

10
Sej. 302827



UNIVERSIDAD MOTOLINIA, A.C.

ESCUELA DE QUIMICA
Estudios incorporados a la U.N.A.M.

VALIDACION DEL PROCESO DE DEPIROGENIZACION
POR CALOR SECO PARA FRASCOS AMPULA
EN UN HORNO CONTINUO

T E S I S
Que para obtener el Titulo de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a

JOSE LUIS PINEDA VIEDAS



México, 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.

INDICE

	Pág.
CAPITULO I. INTRODUCCION.	
1.1.- <i>Planteamiento del problema</i>	1
1.2.- <i>Objetivo</i>	2
1.3.- <i>Hipótesis</i>	2
CAPITULO II. ANTECEDENTES.	
2.1.- <i>Equipo de operación continua utilizados en la Industria Farmacéutica para depirogenización por calor seco.</i>	3
2.2.- <i>Mecánica del proceso por calor seco e importancia de la circulación del aire dentro de la unidad</i>	5
2.3.- <i>Calificación de la instalación y operación del horno continuo y la implementación del reporte de calificación</i>	7
2.4.- <i>Preparación del protocolo de validación</i>	12
2.5.- <i>Procedimientos para la calibración del equipo para prueba</i>	15
2.6.- <i>Desarrollo de estudios del ciclo para determinar tiempo y temperatura para la depirogenización</i>	18
2.7.- <i>Secuencia del programa de validación, incluyendo estudios termodinámicos y reto biológico</i>	21
2.8.- <i>Certificación del programa de validación, documentación requerida y revalidación</i>	26
CAPITULO III. PARTE EXPERIMENTAL.	
3.1.- <i>Diagrama de flujo</i>	30
3.2.- <i>Material, reactivos y equipo</i>	31
3.3.- <i>Metadología</i>	34
3.3.1.- <i>Calificación de la instalación del equipo</i>	35
3.3.2.- <i>Calificación de instrumentos de control</i>	36
3.3.3.- <i>Calificación de la operación del equipo</i>	36
3.3.4.- <i>Calibración del equipo para prueba</i>	38

	<i>Pág.</i>
3.3.5.- <i>Validación termodinámica</i>	38
3.3.6.- <i>Muestreo y Análisis</i>	44
CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSION.	
4.1.- <i>Resultados</i>	48
4.2.- <i>Discusión</i>	82
CAPITULO V. CONCLUSIONES	83
BIBLIOGRAFIA	84

CAPITULO I

INTRODUCCION

CAPITULO I INTRODUCCION

1.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El uso de materiales en la manufactura de farmacéuticos parenterales, requiere que se suministren al proceso, en la calidad que un producto inyectable exige, más aún en los materiales de empaque primario o en aquellos que tienen contacto directo con el producto.

En forma específica hablando de lo que se refiere a este trabajo, -- donde el producto final es antibiótico inyectable en frascos ampula los empaques primarios son:

- 1. Tapón de hule.*
- 2. Frascos ampula de 10 ml.*

Se hará un enfoque precisamente al punto 2.

Los frascos requieren de operaciones de lavado, esterilizado y depirogenizado para llevar a buen término el proceso de manufactura.

No es suficiente para los requerimientos de las normas sanitarias el saber que los procesos son llevados a cabo, sino que es una exigencia y -- un requisito a cumplir para poder fabricar, el tener validados los procesos, éste es, que sean confiables y repetibles para asegurar que la calidad sea siempre la misma. En este caso se referirá principalmente al depirogenizado de los frascos ampula, operación por demás importante en aquellos productos que deberán ser suministrados por vía parenteral, ya que de no --

cumplir con el tratamiento de depirogenizado quedarán restos de endotoxina o pirógenos que causarán efectos nocivos al paciente.

1.2.- OBJETIVO.

Alcanzar mediante los pasos que requiere el proceso de validación, - la seguridad, de que el equipo (túnel térmico continuo) será capaz de re- producir ciclo a ciclo la operación de depirogenizado de los frascos ámpula_ y con ello garantizar la calidad del producto final.

1.3.- HIPOTESIS.

Una vez que sean fijados los parámetros (temperatura, tiempo, velo- cidad de la banda) en el equipo, se someterá a pruebas preliminares de tem- peratura:

- 1. Distribución*
- 2. Penetración.*

Alcanzados los valores requeridos se buscará repetibilidad al menos - en 3 ciclos consecutivos.

1

Obtenida la repetibilidad, el ciclo deberá someterse a un reto bioló- gico (endotoxina Escherichia coli) y posteriormente analizar los resultados - que arroje la prueba en cuanto a presencia de pirógenos en los frascos tra- tados se refiere.

Los resultados deberán confirmar que los parámetros fijados para la_ realización del ciclo son satisfactorios para disminuir la concentración de pi- rógenos a niveles seguros para el suministro del producto al paciente.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

CAPITULO II

ANTECEDENTES

2.1.- EQUIPOS DE OPERACION CONTINUA UTILIZADOS EN LA INDUSTRIA FÁRMACEUTICA PARA DEPIROGENIZACION POR CALOR SECO.

Los equipos de operación continua comúnmente empleados en la industria farmacéutica son hornos por convección forzada, hornos por infrarrojo y hornos de flama.

Los hornos por convección forzada (Fig. 1) son los tipos más comúnmente usados en la industria para depirogenizar materiales de vidrio, tales como frascos ampula, por calor seco. El equipo utiliza los principios de transferencia de calor por convección para calentar los componentes y puede emplear un rango de ciclos por variación de temperatura y velocidad de la banda.

Los hornos por convección forzada operan continuamente y tienen la capacidad de procesar una cantidad muy alta de frascos. Los frascos viales son usualmente lavados y cargados en la parte no aséptica del horno y son transportados a lo largo del mismo (3.0-7.6 metros). El material de vidrio es calentado en el inicio y centro del horno a 250-400°C y gradualmente enfriado por aire filtrado a través de filtros HEPA antes de dejar el horno en el área estéril. (1)

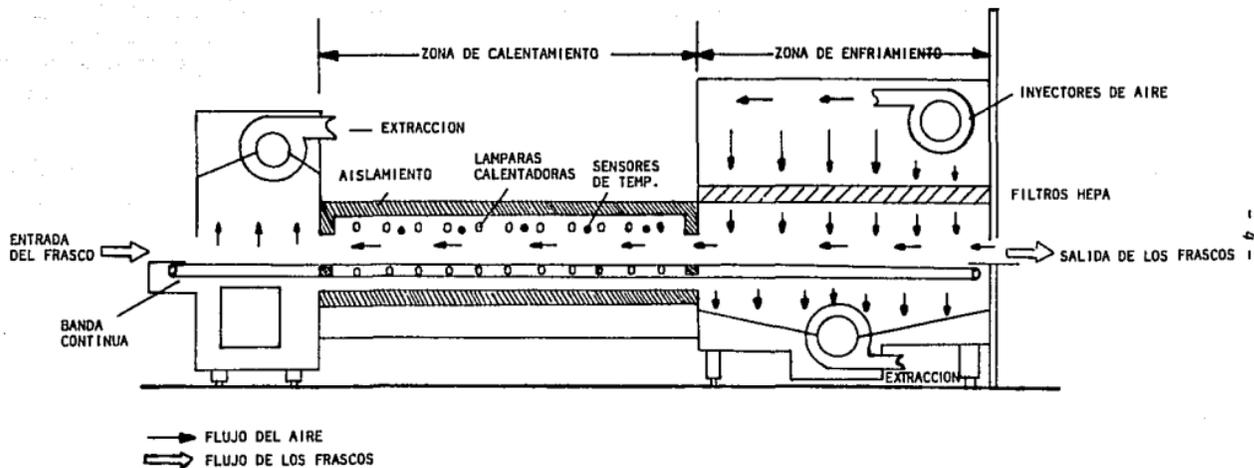


FIG. 1. Horno continuo por convección forzada.

2.2.- MECANICA DEL PROCESO POR CALOR SECO E IMPORTANCIA DE LA CIRCULACION DEL AIRE DENTRO DE LA UNIDAD.

Los equipos de calor seco, generalmente usan métodos de convección, conducción y radiación de calor para incrementar la temperatura del producto. Específicamente, la convección es una forma de transferencia de calor en la cual el calor fluye de un cuerpo a otro, debido a la diferencia de temperatura entre ellos, en el horno el aire es calentado por métodos de convección pasándolo a través de elementos térmicos, transfiriendo la energía al aire desde las resistencias; el aire caliente transfiere energía a los artículos tratados, debido a que tienen una temperatura más baja que el aire. El rango de transferencia de calor es relativo al calor específico de los diferentes materiales. El aire tiene la desventaja de poseer un calor específico relativamente bajo, por tal la energía transferida es en rangos bajos. El vapor saturado es un material excelente para usar la transferencia de calor ya que tiene un calor específico relativamente alto ($C_v=1.0 \text{ BTU/Lbm}^\circ\text{F}$) -- comparado con el aire ($C_v=0.1715 \text{ BTU/Lbm}^\circ\text{F}$), sin embargo en ciertos casos tales como el vidrio (frascos ampolla) que debe mantenerse seco para el llenado, el vapor no puede ser usado y se escoge el calor seco como material de transferencia de calor. (4)

Para ayudar al proceso de calentamiento, se emplea con mucha frecuencia un sistema para aumentar la circulación del aire caliente. Durante el ciclo de calentamiento la circulación del aire puede transferir aire frío -- desde la zona de calentamiento y prevenir estratificaciones de energía; el aire caliente desplaza al aire frío y la carga puede ser calentada más rápidamente. La circulación del aire es similarmente usada al final del calentamiento para enfriar la carga.

La determinación de los rangos de flujo de aire dentro del equipo es esencial, ya que es un factor importante en el grado de transferencia de calor. Un medidor de velocidad de aire (anemómetro) puede ser usado para determinar el flujo del aire en la inyección, extracción o circulación. (8)

Cuando el equipo se utiliza para suministrar un ambiente aséptico, como en el caso de frasco ampula para antibiótico inyectable que primero se somete a un proceso de lavado, es necesario un balanceo del sistema de aire y una leve presión positiva del área aséptica a la entrada del horno para evitar contaminación. El horno debe tener también presión positiva con respecto al área no aséptica para evitar flujo de aire sucio al interior. El aire es usualmente suministrado por HVAC o directamente del área aséptica. El aire suministrado por un sistema HVAC es preferido porque tiene una carga baja de partículas, temperatura y humedad relativa controladas; el aire del cuarto puede ser usado, pero generalmente tiene una cuenta alta de partículas, temperatura y humedad variables.

Los filtros HEPA pueden ser usados para limpiar y recircular el aire; los filtros en la circulación del aire deben ser diseñados para soportar las temperaturas de operación y deberán ser monitoreados para verificar su integridad.

El aire que se introducirá al equipo y que circulará dentro de él, deberá ser probado por partículas en diferentes puntos. Si se desea estas pruebas podrán hacerse a temperaturas de operación; cuentas altas de partículas pueden ser causa de filtros sucios o dañados o una inadecuada práctica de sanitización. Idealmente sólo aire de clase 100 debe entrar al horno. El aire de clase 100,000 ha sido mencionado como la condición máxi-

ma para aire circulante en los hornos. Las clases de aire limpio son definidos como el máximo de partículas por pie cúbico de aire de 0.5 micras y -- más grandes. (4)

2.3.- CALIFICACION DE LA INSTALACION Y OPERACION DEL HORNO CONTINUO Y LA IMPLEMENTACION DEL REPORTE DE CALIFICACION.

La calificación de la instalación (QI) es diseñada para comparar las especificaciones del fabricante con la instalación física del equipo. Para -- confirmar que el equipo esté instalado apropiadamente, todos los aditamen-- tos, instrumentos y conexiones deben ser revisados de acuerdo a las reco-- mendaciones del fabricante. La información pertinente acerca del horno, in-- cluyendo órdenes de compra, cotizaciones, especificaciones, cambios del -- equipo, etc. deben ser parte de la carpeta de documentación. Los documen-- tos de la calificación de la instalación deben ser revisados y aprobados por el personal responsable designado para esta operación. La siguiente -- información debe ser parte de la calificación de la instalación:

a) Registros.

Copias o referencias de la siguiente información: cotizaciones y espe-- cificaciones del fabricante, órdenes de compra, modelo y número de serie -- de la unidad, número de identificación de la corporación y/o departamento, -- procedimientos estándar de operación, programa de mantenimiento preventi-- vo, procedimientos de sanitización, procedimientos de calibración y la iden-- tificación y localización de todos los dibujos o esquemas concernientes a la -- unidad.

b) Información estructural.

Revisar dimensiones, etiquetas de identificación, nivelación, sellos e inspección de partes dañadas.

c) Dispositivos.

Revisar y anotar la siguiente información para cada uno de los dispositivos:

- 1. Eléctrico.- De acuerdo a los códigos y estándares, identificación apropiada, dispositivos de seguridad, especificaciones de servicio incluyendo voltaje, amperaje, fases, diámetro y tipo de cable.*
- 2. HVAC.- De acuerdo a los estándares y códigos de la corporación.*
- 3. Suministro de aire al equipo.- Identificación de la fuente (HVAC ó aire del cuarto), material de construcción y tamaño de los ductos y la clasificación del aire.*
- 4. Ventilación.- Revisar que el ducto de la ventilación descarga en un área apropiada (no a un ambiente estéril).*
- 5. Suministro de gas o de nitrógeno.- Revisar que la fuente y el tipo de suministro es consistente con las recomendaciones del fabricante.*
- 6. Enfriamiento de agua.- Identificar la fuente, dimensiones de la válvula y material de su construcción.*

d) Instrumentos críticos.

Identificar todos los controladores y registradores críticos de la operación de la unidad, incluyendo aquellos para temperatura, tiempo del ciclo, presión, velocidad de la banda y flujo de aire. Anotar números de serie -

de identificación corporativa, rangos de entrada del instrumento y fechas - de calibración.

e) Instrumentos no críticos.

Revisar todos los instrumentos no críticos para la operación de la unidad, tales como manómetros, marcadores de presión, indicadores luminosos - y alarmas. Anotar números de serie, números de identificación corporativa, rangos de salida de los instrumentos y programa de calibración.

f) Difusores.

La integridad de todos los difusores debe ser verificada.

g) Calentadores.

Registrar la siguiente información de los calentadores: número de modulo de fabricante, número de elementos calentadores, voltaje, amperaje y - potencia efectiva en watts de los elementos.

h) Lubricantes.

Certificar que todos los lubricantes usados están libres de contaminantes.

i) Ventiladores.

Los ventiladores deben ser mecánicamente sondeados o probados y - las aspas estar en su lugar correctamente balanceadas, deben tener una - - distancia apropiada entre ellas y también tener la banda adecuada.

j) Filtros.

Todos los filtros usados dentro del sistema deben ser registrados - - (aire comprimido, vapor, agua y nitrógeno). El registro de los filtros de - - berán incluir identificaciones apropiadas, tipos, dimensiones, frecuencia de -

cambio, capacidad de aire, rango de flujo, límites de temperatura y pruebas de laboratorio requeridas. Los filtros deben ser chequeados periódicamente por integridad, por prueba de burbuja o por alguna prueba similar. El aire o líquido en la línea antes del filtro debe ser analizado por partículas para certificar que los filtros están dentro de especificaciones y que están correctamente instalados (sin fugas). (2, 9)

Después de que el equipo ha sido revisado de una instalación apropiada es necesario determinar que el esterilizador cumple con el diseño o para lo que fue diseñado, los componentes del sistema deben satisfacer los rangos de operación como se determinan en las especificaciones del fabricante de farmacéuticos. El esterilizador debe ser operado para confirmar que funciona correctamente sobre una base de repetibilidad. El documento de la calificación de la operación debe ser revisado y firmado por los individuos responsables de realizarlo. Deben ser considerados cada uno de los siguientes procesos:

a) Monitores de temperatura.

Los controladores, registradores y sensores de temperatura en el equipo que va a ser validado, deben ser calibrados antes de que la unidad pueda ser operada. Generalmente las unidades son calibradas cuando se hace la instalación, ya sea por el fabricante o el usuario y deberán ser recalibrados a intervalos periódicos. Frecuentemente los controladores electrónicos son calibrados sólo por métodos electrónicos, tales como revisión de voltaje o lecturas de resistencia a varios puntos del set o span. Los registros deberán corresponder con las lecturas que marcan los sensores en la gráfica. Los controladores deben ser confiables para mantener la temperatura dentro de los límites establecidos.

b) Calentadores.

Todos los elementos calentadores deben ser funcionales. Es preferible tenerlos continuamente monitoreados de tal manera que cualquier falla pueda ser detectada inmediatamente; un elemento que falle podría causar un severo cambio en la operación del horno.

c) Ventiladores.

Los ventiladores propiamente ajustados son muy importantes para la efectividad de la circulación dentro del horno. Los ventiladores deben proporcionar una velocidad constante de aire de acuerdo con las especificaciones del fabricante, por tal deberá ser ajustada la velocidad del ventilador y verificar que las aspas (hélices) estén rotando en la dirección apropiada.

d) Enfriadores.

Para realizar un ciclo de enfriamiento rápido el aire es frecuentemente circulado a través de serpentines de enfriamiento. El tipo y tamaño de ellos, la temperatura del agua en la entrada y la salida de los serpentines debe ser registrada; la efectividad de los serpentines debe ser revisada determinando los cambios de temperatura en el agua de enfriamiento.

e) Bandas.

La velocidad de la banda es un parámetro crítico en los túneles de aire caliente continuos. Los registradores para la velocidad de la banda y la temperatura de operación están interrelacionadas en estas unidades, una velocidad baja de la banda a temperaturas bajas puede producir el mismo efecto que una velocidad rápida a temperaturas altas. (1, 2)

2.4.- PREPARACION DEL PROTOCOLO DE VALIDACION.

La preparación de un protocolo de validación constituye el primer paso en cualquier proceso de validación. Es esencial el establecer un procedimiento estándar para la validación del proceso de depirogenización por calor seco e incluir lo siguiente:

a) Responsabilidades.

El Grupo de Validación es responsable de todas las acciones que indique el protocolo. Sus obligaciones específicas incluyen los siguientes puntos:

- 1. Minucioso monitoreo del protocolo, exactitud, excelencia, técnica y aplicabilidad.*
- 2. Mantenimiento y calibración del equipo de validación.*
- 3. Programa de las corridas de validación, en conjunto con el departamento usuario del equipo.*
- 4. Conducción de las corridas de validación.*
- 5. Revisión de la información obtenida.*
- 6. Preparación del reporte de validación.*
- 7. Programa de re-validación.*

El departamento de Ingeniería y Mantenimiento es responsable de lo siguiente:

- 1. Calibración de la instrumentación del equipo mediante un programa establecido y después de reparaciones efectuadas.*
- 2. Terminación de reparaciones principales y/o renovación antes de las corridas de validación.*

Las responsabilidades de Control de Calidad y/o Aseguramiento son - las siguientes:

- 1. Preparación y calificación de indicadores biológicos, tiras de esp_ ras y endotoxinas.*
- 2. Prueba de indicadores biológicos y reporte de resultados.*

El departamento usuario es responsable de lo siguiente:

- 1. Identificación del equipo que será validado.*
- 2. Coordinación sobre la disponibilidad del equipo, con el grupo de _ validación.*
- 3. Proporcionar el operador del equipo.*
- 4. Responsable de la supervisión del personal operativo.*
- 5. Proporcionar muestras de pirocarga.*
- 6. Proporcionar información al Grupo de Validación sobre el tipo de _ carga y descripciones.*

b) Programa de pruebas de validación.

- 1. Inspección del suministro de aire.*
- 2. Estudios de penetración con equipo cargado.*
- 3. Estudios de distribución con equipo vacío y cargado.*
- 4. Uso de indicadores biológicos apropiados durante los estudios de _ penetración de calor.*
- 5. Determinación de la pirocarga para diversos ciclos.*
- 6. Determinación del número de partículas en el ambiente.*

c) Modelo o patrón de carga.

Deberán hacerse tres corridas para penetración y distribución de ca-

lor de cada patrón de carga.

Los retos de endotoxina deberán hacerse una vez en la carga máxima que presente el mínimo valor de F_H durante el ciclo.

d) Calor de distribución en equipo vacío.

El equipo será calificado por la medición de la temperatura a través del equipo usando al menos 3 termopares durante un mínimo de 30 minutos.

e) Penetración y distribución con carga.

1. Para llevar a cabo el estudio de penetración de calor, deberá ser establecido el patrón de carga. Los termopares de penetración serán colocados dentro de los artículos que serán tratados y éstos a su vez serán colocados en aquellas zonas dentro del equipo que fueron detectadas como zonas "frías" o donde se dificulte más la penetración del calor. Estos estudios serán repetidos 3 veces por cada configuración.
2. Al finalizar el trabajo experimental, deberá tenerse determinada la zona fría del equipo y el F_H más bajo.
3. El F_H calculado será usado para calcular el número de logaritmos de concentración de endotoxina que fue reducida por unidad.

f) Evaluación de resultados.

1. La información de la penetración de calor será usada para establecer la repetibilidad del ciclo.
2. Determinar la reducción de endotoxina de Escherichia coli para la despirogenización.

3. *La información obtenida en el curso de los estudios se utilizará para definir los parámetros del proceso para cada patrón de carga y deberá incluir la siguiente información:*
 - a) *Un F_h (250°C) mínimo de 30 minutos en la zona "fría" en el depirogenizado.*
 - b) *Un patrón de carga definitivo.*
 - c) *Una tabla que contenga todos los parámetros fijos del ciclo.*
 - d) *Un valor mínimo L_{DEC} de 6 para depirogenación.*
 - e) *Velocidad del aire en el equipo ajustado para hacer la prueba de distribución de calor sin carga.*
 - f) *Información de partículas de acuerdo a especificaciones en el área estéril.*
4. *Debe emitirse un reporte que describa el programa de validación/calificación incluyendo los resultados en cada fase. Este reporte será preparado por el Grupo de Validación. (1, 8, 9)*

2.5.- PROCEDIMIENTOS PARA LA CALIBRACION DEL EQUIPO PARA PRUEBA.

El equipo empleado para los estudios de validación debe ser certificado por la NBS (National Bureau of Standards). Todos los equipos para pruebas deben ser propiamente calibrados y el uso correcto de los instrumentos plenamente documentados en un procedimiento estándar de operación.

El equipo usado para las pruebas de validación de un proceso de calor seco puede incluir lo siguiente: (1)

a) Termopares.

Los termopares son los dispositivos más ampliamente usados para la medición de la temperatura. La selección del tipo de termopar y el aislamiento alrededor de los alambres depende de la temperatura de operación del proceso. Para esterilización y depirogenización por calor seco el tipo "T" (cobre-constantan) y el tipo "J" (hierro-constantan) son los termopares recomendados. El aislamiento más comúnmente usado para altas temperaturas es el de Kapton-H de Dupont, este aislante resiste 300°C suficientes para usarlo en proceso de depirogenización. (1)

b) Detectores de resistencia para temperaturas (RTD).

Son convencionalmente usados para la calibración de los equipos para medir temperatura que se usan durante las pruebas de validación. El RTD puede ser usado con seguridad a un centésimo de grado centígrado comparado a los termopares, los cuales tienen un nivel de sensibilidad de 1/10 de °C. (1)

c) Procesadores de datos.

Los registradores multipuntos son comúnmente usados durante los estudios de validación para registrar las temperaturas detectadas por los termopares y los convierten a un valor numérico.

Todos los equipos e instrumentos críticos usados para validar los equipos de producción deben ser calibrados. La frecuencia de calibración es determinada por la estabilidad del instrumento y la exactitud requerida. Todos los instrumentos calibrados deben ser numerados y referenciados (calcomanía de calibración), debe existir un expediente para la calibración de cada instrumento, un expediente clínico o histórico con las reparaciones

de la unidad y una lista de los instrumentos usados para la calibración - -
identificados con números de serie. Los procedimientos estándares de ope-
ración deben ser aprobados para la calibración de los instrumentos e in- -
cluirlo en el expediente.

La calibración del sistema medidor de temperatura con respecto a un
RTD es un paso crítico que debe ser ejecutado o realizado antes y después
de las corridas de validación. La precalibración hace que todos los termo-
pares trabajen con certeza y compara cada lectura de temperatura contra -
un estándar conocido, los termopares son checados contra un RTD después
de las corridas en una postcalibración para asegurar que están trabajando -
todavía en forma apropiada y garantizar que los datos de temperatura regis-
trada son válidos.

Para realizar la calibración, los termopares, el RTD, el monitor de -
prueba y el procesador de datos, más 2 ó 3 baños constantes de temperatu-
ra son requeridos. El RTD y los termopares son simultáneamente localiza--
das en uno de los baños, las lecturas del procesador de datos son compara-
dos contra el monitor de RTD y se hacen correcciones a cero y al span com-
pleto en el registrador multipunto hasta que todas las lecturas de los termo-
pares estén dentro de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ en las lecturas de temperatura del RTD. Los
termopares deben estar dentro del rango por lo menos 3 minutos para -
demostrar su estabilidad, el procesador de datos es usado para registrar -
las temperaturas y las temperaturas del RTD debe ser anotada en el grafi-
cador.

Los termopares son entonces transferidos a otro baño y sin ajustes -
al procesador de datos, la lectura de temperatura de los termopares deben -

otra vez estar dentro del rango establecido, si las lecturas de temperatura no están dentro del rango deben hacerse algunos ajustes y la secuencia del primer baño debe ser repetida (o la calibración). Los registros son designados como la "precalibración". La misma secuencia debe ser ejecutada - - después de que las corridas de confirmación han sido completas, previos a cualquier ajuste en el procesador de datos. Si algún termopar está fuera - del rango en la postcalibración no debe ser usado como una fuente válida - de datos. La calibración puede ser hecha después de cualquier número de corridas. Si un termopar falla en la postcalibración, todas las pruebas de calibración deben ser repetidas. (1)

2.6.- DESARROLLO DE ESTUDIOS PARA DETERMINAR TIEMPO Y TEMPERATURA PARA LA DEPIROGENIZACION.

Un ciclo apropiado de depirogenización debe de ser desarrollado antes de las pruebas de validación. El desarrollo del ciclo es generalmente - considerado parte del programa de prevalidación, en casos donde el programa de validación es separado del desarrollo del ciclo; registros completos y documentación del desarrollo del ciclo deben ser incluidos dentro de la documentación de la validación. (1)

Todos los parámetros de la validación deben ser definidos durante el desarrollo del ciclo, incluyendo pirocarga, retos biológicos, fijación de temperatura, tiempo o duración del ciclo, F_H , perfiles de temperatura de penetración y velocidad de la banda. (1)

El desarrollo del ciclo debe incluir estudios de pirocarga para determinar el reto biológico en la depirogenización. Los microorganismos usados

como indicadores biológicos deben tener características de resistencia (Valores D y Z) que sean documentados y apropiados para el ciclo de depirogenización. La relación de letalidad a temperatura está expresada en el valor Z . Los estudios de valor Z definirán el número de grados que son requeridos para un cambio en el valor D por un factor de diez. (1)

La información de la pirocarga, valores Z y D pueden ser usados para calcular el F_H mínimo requerido, el valor F_H es la integración de letalidad con respecto al tiempo a una temperatura de referencia de 250°C . (5)

Para el monitor de letalidad (F_H mínimo) cuando el objetivo del ciclo es depirogenar (inactivar endotoxinas), se emplean retos de endotoxina Escherichia coli en concentraciones conocidas, el reto de endotoxina debe estar basado en la pirocarga de los componentes, tomando en consideración el factor de seguridad deseado. La presencia de residuos de endotoxina debe ser detectada por la prueba de pirógenos en conejo de acuerdo a la USP o a la prueba del Limulus (lisado de amebocito). (7)

El grado de destrucción de Endotoxina (lipopolisacárido) a 250°C debe ser expresado usando un valor de Z de 46.6°C y un valor D_{250} de 4.99 min. El ciclo debe ser diseñado utilizando el peor caso donde el tiempo mínimo requerido y los parámetros de temperatura son definidos. El desarrollo del ciclo determinará la cantidad mínima de calor requerido para asegurar una reducción de al menos 3 logaritmos de la población inicial de endotoxina y un valor mínimo L Dec de 6. (6)

Los artículos o materiales termoestables, tales como el vidrio (frascos ampula) pueden tolerar ciclos de depirogenización con temperaturas excesivamente más altas de 250°C y el ciclo letal debe ser definido sobre la

base de inactivación de la endotoxina soportado por la pirocarga y el F_H - puede ser calculado de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$F_t^Z = \frac{F_{250}^Z}{L}$$

donde:

F_t^Z : tiempo equivalente a temperatura t dado al contenedor para depirogenizarlo con un valor Z específico.

F_{250}^Z : tiempo equivalente a 250°C aplicado al contenedor para depirogenizarlo a un valor Z específico (cuando $Z = 46.6$, entonces F_{250}^Z es igual a F_H).

L : grado letal: $L = 10 \frac{T_o - T_b}{Z}$

donde:

T_o : temperatura dentro del contenedor

T_b : temperatura base de 250°C.

Suponiendo un ciclo de 250°C por 30 min. el valor de F_H mínimo para el ciclo total sería: 30.0

El $F_H(250)$ determinado puede ser usado para determinar ciclos logarítmicos y cantidad de endotoxina que se reducirá por unidad (L_{Dec}).

Los valores de L_{Dec} son calculados por integración del calor letal. Este modelo fue experimentalmente determinado para alcanzar un nivel deseado de destrucción de endotoxina.

$$L_{Dec} = 6.065 (10^{-0.201} F_H - 1)$$

donde 6.065 es el parámetro lineal (constante a una temperatura de referencia de 250°C) para la curva de destrucción de calor seco de endotoxina - Escherichia coli y F_H es el rango o grado letal a 250°C para aire caliente. (1, 3, 5, 7)

2.7.- SECUENCIA DEL PROGRAMA DE VALIDACION, INCLUYENDO ESTUDIOS TERMODINAMICOS Y RETO BIOLÓGICO.

El programa de validación debe incluir el diseño de un Protocolo de Validación y ser aprobado antes de iniciar el trabajo. La siguiente información puede utilizarse en el protocolo de validación: (1)

a) Objetivo.

Precisar el objetivo del protocolo en forma concisa.

b) Responsabilidad.

Identificar y especificar los departamentos responsables en el trabajo de validación, con esto se asegura que cada uno de los grupos involucrados reciba y entienda la información específica de su responsabilidad.

c) Programa de prueba.

Incluye una descripción de las pruebas que se ejecutarán durante los estudios, así como los procedimientos estándares de operación para cada pieza del equipo y la localización de las pruebas individuales que contienen los bioindicadores dentro del equipo.

d) Criterio de aceptación.

El criterio de aceptación debe ser listado para cada prueba, con límites o rangos específicamente identificados. Los límites o rangos escogidos deberán ser aquellos comúnmente usados en la planta. (1)

Seguidamente y como parte del programa de validación será necesario efectuar pruebas de validación que incluyan estudios de distribución de calor con equipo vacío, distribución y penetración con equipo cargado y es-

estudios de reto biológico. Para el estudio con equipo cargado se requiere - la determinación de pirocargas empleando endotoxina adecuada.

a) Pruebas de equipo vacío.

Se realiza para medir la temperatura de distribución. Las caracterís-
ticas termodinámicas del equipo vacío son conocidas en un estudio de tempe-
raturas de distribución.

El perfil de temperaturas servirá para localizar áreas frías y/o ca-
lientes dentro del horno continuo, para ello se emplean 10 termopares locali-
zados estratégicamente dentro del equipo en estudio. Un buen perfil de -
muestra temperaturas uniformes en todo el depirogenizador.

Todos los factores ambientales deben ser representativos de las con-
diciones de manufactura actuales, ejemplo: humedad relativa, temperatura -
de los cuartos, presión estática y balance del aire. Todos los valores de -
los parámetros de control deben ser registrados, incluyendo algunas varia-
bles que pueden afectar el ciclo, temperaturas fijadas en los controladores,
tiempo de duración del ciclo, velocidad de la banda.

La velocidad de la banda, así como los controladores de temperatura
de operación y los reportes de producción deberán ser verificados por un -
registrador multipunto de temperatura con temporizador integrado. Deberá
colocarse un termopar junto al sensor del controlador de temperatura que -
indique el buen funcionamiento del controlador; es importante documentar -
también el tiempo transcurrido para alcanzar la temperatura fijada y el tiem-
po de enfriamiento, así como percances ocurridos durante el ciclo.

Es importante que la zona de depirogenización (túnel) sea estrecha-

mente monitoreada ya que las variaciones de temperatura en esta área son críticas. Si los perfiles de temperatura no son aceptables en la primera prueba, deberán hacerse los ajustes necesarios en el equipo y repetir la corrida. Si los perfiles son aceptados en la primera prueba, entonces se harán tres pruebas continuas para demostrar la repetibilidad del ciclo.

Se deberá incluir en el expediente un diagrama de la localización de los termopares dentro del equipo. El expediente de validación deberá incluir todos los documentos, cálculos y observaciones concernientes a las corridas de prueba realizadas. (8, 9)

b) Estudios con carga.

Como en la prueba realizada con equipo vacío, en los estudios de validación durante una corrida con carga parcial o completa se debe incluir una prueba de distribución de calor, colocando un termopar junto al sensor del controlador de temperatura.

Los termopares usados para la prueba de distribución de calor con carga, deben ser localizados en la misma configuración de la prueba de distribución de calor sin carga. En esta prueba de distribución con carga, los termopares deben colocarse de tal manera que no hagan contacto con ninguna superficie sólida. Esta prueba se realiza para determinar el efecto de la carga sobre la distribución del calor dentro del equipo.

Los estudios de penetración deben ser monitoreados simultáneamente a la distribución, la información es crítica en cargas parciales o completas. El grado de penetración de calor dependerá del tipo de material de la carga, del patrón de carga y de la uniformidad de la temperatura de distribución. La información de temperatura de penetración es obtenida de los ter-

mopares que son colocados dentro del contenedor o del componente que se va a procesar (depirogenizar). Es importante que el tiempo de calentamiento y enfriamiento queden registrados.

En los hornos continuos, son particularmente sensibles a los cambios en el patrón de carga. Si el perfil de temperatura es aceptable, deberán hacerse tres corridas consecutivas para demostrar la reproducibilidad del ciclo y deberá observarse que el valor mínimo de F_H ha sido alcanzado por la parte más fría de la carga. (8, 9)

c) Estudios de reto biológico.

Estos estudios pueden ser realizados, separadamente o durante las pruebas de penetración, si son realizados simultáneamente con la penetración, los artículos con el reto biológico deberán colocarse junto a los artículos que contienen los termopares.

Los estudios deben hacerse colocando los bioindicadores en las áreas frías de cada carga (valores mínimos de F_H). El éxito del reto biológico en la corrida que señale los datos más bajos, podría eliminar la necesidad de repetir todas las pruebas realizadas con datos de F_H . Para que la depirogenización por calor seco ocurra, se requiere un tiempo y una temperatura mínimos. El reto biológico demostrará la letalidad del ciclo sobre la endotoxina; para realizar los retos, se pueden usar tiras o suspensiones de Escherichia coli (endotoxina). La concentración del reto puede demostrar seguridad adecuada de depirogenidad.

El trabajo de bioreto se prepara comúnmente inoculando los componentes a depirogenizar, con una concentración conocida de endotoxinas, por ejemplo suspensión de endotoxina de Escherichia coli. En ciclos de depi-

generación no hay un consenso general de la concentración usada, algunas literaturas citan rangos de concentración que van de 100 a 10,000 nanogramos (500 a 50,000 unidades de endotoxina).

El número de unidades de endotoxina requerida deberá ser predeterminado en el protocolo de validación. Después del ciclo de depirogenación los productos inoculados deben ser recuperados y probados por endotoxinas inactivadas. Si el reto tiene residuos de endotoxinas debe ser cuantificada y analizada respecto al F_H y L_{Dec} alcanzada en el ciclo. (1, 5, 6, 7, 8)

La presencia de residuos de endotoxina debe ser detectada de acuerdo a la USP por la prueba de pirógenos en conejo a la prueba de limulus (LAL).

La prueba de pirógenos en conejo es una prueba cualitativa basada en registros de reacciones febriles o incrementos de temperatura corporal. Para realizar la prueba los frascos inoculados con endotoxina y depirogenizados son reconstituidos con una solución salina estéril libre de pirógenos; la solución preparada es aplicada al animal previa colocación de un sensor de temperatura en el recto. El cambio de temperatura corporal se monitorea en un registrador de datos. La muestra se considera libre de pirógenos si el incremento de temperatura no excede de 0.6°C .

La prueba de limulus (LAL) es una prueba cualitativa para detectar endotoxinas bacterianas. Para realizar la prueba se reconstituyen los frascos inoculados y depirogenizados con agua estéril libre de pirógenos, esta solución se hace reaccionar con el ligado de amebocitos de limulus y a cierto tiempo la presencia de endotoxina se manifiesta con la formación de un gel de consistencia muy densa, por el contrario si no hay formación de gel

indica la no presencia de endotoxina. (6)

2.8.- CERTIFICACION DEL PROGRAMA DE VALIDACION, DOCUMENTACION REQUERIDA Y REVALIDACION.

Después de los estudios con y sin carga y del reto biológico, la información obtenida debe ser analizada para cerciorarse de que todos los requerimientos han sido alcanzados. Los resultados del reto biológico y del valor F, deben demostrar el grado de letalidad requerido en el protocolo de validación.

La siguiente información debe estar incluida en el reporte de validación: (1)

a) Alcance del protocolo.

b) Resumen de datos.

Un resumen de los datos generados durante las corridas de validación, incluyendo tiempos de calentamiento y enfriamiento, valores máximos y mínimos de F y localización de zonas frías.

c) Desviaciones.

Todas las desviaciones ocurridas con respecto al protocolo de validación deberán ser explicadas y algunas pruebas que no fueron realizadas o que serán ejecutadas en el futuro deberán quedar asentadas en el reporte.

d) Diagramas.

Un patrón de carga, un mapa de localización de termopares y bioindicadores deberá incluirse también en el reporte.

Una vez que el equipo ha sido validado para su proceso (depirogenización), debe ser monitoreado con cierta frecuencia, para mantenerlo bajo control. Esto debe complementarse con otros programas, tales como: Sanitización, Mantenimiento Preventivo, Control de Cambios de Ingeniería y Revalidación.

El programa de Sanitización debe detallar los métodos de limpieza -- usados para el equipo, los procedimientos estándares de operación para cada método y los materiales de limpieza. Una sanitización adecuada debe demostrar que el nivel de microorganismos está controlado. Los materiales -- de limpieza deben ser no tóxicos y no dejar residuos.

El programa de mantenimiento preventivo provee un registro de frecuencia de mantenimiento del equipo. Esto incluye una revisión física del sistema, cambios de filtros, pruebas de los elementos térmicos, calibración de registradores y controladores, etc. Este programa de mantenimiento -- preventivo puede ser sugerido por el fabricante del equipo o ser desarrollado por el usuario basado en el historial del equipo. Un programa adecuado ayudará a prevenir fallas durante la producción. Cualquier cambio o ajuste al equipo que ya ha sido validado, deberá ser solicitado al comité de Validación y éste a su vez deberá analizar y decidir si procede o no dicho -- cambio, así pues deberá quedar documentado; el mismo comité recomendará -- si es necesario una revalidación.

Los estudios de revalidación deben ser requeridos después de cualquier cambio o reparación en la unidad o a un intervalo periódico predeterminado. La revalidación usualmente no incluye todos los estudios originales de validación, pero debe incluir duplicados de alguna de las cargas valida--

das, incluyendo la carga de condiciones más pobres y los resultados más altos.

Toda la información debe ser fácilmente identificada y guardada en un expediente central y permanente. El expediente de la validación debe contemplar los siguientes puntos:

a) Calificaciones.

Toda la información registrada durante la calificación de la instalación y de la operación del equipo y/o del proceso. Esto incluye todos los pasos realizados en la certificación del equipo, todos los resultados y datos originales así como las conclusiones deberán quedar contenidas en este expediente.

b) Protocolo.

El protocolo experimental estará también contenido en el expediente.

c) Estudios térmicos en vacío y con carga.

Se incluirán también en el expediente general, todos los documentos generados durante las corridas para perfiles de temperatura, así como también los datos generados de la corrida del reto biológico.

d) Reporte de validación.

El reporte de validación es un documento formal obtenible para revisiones regulatorias. Este reporte contendrá la información de varios estudios (con carga, en vacío y el reto biológico).

e) Monitoreo de rutina.

Todos los cambios mecánicos son registrados después de que el equipo y el proceso han sido validados con el fin de determinar la factibilidad

de una revalidación.

Es importante considerar que la validación debe ser respaldada por la información adecuada y por expedientes permanentes. La información de la validación inicial es necesaria para comparar con las subsecuentes.

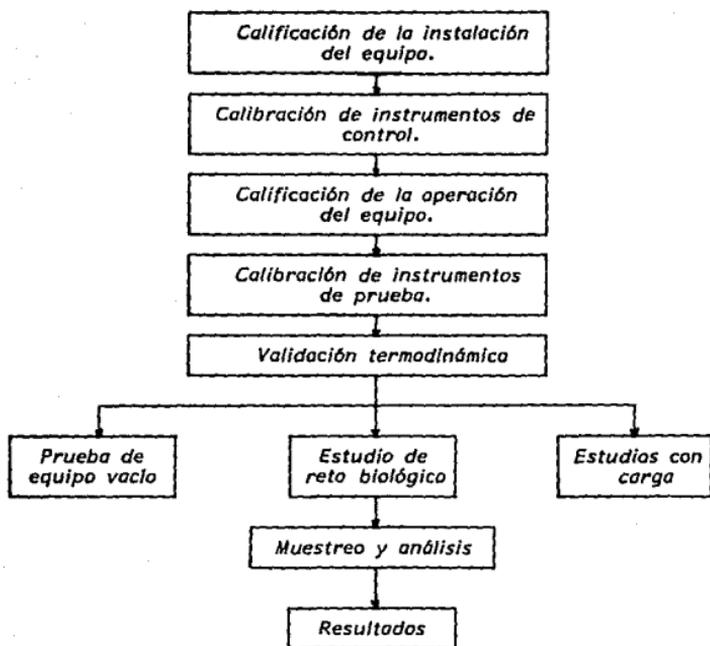
Finalmente y de acuerdo a la información general presentada se concluye que el calor seco es un método comúnmente usado para depirogenizar componentes termoestables (frascos ampula). La necesidad de que este proceso sea validado ha sido demostrada. Siguiendo la metodología de validación, resultará un programa completo de un proceso por calor seco documentable y reproducible. (1)

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO III
PARTE EXPERIMENTAL

3.1.- DIAGRAMA DE FLUJO:



3.2.- MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO.

*De acuerdo al diagrama de flujo del experimento a continuación se -
señala el material, reactivos y equipo necesario:*

3.2.1.- MATERIAL.

a) Calificación de la instalación del equipo.

- Especificaciones del fabricante.

- Manual del equipo.

b) Calibración de los instrumentos de control.

- Procedimientos de calibración.

c) Calificación de la operación del equipo.

- Especificaciones del fabricante.

- Manual de operación del equipo.

- Protocolo de calificación.

d) Calibración de instrumentos de prueba.

- Procedimientos de calibración.

e) Validación termodinámica.

i) Estudios con carga.

- Frascos ampula de 10 ml.

- Gradilla de acero inoxidable.

ii) Estudio de reto biológico.

- Frascos ampula color ámbar de 10 ml.

- Frascos ampula de 10 ml.

- Gradilla de acero inoxidable.

f) Muestreo y análisis.

- Gradilla para tubos de ensayo.
- Jeringas estériles y libres de pirógenos en tamaños con capacidad para dispensar 0.1 ml, 0.25 ml, 1.0 ml, 5 ml y 10.0 ml, -- con \pm 1% de exactitud.
- Matraces aforados de 50 ml y 100 ml estériles y libres de pirógenos.
- Matraz elermeyer de 50 ml y 125 ml estéril y libre de pirógenos.
- Mechero bunsen.
- Tubos de ensayo estériles y libre de pirógenos.

3.2.2.- REACTIVOS.

- a) Calibración de instrumentos de control
 - Energéticos (aire, electricidad).
- b) Calificación de la operación del equipo.
 - Energéticos (electricidad, aguas, aire).
- c) Calibración de instrumentos de prueba.
 - Electricidad.
- d) Validación termodinámica.
 - i) Pruebas de equipo vacío.
 - Energéticos.
 - ii) Estudios con carga.
 - Energéticos.
 - iii) Estudio de reto biológico.
 - Endotoxina Escherichia coli Mallinckrodt, potencia 5 UE/ng
 - Energéticos.

e) *Muestreo y análisis.*

- *Agua estéril libre de pirógenos Mallinckrodt.*
- *Endotoxina Escherichia coli Mallinckrodt 5 UE/ng.*
- *Lisado de Amebocitos de Limulus Mallinckrodt sensibilidad 0.125 UE/ml.*

3.2.3.- EQUIPO.

a) *Calificación de la instalación del equipo.*

- *Túnel continuo marca Gilowy.*

b) *Calibración de instrumentos de control.*

- *Balanza de pesos muertos.*
- *Baños de aceite.*
- *Baños de hielo.*
- *Digistrip III.*
- *Resistencias de platino.*
- *Termopares.*

c) *Calificación de la operación del equipo.*

- *Anemómetro de hélice Airflow.*
- *Contador de partículas climet CL-8060*
- *Túnel continuo Gilowy y sus instrumentos de control.*

d) *Calibración de instrumentos de prueba.*

- *Calibrador digital Versa cal. marca Biddle.*
- *Desarmador Phillips.*
- *Desarmador de plomo.*

- *Digistrip III.*
 - *Fuente de voltaje Hewlett Packard Dc 60291A.*
 - *HTR 150 o HTR 300.*
 - *ICE POINT/REFERENCE Modelo K 140-4*
 - *RTD Modelo 375 50 ohms.*
 - *RTD Monitor modelo 373.*
 - *Sistema de monitoreo de proceso (Digistrip III).*
 - *Termopares tipo T.*
- e) *Validación termodinámica.*
- *Túnel continuo Gillow.*
 - *Termopares.*
 - *Digistrip III.*
- f) *Muestro y análisis.*
- *Agitador Vortex.*
 - *Incubadora.*

3.3.- METODOLOGIA.

Dando seguimiento a la secuencia del diagrama de flujo del proceso de Validación en la fase experimental, la metodología es la siguiente:

3.3.1.- CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL EQUIPO.

- 3.3.1.1.- *Obtener toda la información pertinente acerca del equipo tal como cotizaciones, orden de compra, modelo, número de serie de la unidad, número de identificación de la corporación información sobre especificaciones, procedimiento estándar de operación, programa de mantenimiento preventivo, procedimientos de sanitización, procedimientos de calibración y la identificación y localización de todos los esquemas concernientes a la unidad.*
- 3.3.1.2.- *Revisar dimensiones, etiquetas de identificación, nivelación, sellos e inspección de partes dañadas.*
- 3.3.1.3.- *Verificar que cada uno de los siguientes dispositivos: eléctrico, HVAC, suministro de aire al equipo y ventilación, sean apropiados de acuerdo a las especificaciones del fabricante.*
- 3.3.1.4.- *Revisar, identificar y registrar información de todos los controladores y registradores críticos de la operación de la unidad incluyendo aquellos para temperatura, tiempo de ciclo, presión, velocidad de la banda y flujo de aire.*
- 3.3.1.5.- *Revisar e identificar todos los instrumentos críticos, tales como manómetros marcadores de presión, indicadores luminosos y alarmas.*

3.3.1.6.- Verificar la integridad de todos los difusores y ca_ lentadores.

3.3.1.7.- Checar que los filtros estén correctamente instala- dos.

3.3.2.- CALIBRACION DE INSTRUMENTOS DE CONTROL.

3.3.2.1.- Calibrar todos los controladores, sensores y regis_ tradores de temperatura siguiendo el procedimien- to de calibración correspondiente para cada moni-- tor de temperatura.

3.3.2.2.- Calibrar todos los indicadores de presión, tiempo, velocidad y flujo de aire de acuerdo al procedimien_ to de calibración correspondiente para cada instru_ mento.

3.3.3.- CALIFICACION DE LA OPERACION DEL EQUIPO.

3.3.3.1.- Operar el equipo de acuerdo a su procedimiento - estándar de operación y verificar que todos los -- componentes del sistema satisfacen los rangos de - operación especificados por el fabricante. A sa- ber los que a continuación se mencionan:

a) Lavadora de frasco vial	
Parámetro	Valor especificado
- Agua cruda	0.5-1.5 bar
- Agua reciclaje	0.5-1.5 bar
- Agua destilada	0.5-1.5 bar
- Aire	0.5-1.5 bar
- Filtro previo cortina de aire.	20 Pascal

<i>Parámetro</i>	<i>Valor especificado</i>
<i>- Velocidad de la banda</i>	<i>149 mm/min</i>
<i>- Filtro HEPA</i>	<i>OK</i>
<i>- Velocidad de aire de enfriamiento zona 1</i>	<i>0.4 m/seg</i>
<i>- Velocidad de aire de enfriamiento zona 2</i>	<i>0.4 m/seg</i>
<i>- Temperatura de secado</i>	<i>298°C</i>
<i>- Temperatura de depirogenizado</i>	<i>305°C</i>
<i>- Presión de aire alimentado zona 1</i>	<i>40 Pascal</i>
<i>- Presión de aire alimentado zona 2</i>	<i>25 Pascal</i>
<i>- Presión filtro HEPA zona 2</i>	<i>80 Pascal</i>
<i>- Presión diferencial Túnel-Area estéril.</i>	<i>15 Pascal</i>

La verificación de los filtros absolutos HEPA realizarla mediante el conteo de partículas y la velocidad del aire de la siguiente manera:

- 1. Limpiar la rejilla del filtro y las paredes de alrededor del filtro, los soportes y cualquier otra zona que pudiera afectar el conteo de partículas.*
- 2. Para el conteo de partículas, programar el climet CL 8060, según las necesidades y condiciones.*
- 3. Cuidar de no quitar la tapa del muestreador hasta que se encuentre bajo el filtro absoluto. Descartar la primera lectura que emita el climet por posibles partículas a lo largo del muestreador. Agitar el tubo muestreador en ese intervalo de tiempo.*

4. Efectuar un barrido lento y uniforme de todo el filtro absoluto a una distancia aproximada de 10 cm con el muestreador en posición perpendicular al filtro. Repetir la operación una vez más.
5. Para la medición de la velocidad del aire; utilizar el Anemómetro de Hélice Airflow, y tomar lecturas en el centro y esquinas (4) del filtro a una distancia de 10 ± 2 cm del filtro.
6. Los parámetros y límites a verificar son los siguientes:

Parámetro	Especificación
a) Partículas $>0.5 \mu$	100 máximo
b) Velocidad del aire	0.35 a 0.56 m/s

3.3.4.- CALIBRACION DEL EQUIPO PARA PRUEBA.

3.3.4.1.- Calibrar el equipo para prueba siguiendo el procedimiento de calibración correspondiente para cada equipo: Termopares, y Digistrip III que comprende ajuste de la anchura del cero, calibración de la tablilla análoga y calibración del RTD de referencia.

3.3.5.- VALIDACION TERMODINAMICA.

Antes de iniciar la validación termodinámica del horno continuo, asegurarse de lo siguiente:

- a) Que el horno se encuentre con las características de instalación y funcionamiento propios de diseño.
- b) Que el equipo controlador e indicador del túnel que sea crítico para el proceso se encuentre calibrado.
- c) Que el equipo de prueba se encuentre calibrado.

NOTA: El túnel no podrá ser utilizado hasta que cumpla con los puntos anteriores.

3.3.5.1.- PRUEBAS DE EQUIPO VACIO.

- a) Colocar los termopares (3) al inicio de la banda transportadora del túnel; en los laterales y centro de la misma.
- b) Programar el Digistrip III para la elaboración de temperaturas impresas cada minuto de la prueba.
- c) Asegurarse de que todos los factores ambientales sean representativos de las condiciones de manufactura normales.
- d) Registrar las condiciones en que se encuentra el túnel.
- e) Poner en operación el equipo de acuerdo a su procedimiento de operación.
- f) Anotar la hora de comienzo de la prueba y chequear frecuentemente las condiciones de operación del horno.

g) *Cuidar de la indicación correcta de los termopares, anotando en caso contrario la hora y el termopar averiado.*

h) *Registrar la hora de finalización de la prueba (cuando los termopares lleguen al final de la banda).*

NOTA: *Durante el estudio no deberán existir pausas en la banda transportadora, el proceso deberá ser continuo del inicio al final del estudio.*

i) *Separar los termopares de la banda y retirarlos por la entrada del túnel.*

j) *Documentar la información obtenida y anexar la gráfica de registro de temperaturas.*

k) *Verificar que la información y datos obtenidos cumplan con el criterio de aceptación marcado.*

l) *Realizar un mínimo de tres corridas consecutivas de prueba para comprobar la repetibilidad de características en el proceso.*

El criterio de aceptación para la prueba es el siguiente:

1. *El proceso deberá alcanzar un mínimo de exposición de 3 minutos a una temperatura de 300°C.*

2. *No deberá observarse variación de temperatura mayor a 40°C entre el punto más frío y más caliente detectado por el termopar en el período de depirogenización.*

3.3.5.2.- ESTUDIOS CON CARGA.

- a) *En una gradilla de acero inoxidable de longitud igual a la anchura de la banda transportadora del túnel, colocar frascos viales de 10 ml.*
- b) *Distribuir los termopares (3) entre los viales - tratando de abarcar toda la longitud de la gradilla, (laterales y centro).*
- c) *Procurar que la punta de los termopares quede dentro del vial tocando su superficie.*
- d) *Programar el Digistrip III para la elaboración - de temperaturas impresas cada minuto del estudio.*
- e) *Registrar las condiciones de operación en que - se encuentra el equipo.*
- f) *Colocar la gradilla al inicio de la banda del túnel y dejarla correr junto con la banda.*
- g) *Poner en operación el equipo de acuerdo a su - procedimiento de operación.*
- h) *Registrar la hora de inicio del estudio y checar frecuentemente las condiciones de operación del equipo.*

- i) *Cuidar de la indicación correcta de los termopares, anotando en caso contrario la hora y el termopar averiado.*
- j) *Anotar la hora de término del estudio (cuando la gradilla llegue al final de la banda).*

*NOTA: Durante el estudio no deberán existir pa-
ros en la banda transportadora del proce-
so deberá ser continuo del inicio al final
del estudio.*

- k) *Separar los termopares de la gradilla y retirar-
los por la entrada del túnel.*
- l) *Documentar la información obtenida y anexar la
gráfica de registro de temperatura.*
- m) *Verificar que la información y datos obtenidos -
cumplan con el criterio de aceptación marcada.*
- n) *Realizar un mínimo de 3 corridas consecutivas -
de prueba para comprobar la repetibilidad de -
características en el proceso.*

*NOTA: Realizar simultáneamente en la corrida con
firmatoria No. 3 el estudio de reto biológi-
co.*

*El criterio de aceptación para el estudio termo-
dinámico con equipo cargado es el siguiente:*

1. *El proceso deberá alcanzar un mínimo de ex-
posición de 3 minutos a una temperatura de
300°C.*

2. No deberá observarse variación de temperatura mayor a 40°C entre el punto más frío y más caliente detectado por el termopar en la zona de depirogenización.
3. El proceso deberá alcanzar por la parte más fría de la carga un valor mínimo de F_H igual a 30 minutos.

3.3.5.3.- ESTUDIO DE RETO BIOLÓGICO.

- a) Preparar 6 viales color ámbar de 10 ml de capacidad estériles inoculados con 1000 unidades de Endotoxina de Escherichia coli.
- b) Transportar los frascos al área para ser introducidos al túnel.
- c) Distribuir los viales con el reto biológico en la gradilla tratando de abarcar toda la longitud de la misma y colocándolos junto a los frascos que contienen los termopares.
- d) Realizar la corrida, efectuando lo indicado en el punto 3.3.5.2.
- e) Al terminar el proceso pasar los frascos a la línea de manufactura para que sean taponados y engargolados dentro del área estéril.
- f) Tener extremo cuidado en recuperar el mismo número de piezas que se introdujeron al proceso y proceder al análisis.

El criterio de aceptación del estudio es el siguiente:

El nivel de endotoxina defectable no debe ser mayor de 1/1000 veces (tres logaritmos de reducción en el ciclo) de la cantidad original. Los controles no tratados o positivos deben demostrar la presencia de por lo menos 1000 unidades de Endotoxinas_ o un nivel suficiente para demostrar una reducción de tres logaritmos en el ciclo.

3.3.6.- MUESTREO Y ANALISIS.

Analizar las muestras provenientes del ciclo termodinámico por el método de análisis de Limulus (Lisado de Amebocitos de Limulus).

3.3.6.1.- PRUEBA DE LIMULUS.

Para detectar la presencia de residuos de endotoxina bacteriana efectuar lo siguiente:

a) Inocular con jeringa de plástico desechable, libre de pirógenos, 2 ml de agua estéril libre de pirógenos a 3 muestras.

b) Preparar el control positivo de la siguiente forma:

- 1. Reconstituir el control de endotoxina según las instrucciones de la etiqueta con agua estéril y libre de pirógenos.*

2. Agitar enérgicamente durante 5 minutos en un agitador Vortex.
3. Diluir la endotoxina con agua estéril y libre de pirógenos a una concentración de 0.25 UE/ml, cada dilución debe agitarse en el Vortex durante 60 seg. antes de hacer la dilución siguiente.

NOTA: Debido a que el límite de endotoxinas bacterianas establecido por la USP, XXI, 1985 es 0.25 UE/ml, se emplea esta dilución como control positivo.

4. Mantener en refrigeración la solución de endotoxina a una temperatura de 1-5°C si su uso no es inmediato.

c) Preparar el pyrogen (Lisado de Amebocitos de *Limulus*) de la siguiente manera:

1. Reconstituir el Pyrogen liofilizado añadiendo asepticamente y con jeringa desechable estéril libre de pirógenos 5.2 ml de agua estéril para inyección USP al frasco de Pyrogen para 50 pruebas.
2. Agitar suavemente durante 30 segundos cuidando no hacer espuma.

d) Asepticamente colocar 3 cantidades de 0.1 ml de cada solución que va a ser probada en tubos estériles libres de pirógenos empleando je-

- ringa insulfónica estéril libre de pirógenos desechable. Realizar el ensayo por duplicado.
- e) Colocar 0.1 ml de lisado reconstituido en cada tubo y agitar suavemente para mezclar.
- f) Colocar cada tubo en el incubador a 37°C durante 60 min.
- g) Cuando el período de incubación ha finalizado, sacar los tubos cuidadosamente del incubador e invertirlos suavemente 180° para observar los resultados.
- h) Simultáneamente correr la prueba con un tubo control positivo (0.1 ml control endotoxina + 0.1 ml pyrogen) y un tubo control negativo (0.1 ml agua libre de pirógenos empleada en la reconstitución del reactivo + 0.1 ml pyrogen).
- i) Realizar la interpretación de resultados de la siguiente manera:
1. Los resultados de cada tubo de ensayo interpretarlos como + o - (positivo o negativo). Una prueba positiva se define como la formación de un gel firme y capaz de mantener su integridad cuando el tubo se invierte. Una prueba negativa se caracteriza por la ausencia total del gel o por la formación de una masa viscosa, la cual no mantiene su integridad cuando el tubo se invierte a 180°.

2. Tomar en cuenta que la endotoxina a una -- concentración menor que el nivel mínimo de -- sensibilidad puede causar floculación, gru -- mos y/o incremento en viscosidad, sin em -- bargo, tales reacciones se consideran negati -- vas.

NOTA: Para una prueba válida, después de 60 min. de incubación, los contro -- les positivos deben contener un gel, firme y adherente, que mantenga su integridad a 180° de inversión cuida -- dosa y el control negativo no debe -- rá mostrar gelificación después de -- 60 min. de incubación.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

4.1.- RESULTADOS:

4.1.1.- CALIFICACION DE LA INSTALACION.

Se obtuvo toda la información, concerniente al horno continuo: descripción del equipo, información de compra y especificaciones del fabricante que incluye manual del equipo e información sobre especificaciones. El cuadro 1 muestra un resumen de dicha información.

Se revisaron todos los instrumentos críticos y no críticos para la operación de la unidad. En el cuadro No. 2 se indica el registro de información pertinente de los instrumentos críticos.

Finalmente se confirmó que la instalación física del equipo es apropiada al revisar todos los aditamentos, instrumentos y conexiones de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. Por tal se afirma que la CALIFICACION DE LA INSTALACION DEL TUNEL CONTINUO CUMPLIO CONTRA CARACTERISTICAS DEL FABRICANTE AL 100%.

4.1.2.- CALIBRACION DE INSTRUMENTOS DE CONTROL.

Todos los monitores de temperatura e indicadores de presión, tiempo, velocidad y flujo de aire del equipo están debidamente calibrados; certificados por un reporte de calibración y una etiqueta de calibración colocada a cada instrumento de control

4.1.3.- CALIFICACION DE LA OPERACION DEL EQUIPO.

Todos los componentes del sistema del túnel continuo satisfacen los rangos de operación propios de diseño tal como se menciona en el cuadro - No. 3.

En lo referente a la verificación de los filtros absolutos HEPA (High Efficiency Particulate Air), éstos cuentan con las siguientes características:

- a) Emiten aire clase 100; dicho aire no contiene más de 100 partículas $> 0.5 \mu$ por pie cúbico en un lapso de tiempo de 1 minuto.*
- b) Emite aire uniforme a una velocidad de 0.35 a 0.56 metros por segundo.*

De lo anterior se afirma que la CALIFICACION DE LA OPERACION ES SATISFACTORIA.

4.1.4.- CALIBRACION DEL EQUIPO PARA PRUEBA.

El equipo de prueba, necesario para la validación termodinámica del horno continuo Gilroy se encuentra debidamente calibrado.

4.1.5.- VALIDACION TERMODINAMICA.

4.1.5.1.- PRUEBA DE EQUIPO VACIO.

El estudio termodinámico de equipo vacío cumple satisfactoriamente con lo especificado:

1. El proceso alcanza y mantiene temperaturas superiores a 300°C por 4 minutos (especificación: $300^{\circ}\text{C} \times 3 \text{ min.}$). En el anexo 2 y gráfica 2 -- correspondientes a la tercer corrida confirmatoria se observa que el T1 alcanza temperaturas de 307°C a 343.7°C por 7 minutos, el T2 alcanza temperaturas de 309.2°C a 343°C por 7 minutos y el T3 alcanza temperaturas de 304°C a -- 343.8°C por 7 minutos.
2. La mayor variación de temperatura detectada en el período de depirogenización es de 9.6°C (Especificación: $\leq 40^{\circ}\text{C}$). En la gráfica 3 se observa la variación de temperatura durante todo el proceso.

4.1.5.2.- ESTUDIO CON CARGA.

El objetivo se cumple ampliamente:

1. El proceso alcanza y mantiene temperaturas superiores a 300°C por un mínimo de tiempo de 3 minutos, (Especificación: $300^{\circ}\text{C} \times 3 \text{ min.}$). En los anexos 3, 4 y 5 y gráficas 4, 8 y 12 se observa que el T1 alcanza temperaturas de -- 302.3°C a 316.7°C por 6 minutos, el T2 alcanza temperaturas de 301.3°C a 302°C por 3 minutos, el T3 alcanza y mantiene temperaturas de -- 305.4°C a 317.2°C por 5 minutos.

2. La mayor variación de temperatura detectada en la zona de depirogenización es de 15.7°C (Especificación: $<40^{\circ}\text{C}$). Las gráficas 5, 9 y 13 muestran la variación de temperatura durante todo el proceso.
3. El proceso alcanza por la parte más fría de la carga (correspondiente al termopar 2), un valor de F_H igual a 103.0285 (Especificación: ≥ 30 min.). Las gráficas 6, 7, 10, 11, 14 y 15 muestran el F_H acumulado del proceso.

4.1.5.2.- RETO BIOLÓGICO.

La biovalidación se cumple satisfactoriamente al disminuir al menos 3 logaritmos la concentración de endotoxina inoculada en los frascos para retar el ciclo. En el anexo 6 correspondiente al reporte analítico del reto biológico por el método de Limulus (Lisado de Amebocitos de Limulus) se puede observar que la prueba por triplicado de cada muestra (3 frascos) resulta negativa, indicativo de que al menos se logra una reducción de $1/1000$ unidades de endotoxina.

CUADRO No. 1
INFORMACION GENERAL DEL HORNO CONTINUO

<p>Descripción del Equipo:</p> <p>a).- Tipo <u>Horno continuo por calor seco.</u></p> <p>b).- Capital fijado <u>\$ U.S. 1'000,000.00</u></p> <p>c).- Identificación de Equipo <u>GILOWY-TUNEL No. 1</u> Departamento Usuario: <u>Antibióticos Inyectables</u></p> <p>d).- Localización <u>Zona oeste Módulo Antibióticos</u></p> <p>g).- Fabricante: <u>Gilowy, Alemania</u></p> <p>h).- Modelo <u>GTT-07600</u></p> <p>i).- Serie <u>4150 - 6 AZY</u></p>
<p>Información de Compra:</p> <p>a).- Proyecto No. <u>005 - 1989</u></p> <p>b).- Orden de Compra <u>AZ - 2500190</u></p> <p>c).- Descripción del Proyecto <u>Adquisición de túnel térmico marca</u> <u>Gilowy, Modelo GTT-07600 para despirogenizado de fcos. óm-</u> <u>pula para producción de antibióticos inyectables.</u></p>
<p>Especificaciones del Fabricante:</p> <p>a).- Manual del Equipo: <u>Disponible Si <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></u></p> <p>b).- Localización: <u>Gerencias de Producción y Mantenimiento.</u></p> <p>c).- Información sobre especificaciones: <u>Si <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></u></p> <p>d).- Localización: <u>Gerencia de Mantenimiento.</u></p>

CUADRO No. 2
INSTRUMENTACION CRITICA

i) Tipo <u>Digital 0-400°C</u> Fabricante <u>Philips</u> Serie <u>283N12F12</u> Calibración <u>Ene 28 91</u>	Función <u>Regular temperatura zona es-téril</u> Modelo <u>KS 4290</u> Frecuencia <u>12 meses</u>
ii) Tipo <u>Digital 0-400°C</u> Fabricante <u>Philips</u> Serie <u>283N12F12</u> Calibración <u>Ene 28 91</u>	Función <u>Regular Temp. zona calenta-miento</u> Modelo <u>KS 4290</u> Frecuencia <u>12 meses</u>
iii) Tipo <u>Manómetro</u> Fabricante <u>Dewit</u> Serie <u>244432F6</u> Calibración <u>Ene 25 91</u>	Función <u>Medir presión agua lavado</u> Modelo <u>W2/102</u> Frecuencia <u>6 meses</u>
iii) Tipo <u>Manómetro</u> Fabricante <u>Dewit</u> Serie <u>2B4B32F6</u> Calibración <u>Ene 25 91</u>	Función <u>Medir presión aire secado fcos.</u> Modelo <u>W2/102</u> Frecuencia <u>6 meses</u>

CUADRO No. 3
PARAMETROS DE OPERACION TUNEL GILOWY

A) LAVADO DE FRASCO VIAL		
Parámetro	Valor Encontrado	Valor Requerido
Agua cruda	0.8 bar	0.5-1.5 bar
Agua reciclaje	0.8 bar	0.5-1.5 bar
Agua destilada	0.8 bar	0.5-1.5 bar
Aire	0.8 bar	0.5-1.5 bar
Filtro previo cortina de aire	20 pascal	20 pascal
B) TUNEL DE ESTERILIZADO		
Velocidad de banda	149 mm/min	149 mm/min
Filtro Hepa	OK	OK
Velocidad de aire de enfriamiento Zona 1	0.4 m/seg	0.4 m/seg
Velocidad de aire de enfriamiento Zona 2	0.4 m/seg	0.4 m/seg
Temperatura de secado	298°C	298°C
Temperatura de depirogenizado	300°C	300°C
Presión de aire alimentado Zona 1	40 pascal	40 pascal
Presión de aire alimentado Zona 2	25 pascal	25 pascal
Presión filtro Hepa Zona 1	60 pascal	60 pascal
Presión filtro Hepa Zona 2	80 pascal	80 pascal
Presión diferencial Túnel - Area Estéril	15 pascal	15 pascal

CUADRO No. 4
VERIFICACION DE FILTROS ABSOLUTOS
TUNEL GILOWY

No. FILTRO	PARTICULAS >0.5 Micras/pie ³	VELOCIDAD AIRE 0.35-0.56 m/s m/s
1	1	0.51
2	15	0.52
3	1	0.52
4	3	0.51
5	10	0.40
6	12	0.44
7	2	0.49
8	22	0.54
9	3	0.54
10	12	0.59

ANEXO No. 1
VALIDACION TERMODINAMICA

ESTUDIO: PRUEBA DE EQUIPO VACIO

EQUIPO: TUBEL GILOWY

AREA: ANTIBIOTICOS

CORRIDA: 1

/WDR{DOWN 4}*[DOWN]
[BRANCH \ C]

Tb=250°C Tb=250°C Tb=250°C
Z=46.4°C Z=46.4°C Z=46.4°C

ESPECIFICACIONES DE CORRIDA

PRESIONES DE LAVADORA
AIRE SILICON 1.5 bar
AIRE: 1.1 bar
AGUA DESTILADA: De 0.8 A 1.1 bar
AGUA DE RECICLAJE: 1.3 bar
AGUA CRUDA: 0.9 A 1.3 bar

VELOCIDAD DE ALIMENTACION: 36000 fcos/h
VELOCIDAD DE BANDA: 167 mm/min.

FILTROS HEPA:
CORTINA DE ENTRADA: FILTRO PREVIO: 20 Pa. FILTRO HEPA 140 Pa

ZONA ENFRIAMIENTO # 1: HEPA 60 Pa DIFERENCIAL AIRE ALIMENTADO: 40 Pa

ZONA ENFRIAMIENTO # 2: HEPA 80 Pa DIFERENCIAL AIRE ALIMENTADO: 25 Pa

PRESION DIFERENCIAL AREA ESTERIL VS. GILOWY: 0.05 plg. H2O. (15 Pa)

ESTUDIO TERMODINAMICO

MINUTOS	1	2	3	PROMEDIO	MAXIMA	MINIMA	DELTA	FH1	FH2	FH3
0	21	20.8	20.6	20.8	21	20.6	0.4	0.000011	0.000011	0.000011
1	21.1	20.8	20.7	20.8	21.1	20.7	0.4	0.000011	0.000011	0.000011
2	21.4	21.1	21	21.1	21.4	21	0.4	0.000011	0.000011	0.000011
3	26.2	27.3	23.7	25.7	27.3	23.7	3.6	0.000015	0.000015	0.000013
4	60.3	58.8	49.2	56.1	60.3	49.2	11.1	0.000081	0.000075	0.000047
5	88.9	91.2	78.1	86	91.2	78.1	13.1	0.000337	0.000378	0.000197
6	112.8	109.9	101.7	108.1	112.8	101.7	11.1	0.001104	0.000956	0.000636
7	131.3	125.2	117.6	124.7	131.3	117.6	13.7	0.002765	0.002043	0.001401
8	147.8	140.1	133.2	140.3	147.8	133.2	14.6	0.006272	0.004280	0.003039
9	163.3	154.2	147.6	155	163.3	147.6	15.7	0.013535	0.008616	0.006210

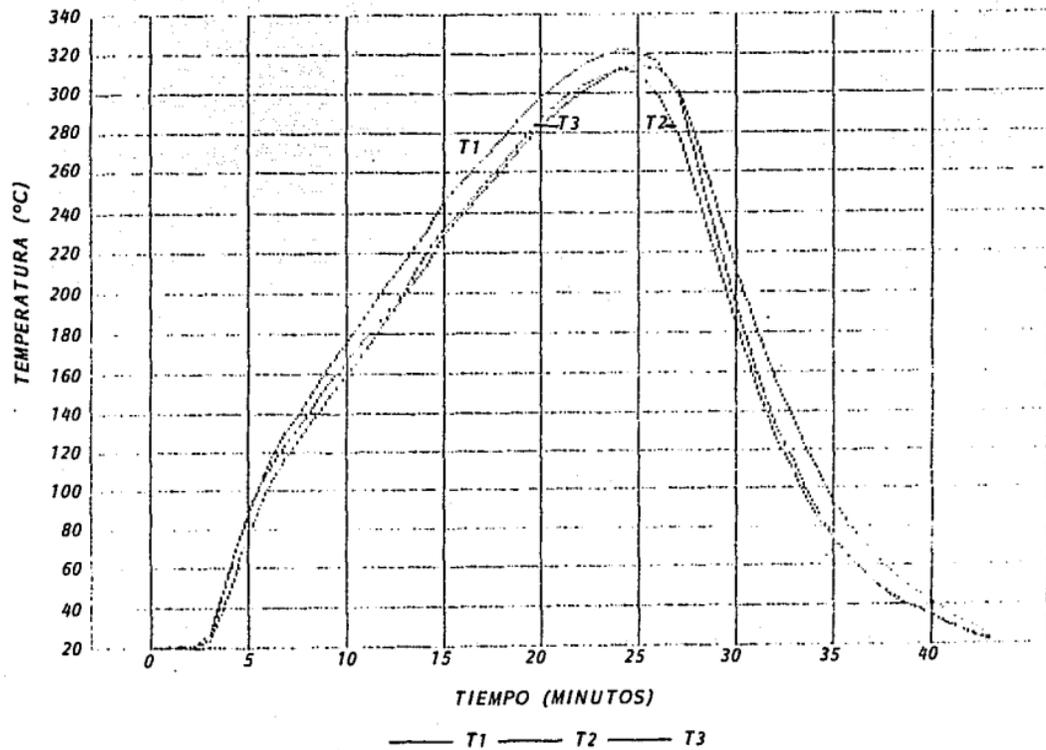
10	176.1	166.5	159.6	167.4	176.1	159.6	16.5	0.025546	0.015864	0.011264
11	188.9	177.5	171.9	179.4	188.9	171.9	17	0.048215	0.027384	0.020740
12	203	189.7	185.8	192.8	203	185.8	17.2	0.097066	0.050168	0.041340
13	215.8	201.2	198.6	205.2	215.8	198.6	17.2	0.183202	0.098771	0.078026
14	229.6	218.8	212.6	220.3	229.6	212.6	17	0.363366	0.212611	0.156302
15	245.8	232	229.2	235.6	245.8	229.2	16.6	0.811863	0.409325	0.356224
16	256.1	242	239.3	245.8	256.1	239.3	16.8	1.353522	0.672335	0.588026
17	266.4	253.1	250	255.5	266.4	250	16.4	2.256567	1.166300	1
18	276.9	264.7	261.2	267.6	276.9	261.2	15.7	3.798630	2.074007	1.743328
19	228.4	276.6	273.2	279.4	288.4	273.2	15.2	6.723357	3.743482	3.162277
20	298.5	288.3	284	290.2	298.5	284	14.5	11.09935	6.690075	5.404538
21	306.9	296.7	293.2	298.9	306.9	293.2	13.7	16.83810	10.14998	8.531678
22	313.8	303.6	300.8	306	313.8	300.8	13	23.71373	14.29461	12.44020
23	319	308.7	306.8	311.5	319	306.8	12.2	30.69509	18.41137	16.75474
24	322.7	312	312.4	315.7	322.7	312	10.7	36.88165	21.68737	22.12216
25	321	310.7	314.5	315.4	321	310.7	10.3	33.89787	20.33244	24.55196
26	316.5	300.6	312.5	309.8	316.5	300.6	15.9	27.11375	12.31734	22.23221
27	299.9	279.5	302.4	293.9	203.4	279.5	22.9	11.89682	4.322906	13.46822
28	264.3	248.4	275	262.5	275	248.4	26.6	2.033244	0.923670	3.457746
29	227.3	215	243.1	228.4	243.1	215	28.1	0.324172	0.176071	0.710056
30	193	183.9	211.6	196.1	211.6	183.9	27.7	0.059095	0.037621	0.148735
31	163.5	155.3	184.3	167.7	184.3	155.3	29	0.073670	0.009100	0.038375
32	135	128.9	157.6	140.5	157.6	128.9	28.7	0.003323	0.002455	0.010200
33	111.4	106.4	133.3	117	133.3	106.4	26.9	0.001030	0.000803	0.003054
34	91.2	86.7	111.7	96.5	111.7	86.7	25	0.000378	0.000302	0.001045
35	74.7	73.6	93.4	80.5	93.4	73.6	19.8	0.000166	0.000157	0.000421
36	62.1	62.2	79.3	67.8	79.3	62.1	17.2	0.000089	0.000089	0.000209
37	52.5	53.3	67.3	57.7	67.3	52.5	14.8	0.000055	0.000057	0.000115
38	44.6	45.7	57.2	49.1	57.2	44.6	12.6	0.000037	0.000039	0.000069
39	38.9	40.1	49.2	42.1	49.2	38.9	10.3	0.000028	0.000029	0.000047
40	33.9	35.2	42.1	37	42.1	33.9	8.2	0.000022	0.000023	0.000033
41	29.6	30.6	35	31.7	35	29.6	5.4	0.000017	0.000018	0.000023
42	25.6	25.3	30.1	27	30.1	25.3	4.8	0.000014	0.000014	0.000018
43	22.3	24	25.6	23.9	25.6	22.3	3.3	0.000012	0.000013	0.000014

210.2572 117.8332 137.0450

1 2 3

OBS: SERA CORRIDA UNA PRUEBA POSTERIOR PARA AFINAR DETALLES DE CONTROL DE TEMPERATURA.

GRAFICA No. 1
PRUEBA DE EQUIPO VACIO
CORRIDA # 1



ANEXO No. 2

VALIDACION TERMODINAMICA

ESTUDIO: PRUEBA DE EQUIPO VACIO

EQUIPO: TUNEL GILOWY

AREA: ANTIBIOTICOS

CORRIDA: CONFIRMATORIA 3

/WDR[DOWN 4]--[DOWN]
[BRANCH\C]

ESPECIFICACIONES DE CORRIDA

PRESIONES DE LAVADORA

AIRE SILICON 1.5 bar

AIRE: 1.1 bar

AGUA DESTILADA: De 0.8 a 1.1 bar

AGUA DE RECICLAJE: 1.3 bar

AGUA CRUDA: 0.9 A 1.3 bar

VELOCIDAD DE ALIMENTACION: 36000 fcos/h

VELOCIDAD DE BANDA: 167 mm/mín.

FILTROS HEPA:

CORTINA DE ENTRADA: FILTRO PREVIO: 20 Pa. FILTRO HEPA 140 Pa

ZONA ENFRIAMIENTO # 1: HEPA 60 Pa DIFERENCIAL AIRE ALIMENTADO: 40 Pa

ZONA ENFRIAMIENTO # 2: HEPA 80 Pa DIFERENCIAL AIRE ALIMENTADO: 25 Pa

PRESION DIFERENCIAL AREA ESTERIL VS. GILOWY: 0.05 plg. H2O. (15 Pa)

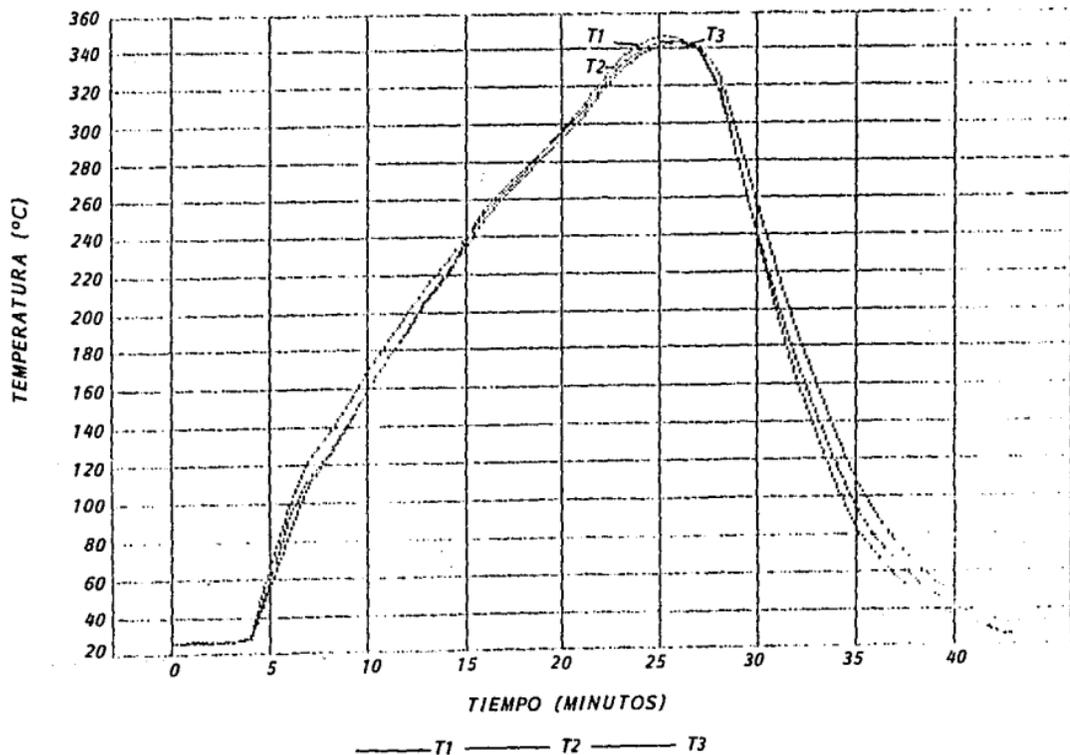
Tb=250°C Tb=250°C Tb=250°C
Z=46.4°C Z=46.4°C Z=46.4°C

MINUTOS	1	2	3	PROMEDIO	MAXIMA	MINIMA	DELTA	FH1	FH2	FH3
0	26.6	26.5	27.5	26.8	27.5	26.5	1	0.000015	0.000015	0.000016
1	26.6	26.5	27.2	26.7	27.2	26.4	0.8	0.000015	0.000015	0.000015
2	26.5	26.2	26.9	26.5	26.9	26.2	0.7	0.000015	0.000015	0.000015
3	26.4	26.1	26.7	26.4	26.7	26.1	0.6	0.000015	0.000014	0.000015
4	30.1	28.7	28.1	28.9	30.1	28.1	2	0.000018	0.000017	0.000016
5	66.7	58.6	54.8	60	66.7	54.8	11.9	0.000112	0.000074	0.000062
6	98.9	92.8	84.8	92.1	98.9	84.8	14.1	0.000554	0.000409	0.000275
7	112.6	112.5	108.5	114.5	122.6	108.5	14.1	0.001796	0.001088	0.000892
8	137.1	126.2	124.8	129.3	137.1	124.8	12.3	0.003688	0.002147	0.002003
9	152.4	141.9	140.9	145	152.4	140.9	11.5	0.007880	0.004680	0.004453
10	169.4	159.7	159.4	162.8	169.4	159.4	10	0.018320	0.011320	0.011153
11	183.8	174.7	175.2	177.9	183.8	174.7	9.1	0.037434	0.023831	0.024430
12	198.3	188.9	189.9	192.3	198.3	188.9	9.4	0.076873	0.048215	0.050668
13	212.8	205	206.5	208.1	212.8	205	7.8	0.157861	0.107194	0.115478
14	226.1	218.5	220.3	221.6	226.1	218.5	7.6	0.305431	0.209469	0.229041
15	239.7	238.1	234.5	237.4	239.7	234.5	5.2	0.599814	0.554031	0.463391
16	225.2	252.9	250.3	252.8	255.2	250.3	4.9	1.294401	1.154781	1.014998
17	265.2	262.9	260.6	262.9	265.2	260.6	4.6	2.126112	1.896781	1.692186
18	275.3	273.9	270.9	273.3	275.3	270.9	4.4	3.509608	3.274056	2.821181
19	286	285.7	282	284.5	286	282	4	5.968456	5.880260	4.893900
20	296.1	296.7	292.6	295.1	296.7	292.6	4.1	9.852228	10.14998	8.281394

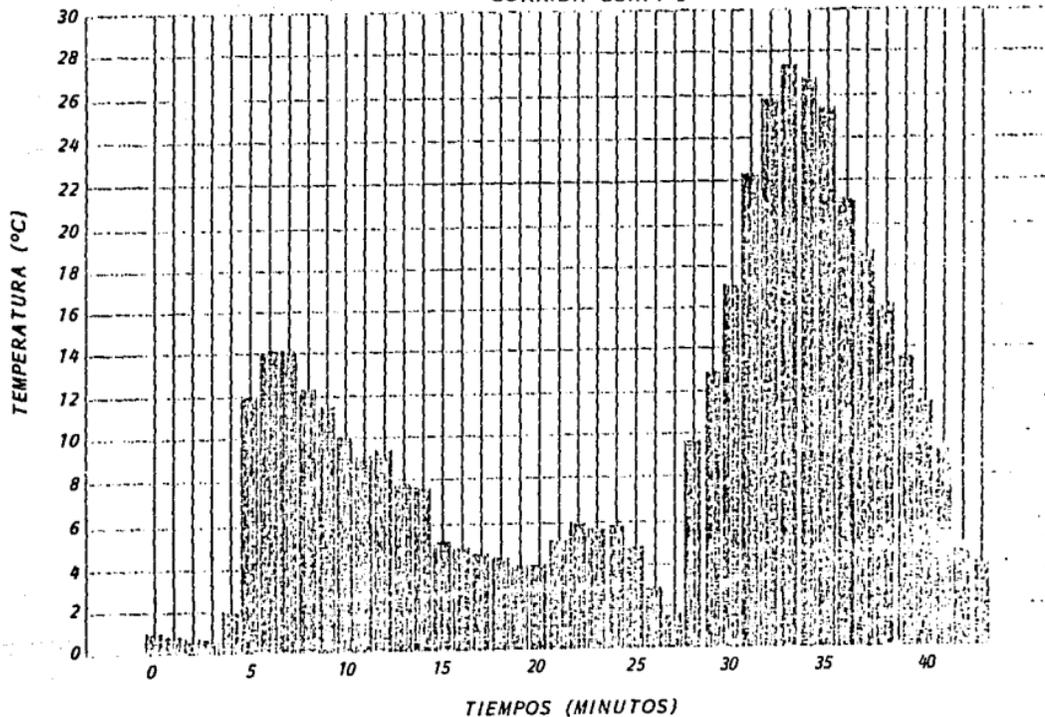
21	307	309.2	304	306.7	309.2	304	5.2	16.92186	18.87391	14.58119
22	319.5	322.7	316.7	319.6	322.7	316.7	6	31.46623	36.88165	27.38419
23	331.5	334.4	328.7	331.5	334.4	328.7	5.7	57.07757	65.91215	49.67303
24	339.8	343	337.2	340	343	337.2	5.8	86.16776	100.9974	75.73739
25	343.7	347	342.1	344.2	347	342.1	4.9	104.5674	123.1734	96.58591
26	343.5	346.4	343.8	344.5	346.4	343.5	2.9	103.5347	119.5600	105.0876
27	339.6	339.6	341.2	340.1	341.2	339.6	1.6	85.31678	85.31678	92.36708
28	320.3	317.9	327.5	321.9	327.5	317.9	9.6	32.74056	29.06444	46.80137
29	281.2	280.9	293.8	285.3	293.8	280.9	12.9	4.703420	4.633917	8.789527
30	241.4	239.4	256.5	245.7	256.5	239.4	17.1	0.652612	0.590951	1.380658
31	205.4	199.1	221.4	208.6	221.4	199.1	22.3	0.103343	0.079986	0.241891
32	173.2	164	189.8	175.6	189.8	164	25.8	0.022122	0.014013	0.050418
33	142.8	132.2	159.6	144.8	159.6	132.2	27.4	0.004893	0.002892	0.011264
34	116.9	105.9	132.7	118.5	132.7	105.9	26.8	0.001353	0.000784	0.002964
35	94.6	83.6	109	95.7	109	83.6	25.4	0.000447	0.000259	0.000914
36	78.1	69.6	90.7	79.4	90.7	69.6	21.1	0.000197	0.000129	0.000368
37	66	57.9	76.6	66.8	76.6	57.9	18.7	0.000108	0.000072	0.000183
38	55.7	48.7	64.8	56.4	64.8	48.7	16.1	0.000064	0.000045	0.000102
39	47.7	41.5	55.2	48.1	55.2	41.5	13.7	0.000043	0.000032	0.000063
40	41.7	36.2	47.7	41.8	47.7	36.2	11.5	0.000032	0.000024	0.000043
41	36.6	31.8	41.1	36.5	41.1	31.8	9.3	0.000025	0.000019	0.000031
42	28.5	28.4	33.5	30.1	33.5	28.4	5.1	0.000016	0.000016	0.000021
43	25.5	25	29.1	26.5	29.1	25	4.1	0.000014	0.000014	0.000017

total 547.2483 608.4215 538.3019

GRAFICA No. 2
PRUEBA DE EQUIPO VACIO
CORRIDA CONF. 3



GRAFICA No. 3
PRUEBA DE EQUIPO VACIO
CORRIDA CONF. 3



DIFFERENCIA MAX.-MIN.

ANEXO No. 3
VALIDACION TERMODINAMICA

ESTUDIO: PRUEBA DE EQUIPO CON CARGA

EQUIPO: TUNEL GILOWY

AREA: ANTIBIOTICOS

CORRIDA: CONFIRMATORIA 1

/NDR[DOWN 4]~[DOWN]
[BRANCH \C]

ESPECIFICACIONES DE CORRIDA

FRASCOS DE 10 ml. 440 FCOS/MIN

PRESIONES DE LAVADORA

AIRE SILICON 1.5 bar

AIRE: 1.1 bar

AGUA DESTILADA: DE 0.8 A 1.1 bar

AGUA DE RECICLAJE: 1.3 bar

AGUA CRUDA: 0.9 A 1.3 bar

VELOCIDAD DE ALIMENTACION: 26400 fcos/h

VELOCIDAD DE BANDA: 149 mm/mín.

ALIMENTACION DE LA LAVADORA: 14 COLPES/mín

FILTROS HEPA:

CORTINA DE ENTRADA: FILTRO PREVIO: 20 Pa. FILTRO HEPA 140 Pa

ZONA ENFRIAMIENTO # 1: HEPA 60 Pa DIFERENCIAL AIRE ALIMENTADO: 40 Pa

ZONA ENFRIAMIENTO # 2: HEPA 80 Pa DIFERENCIAL AIRE ALIMENTADO: 25 Pa

PRESION DIFERENCIAL AREA ESTERIL VS. GILOWY: 0.05 plg. H2O. (15 Pa) Tb=250°C Tb=250°C Tb=250°C
Z=46.4°C Z=46.4°C Z=46.4°C

ESTUDIO TERMODINAMICO

OBJETIVO: Fh > = 30 mfn.

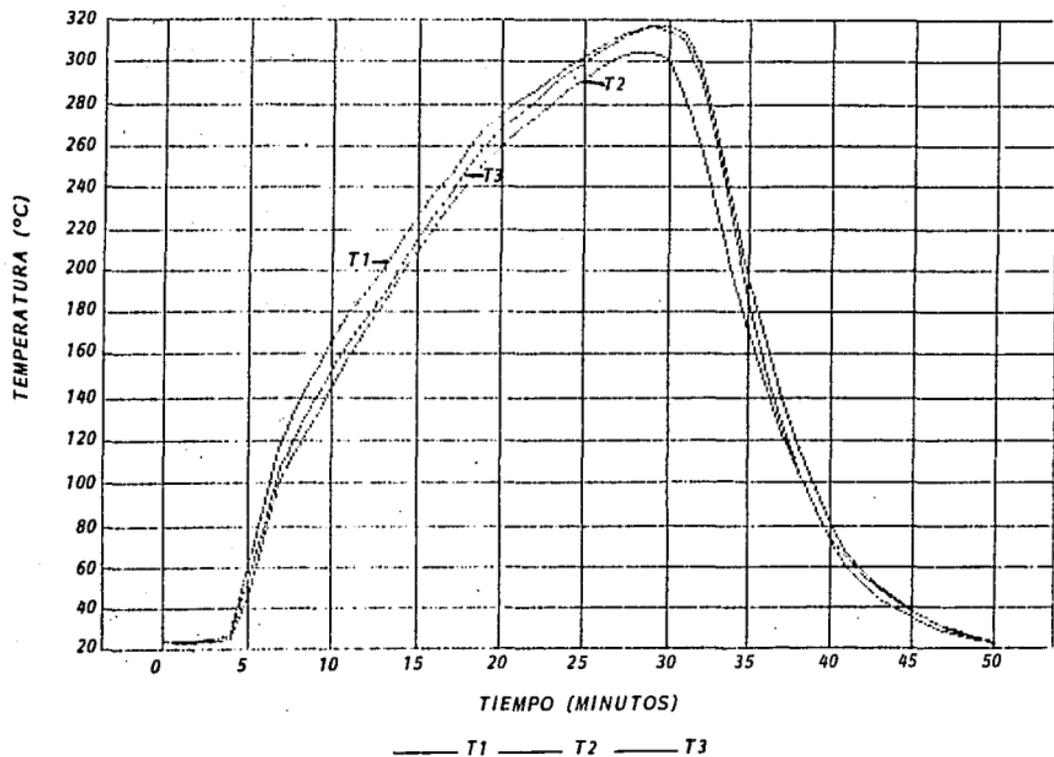
MINUTOS	1	2	3	PROMEDIO	MAXIMA	MINIMA	DELTA	FH1	FH2	FH3
0	24	24.1	24.2	24.1	24.2	24	0.2	0.000013	0.000013	0.000013
1	24.4	23.8	24.2	24.1	24.4	23.8	0.6	0.000013	0.000013	0.000013
2	24.7	23.3	24.4	24.1	24.7	23.3	1.4	0.000013	0.000013	0.000013
3	25	23.4	24.5	24.3	25	23.4	1.6	0.000014	0.000013	0.000013
4	28.4	25.3	27.6	27.1	28.4	25.3	3.1	0.000016	0.000014	0.000016
5	60.9	45.8	53.5	53.4	60.9	45.8	15.1	0.000084	0.000039	0.000058
6	91.6	76.4	81.4	83.1	91.6	76.3	15.2	0.000385	0.000181	0.000232
7	119	102.7	107.2	109.6	119	102.7	16.3	0.001502	0.000669	0.000836
8	137.7	117.5	124.8	126.6	137.7	117.5	20.2	0.003799	0.001394	0.002003
9	151.7	130.3	139.1	140.3	151.7	130.3	21.4	0.007611	0.002631	0.004072

10	166	144.5	153.1	154.5	166	144.5	21.5	0.015475	0.005324	0.008159
11	178.8	158.6	165.5	167.6	178.8	158.6	20.2	0.029209	0.010719	0.015096
12	190.1	171.1	177.1	179.6	190.1	171.8	18.3	0.051174	0.020637	0.026845
13	200.9	184.3	188.3	191.1	200.9	184.3	16.6	0.087460	0.038375	0.046801
14	214.2	198.1	201.9	204.7	214.2	198.1	16.1	0.169218	0.076114	0.091909
15	226.8	209.5	215.2	217.1	226.8	209.5	17.3	0.316227	0.134015	0.177827
16	237.5	220.6	226.4	228.1	237.5	220.6	16.9	0.537778	0.232476	0.310012
17	246.3	232.2	237.4	238.6	246.3	232.2	14.1	0.832259	0.313408	0.535116
18	258.9	241.8	250.6	250.4	258.9	241.8	17.1	1.555286	0.665695	1.030222
19	268.6	251.7	260.2	260.1	268.6	251.7	16.9	2.516877	1.086022	1.658928
20	275.2	260.5	268.5	268	275.2	260.5	14.7	3.492234	1.683810	2.504418
21	281.3	267.5	275.3	274.7	281.3	267.5	13.8	4.726818	2.383170	3.509608
22	286.9	273.9	282.2	281	286.9	273.9	13	6.241063	3.274056	4.942714
23	293.1	280.7	289.1	287.6	293.1	280.7	12.4	8.489445	4.588153	6.961012
24	297.7	286.6	294.3	292.8	297.7	286.6	11.1	10.66638	6.148838	9.010344
25	302.3	291.8	299.5	297.8	302.3	291.8	10.5	13.40155	7.959065	11.66300
26	307.7	297.2	305.4	303.4	307.7	297.2	10.5	17.52001	10.40498	15.63023
27	311.8	302	310.3	308	311.8	302	9.8	21.47318	13.20351	19.93283
28	315.2	304.9	314.5	311.5	315.2	304.9	10.3	25.41981	15.24718	24.55196
29	316.7	304.5	317.2	312.8	317.2	304.5	12.7	27.38419	14.94571	28.07216
30	314.3	301.3	317	310.8	317	301.3	15.7	24.30949	12.75273	27.79492
31	311.2	284.8	314.6	303.5	314.6	284.8	29.8	20.84325	5.623413	24.67410
32	293.3	260.2	299.6	284.3	299.6	260.2	39.4	8.574121	1.658928	11.72102
33	261.6	229.3	267	252.6	267	229.3	37.7	1.778279	0.357996	2.324766
34	223.2	198.1	230.8	217.3	230.8	198.1	32.7	0.264492	0.076114	0.385662
35	186.1	171.2	196.2	184.5	196.2	171.2	25.6	0.041960	0.020031	0.069265
36	163.7	146.3	167.9	155.9	167.9	146.3	21.6	0.008405	0.005822	0.017006
37	127.5	123.3	140	130.2	140	123.3	16.7	0.002290	0.001859	0.004259
38	105.5	105.2	116.4	109	116.4	105.2	11.2	0.000768	0.000757	0.001320
39	87.1	87.7	97.1	90.6	97.1	87.1	10	0.000308	0.000317	0.000506
40	72.8	73.9	81.1	75.9	81.1	72.8	8.3	0.000151	0.000160	0.000229
41	60.3	64.5	67.1	63.9	67.1	60.3	6.8	0.000081	0.000100	0.000114
42	52	56.2	57.9	55.3	57.9	52	5.9	0.000054	0.000066	0.000072
43	44.5	48.7	50	47.7	50	44.5	5.5	0.000037	0.000045	0.000048
44	39.4	42.8	43.7	41.9	43.7	39.4	4.3	0.000028	0.000034	0.000035
45	34.8	37.9	38.4	37	38.4	34.8	3.6	0.000023	0.000026	0.000027
46	31.3	33.9	34.1	33.1	34.1	31.3	2.8	0.000019	0.000022	0.000022
47	28.5	30.6	30.7	29.9	30.7	28.5	2.2	0.000016	0.000018	0.000018
48	25.9	27.8	27.9	27.2	27.9	25.9	2	0.000014	0.000016	0.000016
49	24.4	25.1	25.4	24.9	25.4	24.4	1	0.000013	0.000014	0.000014
50	23.2	22.6	23.6	23.1	23.6	22.6	1	0.000012	0.000012	0.000013

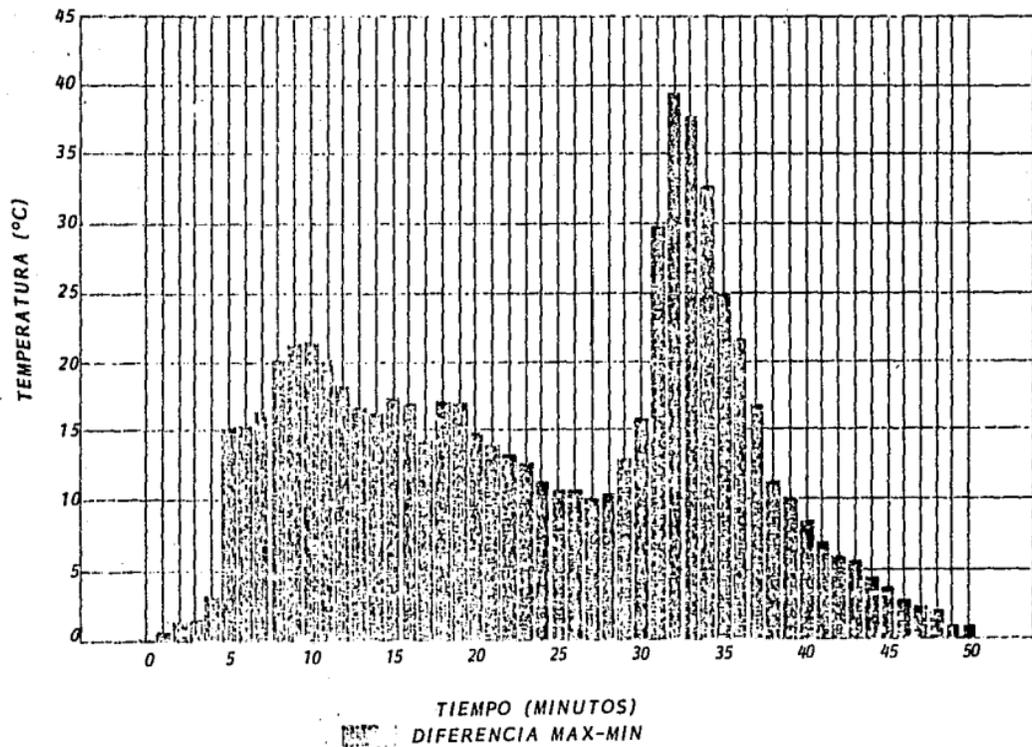
200.7629 103.0285 197.6799

1 2 3

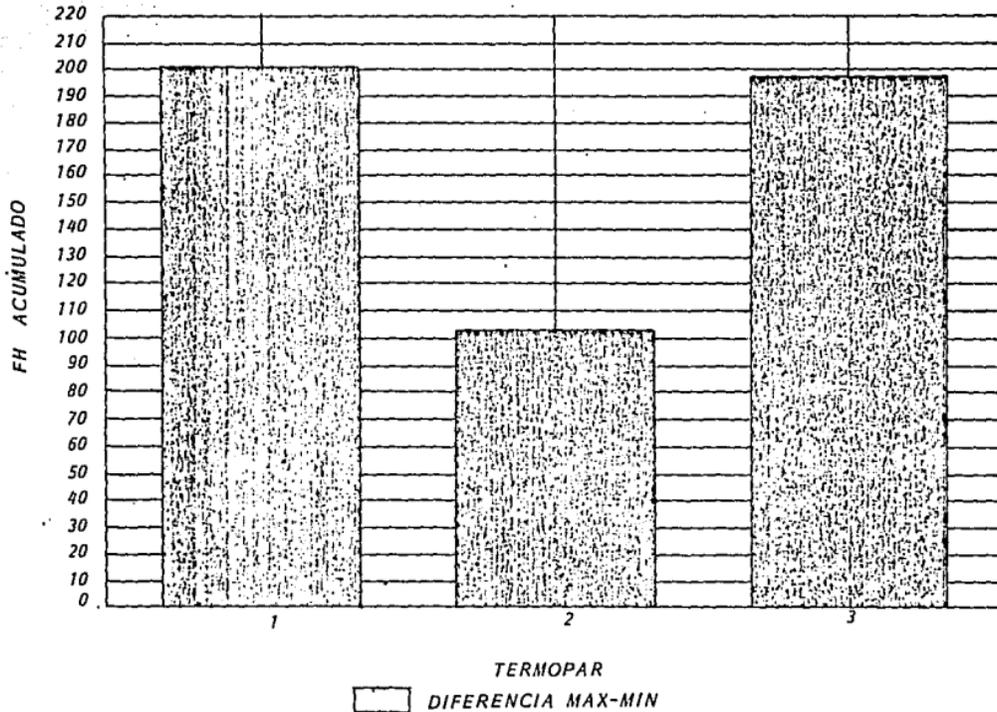
GRAFICA No. 4
ESTUDIO CON CARGA
CORRIDA CONF. 1



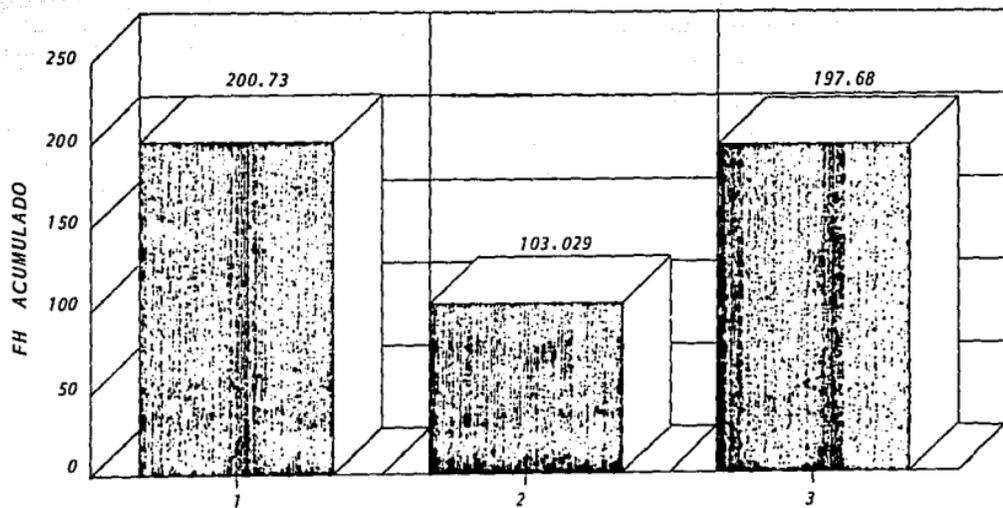
GRAFICA No. 5
ESTUDIO CON CARGA
CORRIDA CONF. 1



GRAFICA No. 6
ESTUDIO CON CARGA
CORRIDA CONF. 1



GRAFICA No. 7
ESTUDIO CON CARGA
CORRIDA CONF. 1



TERMOPARES.

ANEXO No. 4
VALIDACION TERMODINAMICA

ESTUDIO: PRUEBA DE EQUIPO CON CARGA

EQUIPO: TUNEL GILOWY

AREA: ANTIBIOTICOS

CORRIDA: CONFIRMATORIA 2

/NDR[DOWN 4]~[DOWN]
[BRANCH \C]

ESPECIFICACIONES DE CORRIDA

FRASCOS DE 10 ml.

PRESIONES DE LAVADORA

AIRE SILICON 1.5 bar

AIRE: 1.1 bar

AGUA DESTILADA: DE 0.8 A 1.1 bar

AGUA DE RECICLAJE: 1.3 bar

AGUA CRUDA: 0.9 A 1.3 bar

VELOCIDAD DE ALIMENTACION: 26400 fcos/h

VELOCIDAD DE BANDA: 149 mm/min.

ALIMENTACION DE LA LAVADORA: 14 COLPES/min

FILTROS HEPA:

CORTINA DE ENTRADA: FILTRO PREVIO: 20 Pa, FILTRO HEPA 140 Pa

ZONA ENFRIAMIENTO # 1: HEPA 60 Pa DIFERENCIAL AIRE ALIMENTADO: 40 Pa

ZONA ENFRIAMIENTO # 2: HEPA 80 Pa DIFERENCIAL AIRE ALIMENTADO: 25 Pa

PRESION DIFERENCIAL AREA ESTERIL VS. GILOWY: 0.05 p1g. H2O. (15 Pa) Tb=250°C Tb=250°C Tb=250°C
Z=46.4°C Z=46.4°C Z=46.4°C

ESTUDIO TERMODINAMICO

OBJETIVO: Fh >= 30 min.

MINUTOS	1	2	3	PROMEDIO	MAXIMA	MINIMA	DELTA	FH1	FH2	FH3
0	24	24.1	24.2	24.1	24.2	24	0.2	0.000013	0.000013	0.000013
1	24.4	23.8	24.2	24.1	24.4	23.8	0.6	0.000013	0.000013	0.000013
2	24.7	23.3	24.4	24.1	24.7	23.3	1.4	0.000013	0.000013	0.000013
3	25	23.4	24.5	24.3	25	23.4	1.6	0.000014	0.000013	0.000013
4	28.4	25.3	27.6	27.1	28.4	25.3	3.1	0.000016	0.000014	0.000016
5	60.9	45.8	53.5	53.4	60.9	45.8	15.1	0.000084	0.000039	0.000058
6	91.6	76.4	81.4	83.1	91.6	76.3	15.2	0.000385	0.000181	0.000232
7	119	102.7	107.2	109.6	119	102.7	16.3	0.001502	0.000669	0.000836
8	137.7	117.5	124.8	126.6	137.7	117.5	20.2	0.003799	0.001394	0.002003
9	151.7	130.3	139.1	140.3	151.7	130.3	21.4	0.007611	0.002631	0.004072

10	166	144.5	153.1	154.5	166	144.5	21.5	0.015475	0.005324	0.008159
11	178.8	158.6	165.5	167.6	178.8	158.6	20.2	0.029209	0.010719	0.015096
12	190.1	171.1	177.1	179.6	190.1	171.8	18.3	0.051174	0.020637	0.026845
13	200.9	184.3	188.3	191.1	200.9	184.3	16.6	0.087460	0.038375	0.046801
14	214.2	198.1	201.9	204.7	214.2	198.1	16.1	0.169218	0.076114	0.091909
15	226.8	209.5	215.2	217.1	226.8	209.5	17.3	0.316227	0.134015	0.177827
16	237.5	220.6	226.4	228.1	237.5	220.6	16.9	0.537778	0.232476	0.310012
17	246.3	232.2	237.4	238.6	246.3	232.2	14.1	0.832259	0.313408	0.535116
18	258.9	241.8	250.6	250.4	258.9	241.8	17.1	1.555286	0.665695	1.030222
19	268.6	251.7	260.2	260.1	268.6	251.7	16.9	2.516877	1.088022	1.658928
20	275.2	260.5	268.5	268	275.2	260.5	14.7	3.492234	1.683810	2.504418
21	281.3	267.5	275.3	274.7	281.3	267.5	13.8	4.726818	2.383170	3.509608
22	286.9	273.9	282.2	281	286.9	273.9	13	6.241063	3.274056	4.942714
23	293.1	280.7	289.1	287.6	293.1	280.7	12.4	8.489445	4.588153	6.961012
24	297.7	286.6	294.3	292.8	297.7	286.6	11.1	10.66638	6.148838	9.010344
25	302.3	291.8	299.5	297.8	302.3	291.8	10.5	13.40155	7.959065	11.66300
26	307.7	297.2	305.4	303.4	307.7	297.2	10.5	17.52001	10.40498	15.63023
27	311.8	302	310.3	308	311.8	302	9.8	21.47318	13.20351	19.93283
28	315.2	304.9	314.5	311.5	315.2	304.9	10.3	25.41981	15.24718	24.55196
29	316.7	304.5	317.2	312.8	317.2	304.5	12.7	27.38419	14.94751	28.07216
30	314.3	301.3	317	310.8	317	301.3	15.7	24.30949	12.75273	27.79492
31	311.2	294.8	314.6	303.5	314.6	294.8	29.8	20.84325	5.623413	24.67410
32	293.3	260.2	299.6	284.3	299.6	260.2	39.4	8.574121	1.658928	11.72102
33	261.6	229.3	267	252.6	267	229.3	37.7	1.778279	0.357996	2.324766
34	223.2	198.1	230.8	217.3	230.8	198.1	32.7	0.264492	0.076114	0.385662
35	186.1	171.2	196.2	184.5	196.2	171.2	25	0.041960	0.020031	0.069265
36	163.7	146.3	167.9	155.9	167.9	146.3	21.6	0.008405	0.005822	0.017006
37	127.5	123.3	140	130.2	140	123.3	16.7	0.002290	0.001859	0.004259
38	105.5	105.2	116.4	109	116.4	105.2	11.2	0.000768	0.000757	0.001320
39	87.1	87.7	97.1	90.6	97.1	87.1	10	0.000308	0.000317	0.000506
40	72.8	73.9	81.1	75.9	81.1	72.8	8.3	0.000151	0.000160	0.000229
41	60.3	64.5	67.1	63.9	67.1	60.3	6.8	0.000081	0.000100	0.000114
42	52	56.2	57.9	55.3	57.9	52	5.9	0.000054	0.000066	0.000072
43	44.5	48.7	50	47.7	50	44.5	5.5	0.000037	0.000045	0.000048
44	39.4	42.8	43.7	41.9	43.7	39.4	4.3	0.000028	0.000034	0.000035
45	34.8	37.9	38.4	37	38.4	34.8	3.6	0.000023	0.000026	0.000027
46	31.3	33.9	34.1	33.1	34.1	31.3	2.8	0.000019	0.000022	0.000022
47	28.5	30.6	30.7	29.9	30.7	28.5	2.2	0.000016	0.000018	0.000018
48	25.9	27.8	27.9	27.2	27.9	25.9	2	0.000014	0.000016	0.000016
49	24.4	25.1	25.4	24.9	25.4	24.4	1	0.000013	0.000014	0.000014
50	23.2	22.6	23.6	23.1	23.6	22.6	1	0.000012	0.000012	0.000013

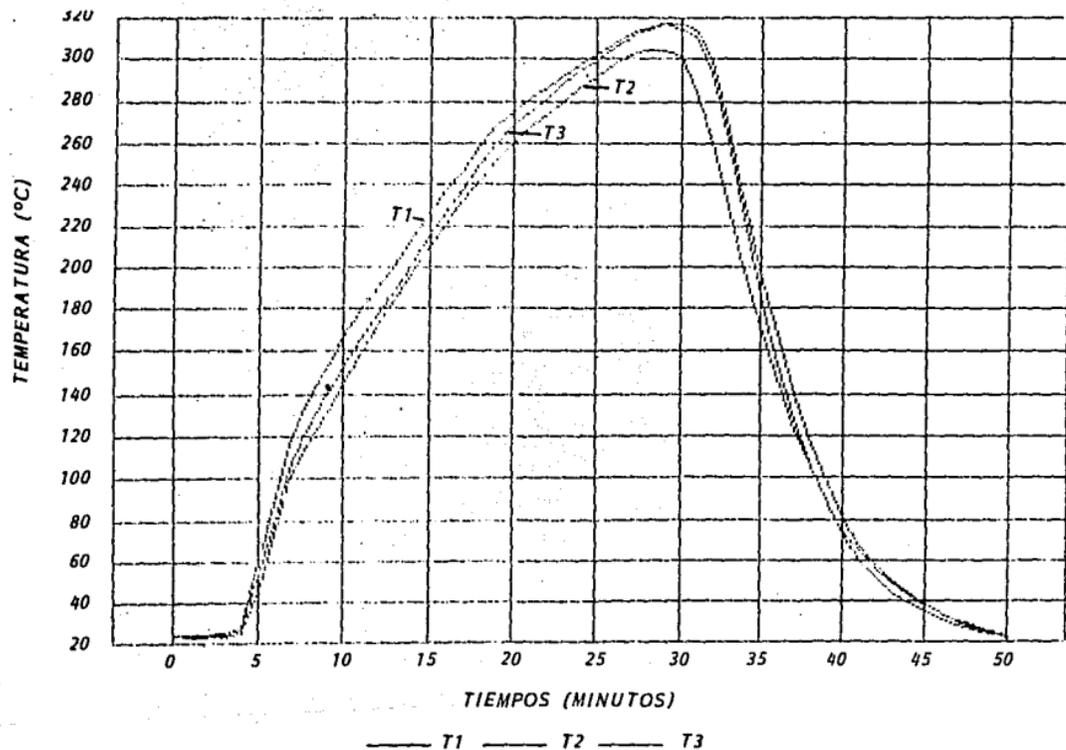
200.7629 103.0285 197.6799

1

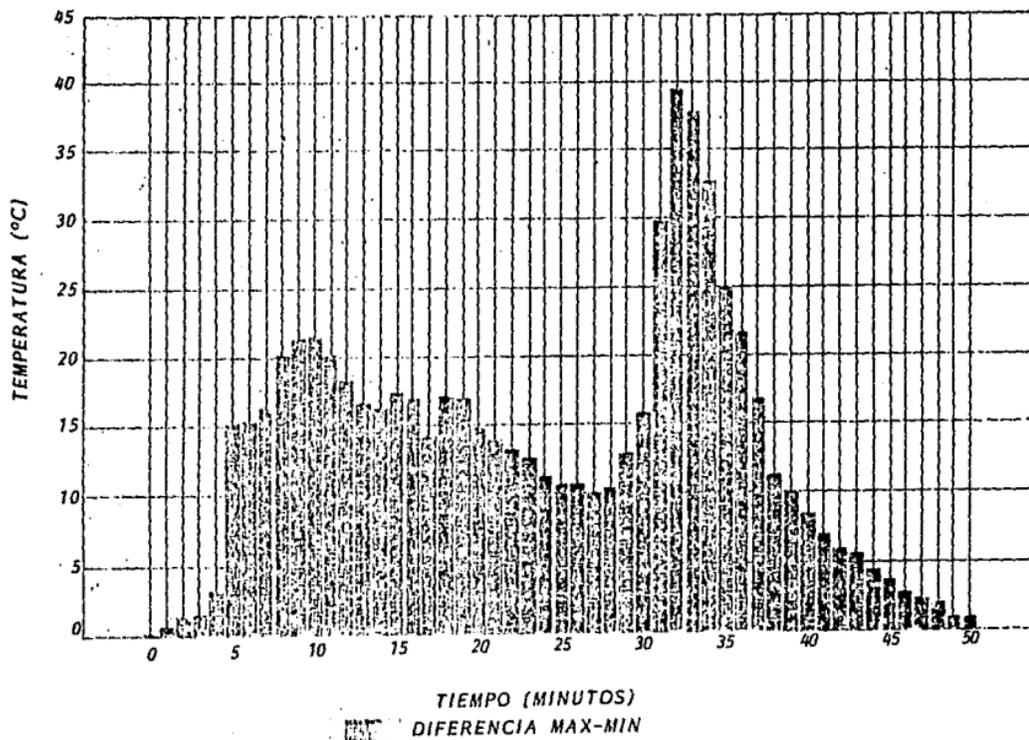
2

3

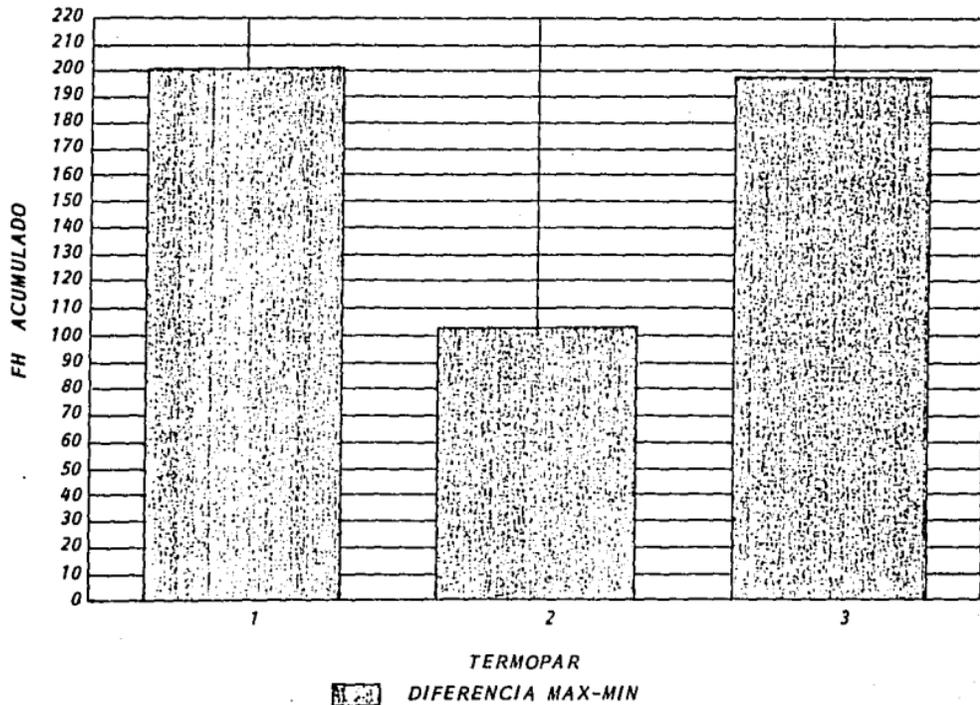
GRAFICA No. 8
ESTUDIO CON CARGA
CORRIDA CONF. 2



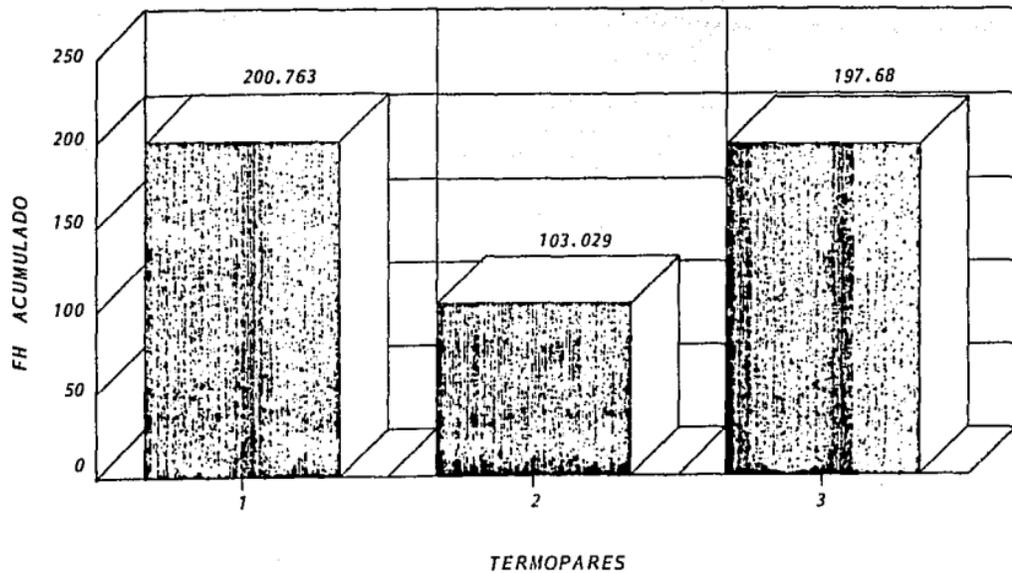
GRAFICA No. 9
ESTUDIO CON CARGA
CORRIDA CONF. 2



GRAFICA No. 10
ESTUDIO CON CARGA
CORRIDA CONF. 2



GRAFICA No. 11
ESTUDIO CON CARGA
CORRIDA CONF. 2



ANEXO No. 5
VALIDACION TERMODINAMICA

ESTUDIO: PRUEBA DE EQUIPO CON CARGA/RETO BIOLÓGICO

EQUIPO: TUNEL GILWY

AREA: ANTIBIOTICOS

CORRIDA: CONFIRMATORIA 3

/WDR[DOWN 4]~[DOWN]
[BRANCH \C]

ESPECIFICACIONES DE CORRIDA

FRASCOS DE 10 ml.

PRESIONES DE LAVADORA

AIRE SILICON 1.5 bar

AIRE: 1.1 bar

AGUA DESTILADA: DE 0.8 A 1.1 bar

AGUA DE RECICLAJE: 1.3 bar

AGUA CRUDA: 0.9 A 1.3 bar

VELOCIDAD DE ALIMENTACION: 26400 fcos/h

VELOCIDAD DE BANDA: 149 mm/min.

ALIMENTACION DE LA LAVADORA: 14 COLPES/min

FILTROS HEPA:

CORTINA DE ENTRADA: FILTRO PREVIO: 20 Pa. FILTRO HEPA 140 Pa

ZONA ENFRIAMIENTO # 1: HEPA 60 Pa DIFERENCIAL AIRE ALIMENTADO: 40 Pa

ZONA ENFRIAMIENTO # 2: HEPA 80 Pa DIFERENCIAL AIRE ALIMENTADO: 25 Pa

PRESION DIFERENCIAL AREA ESTERIL VS. GILWY: 0.05 plg. H2O. (15 Pa)

Tb=250°C Tb=250°C Tb=250°C
Z=46.4°C Z=46.4°C Z=46.4°C

ESTUDIO TERMODINAMICO

OBJETIVO: Fh >= 30 min.

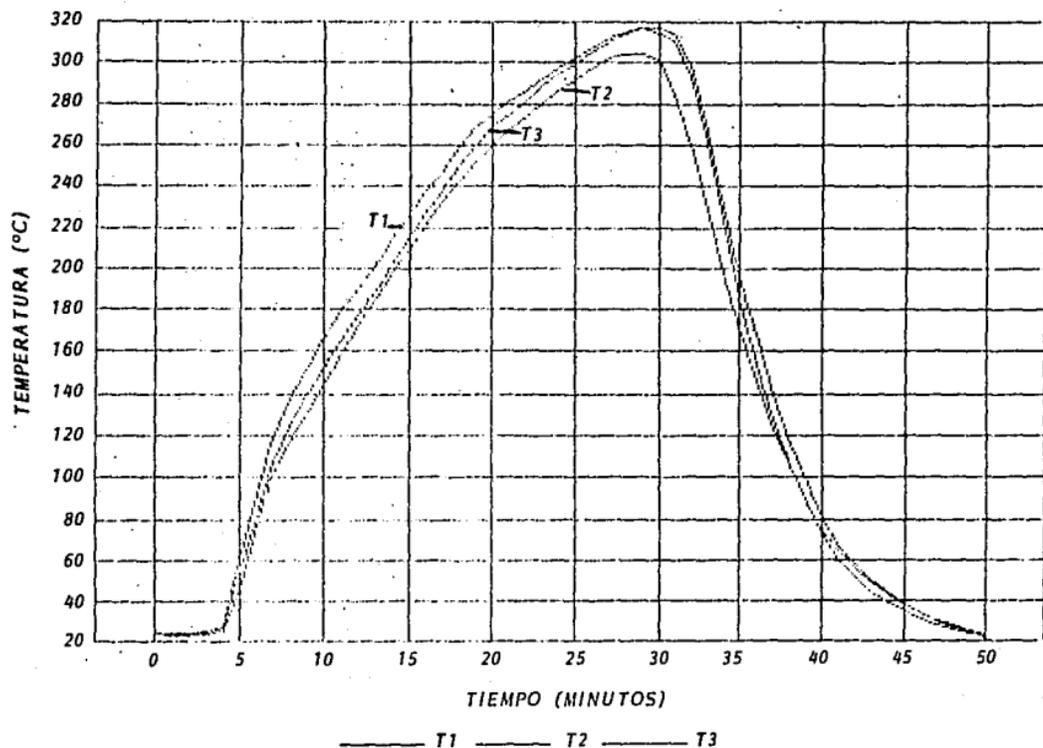
MINUTOS	1	2	3	PROMEDIO	MAXIMA	MINIMA	DELTA	FH1	FH2	FH3
0	24	24.1	24.2	24.1	24.2	24	0.2	0.000013	0.000013	0.000013
1	24.4	23.8	24.2	24.1	24.4	23.8	0.6	0.000013	0.000013	0.000013
2	24.7	23.3	24.4	24.1	24.7	23.3	1.4	0.000013	0.000013	0.000013
3	25	23.4	24.5	24.3	25	23.4	1.6	0.000014	0.000013	0.000013
4	28.4	25.3	27.6	27.1	28.4	25.3	3.1	0.000016	0.000014	0.000016
5	60.9	45.8	53.5	53.4	60.9	45.8	15.1	0.000084	0.000039	0.000058
6	91.6	76.4	81.4	83.1	91.6	76.3	15.2	0.000385	0.000181	0.000232
7	119	102.7	107.2	109.6	119	102.7	16.3	0.001502	0.000669	0.000836
8	137.7	117.5	124.8	126.6	137.7	117.5	20.2	0.003799	0.001394	0.002003
9	151.7	130.3	139.1	140.3	151.7	130.3	21.4	0.007611	0.002631	0.004072

10	166	144.5	153.1	154.5	166	144.5	21.5	0.015475	0.005324	0.008159
11	178.8	158.6	165.5	167.6	178.8	158.6	20.2	0.029209	0.010719	0.015096
12	190.1	171.1	177.1	179.6	190.1	171.8	18.3	0.051174	0.020637	0.026845
13	200.9	184.3	188.3	191.1	200.9	184.3	16.6	0.087460	0.038375	0.046801
14	214.2	198.1	201.9	204.7	214.2	198.1	16.1	0.169218	0.076114	0.091909
15	226.8	209.5	215.2	217.1	226.8	209.5	17.3	0.316227	0.134015	0.177827
16	237.5	220.6	226.4	228.1	237.5	220.6	16.9	0.537778	0.232476	0.310012
17	246.3	232.2	237.4	238.6	246.3	232.2	14.1	0.832259	0.313408	0.535116
18	258.9	241.8	250.6	250.4	258.9	241.8	17.1	1.555286	0.665695	1.030222
19	268.6	251.7	260.2	260.1	268.6	251.7	16.9	2.516877	1.088022	1.658928
20	275.2	260.5	268.5	268	275.2	260.5	14.7	3.492234	1.683810	2.504418
21	281.3	267.5	275.3	274.7	281.3	267.5	13.8	4.726818	2.383170	3.509608
22	286.9	273.9	282.2	281	286.9	273.9	13	6.241063	3.274056	4.942714
23	293.1	280.7	289.1	287.6	293.1	280.7	12.4	8.489445	4.588153	6.961012
24	297.7	286.6	294.3	292.8	297.7	286.6	11.1	10.66638	6.148838	9.010344
25	302.3	291.8	299.5	297.8	302.3	291.8	10.5	13.40155	7.959065	11.66300
26	307.7	297.2	305.4	303.4	307.7	297.2	10.5	17.52001	10.40498	15.63023
27	311.8	302	310.3	308	311.8	302	9.8	21.47318	13.20351	19.93283
28	315.2	304.9	314.5	311.5	315.2	304.9	10.3	25.41981	15.24718	24.55196
29	316.7	304.5	317.2	312.8	317.2	304.5	12.7	27.38419	14.94751	28.07216
30	314.3	301.3	317	310.8	317	301.3	15.7	24.30949	12.75273	27.79492
31	311.2	284.8	314.6	303.5	314.6	284.8	29.8	20.84325	5.623413	24.67410
32	293.3	260.2	299.6	284.3	299.6	260.2	39.4	8.574121	1.658928	11.72102
33	261.6	229.3	267	252.6	267	229.3	37.7	1.778279	0.357996	2.324766
34	223.2	198.1	230.8	217.3	230.8	198.1	32.7	0.264492	0.076114	0.385662
35	186.1	171.2	196.2	184.5	196.2	171.2	25	0.041960	0.020031	0.069265
36	163.7	146.3	167.9	155.9	167.9	146.3	21.6	0.008405	0.005822	0.017006
37	127.5	123.3	140	130.2	140	123.3	16.7	0.002290	0.001859	0.004259
38	105.5	105.2	116.4	109	116.4	105.2	11.2	0.000768	0.000757	0.001320
39	87.1	87.7	97.1	90.6	97.1	87.1	10	0.000308	0.000317	0.000506
40	72.8	73.9	81.1	75.9	81.1	72.8	8.3	0.000151	0.000160	0.000229
41	60.3	64.5	67.1	63.9	67.1	60.3	6.8	0.000081	0.000100	0.000114
42	52	56.2	57.9	55.3	57.9	52	5.9	0.000054	0.000066	0.000072
43	44.5	48.7	50	47.7	50	44.5	5.5	0.000037	0.000045	0.000048
44	39.4	42.8	43.7	41.9	43.7	39.4	4.3	0.000028	0.000034	0.000035
45	34.8	37.9	38.4	37	38.4	34.8	3.6	0.000023	0.000026	0.000027
46	31.3	33.9	34.1	33.1	34.1	31.3	2.8	0.000019	0.000022	0.000022
47	28.5	30.6	30.7	29.9	30.7	28.5	2.2	0.000016	0.000018	0.000018
48	25.9	27.8	27.9	27.2	27.9	25.9	2	0.000014	0.000016	0.000016
49	24.4	25.1	25.4	24.9	25.4	24.4	1	0.000013	0.000014	0.000014
50	23.2	22.6	23.6	23.1	23.6	22.6	1	0.000012	0.000012	0.000013

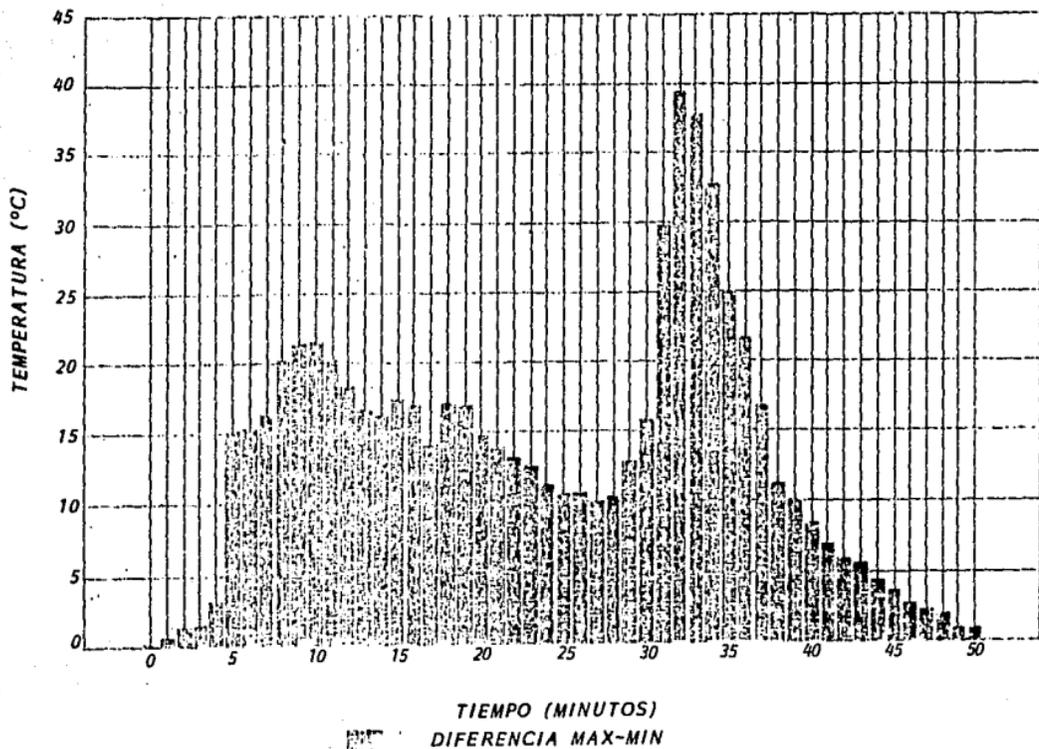
200.7629 103.0285 197.6799

1 2 3

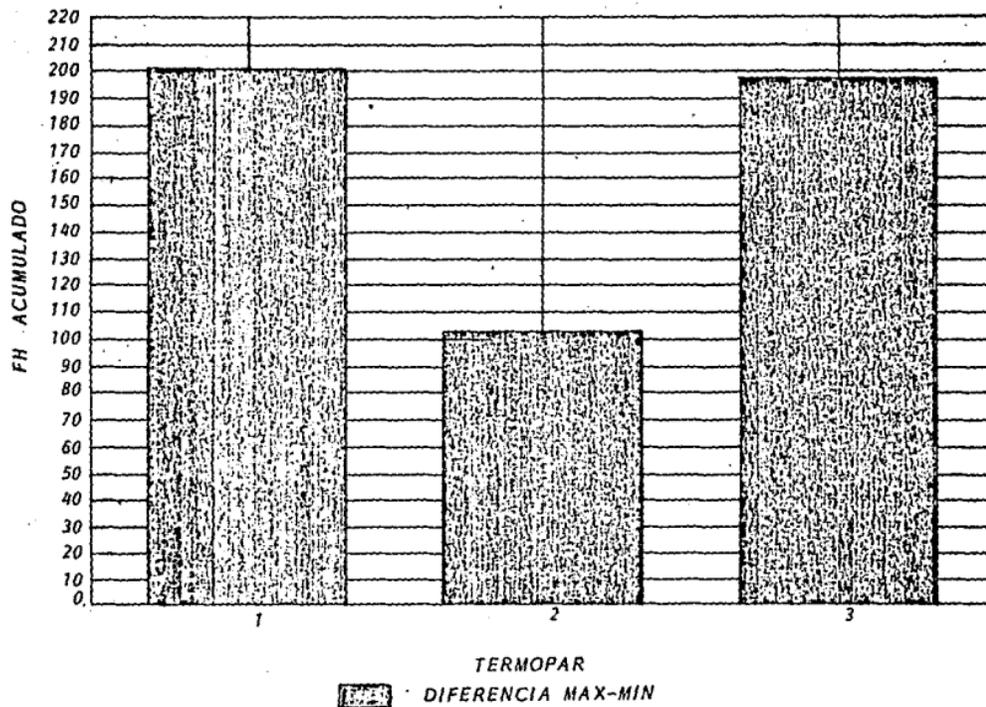
GRAFICA No. 12
ESTUDIO CON CARGA/RETO BIOLÓGICO
CORRIDA CONF. 3



GRAFICA No. 13
ESTUDIO CON CARGA/RETO BIOLÓGICO
CORRIDA CONF. 3

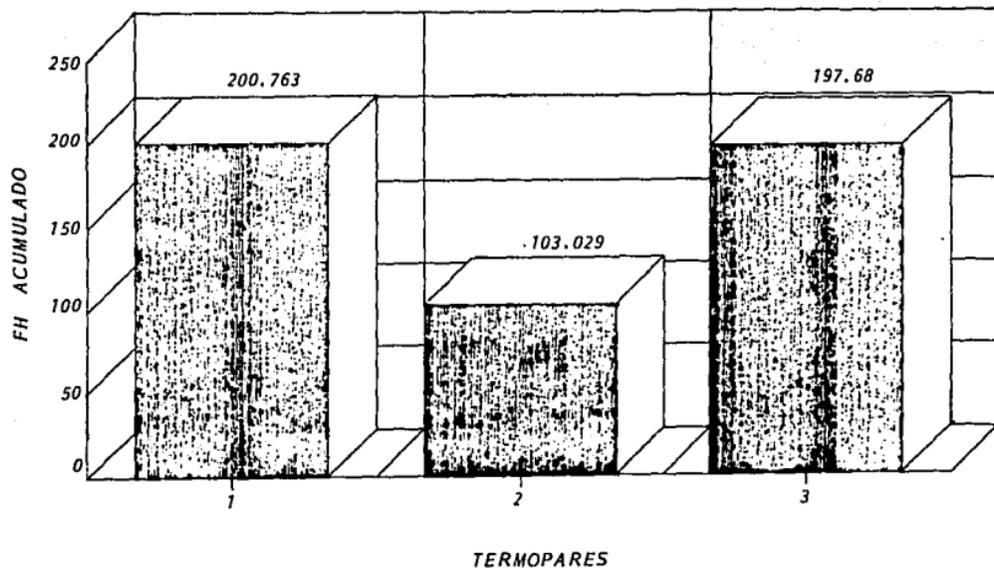


GRAFICA No. 14
ESTUDIO CON CARGA/RETO BIOLÓGICO
CORRIDA CONF. 3



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA No. 15
ESTUDIO CON CARGA/RETO BIOLÓGICO
CORRIDA CONF. 3



ANEXO No. 6
REPORTE ANALITICO

DETECCION DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS POR EL METODO DE
LIMULUS (LAL)

LIMITES: No más de 0.25 UE/ml

PRODUCTO: Frasco ámbar 10 ml/Validación Túnel Gilowy

CANTIDAD PARA ANALIZAR: 3 frascos

LISADO: Mallinckrodt. Lote: 921770 Sensibilidad 0.125 UE/ml

ENDOTOXINA Eschericia coli: (Fabricante: Mallinckrodt Lote: 812830 Potencia 5UE/ng

CONTROL POSITIVO (C (+)): Concentración 0.25 UE/ml

SERIE DE DISOLUCIONES DEL C (+): 1 ml (2.5 x 106 UE) 50 ml H₂O →
1 ml -50 ml H₂O → 1 ml - 50 ml H₂O →
2.5 ml - 50 ml H₂O → 12.5 ml - 50
ml H₂O

AGUA LIBRE DE PIROGENOS: Lote: 0001 Proveedor: Mallinckrodt

JERINGA DESECHABLE: B-D Lote: 6033

MUESTRA	TUBO No.	HORA INICIO	HORA FINAL	RESULTADO
C-	28	9:34:00	10:34:00	Negativo
	29	9:34:20	10:34:20	Negativo
	30	9:34:40	10:34:40	Negativo
1	19	9:31:00	10:31:00	Negativo
	20	9:31:20	10:31:20	Negativo
	21	9:31:40	10:31:40	Negativo
2	22	9:32:00	10:32:00	Negativo
	23	9:32:20	10:32:20	Negativo
	24	9:32:40	10:33:40	Negativo
3	25	9:33:00	10:33:00	Negativo
	26	9:33:20	10:33:20	Negativo
	27	9:33:40	10:33:40	Negativo
C+	16	9:30:00	10:30:00	Positivo
	17	9:30:20	10:30:20	Positivo
	18	9:30:40	10:30:40	Positivo
C(+)	+	9:35:00	10:35:00	Positivo
	+	9:35:20	10:35:20	Positivo
C(-)	-	9:35:20	10:35:20	Negativo
	-	9:36:00	10:36:00	Negativo

4.2.- DISCUSION.

El proceso de VALIDACION, es un trabajo multidisciplinario, es decir, debido a que intervienen y se manejan conceptos de diferentes ramas de la ciencia, tales como: Termodinámica, química, hidráulica, neumática, microbiología, termometría, etc., es imposible que una sola persona pueda llevar a cabo este proceso, de ahí la importancia de crear un "COMITE DE VALIDACION" que estará integrado por personas de diferentes áreas como: Producción, Ingeniería, Control de Calidad, etc. Así mismo este "COMITE" deberá tener un Director de Proyecto o Coordinador que "repartirá" el trabajo de acuerdo a la especialidad de cada integrante.

Si lo anterior se cumple, se augura un trabajo continuo y rápido y un resultado final como el que se obtuvo en este proceso.

Cabe mencionar que la facilidad de las operaciones en el equipo y la reproducibilidad de ciclos y parámetros obedece básicamente a que el túnel es nuevo, la validación en equipos usados presenta obstáculos, debido al desgaste general de instrumentos y partes mecánicas.

Por último es conveniente decir que la validación efectuada en este equipo, carecerá de validez si alguno de sus instrumentos o equipos adicionales de control o críticos son dañados y/o reparados, en este caso el "Comité de Validación" deberá definir si procede o no la re-validación.

En condiciones normales la validación tiene vigencia por 1 año, después de transcurrido este tiempo deberá re-validarse el proceso del equipo.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

CAPITULO V

CONCLUSIONES

Con base a toda la información y datos generados a lo largo del trabajo de validación del equipo térmico continuo para depirogenizado de frascos viales de 10 ml. cuya fuente de calor es lámparas de rayos infrarrojos (calor seco), marca GILOWY de manufactura alemana, se cuenta con evidencia suficiente y clara para concluir lo siguiente:

- 1).- El ciclo de depirogenizado queda VALIDADO.*
- 2).- La calidad del material primario (frascos ampula) para el llenado de antibióticos inyectables, observa las exigencias de las normas sanitarias.*
- 3).- La calidad del producto final cumple con los requisitos propios de un producto farmacéutico inyectable.*

BIBLIOGRAFIA

1. *Agalloco/Carleton, Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes, -- pp. 319-354. 1986.*
2. *Federal Standard Clean Room and Work Station Requirements, Controlled Environment, Federal Standard 209 B, April 24, pp. 4-15. 1973.*
3. *Perkins J. Principles and Methods of Sterilization in Health Sciences. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. pp. 286-292. 1973.*
4. *Simmons P.L. Hot Air Continuous Sterilization, in Parenteral Manufacturers Association, Proceedings, Validation of Sterile Manufacturing Process. Reston, Virginia March 15, 1988, pp. 44-50. 1978.*
5. *Tsuji K, Applied and Environmental Microbiology, Nov. pp. 705-719. 1978.*
6. *Tsuji J. and Lewis A. Dry Heat Destruction of Lipopolisaccharide, -- pp. 715-729. 1978.*
7. *United States Pharmacopeia, 20th ref. Mark Pub. Easton, Pa. p. 888. 1980.*
8. *Validation of Dry Heat Processes Used for Sterilization and Depyrogenation. Parenteral Drug Association Technical Report No. 3, pp. 19 - 27. 1981.*
9. *Wood R.T. Parenteral Drug Association Short Course on Dry Heat -- Sterilization Validation and Monitoring 6-17-82, pp. 12-19. 1982.*