |
| Punto de ebullición | 107°C       |

|                              |                                                                                                           |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Punto de congelamiento       | -113.3°c                                                                                                  |
| Calor de evaporación         | 6.06 cal/mol                                                                                              |
| Calor de fusión              | 1236.4 cal/mol                                                                                            |
| Densidad en relación al aire | 1.52 g/ml                                                                                                 |
| Densidad licuado             | 0.884 g/ml                                                                                                |
| Fórmula desarrollada         | $  \begin{array}{c}  \text{HC} \quad \text{CH}_2 \\  \diagdown \quad \diagup \\  \text{O}  \end{array}  $ |

El empleo de óxido de etileno como esterilizante gaseoso presenta el inconveniente de que este gas es altamente inflamable y dentro de un amplio intervalo de concentraciones forma mezclas explosivas con el aire (3.6% de óxido de etileno por volumen de aire). Este inconveniente se supera al utilizar CO<sub>2</sub> y derivados clorofluorados del metano [2].

En el mercado, el óxido de etileno se encuentra disponible en diferentes tipos de mezclas, las que tienen las características descritas en la tabla 1.

Por mucho, la mezcla más usada es la de 12% de óxido de etileno y 88% de diclorodifluorometano, lo cual puede ser atribuido a: Su relativamente alta concentración de óxido de etileno, que puede ser trabajada a bajas presiones, que sus características explosivas e inflamables son eliminadas y que al manejarse a presiones moderadas se ven reducidos los costos de mantenimiento y operación del equipo.

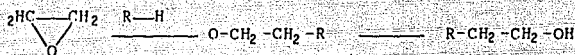
El mecanismo de acción aceptado se basa en el proceso de al-

|                                            | OXIFUME 12       | CARBOXIDE         | OXIFUME 20                     | OXIFUME 30           | OXIFUME                 |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------|
| OXIDO DE ETILENO                           |                  |                   |                                |                      |                         |
| % EN PESO                                  | 12               | 10                | 20                             | 30                   | 80                      |
| % EN VOLUMEN                               | 27.3             | 10                | 20                             | 30                   | 80                      |
| DIOXIDO DE CARBONO                         |                  |                   |                                |                      |                         |
| % EN PESO                                  | -                | 90                | 80                             | 70                   | 20                      |
| % EN VOLUMEN                               | -                | 90                | 80                             | 70                   | 20                      |
| DICLORODIFLUOROMETANO                      |                  |                   |                                |                      |                         |
| % EN PESO                                  | 88               | -                 | -                              | -                    | -                       |
| % EN VOLUMEN                               | 72.7             | -                 | -                              | -                    | -                       |
| PRESION DE VAPOR EN CILINDRO LLENO. A 21°C | 60               | 750               | 675                            | 600                  | 180                     |
| MG/L DE OXIDO DE ETILENO A 54°C            | 600 @<br>7.3 psi | 470 @<br>29.4 psi | 1020 @<br>33.0 psi             | 1167 @<br>22.0 psi   | 710 @<br>0.5 atm        |
| INFLAMABILIDAD                             | NO INFLAMABLE    | NO INFLAMABLE     | INFLAMABLE POR ARRIBA DE 16.5% | IGUAL QUE OXIFUME 20 | EXTREMAMENTE INFLAMABLE |

Tabla 1. Características de las principales mezclas de óxido de etileno. Los nombres de las mezclas descritas anteriormente, son nombres comerciales

quilación. Esto es, el reemplazo de un átomo de hidrógeno lábil con un grupo hidroxietil (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH) dentro de un grupo químico tal como el sulfidrilo, amino, carboxilo, hidroxílico o fenólico en una molécula.

Bajo condiciones apropiadas, uno de los tres miembros del anillo se abre y participa en la reacción de alquilación, a través de un átomo de carbono cargado positivamente. De acuerdo a esto, es posible que la reacción ocurra de la siguiente manera:



Los agentes alquilantes reaccionan con una gran variedad de compuestos biológicos como son: Acido desoxirribonucleico, -- Acido ribonucleico, Piridoxal y Acido fólico, los cuales son vitales para el metabolismo y reproducción celular. La muerte de los microorganismos por óxido de etileno se produce por -- una interacción química que inactiva y altera el material celular, lo que se manifiesta por una inhabilidad del microorganismo para la reproducción [3].

## VARIABLES DE PROCESO

Comparada con la esterilización con vapor o aire caliente, la esterilización con óxido de etileno es un proceso complejo, - que depende de la adecuada conjunción de la concentración del gas con la humedad relativa, temperatura y tiempo. Otros factores tales como: la resistencia y protección de los microorganismos, selección de materiales de empaque y técnicas de -- distribución de carga son también importantes. Ya que la integración de estos componentes o variables es crítica para el - control del ciclo, se debe resaltar la trascendencia de cada una de ellas.

1.- Concentración de gas.- La concentración de óxido de etileno, que es proporcional a la presión parcial del gas dentro - de la cámara de esterilización, es la variable principal debido a que proporciona la acción letal en el proceso. Para aplicaciones prácticas se requiere una concentración mínima de -- 450 mg/l dentro de la cámara, para un período de esterilización de 6 a 16 hrs [4], aunque son deseables mayores concentraciones de óxido de etileno, ya que los tiempos de exposición se ven reducidos.

La concentración de óxido de etileno puede ser monitoreada -- por dos métodos: Método de diferencia de pesos y Método de medición de presiones.

1.1.- Método de diferencia de pesos.- Este considera una dispersión homogénea del óxido de etileno y el freón al ser introducidos a la cámara. El cálculo de la concentración se ---



efectua al tener la diferencia en peso del cilindro antes y después de suministrar el gas (teniendo en cuenta que no haya fugas en el equipo) para alcanzar el incremento de presión -- que originará la concentración deseada.

1.2.- Método de medición de presiones.- El cálculo teórico de la concentración de óxido de etileno en el esterilizador después de cargar el gas, está basado en la ley de los gases --- ideales ( $PV=nRT$ ) [5], por lo que se asumen los siguientes puntos:

- A.- La mezcla de óxido de etileno, freón, humedad y aire se comporta como gas ideal.
- B.- El contenido de la mezcla freón-gas en el cilindro se mantiene homogéneo.
- C.- Medir o leer las presiones absolutas durante el ciclo.

Asumiendo lo anterior, la concentración del gas es calculada con base en la presión absoluta que se registra en el esterilizador.

Esta presión puede ser expresada como :

$$P = P_{oe} + P_{dg} = \left[ (n/V)_{oe} + (n/V)_{dg} \right] RT \quad \text{--- (1)}$$

Donde  $P_{oe}$  es la presión debida al óxido de etileno y  $P_{dg}$  es la presión ejercida por el diluyente [6]. Reagrupando los terminos de la ecuación 1 para encontrar la concentración del --

gas obtenemos la ecuación 2

$$C = \frac{K * P}{R * T} \quad \text{-----} \quad (2)$$

Donde:

C = Concentración de óxido de etileno

R = Constante de los gases

P = Presión debida al óxido de etileno y diluyente

K = Constante para la mezcla óxido de etileno/diluyente (tabla 2)

T = Temperatura en la cámara

Ejemplo de cálculo.- Después de la inyección de óxido de etileno se observa una presión absoluta de 40.5 inHg y si la temperatura al final de la inyección del gas fue de 55°C se tiene:

$$P = 40.5 \text{ inHg} = 1.35 \text{ atm}$$

$$T = 55^\circ\text{C} = 328^\circ\text{K}$$

$$R = 0.08205 \frac{\text{atm} * \text{lt}}{\text{g} * \text{mol} * \text{K}}$$

$$K = 1.2 * 10^4 \text{ mg/ g} * \text{mol}$$

Aplicando la ecuación 2 obtenemos:

$$C = 602.5 \text{ mg/lt}$$

2.- Humedad relativa.- Este es otro factor importante durante el proceso, ya que se requiere de cierta cantidad de agua en

Tabla 2. Constantes de diferentes mezclas de óxido de etileno  
-diluyente.

| MEZCLA                     | CONSTANTE K<br>(mg/g-mol) |
|----------------------------|---------------------------|
| 10% OE/90% CO <sub>2</sub> | $3.4 \cdot 10^3$          |
| 12% OE/88% FREON 12        | $1.2 \cdot 10^4$          |
| 20% OE/80% CO <sub>2</sub> | $8.8 \cdot 10^3$          |
| 100% OE                    | $4.4 \cdot 10^4$          |

forma de vapor en el medio ambiente, antes del ciclo de esterilización. Sin una adecuada humectación el proceso puede resultar poco confiable. Esto se debe a que la humedad hace que los sitios activos sobre la superficie celular se encuentren disponibles para la reacción de alquilación llevada a cabo -- por el óxido de etileno [7]. Durante la desecación, la materia protéica de la superficie celular se encuentra contraída, lo cual hace difícil que las moléculas de óxido de etileno -- reaccionen con los sitios activos de las células. Pero cuando el material protéico es hidratado, éste se dilata o expande, lo que origina una mayor exposición de los sitios de reacción permitiendo que la alquilación con el óxido de etileno ocurra más fácil y rápidamente.

La etapa de acondicionamiento con humedad se puede efectuar -- de dos maneras :

2.1.- Acondicionamiento fuera de la cámara.- Consiste en tener los artículos en un cuarto en que se controlen la humedad relativa y la temperatura del aire en rangos de 50 -70 % y -- 35-40°C respectivamente. El área usada para acondicionar los artículos debe encontrarse lo más cercana posible a la cámara de esterilización para minimizar el tiempo entre la etapa de acondicionamiento y el comienzo del ciclo de esterilización

2.2.- Acondicionamiento dentro de la cámara.- Cuando la cámara es utilizada para tal fin, debe contar con un equipo --- adecuado para el control de temperatura y humedad relativa, -- que además proporcionen un documento gráfico del comportamiento

to de estas variables durante esta etapa.

Los procesos pueden ser trabajados entre un 30 y 90 % de humedad relativa, aunque generalmente se seleccionan humedades entre 50-70 % [7], dependiendo de la compatibilidad que exista entre el material de empaque y la humedad.

En 1962, Ernest y Shull, reportaron una serie de estudios para determinar los efectos de la prehumidificación en la cámara y la administración simultánea de vapor y óxido de etileno en la eficiencia de la esterilización. Ellos encontraron que cuando el óxido de etileno y otros gases entran a una cámara de presión reducida que contiene vapor de agua, los gases no se mezclan instantáneamente. En un espacio reducido el óxido de etileno tiende a empujar el vapor de agua en diferentes direcciones, con lo que coadyuva a tener el humedecimiento necesario de los materiales, lo cual no ocurre al humectar simultáneamente, ya que todas las moléculas tienen una energía molecular igual [3]. De todo esto se deriva que la prehumidificación facilita la penetración de humedad y la actividad del óxido de etileno en los materiales.

3.- Temperatura.- La temperatura tiene una marcada influencia en la eficiencia de la esterilización por óxido de etileno, ya que facilita su penetración y permite una reducción en el tiempo de exposición. Los límites convencionales de temperatura son de 27-63°C (80-145°F), aunque la mayoría de los procesos se desarrollan entre 38 y 54°C (100-129.2°F). Debido a

que dentro del intervalo anterior de temperatura en algunos casos se compromete la integridad de los materiales, se realizan esterilizaciones a temperatura ambiente, teniendo el inconveniente de necesitar períodos de exposición más largos [3]. Físicamente, la temperatura resulta importante ya que determina la presión producida por un gas en un recipiente cerrado y al aplicar este principio en un ciclo con óxido de etileno se puede calcular la presión del gas dentro del recipiente. Otra consideración importante al respecto de la temperatura, es que afecta la velocidad de reacción. Un incremento de 10°C (18°F) incrementa al doble la velocidad de esterilización, con lo cual se disminuye el tiempo del proceso [7].

4.- Tiempo de exposición.- El tiempo de exposición, en las condiciones prácticas no solo depende de la concentración del óxido de etileno y la temperatura del proceso, sino también de otros factores, tales como la resistencia y grado de protección de los microorganismos, la naturaleza del material, la humedad relativa y el volumen de carga. La esterilización con óxido de etileno no es un proceso rápido, ya que en ciertos casos se requieren períodos de exposición de hasta 24hrs [4] o mayores para lograr la esterilidad; pero en la práctica normal, donde la mayoría de los artículos a esterilizar han sido adecuadamente lavados y empacados, los tiempos de exposición son considerablemente disminuidos.

5.- Material de empaque.- Existen diferentes tipos de materia

les de empaque para ser utilizados en los procesos de esterilización con gas. Estos materiales deben tener como cualidades: el permitir la penetración del gas y la humedad, además de dejar difundir los residuos de los mismos. Los materiales de elección son resumidos en la tabla 3.

6.- Distribución de carga.- La penetración del gas esterilizante, la temperatura y la humedad dentro de los artículos depende de la distribución que de éstos se haga dentro de la cámara. Una buena práctica a seguir es que cada uno de los paquetes o bolsas tengan una exposición directa al ambiente de la cámara; sin embargo, para tener una distribución de carga óptima, en ocasiones es necesario efectuar varios ciclos de esterilización con diferentes distribuciones para que, con base a los resultados que se obtengan, se pueda establecer un patrón de carga que ayude a optimizar el desarrollo del proceso.

Tabla 3. Materiales de empaque para esterilizaciones con óxido de etileno[7].

| MATERIAL      | NATURALEZA | TIPO DE PRODUCTO |
|---------------|------------|------------------|
| MUSELINA      | TEXTIL     | ENVOLTURA        |
| LONA          | TEXTIL     | ENVOLTURA        |
| KRAFT         | PAPEL      | BOLSAS           |
| GLASSINE      | PAPEL      | BOLSAS           |
| PERGAMINO     | PAPEL      | ENVOLTURA        |
| CREPE         | PAPEL      | ENVOLTURA        |
| CELOFAN       | PAPEL      | BOLSAS           |
| POLIETILENO   | PLASTICO   | BOLSAS           |
| POLIPROPILENO | PLASTICO   | PELICULA         |
| NYLON         | PLASTICO   | PELICULA/BOLSAS  |
| POLIAMIDA     | PLASTICO   | PELICULA         |



## PRINCIPIOS DE RESISTENCIA MICROBIANA

Uno de los más fundamentales requerimientos para cualquier -- técnica de esterilización, es el conocimiento de la resistencia que presentan los microorganismos a las condiciones a que son sometidos. Se ha demostrado que la muerte de un microorganismo por exposición al calor o a un agente químico, es originada por una reacción química, que ha sido caracterizada como una reacción de primer orden [8]. En general, el fenómeno es descrito por la línea recta que se origina al graficar el logaritmo de la cantidad de microorganismos sobrevivientes al efecto esterilizante versus incremento de tiempo. Haciendo -- analogía con la ecuación que describe una cinética de primer orden, obtenemos la siguiente ecuación:

$$\frac{Kt}{2.303} = \log(C_0/C_t) \qquad \frac{Kt}{2.303} = \log(N_0/N_t)$$

Donde:  $N_0$  = Biocarga inicial del producto  
 $N_t$  = Número de microorganismos viables después de un tiempo  $t$   
 $k$  = Constante de velocidad de muerte microbiana

Para determinar el valor de  $K$ , la despejamos de la ecuación y obtenemos :

$$K = \frac{2.303}{t} \log(N_0/N_t) \qquad \text{---(1)}$$

Debido a que en la esterilización por calor o por agentes químicos la rapidez de la muerte es relacionada con el valor D, que es el tiempo necesario para reducir en un 90% la población original de microorganismos, podemos sustituir a t por D de la ecuación número 1, y asignando valores que concuerden con la definición de D en la misma ecuación obtenemos:

$$k = \frac{2.303}{D} \log(100/10)$$

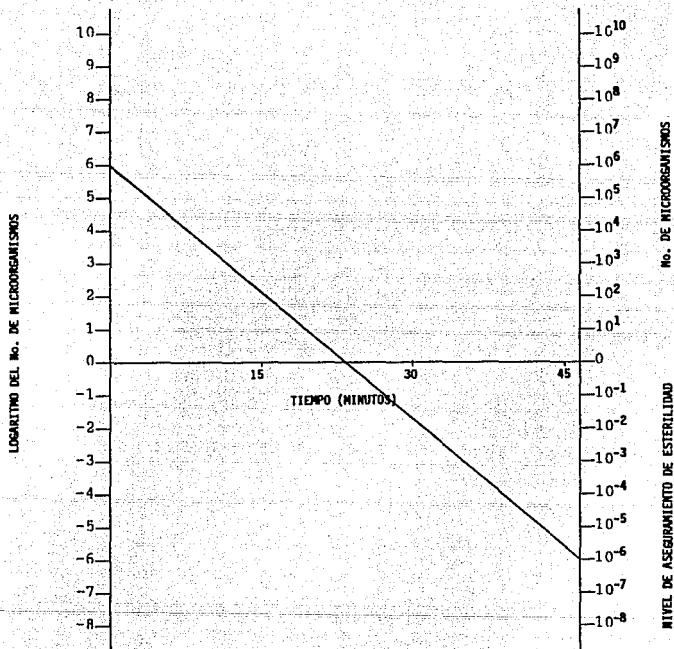
como  $\log 10 = 1$

$$k = \frac{2.303}{D}$$

El valor de D se determina calculando la pendiente de la línea recta obtenida al graficar el logaritmo de la cantidad de microorganismos sobrevivientes contra el tiempo de exposición.

A partir del valor de D se calcula otro parámetro de la muerte microbiana, conocido como Factor de inactivación, el cual nos indica cual fue el número de microorganismos muertos durante el tiempo de exposición establecido.

La gráfica 1 fue construida tomando un supuesto valor de  $D = 3.9$  min. En esta gráfica observamos que al tener una contaminación inicial de un millón de microorganismos, el tiempo de exposición necesario para tener el nivel de aseguramiento



Gráfica 1. Determinación del tiempo de exposición en relación a un valor  $D = 3.9$  min y una población inicial de  $1 \times 10^6$

de esterilidad requerido es de 46.8 min. Así mismo, vemos que si el producto tiene una contaminación de diez a la siete, -- (gráfica 2) después de 3.9 min. quedan diez a la seis microorganismos viables. Luego de 27.3 min. la cantidad deberá de ser 0 microorganismos, pero como el antilogaritmo de 0 es uno consideramos que hay 1 microorganismo por artículo esterilizado.

Continuando con el cálculo anterior, vemos que después de --- 31.8 min tenemos un décimo de microorganismo viable por artículo; obviamente esto no es posible físicamente pero probabilísticamente podemos decir que se tiene 1 microorganismo viable por cada 10 artículos que han sido esterilizados. Por lo tanto, después de 50.7 min encontramos que solo un artículo de cada millón de artículos puede tener un microorganismo viable, lo cual cumple con el nivel de aseguramiento de esterilidad establecido.

Así, el factor de inactivación para el ciclo es encontrado dividiendo el tiempo de exposición entre el valor D y obteniendo el antilogaritmo de este número.

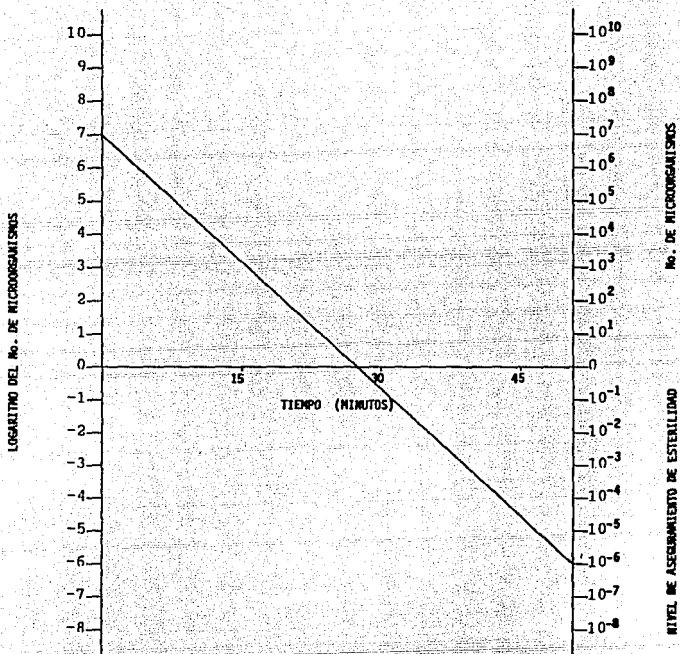
Esto es :

F.I. = antilog.

tiempo de exposición

D

Conociendo el valor del F.I. y la biocarga inicial, la probabilidad de sobrevivencia puede ser determinada como sigue:



Gráfica 2. Determinación del tiempo de exposición en relación a un valor  $D = 3.9$  min y una población inicial de  $1 \times 10^7$

$$\text{Probabilidad de sobrevivencia} = \frac{\text{Biocarga}}{\text{F.I.}}$$

Para fines de nuestro ejemplo tenemos:

$$\text{F.I.} = \text{antilog.} \left[ \frac{50.7 \text{ min.}}{3.9 \text{ min.}} \right] = 1 \cdot 10^{13}$$

$$\text{Probabilidad de sobrevivencia} = \frac{1 \cdot 10^7}{1 \cdot 10^{13}} = 1 \cdot 10^{-6}$$

Por lo tanto, se estima que la cantidad de microorganismos -- muertos durante el proceso es de  $1 \cdot 10^{13}$  y la probabilidad de -- encontrar alguna unidad contaminada es de una en un millón.

## ASEGURAMIENTO DE LA ESTERILIZACION

Aunque el objetivo de la esterilización es la destrucción de todos los microorganismos, siempre existe una probabilidad de que haya microorganismos sobrevivientes; debido a esto, en la industria farmacéutica es necesario establecer un nivel de -- aseguramiento de la esterilización que disminuya considerablemente la probabilidad de encontrar una unidad no estéril en un conjunto de unidades esterilizadas.

Actualmente, el nivel de aseguramiento de esterilización que se ha aceptado en la industria farmacéutica, nos dice que la probabilidad de encontrar una unidad no esteril debe ser menor o igual a  $1 \cdot 10^{-6}$  para medicamentos parenterales, muestreados aleatoriamente.

Considerando la incertidumbre que originan los resultados de la prueba de esterilidad, se dice que dicha prueba no da una seguridad en cuanto a la esterilidad que se persigue de un -- producto. Esto se entiende al analizar las dificultades que -- se pueden presentar durante el desarrollo de este análisis.

1.- Dificultades en el muestreo.- Convencionalmente los lotes esterilizados son muestreados aleatoriamente y son rechazados sólo si, durante el muestreo, cuando menos se llega a tomar -- una unidad no estéril, que al desarrollar la prueba de esterilidad origine un resultado positivo. Lo anterior es mostrado en la tabla 4. Al considerar un lote que tiene un 2 % de contaminación, si se prueban 50 unidades, la probabilidad de --- aprobación del lote es del 36 %, si se prueban 100 unidades,

| No. de MUESTRAS | PORCIENTO DE UNIDADES CONTAMINADAS EN UN LOTE |     |     |     |
|-----------------|-----------------------------------------------|-----|-----|-----|
|                 | 0.1                                           | 0.5 | 1.0 | 2.0 |
| 10              | 99                                            | 96  | 91  | 82  |
| 20              | 98                                            | 90  | 82  | 67  |
| 50              | 95                                            | 78  | 61  | 36  |
| 100             | 91                                            | 61  | 37  | 13  |
| 200             | 82                                            | 36  | 13  | 2   |
| 300             | 74                                            | 22  | 5   | 0.2 |

Tabla 4. Probabilidad de aprobación de un lote, si existe un porcentaje de unidades contaminadas y tomando diferentes numeros de muestras [8].



la probabilidad de aceptación se reduce al 13 %, y cuando se ensayan 300 muestras, la probabilidad de aceptación del lote es de 0.2 % [8]. Debido a los problemas inherentes del muestreo, la esterilidad del producto sólo es inferida, no se tiene una seguridad de la misma.

2.- Dificultades técnicas.- Estas se originan al momento de ejecutar la prueba. Esto es; existe incertidumbre propiciada por el analista, los materiales de trabajo, los medios de cultivo y las condiciones ambientales.

Considerando ambas dificultades se pone en entredicho la seguridad que se puede esperar de los resultados de esta prueba, de ahí que el concepto que se tiene de esterilidad (ausencia total de microorganismos) ha sido sustituido por una definición probabilística la cual nos dice que "La esterilidad es la satisfacción de una probabilidad más que un estado absoluto". Y por consiguiente, que la esterilización es: "El proceso o sistema diseñado para minimizar la probabilidad de la ocurrencia de un material no esteril".

Para poder asegurar el nivel de esterilización que se requiere, se establece un diseño de ciclo el cual estará radicalmente influenciado por el aspecto microbiológico y dirigido hacia lograr, consistentemente, el llegar a una cierta probabilidad máxima de esterilidad.

**C A P I T U L O   I I**  
**A D A P T A C I O N   D E   E Q U I P O / D I S E Ñ O   D E   P R O C E S O**

## ADAPTACIONES DEL EQUIPO

El equipo para liofilización STOKES MLL-290432, se dejó de -- utilizar para este fin debido a que no tenía la capacidad necesaria para satisfacer la demanda del área de producción. -- Sin embargo la necesidad de emplear óxido de etileno durante algunas etapas de manufactura, ocasionó que del equipo sin -- uso se rescatara la cámara de sellado hermético, con objeto -- de ser utilizada durante este proceso. El emplear dicho recipiente implicó la adaptación de los accesorios necesarios para medir los parámetros involucrados en el proceso.

En la adaptación de este equipo se consideraron dos fases.

I.- Durante la primera fase (fig.1) únicamente se colocó un -- manovacuometro y un controlador/indicador de temperatura con los que solo se tenía monitoreada la presión y la temperatura pero no de manera confiable, debido a que el sensor de temperatura estaba a quince centímetros de la fuente de calor y -- por ende el valor que registraba para esta variable no era representativo del total de la cámara. Y por otra parte al introducir el óxido de etileno como gas licuado, la presión que se registraba no originaba una estimación correcta de la concentración del gas en el desarrollo del ciclo.

Conociendo las características (% de humedad relativa, temperatura y concentración) de un proceso controlado de óxido de etileno, el equipo solo se utilizó para disminuir la biocarga de algunos compuestos, en su mayoría excipientes (azúcar, almidón, etc.) que no requerían ser esterilizados para su empleo.

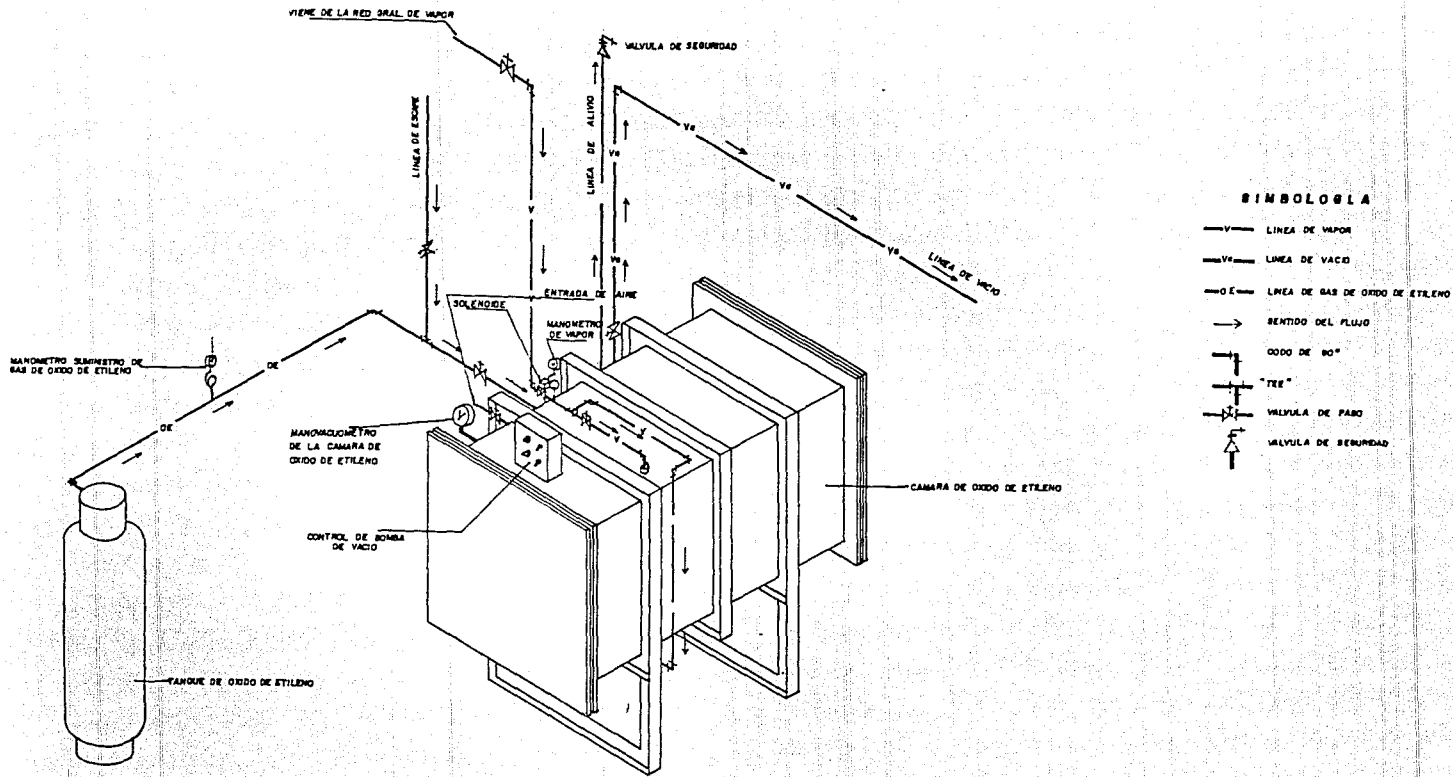


Fig. 1 Cámara de óxido de etileno, primera adaptación

II.- La segunda fase de adaptación del equipo fue más completa, ya que la necesidad de trabajar el proceso eficientemente y tenerlo bajo control originó que se colocaran los accesos necesarios (fig. 2) para monitorear de forma adecuada todas las variables críticas del proceso. Esta fase se puede plantear en relación a los parámetros de proceso: % de humedad relativa, temperatura y concentración de gas.

1.- Humedad relativa. Para proveer el suministro de humedad a la cámara fue necesario instalar un ramal de la línea de vapor; este ramal debía tener una presión menor a la de la línea general de vapor ( $6.0 - 6.5 \text{ Kg/cm}^2$ ), ya que la introducción de vapor a la presión normal causa problemas de humectación excesiva en el proceso. Para cubrir esta necesidad se colocó una válvula reguladora para disminuir a  $1.5 - 2.5 \text{ Kg/cm}^2$  la presión de vapor en la línea. En la entrada de vapor a la cámara se colocó una esprea difusora provista de diez perforaciones de  $1/16$  de pulgada, esto con la finalidad de tener una introducción muy fina de vapor. Por otra parte, para evitar que se llegase a tapar la esprea, fue necesario colocar un filtro de partículas de acero inoxidable de tamaño de malla 20. Ahora bien, para el control de la entrada de vapor se instaló una válvula selenoide sobre el ramal de presión reducida, un sensor electrónico de humedad y un registrador-controlador de la misma. El funcionamiento de este sistema se basa en el ajuste que se hace en el controlador, para tener el ni-

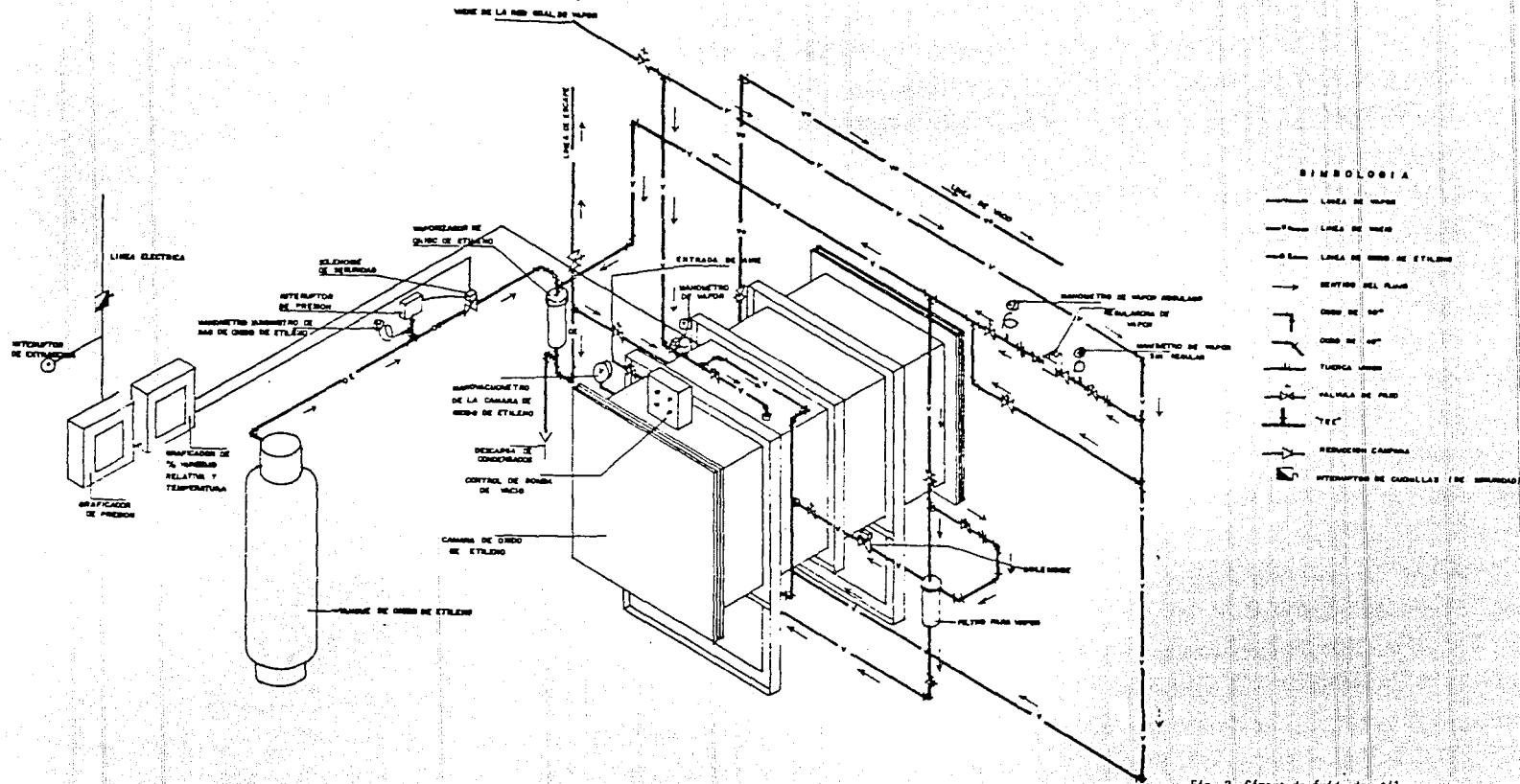


Fig. 2 Cámara de óxido de etileno, segunda adaptación

vel establecido de humedad durante el proceso. Este ajuste -- origina que sólo cuando se alcance la humedad esperada en el ambiente, se active el circuito sensor-controlador, que a su vez activa el circuito controlador-válvula solenoide para cortar el suministro de vapor a la cámara y así mantener controlada esta variable.

2.- Temperatura.- La necesidad de tener un registro y control representativo de la temperatura en la cámara, originó que se colocara un sensor para este parámetro en la parte media de la distancia que separa los dos serpentines que generan el calor necesario en el proceso. El funcionamiento del sistema de control es similar al de la humedad relativa. El controlador es ajustado a la temperatura requerida y, al alcanzar el valor requerido en la cámara, se activa el circuito sensor-controlador, mismo que envía una señal al circuito controlador-válvula solenoide para cortar el paso de vapor para calentamiento y de esta manera mantenerlo bajo control.

3.- Concentración de gas/presión.- Para adecuar un monitoreo confiable de la presión ejercida por el gas fue necesario colocar un vaporizador o intercambiador de fases para hacer la conversión de gas licuado (presentación comercial del óxido de etileno) a gas (requerimiento de proceso). El funcionamiento de este artefacto consiste en suministrar vapor a contracorriente a una presión no mayor de  $2.5 \text{ Kg/cm}^2$ . Esto es, el --

Óxido de etileno circula por un serpentín que se encuentra en el interior del vaporizador y al circular el vapor en sentido inverso se efectúa el intercambio de fases. Como consecuencia de que la estructura del intercambiador de fases no soporta la presión de la línea general de vapor (6.0-6.5 Kg/cm<sup>2</sup>) se extendió la línea de vapor regulado (1.5-2.0 Kg/cm<sup>2</sup>) para suministrar el vapor necesario.

Por otra parte, la necesidad de contar con una evidencia documentada de la presión, durante el desarrollo del ciclo, hizo indispensable la colocación de un registrador y un sensor para esta variable. El sensor o transductor de presión convierte el monitoreo físico de la variable en una señal electrónica para originar con ello el registro de la presión.

Adicionalmente, teniendo en consideración que la concentración de gas es la condición de riesgo en el proceso, se instaló una válvula selenoide y el controlador de la misma para no permitir una inyección de gas por arriba de la cantidad fijada para esta variable en el diseño de proceso.



## DISEÑO DEL PROCESO

Especificaciones del producto o material a esterilizar.- Debido a las condiciones físicas propias del ciclo, es necesario conocer las características de los artículos que se someterán a esta técnica. Dentro de las características se encuentran: La naturaleza química de los componentes, La biocarga que presentan y el nivel de aseguramiento de esterilidad que se espera.

Descripción de la carga.- El establecimiento de la configuración de carga para cada artículo o familia de artículos a ser esterilizados, considera los siguientes incisos:

- a) Diagrama del patrón de carga para cada producto.
- b) El mínimo y el máximo número de unidades por entrapamiento y por cámara, además de la cantidad de artículos o materia por unidad.

Variables de proceso.- Para poder implantar los límites de las variables de proceso es necesario apegarse al tipo de indicador biológico que se utilice en los estudios de calificación, ya que dependiendo de las condiciones físicas que se hayan empleado para obtener su valor D, se considerarán éstas para determinar el tiempo de exposición en los procesos rutinarios.

Control del proceso.- Dicho control puede ser visto química y microbiológicamente, es decir, se puede efectuar un monitoreo con indicadores químicos, los cuales sirven de apoyo en ciclos de rutina, ya que no entran en contacto con el producto. Para efectuar el monitoreo microbiológico, se recomienda que se coloquen el número de bioindicadores seleccionados, de acuerdo a la distribución que de éstos se determinó en el estudio de calificación. Para ciclos de rutina se utilizan menos bioindicadores y son colocados aleatoriamente.

En estudios de validación de procesos se utilizan diez bioindicadores por cada cien pies cúbicos de cámara [9], distribuidos de tal manera que se contemple el volumen total de la cámara y considerando también los puntos fríos.

Condiciones de aereación.- En general un proceso de esterilización con gas debe incluir la eliminación de residuos de óxido de etileno. Esto se logra mediante un sistema de flujo de aire a una determinada velocidad, temperatura y durante un cierto tiempo de exposición. Las condiciones de aereación más comúnmente empleadas son las siguientes :

|                              |                                                                                                       |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Temperatura:                 | 25 - 30°C                                                                                             |
| Cambios de aire:<br>por hora | 20 - 40                                                                                               |
| Velocidad:                   | 1,300 - 1,600 pies cúbicos por<br>minuto                                                              |
| Tiempo:                      | Esta en función de los residuos<br>de óxido de etileno encontrados<br>en los artículos esterilizados. |

## CONDICIONES DE SEGURIDAD

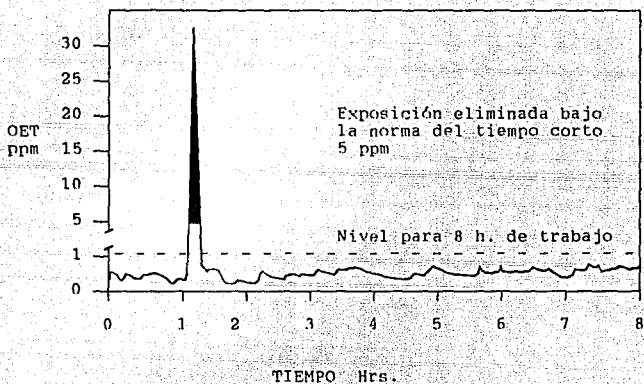
Monitoreo ambiental.- La OSHA (Occupational Safety and Health Administration) considera que el óxido de etileno es carcinogénico y teratogénico, por lo que en 1984 estableció que el Límite de Exposición Permisible (PEL) en ambientes con óxido de etileno en lugares de trabajo es de 1 ppm, esto expresado en función de cantidades promedio para ocho horas de trabajo en una semana laboral de 40 hrs. Posteriormente estudios efectuados por la OSHA demostraron[10] que los empleados quedaban sujetos durante periodos cortos a altas concentraciones de óxido de etileno, lo cual se observa en la gráfica 3.

Por lo anterior, en 1988 la misma OSHA modifica esta norma para el caso de periodos críticos de exposición al óxido de etileno y determino que el limite para un lapso de corta exposición es de 5 ppm durante 15 min.

Es recomendable monitorear mensualmente la cantidad de óxido de etileno a la cual están expuestos los operadores, a fin de efectuar las acciones correctivas en caso de ser necesarias.

Equipo de seguridad.- Además del control ambiental que debe tenerse con el óxido de etileno, es necesario utilizar equipo de protección apropiado para contribuir con ello a asegurar que los operarios no estarán expuestos a un nivel mayor de óxido de etileno que el permisible en el organismo. Tal equipo se describe a continuación :

Mascarilla con línea de aire que será utilizada durante los periodos de exposición críticos (cambio de cilindro,



La gráfica 3. Muestra una exposición a 32 ppm de óxido de etileno durante 15min en un día de trabajo. Este nivel elevado de exposición es permisible bajo la norma de la OSHA de 1984. Debido a que para un promedio de ocho horas de trabajo no se excede de 1 ppm. Sin embargo no cumple con la norma del tiempo corto de exposición, ya que son superadas las 5 ppm en el periodo de 15 min. que establece dicha norma.

apertura de la cámara y descarga del material).

Mascarilla con canister especial para óxido de etileno, la cual será empleada en periodos de riesgo mínimo (lavados durante el proceso).

Indicadores personales para la exposición al óxido de etileno (en un proceso controlado deberá evaluarse éste parámetro una vez al mes).

Por otra parte, la detección de fugas es altamente importante en este tipo de proceso. Debido a ello, periódicamente se tiene que hacer una evaluación de posibles fugas en el área de trabajo, lo que contribuye a mantener un ambiente libre de óxido de etileno.

Plan de emergencias.- Para el caso de fugas severas y derrames de óxido de etileno, la OSHA exige que en todo lugar donde se utilice dicho gas se tenga un plan de emergencias, en el cual se deberá incluir: El dar a conocer al personal los efectos provocados por la exposición al óxido de etileno; los primeros auxilios en caso de un accidente; la formación de un equipo de emergencia, el cual estará entrenado para enfrentar este tipo de imprevistos y la manera de evacuar el edificio [11] [12].

En caso de una emergencia se proponen las siguientes acciones

1. Evacuar inmediatamente el edificio

2. Cerrar las puertas del área del accidente
3. Mantener el funcionamiento de los sistemas de extracción
4. Extinguir todo tipo de flama en áreas cercanas
5. Notificar al personal asignado para cubrir esta eventualidad
6. No entrar al área hasta que el nivel de óxido de etileno haya sido reducido al nivel de seguridad adecuado.

Residuos de óxido de etileno.- Los residuos del agente esterilizante y de los productos de su reacción también son tomados en cuenta para la validación del proceso. Existen dos productos de reacción del óxido de etileno que también son considerados como tóxicos pero en mucho menor grado. Este gas reacciona con cloruros para formar etilenclorhidrina y con agua para formar etilenglicol, dichos compuestos no son removibles de los materiales, por lo que resulta necesario minimizar su formación. En el caso de la etilenclorhidrina, los materiales o empaques que contengan cloruros no deberán ser esterilizados con óxido de etileno.

Respecto al etilenglicol, su formación depende de la cantidad de humedad que esté presente como agua durante el proceso, -- por lo que se recomienda no introducir materiales mojados y no utilizar humedades superiores al 90% [7].

La determinación de los residuos se basa en técnicas de cromatografía de gases y los niveles permitidos de contaminantes, en la mayoría de los casos, son asignados por cada compañía.

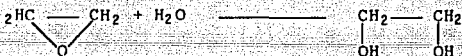
En México existe una norma al respecto [13], la cual especifica que el nivel permitido de óxido de etileno, como etilenglicol, es de 25 ppm en cada artículo esterilizado.

En esta norma no se determinan límites para la contaminación originada por el etilenglicol y la etilenclorhidrina.

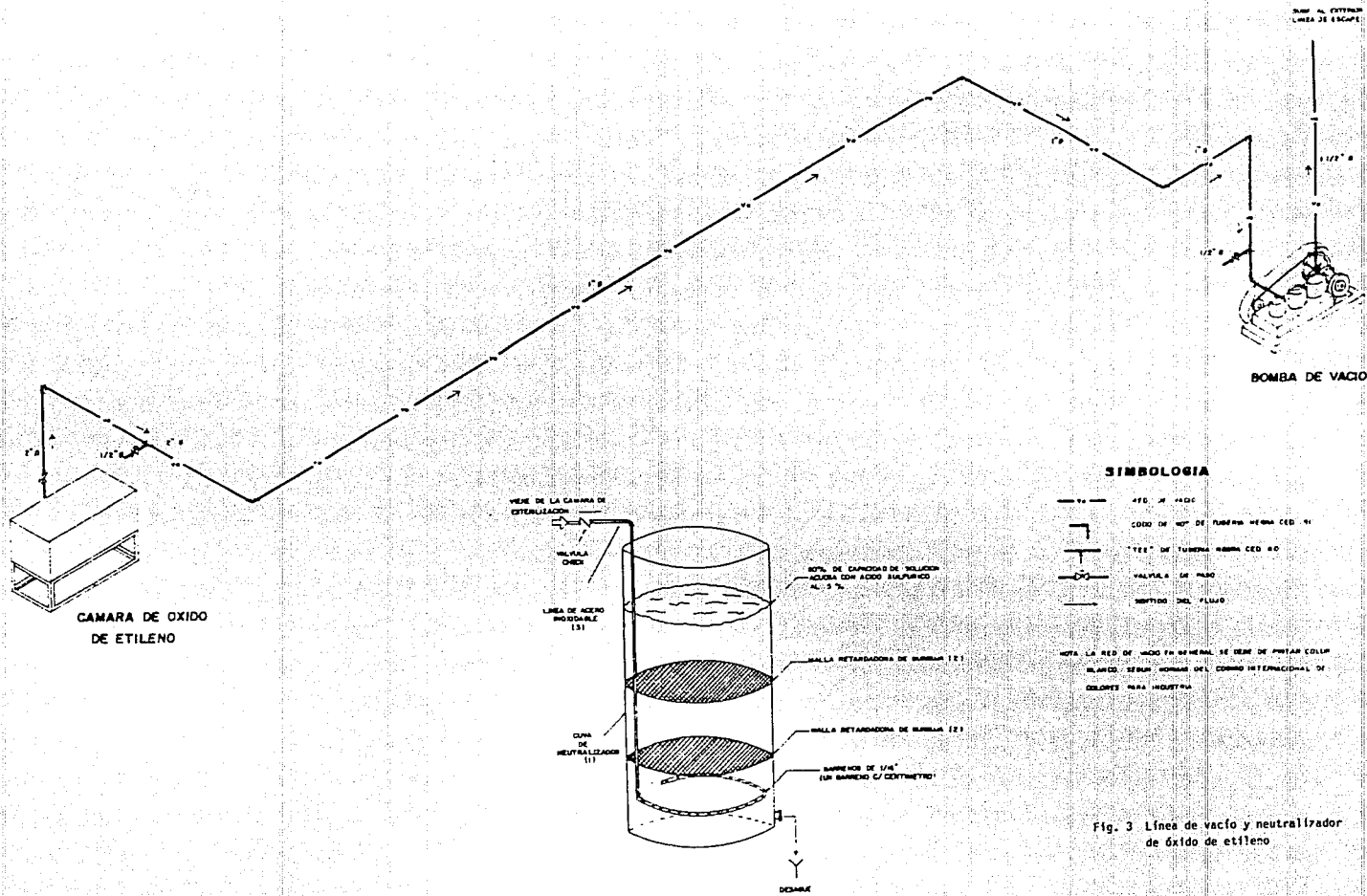
Eliminación de óxido de etileno.- Previa a la apertura de la cámara, al termino de un ciclo normal de trabajo, se tienen que efectuar evacuaciones del gas en el equipo. Esto se logra por medio del sistema de vacío y con la introducción de aire del medio ambiente. La descarga del gas debe dirigirse hacia el depósito neutralizador de óxido de etileno, evitando la expulsión de contaminantes al medio ambiente.

La línea de vacío y el sistema neutralizador de óxido de etileno son mostrados en la figura 3.

La solución neutralizante es agua acidulada y la regeneración de la misma está en función de la estequiometría de la reacción que se lleva a cabo.



Manteniendo la relación de 18 g. de agua por 44.05 g. de óxido de etileno se obtiene la neutralización teórica del gas.



**SIMBOLOGIA**

|          |                                          |
|----------|------------------------------------------|
| — 1/2" — | 1/2" DE DIAM.                            |
| — 1" —   | 1" DE DIAM.                              |
| └─┘      | COJO DE 90° DE FUNDICION METALICA CEE 41 |
| └─┘      | 90° DE TUBERIA METALICA CEE 40           |
| ⊕        | VALVULA DE PASO                          |
| — —      | SENTIDO DEL FLUJO                        |

NOTA: LA RED DE ACERO EN GENERAL SE DEBE DE PORTAR COLOR BLANCO, SEGUN NORMAS DE LA COMISION INTERNACIONAL DE COLORES PARA INDUSTRIAS

- Materiales**
- (1) OXIA: ACERO INOXIDABLE, PVC, FIBRA DE VIDRIO
  - (2) MALLA: MATERIAL COMPATIBLE CON ACIDO
  - (3) LINEA DE ACERO INOXIDABLE DE 1/2" A 1" DE DIAMETRO

**DETALLE**  
(DIAGRAMA INST. DEL NEUTRALIZADOR)

Fig. 3 Línea de vacío y neutralizador de óxido de etileno



## PROTOCOLO DE VALIDACION

Debido a que la validación de un proceso consiste en garantizar, mediante evidencia documentada, que un proceso se desempeña consistentemente, es necesario que el responsable de validar elabore un plan experimental, que coadyuve a tener clara la secuencia de las etapas a realizar.

Dicho plan debe considerar (en la validación de un ciclo de esterilización) los pasos siguientes:

- 1.- Calificación de instalaciones
- 2.- Calificación de servicios
- 3.- Calificación operacional del equipo
- 4.- Protocolo de validación
- 5.- Ejecución del protocolo de validación
- 6.- Análisis de resultados
- 7.- Conclusiones

Es importante mencionar que la parte medular del programa se centra en el protocolo de validación, pero que para su aplicación requiere del apoyo firme generado por la verificación o calificación de las etapas que le anteceden, ya que sólo así se puede asegurar que los servicios o sistemas son apropiados para el desempeño adecuado del proceso.

En este documento generalmente se incluye: la definición de los objetivos, la identificación de las variables de operación, los parámetros de control, la descripción de las pruebas a efectuar y los criterios de aceptación para cada una de

ellas. A continuación se describe brevemente cada uno de estos conceptos.

- A.- Definición de objetivos.- Es el establecimiento, de manera concisa, de la finalidad que se pretende alcanzar al término de la ejecución del protocolo de validación.
- B.- Identificación de las variables de operación.- En este punto se mencionan las condiciones físicas, químicas o biológicas, necesarias para la satisfacción de los ciclos operativos.
- C.- Parámetros de control.- Son los niveles bajo los cuales las variables implicadas en el proceso deben ser trabajadas para consolidar el buen desempeño del ciclo.
- D.- Descripción de las pruebas a efectuar.- Consiste en la explicación detallada del estudio e incluye: las referencias de los procedimientos estándar de operación involucrados en la manipulación del equipo, el tipo de reto a desarrollar y el número de ensayos necesarios para demostrar la reproducibilidad de la etapa de fabricación a validar.
- E.- Criterios de aceptación.- Son los límites establecidos para dar por validado el proceso y deben determinarse previamente al desarrollo de la validación y tomando en cuenta la bibliografía de apoyo.

En el capítulo siguiente se conforman los documentos que son necesarios para satisfacer la logística (Fig. 4) de la validación de una esterilización.

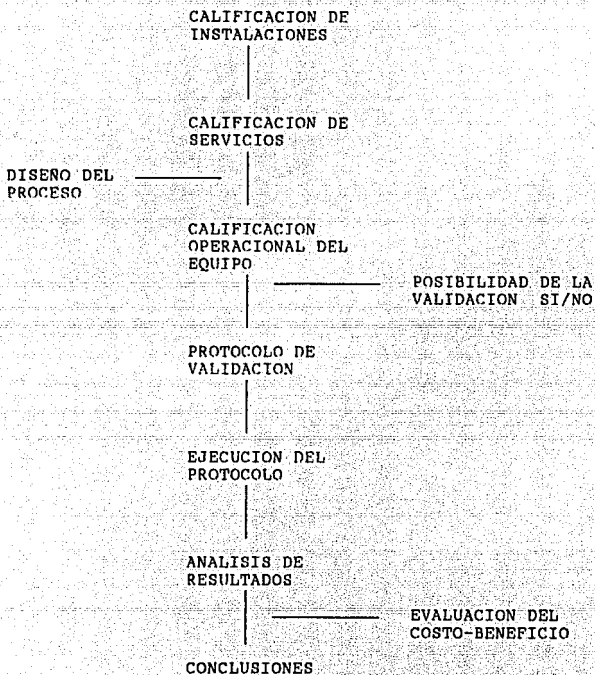


Fig. 4 Diagrama secuencial de las etapas seguidas en la validación del proceso de esterilización con óxido de etileno.

**C A P I T U L O   I I I**  
**DESARROLLO EXPERIMENTAL**

COORDINACION DE VALIDACION

CALIFICACION Y CERTIFICACION DE INSTALACIONES

CERTIFICADO No. : OICI-01

AREA: Fabricación de inyectables/carga y descarga de la cámara de óxido de etileno.

SUPERFICIE: 18 m<sup>2</sup>. UBICACION: Pasillo productivo norte 2.

PLANOS DE REFERENCIA: Localización de equipo, código: ALE-1

En poder del gerente de mantenimiento.

| CARACTERISTICAS GENERALES |                                                 |                              |
|---------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------|
| ELEMENTO                  | MATERIAL DE CONSTRUCCION                        | RECUBRIMIENTO                |
| PAREDES                   | LADRILLO<br>VENTANALES DE VIDRIO                | YESO Y PINTURA<br>DE ESMALTE |
| PISOS                     | DE CEMENTO                                      | PINTURA EPOXICA              |
| TECHOS                    | LOSA LIGERA                                     | YESO Y PINTURA<br>DE ESMALTE |
| VENTANAS                  | ANGULOS DE FIERRO                               | PINTURA DE ES-<br>MALTE      |
| PUERTAS                   | MADERA CON REJILLAS INFERIO-<br>RES DE ALUMINIO | PINTURA DE ES-<br>MALTE      |

OBSERVACIONES: El área se encuentra dentro de las disposiciones marcadas para las áreas de manufactura no estériles [14].

CONDICIONES AMBIENTALES:

RANGO ACEPTABLE DE % DE H. R. : 45 - 70 %.

RANGO ACEPTABLE DE TEMPERATURA: 25 - 35°C.

ILUMINACION, TIPO Y NUMERO DE LAMPARAS: Lámparas fluorescentes, se cuenta con cuatro lámparas.

#### VENTILACION Y/O EXTRACCION DE AIRE:

El área trabaja con presión negativa. Cuando se esta desarrollando el ciclo se restringe el paso al personal no capacitado sobre el proceso y prácticas de seguridad.

#### AISLAMIENTO DE OPERACIONES Y POSIBILIDAD DE CONTAMINACION:

Se evita la posibilidad de contaminación, manteniendo la puerta de acceso a esta área cerrada, llevando un estricto control de la detección de fugas y observando que se mantenga la presión negativa por arriba de 0.10 in H<sub>2</sub>O.

#### PROCEDIMIENTOS DE MANTENIMIENTO (REFERENCIAS DE SU CUMPLIMIENTO):

Listado de verificación para el mantenimiento de las instalaciones de áreas asépticas, código: DP-055-1, bitácora de mantenimiento: MI/AJ-00612.

#### PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA Y SANITIZACION (REFERENCIAS DE SU CUMPLIMIENTO):

Limpieza y sanitización de áreas no estériles, código: DP-087-1, bitácora de fabricación de inyectables: AJ-09.

#### CONTROL MICROBIOLOGICO.

TECNICA DE MUESTREO: Muestreador centrífugo.

LIMITES DE APROBACION: 500 UFC/m. Ausencia de coliformes.

REFERENCIA DE RESULTADOS: Archivo de control biológico: Expediente de control ambiental en áreas no estériles.

CONCLUSIONES: Las condiciones de los diferentes elementos verificados, son las requeridas para el uso indicado del área, por lo que se considera que es aceptable para tal fin.

**CRITERIOS PARA RECALIFICAR LA INSTALACION:**

**Cada vez que haya modificaciones importantes en las instalaciones del área o como máximo cada 12 meses.**

COORDINACION DE VALIDACION

CALIFICACION Y CERTIFICACION DE SERVICIOS

CERTIFICADO No.: OICV-01

SERVICIO: Vapor.

AREA: Cámara de óxido de etileno.

PLANOS O DIAGRAMAS:

REFERENCIAS: Planos de la instalación de vapor, códigos:

IV-1 y IV-2

DISEÑO:

PIERNAS MUERTAS: No existen.

INCLINACION DE TUBERIAS: No aplica.

DRENES EN PUNTOS BAJOS: El vapor utilizado en el proceso se descarga a la línea de drenaje, a través de trampas termodinámicas.

TRAMPAS Y/O FILTROS: Se cuenta con cinco trampas termodinámicas y un filtro para partículas de malla de acero inoxidable del No. 20 .

IDENTIFICACION SEGUN CODIGO DE COLORES: Plateado con franjas rojas.

OTRAS CARACTERISTICAS: Líneas aisladas mediante cañuelas de asbesto con fibra de vidrio, recubiertas con aluminio.

USO QUE SE DA AL SERVICIO EN EL AREA ESPECIFICA:

Calentamiento interno de la cámara.

Calentamiento para el intercambiador de fases.

Humectación ambiental en la cámara.



**PROCEDIMIENTOS DE MANTENIMIENTO Y LIMPIEZA (REFERENCIA DE SU CUMPLIMIENTO):**

Verificación de funcionalidad de las válvulas y trampas de va  
por instaladas tanto en líneas como en equipos, código: DP---  
024-1, bitácora de mantenimiento: MS/AJ-00612.

Tratamiento que se da al agua con que se alimenta la caldera  
código: DP-027-1, bitácora de mantenimiento: MS-00612.

Mantenimiento a la caldera, código DP-071, bitácora de mante-  
nimiento: MES-00612.

**MATERIALES DE CONFORMACION:**

**LINEAS:** Tubo galvanizado de 1/2".

Tubo galvanizado de 3/8".

Tubo de cobre de 1/2".

**VALVULAS:** 3 Clinger de fierro colado con asiento metálico.

5 de globo de bronce con asiento metálico.

2 selenoides con asiento de teflón.

1 selenoide con asiento de acero inoxidable.

**CARACTERISTICAS PARTICULARES:**

Presión de vapor de la caldera: 7 Kg/cm<sup>2</sup>.

Presión de vapor para calentamiento de equipo: 6.5 Kg/cm<sup>2</sup>.

Presión de vapor para intercambiador de fases: 1.5-2.5 Kg/cm<sup>2</sup>

Presión de vapor para humectación en la cámara: 1.5-2.5 Kg/--  
cm<sup>2</sup>.

**REQUISITOS MINIMOS DE CALIDAD:**

El vapor de humectación debe estar libre de condensados y de  
partículas mayores a 1.27 milímetros.

REFERENCIA DEL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS:

Listado de verificación para la cámara de óxido de etileno --  
ME/AJ-00612.

CALIBRACION DE INSTRUMENTOS:

| CALIBRACION                    |            |         |                         |                        |                       |
|--------------------------------|------------|---------|-------------------------|------------------------|-----------------------|
| INSTRUMENTO DE MEDICION        | MARCA      | TIPO    | INTERVALO               | DIVISION MINIMA        | FECHA CERTIFICADO     |
| MANOMETRO LINEA GRAL. DE VAPOR | EMCA SUREX | BOURDON | 0-11 Kg/cm <sup>2</sup> | 0.2 Kg/cm <sup>2</sup> | SEP/9/90<br>PP-051-90 |
| MANOMETRO VAPOR SIN REGULAR    | EMCA SUREX | BOURDON | 0-11 Kg/cm <sup>2</sup> | 0.2 Kg/cm <sup>2</sup> | SEP/9/90<br>PP-052-90 |
| MANOMETRO VAPOR REGU-LADO      | MARSH      | BOURDON | 0-11 Kg/cm <sup>2</sup> | 0.2 Kg/cm <sup>2</sup> | SEP/9/90<br>PP-053-90 |

CONCLUSIONES: El servicio reúne las características necesarias para cumplir con las tres funciones mencionadas, por lo que se considera aceptable para estos usos.

CRITERIOS PARA RECALIFICAR EL SERVICIO:

Cada seis meses, de acuerdo a los programas de calibración de instrumentos, verificación de válvulas, trampas y filtros o como máximo cada 12 meses.

COORDINACION DE VALIDACION

CALIFICACION Y CERTIFICACION DE SERVICIOS

CERTIFICADO No.: OICVa-01

SERVICIO: Sistema de vacío.

AREA: Cámara de óxido de etileno.

PLANOS O DIAGRAMAS.

REFERENCIAS: Plano de la instalación de vacío, código: IVA-1  
En poder del gerente de mantenimiento.

DISEÑO:

PIERNAS MUERTAS: No aplica.

INCLINACION DE TUBERIAS: No aplica.

DRENES EN PUNTOS BAJOS: No aplica.

TRAMPAS Y/O FILTROS: No aplica.

IDENTIFICACION SEGUN CODIGO DE COLORES: Blanco.

OTRAS CARACTERISTICAS: El vacío que se genera, se descarga en el equipo neutralizador de óxido de etileno.

USO QUE SE DA AL SERVICIO EN EL AREA ESPECIFICA:

Para la eliminación de residuos de óxido de etileno y evacuación del aire antes de cargar el gas.

PROCEDIMIENTOS:

MANTENIMIENTO Y LIMPIEZA ( REFERENCIA DE SU CUMPLIMIENTO):

Revisión y mantenimiento a la bomba de vacío DP-040-1, bitácora de mantenimiento: MES-00612.

Revisión mantenimiento al depósito neutralizador DP-070-1, bitácora de mantenimiento: MS-00612.

Limpieza del neutralizador y preparación de la solución neu--

tralizante DP-081-1, bitácora de mantenimiento: MS-006-12.

**MATERIALES DE CONFORMACION:**

LINEAS: Tubo galvanizado de 1/2".

Tubo galvanizado de 1".

Tubo galvanizado de 1 1/2".

Tubo galvanizado de 2".

VALVULAS: 2 Clinger con asiento de metal.

**CARACTERISTICAS PARTICULARES:**

Máxima presión de vacío alcanzada: 25 inHg.

REQUISITOS MINIMOS DE CALIDAD: Operación uniforme y consistente.

**REFERENCIA DEL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS:**

Documento gráfico obtenido al dejar la válvula abierta y mantenerla así durante una hora.

**CALIBRACION DE INSTRUMENTOS:**

| CALIBRACION             |       |         |                      |                 |                       |
|-------------------------|-------|---------|----------------------|-----------------|-----------------------|
| INSTRUMENTO DE MEDICION | MARCA | TIPO    | INTERVALO            | DIVISION MINIMA | FECHA CERTIFICADO     |
| MANOVACUOMETRO          | MARSH | BOURDON | 30-0inHg<br>0-150psi | 1 inHg<br>5 psi | MAY/5/90<br>PP-004-90 |
|                         |       |         |                      |                 |                       |
|                         |       |         |                      |                 |                       |

**CONCLUSIONES:** Se cuenta con un suministro de vacío mayor o --  
igual a 20 inHg, por lo que resulta adecuado para desarrollar  
el proceso.

**CRITERIOS PARA RECALIFICAR EL SERVICIO:**

Cada vez que se tengan cambios importantes en la instalación  
del sistema o como máximo cada 12 meses.

COORDINACION DE VALIDACION

CALIFICACION Y CERTIFICACION DE SERVICIOS

CERTIFICADO No.: OICG-01

SERVICIO: Línea de óxido de etile- AREA: Cámara de óxido de  
no. Línea de seguridad. etileno.

PLANOS O DIAGRAMAS.

REFERENCIAS: Plano de equipo, código: ICOE-1. En poder del Ge  
rente de mantenimiento.

DISEÑO:

PIERNAS MUERTAS: No existen.

INCLINACION DE TUBERIAS: No aplica.

DRENES EN PUNTOS BAJOS: No aplica.

TRAMPAS Y/O FILTROS: No aplica.

IDENTIFICACION SEGUN CODIGO DE COLORES: Blanco con franjas  
negras y amarillas.

OTRAS CARACTERISTICAS: La válvula de seguridad está ajustada  
a 1.8 Kg/cm<sup>2</sup>, y se cuenta con un ramal de venteo para descar-  
gar residuos de óxido de etileno en la línea.

USO QUE SE DA AL SERVICIO EN EL AREA ESPECIFICA:

Suministrar el gas al equipo.

Seguridad en el área de trabajo al mantener controlada la pre-  
sión interna de la cámara.

Eliminar los residuos de óxido de etileno en la línea de gas.

PROCEDIMIENTOS:

MANTENIMIENTO Y LIMPIEZA (REFERENCIA DE SU CUMPLIMIENTO):

Listado de verificación de la cámara de óxido de etileno

ME/AJ-00612.

**MATERIALES DE CONFORMACION:**

**LINEAS:** Tubo galvanizado de 1/2".

**VALVULAS:** 3 Válvulas de bola de acero inoxidable con asiento de teflón.

**CARACTERISTICAS PARTICULARES:**

La presión de suministro de gas a la cámara debe oscilar entre 1.5 y 2.0 Kg/cm<sup>2</sup>.

Se cuenta con un intercambiador de fases para transformar el gas licuado a gas.

El gas Oxifume 12 que contiene 12% de óxido de etileno y 88% de diclorodifluorometano, la capacidad del cilindro es de 60 Kg y su duración equivale a 12 procesos, con una presión aproximada de 600 mg/l.

**REQUISITOS MINIMOS DE CALIDAD:**

No debe quedar gas en las líneas al terminar el proceso.

Permitir el flujo constante y continuo de gas sin obstrucciones.

No se deben detectar fugas.

**REFERENCIA DEL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS:**

Observación visual del manómetro sobre la línea de gas, éste debe registrar 0 Kg/cm<sup>2</sup> cuando la línea haya sido venteada, bitácora de la coordinación de validación, código: FOE-01 .

**CALIBRACION DE INSTRUMENTOS:**

| CALIBRACION             |            |         |                         |                        |                       |
|-------------------------|------------|---------|-------------------------|------------------------|-----------------------|
| INSTRUMENTO DE MEDICION | MARCA      | TIPO    | INTERVALO               | DIVISION MINIMA        | FECHA CERTIFICADO     |
| MANOMETRO               | EMCA SUREX | BOURDON | 0-11 Kg/cm <sup>2</sup> | 0.1 Kg/cm <sup>2</sup> | OCT/9/90<br>PP-050-90 |

**CONCLUSIONES:** El manómetro en la línea de gas se encuentra calibrado y no se detectaron fugas en la instalación, por lo -- que el servicio resulta adecuado.

**CRITERIOS PARA RECALIFICAR EL SERVICIO:**

Cada vez que haya cambio de algun accesorio del servicio o co -- mo máximo cada 12 meses.



COORDINACION DE VALIDACION

CALIFICACION Y CERTIFICACION DE SERVICIOS

CERTIFICADO No.: OICEx-01

SERVICIO: Extracción de aire. AREA: Cámara de óxido de etileno.

PLANOS O DIAGRAMAS.

REFERENCIAS: Diagrama del sistema de extracción, código: JEX-COE-01. En poder del gerente de mantenimiento.

DISENO:

PIERNAS MUERTAS: No aplica.

INCLINACION DE TUBERIAS: No aplica.

DRENES EN PUNTOS BAJOS: No aplica.

TRAMPAS Y/O FILTROS: No aplica.

IDENTIFICACION SEGUN CODIGO DE COLORES: No aplica.

OTRAS CARACTERISTICAS: El aire que se extrae, es filtrado y lavado por malla tipo aspen.

USO QUE SE DA AL SERVICIO EN EL AREA ESPECIFICA:

Extracción de aire posiblemente contaminado con óxido de etileno.

PROCEDIMIENTOS:

MANTENIMIENTO Y LIMPIEZA (REFERENCIA DE SU CUMPLIMIENTO):

Revisión y mantenimiento al equipo de extracción, código: DP-081-1, bitácora de mantenimiento: MES-00612.

MATERIALES DE CONFORMACION:

LINEAS: Ductos de lámina galvanizada con rejillas de aluminio

VALVULAS: No aplica.

**CARACTERISTICAS PARTICULARES:**

Extrae 1,534 pies cúbicos por minuto.

La cantidad de cambios de aire por hora es de 35-40.

Presión diferencial respecto al cuarto adyacente 0.11 inH<sub>2</sub>O.

**REQUISITOS MINIMOS DE CALIDAD:**

La presión diferencial debe mantenerse por arriba de 0.10in--  
H<sub>2</sub>O.

**REFERENCIA DEL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS:**

Bitácora de fabricación de inyectables AJ-06.

**CALIBRACION DE INSTRUMENTOS:**

| CALIBRACION                      |       |                 |               |                 |                        |
|----------------------------------|-------|-----------------|---------------|-----------------|------------------------|
| INSTRUMENTO DE MEDICION          | MARCA | TIPO            | INTERVALO     | DIVISION MINIMA | FECHA CERTIFICADO      |
| MANOMETRO DE PRESION DIFERENCIAL | DWYER | COLUMNA DE AGUA | -0.05 -3 inHO | 0.05inHO        | AGO/25/90<br>PD-003-90 |
|                                  |       |                 |               |                 |                        |

**CONCLUSIONES:** El sistema de extracción opera en condiciones -  
adecuadas, de acuerdo al programa de mantenimiento y a la --  
prueba de generación de turbulencias que se efectuó.

**CRITERIOS PARA RECALIFICAR EL SERVICIO:**

Cada vez que haya cambios importantes en la instalación del -  
sistema o como máximo cada 12 meses.

COORDINACION DE VALIDACION

CALIFICACION Y CERTIFICACION DE SERVICIOS

CERTIFICADO No.: 0ICE-01

SERVICIO: Corriente eléctrica. AREA: Cámara de óxido de etileno.

PLANOS O DIAGRAMAS.

REFERENCIAS: Planos del sistema eléctrico, código: IECOE-1  
En poder del gerente de mantenimiento.

DISEÑO:

PIERNAS MUERTAS: No aplica.

INCLINACION DE TUBERIAS: No aplica.

DRENES EN PUNTOS BAJOS: No aplica.

TRAMPAS Y/O FILTROS: No aplica.

IDENTIFICACION SEGUN CODIGO DE COLORES: Azul.

OTRAS CARACTERISTICAS: Suministro de 220 V para equipos.

Suministro de 127 V para alumbrado y contactos.

Se cuenta con planta de emergencia, mca. Selmecc-Cummins, modelo: SCNA 18/5, tipo Diesel, capacidad: 260 KW.

USO QUE SE DA AL SERVICIO EN EL AREA ESPECIFICA:

Suministro de energía para la operación de instrumentos y ---  
equipo.

PROCEDIMIENTOS

MANTENIMIENTO Y LIMPIEZA (REFERENCIA DE SU CUMPLIMIENTO)

Programa de mantenimiento del sistema eléctrico, bitácora de  
mantenimiento: MS-00612.

#### MATERIALES DE CONFORMACION.

Línea: Cable calibre 10 cubierto con tubo flexible.

Línea: Cable calibre 12 cubierto con tubo flexible.

Línea: Cable calibre 14 cubierto con tubo flexible.

Línea: Cable calibre 16 cubierto con tubo flexible.

VALVULAS: No aplica.

CARACTERISTICAS PARTICULARES: No aplica.

#### REQUISITOS MINIMOS DE CALIDAD:

Línea con 220 V tolerancia +/- 15 V.

Línea con 127 V tolerancia +/- 15 V.

#### REFERENCIA DEL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS:

Verificación de voltajes, Documento de calificación y certificación de equipo OICQOE-01.

CONCLUSIONES: El suministro eléctrico es consistente para la operación del equipo y sus instrumentos.

#### CRITERIOS PARA RECALIFICAR EL SERVICIO:

Cada vez que haya cambios en el cableado de las líneas o como máximo cada 12 meses.

## Diseño del proceso

### 1.- Características del material a esterilizar:

|                       |                                                                             |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Descripción:          | Frasco de 120 ml                                                            |
| Color:                | Blanco 1740                                                                 |
| Capacidad útil:       | 120 ml                                                                      |
| Capacidad al derrame: | 135 +/- 0.5 ml                                                              |
| Dimensiones:          | Fig. 5                                                                      |
| Peso:                 | 16.1 +/- 0.5 g                                                              |
| Material de moldeo:   | Polietileno de alta densidad<br>MARLEX 5502 (Polimero del etilen<br>hexano) |
| Pigmento:             | Blanco CPL-1740                                                             |

### 2.- Biocarga presente en cada una de las corridas:

| No. de corrida | Biocarga          |
|----------------|-------------------|
| 1              | 10 col/contenedor |
| 2              | 8 col/contenedor  |
| 3              | 10 col/contenedor |

### 3.- Nivel de aseguramiento de esterilidad deseado: $1 \times 10^{-6}$

La probabilidad de encontrar una unidad contaminada debe ser de una en un millón.

### 4.- Descripción de carga.- Las características de la distribución carga son detalladas en las páginas 73 y 74

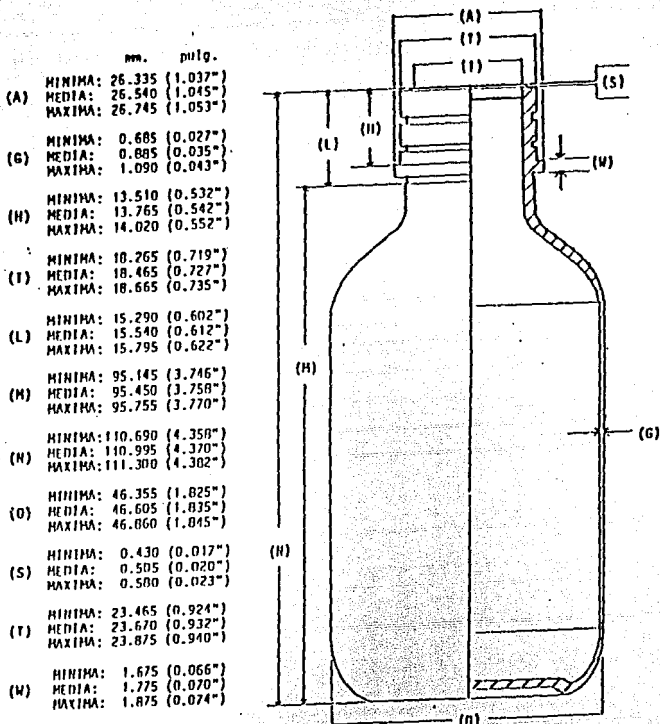


Fig. 5 Especificaciones dimensionales de frasco de polietileno de alta densidad de 120 ml

## D I S T R I B U C I O N   D E   C A R G A

PRODUCTO: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD DE 120 ml

EQUIPO: CAMARA DE OXIDO DE ETILENO

TIPO DE CARGA: MAXIMA

UNIDAD: CAJA CON 50 FRASCOS

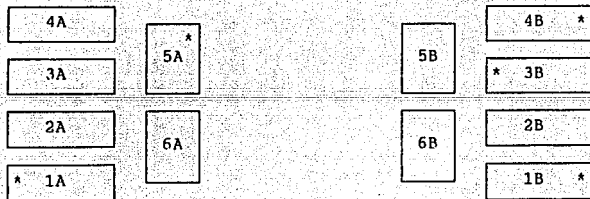
CONTENEDOR: CAJA DE CARTON DIMENSIONES (23.5\*48\*11.5)cm  
BOLSA DE POLIETILENO DIMENSIONES (60\*35)cm

DISTRIBUCION: BASE INFERIOR - 12 UNIDADES  
DIMENSIONES DE BASE (1.2\*0.80)M

BASE SUPERIOR - 13 UNIDADES  
DIMENSIONES DE BASE (1.2\*0.85)M

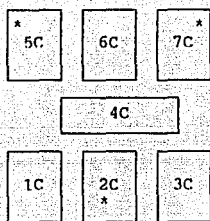
CARGA TOTAL: 25 UNIDADES (1,250 FRASCOS)  
TRES SECCIONES DE 6 CAJAS  
UNA SECCION DE 7 CAJAS

### DIAGRAMA DE DISTRIBUCION

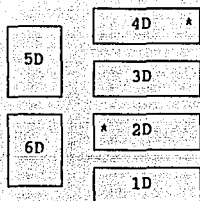


A

B



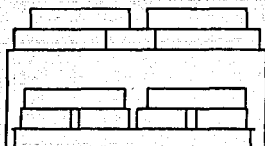
C



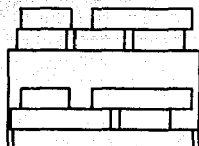
D

**\* UBICACION DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS**

**PERFIL DE LA CARGA**



**VISTA FRONTAL**



**NIVELES**

D  
C  
B  
A



5.- Variables de proceso.- Las características del bioindicador utilizado (ATTEST de 3M) son expuestas en el certificado de venta que se muestra en la página 75. En el documento se detalla que el microorganismo empleado es *Bacillus subtilis* var. niger ATCC 9372, con una población por tira igual a  $4.3 \times 10^6$  y un valor D de 2.9 min. Este último valor fue obtenido bajo los siguientes parámetros: 600 +/- 60 mg/l de óxido de etileno, 54 +/- 5°C de temperatura y 60 +/- 10 % de humedad relativa.

Tomando en consideración las características mencionadas en el párrafo anterior, se plantean los siguientes rangos para el desarrollo del proceso:

|                                           |                 |
|-------------------------------------------|-----------------|
| Vacío inicial:                            | 20 +/- 1 inHg   |
| Presión ejercida por el gas:              | 10 +/- 1 psi    |
| Temperatura:                              | 54 +/- 5°C      |
| % de humedad relativa:                    | 65 +/- 5 %      |
| Tiempo de humectación:                    | 60 +/- 30 min   |
| Tiempo de exposición:                     | 80 min          |
| Concentración de óxido de etileno:        | 600 +/- 60 mg/l |
| Número de lavados, con vacíos de 20 inHg: | 5               |

Para la determinación del tiempo de exposición se toma en cuenta la población de microorganismos que hay en el bioindicador o la biocarga que presenta el material. Debido a que en las tres cargas de prueba la biocarga es mucho menor que la población en los bioindicadores,

**Attest Biological Indicators**  
**1264/1264P**

For use in monitoring ethylene oxide sterilization process.

Organism: *Bacillus subtilis* var. *niger* ATCC 9372

\*Population (mean/strip) = 4.3 X 10<sup>6</sup> C.F.U.

\*Test D-value (54°C): 2.9 min.

Manufacturing Date/Lot: APR90 80

Expiration Date: Manufacturing Date + 2 years

|                                                       | Survives   | Killed      |
|-------------------------------------------------------|------------|-------------|
| <b>Resistance Data:</b>                               |            |             |
| Ethylene Oxide<br>(54°C) (60% RH,<br>600 mg EO/liter) | 15 minutes | 120 minutes |

\*Determined at time of manufacture.

*Please refer to the instructions for further information.*

---

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

Certificado de los indicadores biológicos utilizados

se consideran estos últimos para fijar este parámetro. El tiempo de exposición se obtiene al graficar el número de microorganismos contra el tiempo y definiendo el nivel de aseguramiento de esterilidad deseado. En la gráfica 4 se plantea el desarrollo teórico del ciclo. En ella se observa que 37.7 min después de iniciada la exposición se alcanza el parámetro esperado para el desempeño del ciclo. Considerando los antecedentes del equipo, se propone duplicar el tiempo de exposición, mientras no sea analizado su comportamiento operacional, por lo que el tiempo estimado es de 74.5 min para cada corrida. De manera práctica el lapso de exposición se redondeó a 80 min, considerando que dicho aumento no altera el desarrollo del proceso.

Cálculo de la concentración de óxido de etileno:

Datos:

Vacío inicial: 20 inHg = 0.67 atm

Presión alcanzada al inyectar el gas:

10 psi = 0.68 atm

Presión neta ejercida por el agente esterilizante:

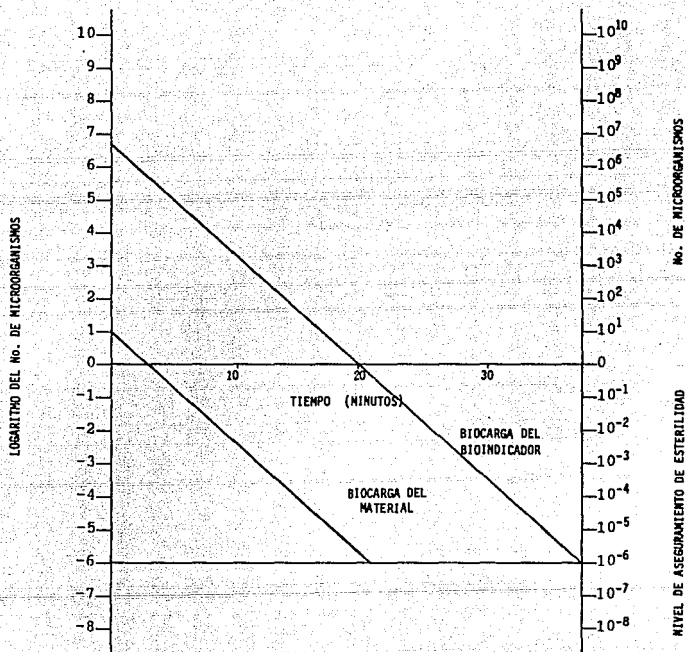
P = 1.35 atm

Temperatura: 54°C = 327°K ; T = 327°K

Constante de los gases ideales: 0.08205

$\frac{\text{atm l}}{\text{g mol } ^\circ\text{K}}$

R = 0.08205



Gráfica 4. Determinación del tiempo de exposición para los ciclos de reto biológico, de acuerdo a las características del indicador biológico: Valor D = 2.9min y población original de  $4.3 \times 10^6$

Constante de la mezcla utilizada(12/88%):

$$1.2 \times 10^4 \frac{\text{mg}}{\text{g mol}} \quad K = 1.2 \times 10^4$$

Aplicando la fórmula:  $C = \frac{K \cdot P}{R \cdot T}$ , se obtiene:

$$C = 603.79 \text{ mg/l}$$

6.- Control del proceso.- Se realiza control microbiológico, el cual consiste en utilizar 10 bioindicadores por carga, distribuidos de tal manera que se contemple el volumen de la cámara y la localización de los puntos fríos en el equipo. Esta distribución es vista en las páginas 73 y 74.

Condiciones de aereación.- Los artículos seran aereados en el cuarto donde se ubica el equipo de esterilización, bajo los siguientes parámetros:

Temperatura: 25 - 30 °C

Velocidad de aire: 1,534 pies cúbicos por hora

Cambios de aire por Hora: de 35 a 40

Tiempo: En principio se proponen 72 horas y será modificado en función de los resultados del análisis de residuos de óxido de etileno.

## COORDINACION DE VALIDACION

### CALIFICACION Y CERTIFICACION DE EQUIPO

CERTIFICADO No.: OICQOE-01

NOMBRE DEL EQUIPO: Cámara de óxido de etileno.

MARCA: STOKES. MODELO: Adaptación al modelo-2009-11.

No. DE SERIE: B-28545. UBICACION: Plano código: ALE-1.

MATERIALES DE FABRICACION: Acero al carbón en su estructura, entrepaños de ángulo de fierro colado y malla de acero inoxidable.

DISEÑO: La instrumentación que se implemento fue la necesaria para monitorear las variables involucradas en el ciclo.

DIMENSIONES: 0.92 m de ancho, 0.92 m de alto y 1.56 m de fondo, volumen igual a  $1.3 \text{ m}^3$ .

#### CARACTERISTICAS GENERALES DE FUNCIONAMIENTO:

Presión de vacío máxima de 20 inHg.

La alimentación de vapor para calentamiento, debe tener una presión mayor o igual a  $6.0 \text{ Kg/cm}^2$ .

El suministro de vapor para humectación en cámara, requiere una presión de  $1.5\text{-}2.0 \text{ Kg/cm}^2$ .

La cantidad de vapor para intercambiador de fases, debe fluctuar entre  $1.5$  y  $2.0 \text{ Kg/cm}^2$ .

La presión del gas al entrar a la cámara debe oscilar entre  $1.5\text{-}2.0 \text{ Kg/cm}^2$ .

La presión dentro de la cámara no tiene que superar  $1.8 \text{ Kg/cm}^2$ .

El suministro eléctrico para los instrumentos es de 127 V .  
La válvula de seguridad opera a 1.8 Kg/cm<sup>2</sup>.

ACCESORIOS:

Registrador controlador de % h.r. y temperatura, mca. Partlow 41100, con 1 mes de servicio.

Registrador de presión, mca. Partlow 41100, con 1 mes de servicio.

Transductor de presión, mca. Transmiser electronic P901043 -- con 1 mes de servicio.

Sensor de humedad relativa, mca. Omega HX-91, con 1 mes de -- servicio.

Bulbo de resistencia RTD Pt 100, Omega T4452, con 1 mes de -- servicio.

Intercambiador de fases, mca. AMSCO 79103, con 1 mes de servi-  
cio.

Controlador de presión, mca. Presostei 44R-D45, con 1 mes de  
servicio.

Válvula selenoide (calentamiento interno) con asiento de la--  
tón, mca. ASCA 822A66, con 12 meses de servicio.

Válvula selenoide (humectación) con asiento de latón, mca. --  
ASCA 822A66, con 1 mes de servicio.

Válvula selenoide (control de presión) con asiento de acero -  
inoxidable, mca. Honeywell V52DB2017, con 1 mes de servicio.

**CALIBRACION DE INSTRUMENTOS:**

| CALIBRACION                            |            |             |                                       |                                  |                       |
|----------------------------------------|------------|-------------|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| INSTRUMENTO DE MEDICION                | MARCA      | TIPO        | INTERVALO                             | DIVISION MINIMA                  | CERTIFICADO FECHA     |
| MANOVACUOMETRO                         | MARSH      | BOURDON     | 30-0 inHg<br>0-150 lb/in <sup>2</sup> | 1 inHg<br>5 lb/in <sup>2</sup>   | PP-004-90<br>21/05/90 |
| MANOMETRO                              | EMCA-SUREX | BOURDON     | 0-11 Kg/cm <sup>2</sup>               | 0.1 Kg/cm <sup>2</sup>           | PP-050-90<br>14/09/90 |
| REGISTRADOR CONTROLADOR DE PRESION     | PARTLOW    | ELECTRONICO | 30-0 inHg<br>0-100 lb/in <sup>2</sup> | 2.5 inHg<br>1 lb/in <sup>2</sup> | PP-100-90<br>21/09/90 |
| REG./CONT. DE TEMPERATURA Y % DE H. R. | PARTLOW    | ELECTRONICO | 0-100°C<br>0-100 %                    | 1°C<br>1 %                       | T-016-90<br>22/09/90  |

**PROCEDIMIENTOS REQUERIDOS PARA LA VALIDACION DEL PROCESO:**

| PROCEDIMIENTOS                                                               |        |          |
|------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|
| NOMBRE                                                                       | FECHA  | CODIGO   |
| VERIFICACION DE FUGAS EN EQUIPO Y LINEAS DE CONDUCCION DE OET                | SEP-90 | DP-063-1 |
| REVISION Y MANTENIMIENTO A LA CAMARA DE OET                                  | SEP-90 | DP-064-1 |
| LIMPIEZA Y OPERACION DE LA CAMARA DE OET                                     | SEP-90 | DP-065-1 |
| LIMPIEZA DEL NEUTRALIZADOR Y PREPARACION DE LA SOLUCION NEUTRALIZANTE DE OET | OCT-90 | DP-080-1 |
| EVALUACION DEL MONITOREO AMBIENTAL DE OET                                    | OCT-90 | DP-083-1 |



**CALIFICACION DE SERVICIOS:**

| SERVICIOS UTILIZADOS                   |                                                                                              |                                 |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| NOMBRE                                 | USO                                                                                          | CALIFICACIONES REFERENCIA-FECHA |
| VAPOR                                  | HUMECTACION DENTRO DE LA CAMARA Y SUMINSTRO DE CALOR                                         | 0ICV-01<br>OCT-90               |
| VACIO                                  | ELIMINACION DEL AIRE Y DE OXIDO DE ETIENO                                                    | 0ICVa-01<br>OCT-90              |
| EXTRACCION                             | GENERA PRESION NEGATIVA PARA EVITAR CONTAMINACIONES                                          | 0ICEx-01<br>OCT-90              |
| CORRIENTE ELECTRICA                    | SUMINISTRO DE ENERGIA EN ACCESORIOS                                                          | 0ICE-90<br>OCT-90               |
| LINEA DE SUMINISTRO Y SEGURIDAD DE OET | SUMINISTRO DE GAS AL EQUIPO Y VENDEO DEL MISMO AL DEJAR DE CARGARLO O AL CAMBIAR EL CILINDRO | 0ICG-01<br>OCT-90               |

**VERIFICACION DE VOLTAJES**

| VOLTAJES DE OPERACION                          |                 |                   |        |
|------------------------------------------------|-----------------|-------------------|--------|
| PUNTO DE USO                                   | VOLTAJE TEORICO | VOLTAJE OBSERVADO | FECHA  |
| CONTROLADOR-REGISTRADOR DE TEMPERATURA Y H. R. | 25 V            | 23-25-V           | SEP-90 |
| REGISTRADOR DE PRESION                         | 25 V            | 23-25 V           | SEP-90 |
| SISTEMA DE EXTRACCION                          | 127 V           | 114-116 V         | SEP-90 |
| SUMINISTRO GENERAL                             | 127 V           | 114-116 V         | SEP-90 |

#### CALIFICACION OPERACIONAL DEL EQUIPO:

Los procedimientos a seguir para la calificación del equipo, son detallados en las páginas 86 y 88 del protocolo de validación.

#### RESULTADOS OPERACIONALES:

| FUNCIONALIDAD         |                                                                          |                                       |                        |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| VARIABLE              | CRITERIO DE ACEPTACION                                                   | RESULTADOS EN OPERACION               | REFERENCIA Y FECHA     |
| DISTRIBUCION DE CALOR | 54 +/- 5°C                                                               | 57.1 - 53.1°C                         | OJCOE-1<br>14-16/10/90 |
| PRESION EN CAMARA     | VACIO<br>20 in Hg<br>PRESION POSITIVA<br>10 +/- 1 lb<br>/in <sup>2</sup> | 20 in Hg<br><br>10 lb/in <sup>2</sup> | OJCOE-1<br>14-16/10/90 |
| % DE HUMEDAD RELATIVA | 65 +/- 5 %                                                               | 65 - 67 %                             | OJCOE-1<br>14-16/10/90 |

**CONCLUSIONES:** La funcionalidad del equipo se considera aceptable ya que, para todos los ciclos de calificación, los datos obtenidos se encuentran dentro de los límites establecidos en los criterios de aceptación.

#### CRITERIOS PARA RECALIFICAR EL EQUIPO:

- Cada vez que se cambie algún instrumento.
- Cuando haya modificaciones en la técnica de operación.
- Al diseñar un patrón de carga diferente o como máximo cada 12 meses.

PROTOCOLO DE VALIDACION PARA EL PROCESO DE ESTERILIZACION DE FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD DE 120 ml POR MEDIO DE OXIDO DE ETILENO.

1.0. Objetivo

- 1.1. Asegurar que, después de someter el frasco de polietileno de alta densidad de 120 ml a esterilización con óxido de etileno, la probabilidad de encontrar una unidad no esteril sea de una en un millón.
- 1.2. Establecer la confiabilidad y reproducibilidad -- del ciclo de esterilización en los procesos rutinarios de este contenedor.
- 1.3 Garantizar que la cantidad de residuos de óxido - de etileno, después del proceso de esterilización éste por debajo de las 10 ppm.

2.0. Antecedentes

- 2.1. El equipo utilizado para el desarrollo del proceso es una adaptación a un liofilizador, del cual únicamente se utilizo la cámara de sellado hermético.

Características de la cámara ya instrumentada

|                                                                 |                      |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|
| Marca:                                                          | STOKES.              |
| Modelo:                                                         | 290432-MLL.          |
| Número de serie:                                                | B-28545.             |
| Dimensiones:                                                    | (0.92*0.92*1.56)m.   |
| Volumen de la cámara:                                           | 1.3 m <sup>3</sup> . |
| Material:                                                       | Acero al carbón.     |
| Controlador/registrador de temperatura y % de humedad relativa: | Partlow ARC 4100.    |
| Registrador de presión:                                         | Partlow 411000.      |
| Transductor de presión:                                         | IP ST-420.           |

|                                                      |                                                       |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Sensor de % de Hum. Rel.:                            | Omega HX93.                                           |
| Sensor de temperatura:                               | RTD (PT100).                                          |
| Manóvacuometro para la presión interna de la cámara: | Marsh instruments.<br>R-22 (30-0 inHg)<br>(0-150 psi) |
| Manómetro para la presión en la línea de gas:        | Emca Surex.<br>(0-11 Kg/cm <sup>2</sup> )             |
| Intercambiador de fases:                             | AMSCO 79103.                                          |
| Control de presión con restablecimiento manual:      | Presostei 4R-D45.                                     |

## 2.2. Calificación de instalaciones

| Concepto                   | Referencia |
|----------------------------|------------|
| Características generales: | OICI-01    |
| Condiciones ambientales:   | OICI-01    |

## 2.3. Calificación de servicios

| Servicio                                             | Referencia |
|------------------------------------------------------|------------|
| Vapor:                                               | OICV-01    |
| Vacío:                                               | OICVa-01   |
| Línea de seguridad y suministro de óxido de etileno: | OICG-01    |
| Corriente eléctrica:                                 | OICE-01    |
| Sistema de extracción de aire:                       | OICEx-01   |

## 2.4. Calificación y Certificación de equipo

| Concepto                               | Referencia |
|----------------------------------------|------------|
| Penetración de calor:                  | OICQOE-01  |
| Control de presión y humedad relativa: | OICQOE-01  |

## 2.5. Calificación de personal

Divulgación y evaluación para el procedimiento de limpieza y operación de la cámara de óxido de etileno, código: DP-065-1

## 2.6. Calibración de instrumentos

| Instrumento                                   | Certificado |
|-----------------------------------------------|-------------|
| Transductor y registrador de presión:         | PP-100-90   |
| Controlador/registrator de temp. y % de H.R.: | T-016-90    |
| Manóvacuometro Marsh R-22:                    | PP 004-90   |
| Manómetro Emca Surex línea de gas:            | PP-50-90    |
| Manómetro Emca Surex línea de vapor:          | PP-51-90    |

## 2.7. Patrón de carga

### 2.7.1. Tipo de carga

- a) Carga máxima: 25 CAJAS. Todas las unidades deben ser idénticas en cuanto a contenido y cantidad total dentro del equipo.
- b) Carga variable: La cantidad de unidades puede variar de una carga a otra sin rebasar el límite máximo establecido por la carga máxima.

### 2.7.2. Descripción

- a) Unidad: Cajas de cartón de (23.5\*48\*11)cm, envueltas en bolsas de polietileno calibre 300 y selladas con cinta adhesiva.  
Contenido total: 50 piezas

- b) Tamaño de carga: 12 unidades en la base inferior y 13 unidades en la base superior.
- c) Distribución de carga: Páginas 73 y 74

### 3.0. Instrumentos para llevar a cabo la calificación del equipo

#### 3.1. Registrador electrónico de temperaturas

- Marca: MOLITEK.
- Modelo: 2702.
- No. de serie: 870313003-P.
- Exactitud: Desviación máxima de 0.5% en una amplitud de trabajo de --270 a 400°C.

#### 3.2. Termopares

- Tipo: T (cobre/constantano).
- Calibre: 24.
- Error máximo: 0.5 °C.
- Longitud: 5.5 metros.

#### 3.3. Calibración del equipo utilizado en la calificación del equipo

| Equipo o instrumento                                                           | Referencia                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Registrador electrónico de temperaturas, fuente de corriente y RTD de platino: | Certificado No. TE-063-90 abr/23/90 del Centro Nacional de Metrología |
| Termopares:                                                                    | Estudio de calificación/validación OJCOE-1 hojas 7-11                 |

### 4.0. Calificación del equipo (Comportamiento del equipo en cámara vacía)

#### 4.1. Distribución de temperatura

- a) Procedimiento de operación:  
Colocación de termopares de manera tal que se contemple el volumen total de la cámara. Realización de tres ciclos bajo condiciones normales de proceso (inciso 5.1.2.).
- b) Diagrama de localización de termopares:  
Fig. 6, página 90.
- c) Carta de temperaturas obtenidas:  
Estudio de calificación/validación OJCOE-1 páginas: 12-32, 33-41 y 42-51
- d) Puntos fríos encontrados :  
Estudio de calificación/validación OJCOE-1  
Ciclo 1 página 67  
Ciclo 2 página 79  
Ciclo 3 página 88

#### 4.2. Criterio de aceptación

La temperatura registrada por cada uno de los termopares no debe variar de  $\pm 5^{\circ}\text{C}$  durante el tiempo de exposición del gas.

### 5.0. Calificación del proceso

#### 5.1. Estudio de penetración de calor y reto microbiológico

##### 5.1.1.A. Procedimiento de operación

Colocación de termopares en los puntos donde la distribución de calor fue menor de acuerdo al estudio operacional del equipo.

##### 5.1.1.B. Colocación de 12 bioindicadores, distribuidos por cámara, para cada uno de los ciclos de reto, al momento de ser incubados. Colocar 2 indicadores biológicos testigo. Estos, no deben estar expuestos al óxido de etileno.

Las características del bioindicador son de talladas en el certificado de venta que se muestra en la página 76.

##### 5.1.2. Variables del proceso

| Variable       | Parámetro | Aceptación   |
|----------------|-----------|--------------|
| Vacío inicial: | 20 inHg   | $\pm 1$ inHg |

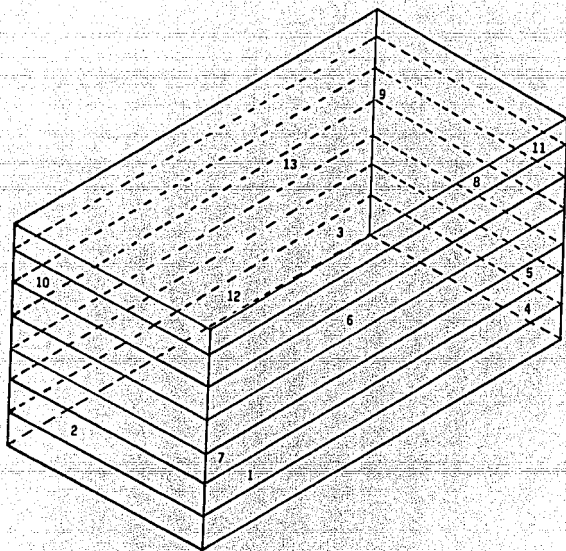


Fig.6 Diagrama de distribución de termopares



|                                          |          |             |
|------------------------------------------|----------|-------------|
| Presión ejercida por el gas:             | 10 psi   | +/- 1 psi   |
| Temperatura:                             | 54 °C    | +/- 5°C     |
| Humedad relativa:                        | 65 %     | +/- 5 %     |
| Tiempo de humectación:                   | 60 min   | +/- 30 min  |
| Concentración de gas:                    | 600 mg/l | +/- 60mg/ml |
| Tiempo de exposición:                    | 80 min   |             |
| Número de lavados con vacíos de 20 inHg: | 5        |             |
| Tiempo de aereación:                     | 72 hrs   |             |

### 5.1.3. Criterios de aceptación

- A) Todos los ciclos de prueba deberán cumplir con las tolerancias especificadas para las variables del proceso estandar (5.1.2.).
- B) No deberán presentar desarrollo ninguno de los indicadores biológicos, después de 48 hrs de incubación a 37°C.
- C) La probabilidad de encontrar una unidad - no estéril debe ser como máximo de una en un millón, partiendo de la población contenida en los bioindicadores.

### 6.0. Determinación de residuos de óxido de etileno

Análisis de los residuos del gas a las 24, 48 y 72 horas, siguiendo la técnica de cromatografía de gases: GFPA-003/90.

**C A P I T U L O   I V**  
**R E S U L T A D O S / A N A L I S I S   D E   R E S U L T A D O S**

## RESULTADOS

### Distribución de calor

### Desempeño del proceso

| Parámetro:                                                                                   | Ciclo 1 | Ciclo 2 | Ciclo 3 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|
| Temperatura promedio de cámara estabilizada.                                                 | 53.2°C  | 54.7°C  | 56.0°C  |
| Temperatura promedio del graficador.                                                         | 54.0°C  | 54.0°C  | 54.0°C  |
| Temperatura promedio del termopar junto al sensor de temperatura.                            | 55.0°C  | 54.5°C  | 55.3°C  |
| Temperatura máxima durante el ciclo con gas.                                                 | 56.0°C  | 58.4°C  | 56.3°C  |
| Temperatura mínima durante el ciclo con gas.                                                 | 51.6°C  | 53.5°C  | 54.3°C  |
| Zona más fría de acuerdo a la distribución de termopares.                                    | 12      | 2       | 10      |
| Tiempo durante la exposición al gas en el que se tiene una temperatura mayor o igual a 49°C. | 68 min  | 70 min  | 65 min  |

### Datos físicos de los ciclos de distribución de calor

| Eventos                                  | Ciclo 1               | Ciclo 2               | Ciclo 3               |
|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Vacio                                    |                       |                       |                       |
| Inicio :                                 | 0 inHg                | 0 inHg                | 0 inHg                |
| Término :                                | 20 inHg               | 20 inHg               | 20 inHg               |
| % Hum. Rel.                              |                       |                       |                       |
| Inicio :                                 | 34 %                  | 36 %                  | 30 %                  |
| Término :                                | 65 %                  | 65%                   | 65 %                  |
| Presión ejercida por el gas en la cámara |                       |                       |                       |
| Inicio :                                 | 19 inHg               | 19 inHg               | 19 inHg               |
| Término :                                | 10 lb/in <sup>2</sup> | 10 lb/in <sup>2</sup> | 10 lb/in <sup>2</sup> |
| Tiempo de exposición:                    |                       |                       |                       |
|                                          | 80 min                | 80 min                | 83 min                |
| Número de lavados:                       |                       |                       |                       |
|                                          | 5                     | 5                     | 5                     |

## Penetración de calor

### Desempeño del proceso

| Parámetro:                                                                                   | Ciclo 1 | Ciclo 2 | Ciclo 3 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|
| Temperatura promedio de cámara estabilizada.                                                 | 51.8°C  | 52.9°C  | 51.2°C  |
| Temperatura promedio del graficador.                                                         | 55.0°C  | 55.0°C  | 55.0°C  |
| Temperatura promedio del termopar junto al sensor de temperatura.                            | 56.4°C  | 55.6°C  | 56.4°C  |
| Temperatura máxima durante el ciclo con gas.                                                 | 56.2°C  | 56.3°C  | 56.5°C  |
| Temperatura mínima durante el ciclo con gas.                                                 | 49.7°C  | 51.1°C  | 50.4°C  |
| Zona más fría de acuerdo a la distribución de termopares.                                    | 5       | 5       | 5       |
| Tiempo durante la exposición al gas en el que se tiene una temperatura mayor o igual a 49°C. | 37 min  | 45 min  | 40 min  |

### Datos físicos de los ciclos de penetración-reto biológico

| Eventos | Ciclo 1 | Ciclo 2 | Ciclo 3 |
|---------|---------|---------|---------|
|---------|---------|---------|---------|

Vacío

|          |        |        |        |
|----------|--------|--------|--------|
| Inicio : | 0 inHg | 0 inHg | 0 inHg |
|----------|--------|--------|--------|

|           |         |         |         |
|-----------|---------|---------|---------|
| Término : | 20 inHg | 20 inHg | 20 inHg |
|-----------|---------|---------|---------|

% Hum. Rel.

|          |      |      |      |
|----------|------|------|------|
| Inicio : | 35 % | 30 % | 35 % |
|----------|------|------|------|

|           |      |     |      |
|-----------|------|-----|------|
| Término : | 65 % | 65% | 65 % |
|-----------|------|-----|------|

Presión ejercida por el gas en la cámara

|          |         |         |         |
|----------|---------|---------|---------|
| Inicio : | 19 inHg | 19 inHg | 19 inHg |
|----------|---------|---------|---------|

|           |                       |                       |                       |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Término : | 10 lb/in <sup>2</sup> | 10 lb/in <sup>2</sup> | 10 lb/in <sup>2</sup> |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|

Concentración de óxido de etileno

|               |               |               |
|---------------|---------------|---------------|
| 588.23 mg/lto | 588.23 mg/lto | 588.23 mg/lto |
|---------------|---------------|---------------|

Tiempo de exposición

|        |        |        |
|--------|--------|--------|
| 80 min | 80 min | 83 min |
|--------|--------|--------|

Número de lavados

|   |   |   |
|---|---|---|
| 5 | 5 | 5 |
|---|---|---|

## Reto microbiológico

### Indicadores biológicos

| Ciclo | Bioindicador expuesto | Bioindicador testigo | Prueba de esterilidad |
|-------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| 1     | negativo              | positivo             | negativa              |
| 2     | negativo              | positivo             | negativa              |
| 3     | negativo              | positivo             | negativa              |

### Factor de inactivación

| Ciclo | Factor de inactivación |
|-------|------------------------|
| 1     | $2.8 \times 10^{13}$   |
| 2     | $3.3 \times 10^{15}$   |
| 3     | $6.2 \times 10^{13}$   |

### Probabilidad de sobrevivencia

| Ciclo | Respecto al material  | Respecto al bioindicador |
|-------|-----------------------|--------------------------|
| 1     | $3.6 \times 10^{-13}$ | $1.5 \times 10^{-7}$     |
| 2     | $2.4 \times 10^{-15}$ | $1.3 \times 10^{-9}$     |
| 3     | $1.6 \times 10^{-13}$ | $6.9 \times 10^{-8}$     |

### Residuos de óxido de etileno

| Ciclo | 24 hrs ppm | 48 hrs ppm | 72 hrs ppm |
|-------|------------|------------|------------|
| 1     | 5.5        | 3.4        | 0.9        |
| 2     | 5.8        | 4.0        | 1.5        |
| 3     | 5.0        | 3.6        | 1.2        |

## ANALISIS DE RESULTADOS

Calificación operacional del equipo.

Distribución de calor.- Para las diferentes corridas, la temperatura promedio se mantiene a  $\pm 2^{\circ}\text{C}$  de la media establecida, lo cual resulta bastante aceptable, ya que se determino una desviación de  $\pm 5^{\circ}\text{C}$  en este parámetro. La temperatura promedio del graficador es la misma que la determinada para el control de este parámetro, por lo tanto la operación del sistema de calentamiento es efectiva, considerando que al disminuir o aumentar en  $1^{\circ}\text{C}$  la temperatura en la cámara se abre o cierra la entrada de vapor para calentamiento. La temperatura promedio del termopar junto al sensor de calor (teniendo en cuenta los tres ciclos) muestra variaciones entre  $0.5$  y  $1.3^{\circ}\text{C}$  con respecto al graficador, estas variaciones no son significativas en el registro gráfico de la temperatura, puesto que el sistema sensor-graficador fue calibrado como parte de la calificación operacional del equipo. Las temperaturas máximas y mínimas observadas durante las tres corridas se encuentran dentro del rango definido por el criterio de aceptación, lo que significa que aun las zonas más frías están dentro de la especificación marcada para el desempeño del proceso.

Respecto al tiempo de exposición se tiene como mínimo  $65$  min a una temperatura entre  $49$  y  $59^{\circ}\text{C}$ , tiempo suficiente para hacer efectiva la sobreexposición (se cumple a los  $37.7$  min) y cumplir con el nivel de esterilidad deseado.



Datos de humedad relativa y presión.- En los datos de humedad relativa registrados, se observa un control eficiente para esta variable ya que su intervalo de variación no sobrepasa en dos unidades el valor especificado (65 %), lo cual contribuye a evitar posibles excesos de humedad que podrían originar la formación de etilenglicol. Por otra parte la concentración alcanzada durante los tres ciclos es prácticamente la misma y por ende en todos los casos resulta estar dentro del rango definido para esta condición. Es importante recalcar que la presión con que se inicia cada ciclo se mantiene igual al término del mismo, lo que sugiere que la letalidad proporcionada por el gas es aceptable durante el tiempo de exposición y, -- además, que la posibilidad de fugas del interior de la cámara es nula, teniendo en cuenta que no hubo disminución de la presión.

Los datos recabados en la calificación operacional del equipo dan confianza de la funcionalidad del mismo, puesto que en todos los ciclos trabajados los resultados obtenidos están cercanos a la media establecida para el desempeño de cada variable.

#### Ejecución del protocolo de validación

Penetración de calor.- En los tres ciclos de prueba, la temperatura promedio se mantiene dentro del rango fijado por el -- criterio de aceptación ( $54 \pm 5^{\circ}\text{C}$ ), aunque se encuentra de 2 a  $4^{\circ}\text{C}$  por abajo de la temperatura promedio en la distribución de calor, lo cual es razonable si se considera que los ciclos

se han desarrollado con el patrón de carga. La temperatura -- promedio del graficador es un 1°C mayor, en relación a la media establecida para este parámetro y lo es también comparada con el resultado obtenido en la calificación operacional, lo que hace inferir que de alguna manera la distribución de carga favorece la conservación de calor en los alrededores del -- sensor de calor. En el caso de la temperatura promedio del -- termopar junto al mismo sensor, los datos obtenidos para los tres ciclos tienen variaciones de 0.6 a 1.4°C, respecto al -- graficador; estos cambios son similares a los registrados en la verificación de la funcionalidad del equipo y no son signi-- ficativos para considerar erróneo el dato registrado en el -- graficador. Las temperaturas máximas y mínimas observadas durante el ciclo de exposición fueron menos uniformes que en la calificación operacional, puesto que las oscilaciones llegan a ser hasta de 4.4°C . Con todo y estas desviaciones, cada -- uno de los ciclos tuvo un desempeño dentro de especificacio-- nes, ya que las fluctuaciones permitidas están limitadas por un rango de 10°C(49-59°C). El tiempo de exposición a la tempe-- ratura de 54 +/- 5°C muestra como mínimo 39 min lo cual refle-- ja que la efectividad del sistema de calentamiento del equipo es atenuada por la densidad del material a esterilizar. A pesar de que la capacidad operacional del equipo es disminuida por el patrón de carga, se logra cubrir el período necesario para llevar a la población biológica original, al tiempo de -- sobreexposición de muerte microbiana y dejar que la probabili

lidad de no esterilidad se elimine con el tiempo restante a la exposición al gas.

Datos de humedad relativa y presión.- Para ambos casos, los registros obtenidos son practicamente los mismos que se originaron en el estudio de la verificación funcional, lo que viene a confirmar la eficacia operacional del equipo respecto a estas variables.

Reto biológico.- Los bioindicadores expuestos al gas, después de ser incubados durante 48 hrs a 37°C, no mostraron crecimiento microbiano, en tanto que los que sirvieron de testigo, tuvieron desarrollo antes de 2 hrs, lo cual demuestra en parte la efectividad del ciclo de esterilización.

La prueba de esterilidad no muestra resultados de alguna posible contaminación, por lo que se asume que el tiempo de exposición establecido es eficaz para conseguir el nivel de esterilidad deseado. En relación al factor de inactivación, en teoría, se cumple con la cantidad de microorganismos muertos, que es de  $10^{12}$  como mínimo, si se considera que una contaminación inicial de  $10^6$  es llevada a una probabilidad de  $10^{-6}$  de encontrar una unidad contaminada. La probabilidad de sobrevivencia, tomando en cuenta la biocarga presente en el material, establece que se tiene una probabilidad máxima de 36 unidades contaminadas en 100 billones de contenedores, en tanto que la probabilidad máxima de contaminación es de 15 en 100 millones para los bioindicadores. Tales cantidades son calculadas en relación al tiempo de menor exposición a una temperatura en-

tre 49 - 59°C. Los resultados probabilísticos ayudan a corroborar que el nivel de aseguramiento de esterilidad que se determino fue alcanzado.

Residuos de óxido de etileno.- Después analizar los residuos de óxido de etileno en el material, se ha establecido que la utilización de éste último sea hecha después de 24 hrs de concluido el ciclo de esterilización, ya que transcurrido este tiempo el nivel de óxido de etileno como contaminante esta muy por abajo de la norma del IMSS, que es de 25 ppm por artículo y también se encuentra por debajo de las 10 ppm que establece la compañía como límite máximo de aceptación para este contaminante. Estos resultados garantizan que se cumple con la regulación sanitaria al respecto y que además se satisface la calidad exigida para los materiales sujetos a esterilización con óxido de etileno.

## CONCLUSIONES

Haciendo mención de las adaptaciones hechas al equipo, se puede decir que éstas eran necesarias para que los procesos efectuados en el mismo, pudieran considerarse como candidatos a validar. Esto es, cuando en una etapa de fabricación no se tiene seguridad de que todas las variables críticas implicadas en el desarrollo del proceso se controlan adecuadamente, se deden efectuar las acciones correctivas necesarias para que los ciclos operativos esten bajo control y, sólo de esta manera, se podrá planear el estudio de validación de algun proceso específico.

Lo anterior queda claramente demostrado en este trabajo si se considera que, para la ejecución del mismo, fue necesario acondicionar en el equipo los accesorios requeridos para controlar las tres variables esenciales que se especifican para una esterilización con óxido de etileno y que unicamente después de cumplidas estas adaptaciones se pudo proceder a validar el proceso aquí expuesto.

De manera general se logró mejorar esta etapa de fabricación, ya que considerando los resultados obtenidos, la optimización del ciclo sólo se daría si se mejorara el sistema de calentamiento, de tal manera que al efectuarse el estudio de penetración de calor, la variaciones de temperatura estén en promedio por arriba de 53°C y el tiempo requerido para llegar a los 54 +/- 5°C, en cualquier punto de la cámara, se alcance en aproximadamente 30 min . Para la modificación del sistema

se sugiere proveer de una mayor extensión a los serpentines de calentamiento o la adaptación de un sistema que facilite la movilización de la mezcla de gases dentro de la cámara. Para el caso del diseño de proceso se considera que aun con el inconveniente del suministro de calor dentro de la cámara, los resultados obtenidos bajo los parámetros diseñados fueron satisfactorios, lo cual se explica al observar que la deficiencia en la emisión de calor es compensada con el incremento en tiempo de exposición.

Como aportación del estudio se propone la utilización de la cámara de óxido de etileno como alternativa para efectuar procesos de esterilización de contenedores para medicamentos parenterales, siempre y cuando se tomen en cuenta las condiciones de: presión, temperatura, humedad relativa, tiempo de exposición, reto biológico y análisis de óxido de etileno propuestas en el diseño de proceso.

Se logró comprobar que el valor D si aplica para determinar el tiempo de exposición de éste ciclo en relación a la biocarga presente en el bioindicador. Cabe mencionar que, aun cuando el tiempo de exposición efectivo para la penetración de calor tuvo como mínimo 39 min, está dentro del período que se requiere para alcanzar el nivel de aseguramiento de esterilidad que deseamos. Aunado a ello, si se considera: que la letalidad del proceso es originada por la concentración de gas, que se dio el doble de tiempo de sobreexposición y que en los tres ciclos los resultados obtenidos confirman el cumplimiento

to de las especificaciones de esterilidad deseadas, se garantiza la reproducibilidad de la esterilización del material, - bajo las condiciones establecidas para el proceso.

Las normas de seguridad en la operación del equipo fueron optimizadas, en parte debido a que, anteriormente, el equipo de seguridad solo se concretaba a la utilización de mascarillas con filtros para vapores orgánicos, las que eran empleadas -- aún en las etapas de mayor exposición al gas. Además de esto, para el sistema de neutralización del gas, se generaron los - procedimientos estandar de operación para la regeneración de la solución neutralizante y el mantenimiento del equipo de -- inactivación evitando así emisiones de éste contaminante a la atmósfera.

En relación a los residuos de óxido de etileno en el mate--- rial, los diferentes análisis realizados demuestran que, con un período de aereación de 24 hrs, es suficiente para utili-- zar el contenedor en la siguiente etapa de manufactura, estan do dentro de la norma que establece la compañía en relación a dichos residuos.

Respecto a la periodicidad de la validación del ciclo, se re- comienda revalidar el proceso cada vez que haya modificacio-- nes críticas en los controles del equipo, cuando se establez- ca un patrón de carga diferente o como máximo cada 12 meses. La validación del ciclo de la esterilización para frasco de - polietileno de alta densidad de 120 ml, es el resultado del - diseño del proceso, conformado en base a la literatura de app

yo y a la aplicación práctica de información aquí encontrada para concretar, en el protocolo de validación estas experiencias. En resumen: se logró cumplir con los objetivos definidos para el estudio y se ejemplificó la necesidad de la validación en la reducción de costos. Esto es, si se toma en cuenta la energía consumida por el proceso (reflejada con la disminución del tiempo operacional) se puede hacer un estimado porcentual de la reducción del costo de los ciclos de esterilización en cuestión. Teniendo en cuenta, que el tiempo de desarrollo de la operación se ha disminuido de 6 hr a 1.2 hr el costo de cada proceso de esterilización para frasco de plástico de 120 ml tiene una disminución aproximada del 77% en relación al consumo de vapor y energía eléctrica. Con respecto al óxido de etileno no hay una reducción de costo para éste insumo, ya que considerando el rendimiento del cilindro (12 ciclos operativos) en función de las cargas trabajadas, se observa - que éste se mantiene igual aun con la adaptación del intercambiador de calor. La mano de obra tiene un pequeño incremento en el costo, debido a que la manipulación del equipo aumenta de 90 min a 100 min, lo que representa un 11% de incremento para tal insumo. Esta pequeña variación es minimizada al compararla con el beneficio que implica la disminución del tiempo operacional del equipo y es insignificante si se considera el logro obtenido en relación a la seguridad del personal y a la calidad del producto obtenido de un proceso bajo control. Aún cuando los cálculos anteriores son burdos tienen como ba-



se factores que repercuten directamente en la economía de la empresa y sirven para evaluar a grosso modo la relación costo beneficio en la readaptación de un equipo.

En concreto, la validación de los procesos de manufactura en la industria farmacéutica demuestra la evolución que se ha venido dando para el control de los procesos. Es decir, la exigencia con que ahora son vistas las diferentes etapas de manufactura no queda en la inferencia de un muestreo, sino que va más allá y evalúa cada una de las variables críticas que influyen directamente en el control del proceso para, de esta forma, crear un sistema de evaluación en el que la confianza de los resultados obtenidos, en los diferentes pasos de la fabricación, conduzcan por sí mismos al aseguramiento de la calidad de los productos, cuyos procesos han sido validados.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Dirección General de Control de Insumos para la Salud. -- SSA "Comite de Redacción de Guias Generales de Validación". Méx. 1989
- 2.- LINDE. Unión Carbide. "Gas Sterilants". Union Carbide -- Corporation. 1987
- 3.- Hano Roa M. del C. "El Oxido de Etileno en la Esterilización". Q.F.B. Tesis Fac. de Química U.N.A.M. Méx, D.F. -- 1972.págs. 34-49
- 4.- Dominguez A.H. "Esterilización por Oxido de Etileno". Mesa redonda sobre Esterilidad en la Industria Farmacéutica AMSCO de México, S.A. 1983
- 5.- Ander. P., Sonnessa. J. "Principios de Química Introducción a los Conceptos Teóricos". Edit. Limusa, Méx. D.F. 1981 págs. 332 -356.
- 6.- Assotiation for the Advancement of Medical Instrumentation. "Guideline for Industrial Ethylene Oxide Sterilization of Medical Device : Process Desing, Validation, Routine sterilization, and Concract Sterilization. AAMI, -- Arlington Va. 1988
- 7.- Carleton F.J. Agalloco J.P. "Aseptic Pharmaceutical Processes" New York, New York. 1987 Cap. 13. págs. 357-376.

- 8.- Marino F.J. and Floyd Benjamin. "Industrial Sterilization A Review of Current Principles and Practices". American McGraw American Hospital Supply Corporation, Evanston Illinois. Apuntes del Primer Taller de Validación, Asociación Farmacéutica Mexicana. Méx. D. F. 1989.
- 9.- Loftus T.B. "Pharmaceutical Process Validation" INC. New York 1984. Cap. 3. págs. 52-60
- 10.- American Sterilizer Company. "The Complete EO Personal - Monitoring System". AMSCO 1989.
- 11.- Association for the Advancement of Medical Instrumentation. "Good Hospital Practice Ethylene Oxide Gas: Ventilation, Recommendations and Safe Use". AAMI, Arlington Va. 1987
- 12.- American Sterilizer Company "Safety Guidelines : Ethylene Oxide (EO) Gas Sterilization". AMSCO, 1989
- 13.- Metodos Generales de Analisis "Determinación de Oxido de etileno Residual en Materiales Esterilizados con Oxido de Etileno". Subdirección General de Abastecimiento, Jefatura de Control. Instituto Mexicano del Seguro Social. Feb. 1989
- 14.- "Guía de Procedimientos Adecuados de Manufactura". Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura, 2da. Edición, Méx. 1986. págs. 21-25

15.- Food and Drug Administration "Guideline on General Principles of Process Validation". Center for Drugs and Biological and Center for Devices and Radiological Health.  
FDA. 1987