Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Evaluación del impacto en los atributos críticos de calidad de lidocaína inyectable por modificación de los parámetros de esterilización terminal

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica

AUTOR

Lirio Irene ARANDO HILASACA

ASESORES

Dra. María Elena SALAZAR SALVATIERRA

Mario Fernando ATENCIO MUNGUÍA (Coasesor)

Lima, Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Arando L. Evaluación del impacto en los atributos críticos de calidad de lidocaína inyectable por modificación de los parámetros de esterilización terminal [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2024.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Lirio Irene Arando Hilasaca
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	76789860
URL de ORCID	No aplica
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	María Elena Salazar Salvatierra
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08675623
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-5661-4752
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Mario Fernando Atencio Munguía
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	40430917
URL de ORCID	No aplica
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Mirtha Roque Alcarraz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08644654
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Bertrán Santiago Trujillo

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07186287
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Jannelle Cyndi Mendoza León
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10613744
Datos de investigación	
Línea de investigación	No aplica
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	LABORATORIO MEDIFARMA S.A.
Ubicación geográfica de la investigación	ATE, LIMA – PERÚ (Latitud: -12.065627; Longitud: -76.979604; Altitud: 234 m.s.n.m.).
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2022-2023
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

EVALUACIÓN DEL IMPACTO EN LOS ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD DE LIDOCAÍNA INYECTABLE POR MODIFICACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE ESTERILIZACIÓN TERMINAL

Que presenta la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

LIRIO IRENE ARANDO HILASACA

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

18 (APROBADO CON MENCION HONROSA)

de conformidad con el Art. 14.º del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lima, 17 de abril de 2024.

Dra. Mirtha Roque Alcarraz
Presidente

Mg. Bertran Santiago Trujillo
Miembro

Mg. Jannelle Cyndi Mendoza León
Miembro

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú
Teléfonos: (511) 619-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 – Lima 1
E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe http://farmacia.unmsm.edu.pe

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo María Elena Salazar Salvatierra identificada con DNI N° 0867562, en mi condición de asesora acreditada con la resolución Decanal N° 000033-2023-D-FFB/UNMSM, que la Tesis cuyo título es EVALUACIÓN DEL IMPACTO EN LOS ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD DE LIDOCAÍNA INYECTABLE POR MODIFICACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE ESTERILIZACIÓN TERMINAL presentado por la Bachiller en Farmacia y Bioquímica Lirio Irene Arando Hilasaca, para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico.

CERTIFICO: que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 16 % de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado correspondiente.

Jardín Botánico, 03 de abril de 2023

Dra. María Elena Salazar Salvatierra
DNI: **08675623**
Asesora



DEDICATORIA

Dirigido a mis padres Lucas Arando y Justina Hilasaca por forjarme como persona, por el apoyo incondicional en lo moral y lo económico para poder ser una gran profesional.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi Alma Máter por toda la enseñanza y experiencia compartida, a la empresa donde actualmente laboro por la recopilación de datos y el apoyo brindado en el presente proyecto.

Contenido

ABREVIATURAS 7
RESUMEN 8
CAPÍTULO I. INTRODUCCION 10
HIPÓTESIS 12
OBJETIVOS 12
a. **Objetivo general** 12
b. **Objetivos específicos** 12
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO 13
a. **Estandarización de procesos** 13
b. **Esterilización terminal** 15
c. **Parámetros de control de la autoclave de vapor húmedo** 17
d. **Soluciones parenterales de bajo volumen** 19
e. **Control de esterilización** 20
f. **Cinética de destrucción microbiana** 23
g. **Validación del proceso de esterilización** 26
h. **Estudio de estabilidad** 28
i. **Gestión de Riesgo** 29
CAPÍTULO III. METODOLOGIA 31
a. **Tipo de Investigación** 31
b. **Diseño de la investigación** 31
c. **Población** 31
d. **Muestra** 31
e. **Método** 32
CAPÍTULO IV. RESULTADOS 46
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN 67
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES 71
CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES 72
CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 73
CAPÍTULO IX. ANEXOS 77

ABREVIATURAS

1. F_0: Letalidad
2. SAL: Nivel de garantía de la esterilidad
3. BPM: Buenas Prácticas de Manufactura
4. USP: Farmacopea de los Estados Unidos

RESUMEN

En la presente tesis se realizó la modificación de los parámetros de esterilización bajo criterio de estandarización de procesos de acuerdo con las características de estabilidad del activo, presentación del producto parenteral y tamaño de lote. Se eligió el activo lidocaína contenido en las siguientes presentaciones: ampollas de 3,5 mL que presenta las condiciones de esterilización a 121ºC durante 20 minutos y viales de 20 mL, a 118ºC durante 20 minutos. Para ambas situaciones se modificó los parámetros de esterilización a una temperatura de 121ºC durante 15 minutos, siguiendo el esquema de estudio de estabilidad se realizaron pilotos por duplicado y se evaluó bajo diseño de estabilidad acelerada considerando los siguientes ensayos: aspecto, pH, dosaje, partículas visibles y subvisibles, esterilidad y prueba de endotoxinas, en paralelo se realizó el avance de los controles de Cambio, análisis de factibilidad y análisis de riesgo debido a la nueva propuesta de condiciones de trabajo. Finalizado el plazo del estudio de estabilidad, se procedió a realizar la calificación del nuevo parámetro de esterilización correspondiente para los productos mencionados y la calificación del ciclo. Los ensayos de estabilidad acelerada fueron conformes en su totalidad, es decir, no se evidenció impacto en los atributos críticos de calidad, se realizó un estudio para comparar estadísticamente los resultados posteriores al cambio, 3 lotes industriales anteriores a la implementación y 3 lotes posteriores a la implementación, se aplicó la estadística de Prueba de Wilcoxon para comparar las variables dependientes relacionadas y se obtuvo resultados donde no hubo cambios estadísticamente significativos, de igual manera la calificación de operación y desempeño fueron conformes.

PALABRAS CLAVE: Estandarización de procesos, atributos críticos de calidad, parámetros de esterilización, lidocaína inyectable.

SUMMARY

This thesis explains the modification of sterilization parameters under process standardization criteria according to the stability characteristics of the active ingredient, presentation of the parenteral product and batch size. For the present study, the active lidocaine contained in the following presentations was chosen: 3.5 mL ampoules that present the sterilization conditions at 121ºC for 20 minutes and 20 mL vials, at 118ºC for 20 minutes. For both situations, the sterilization parameters were modified at a temperature of 121ºC for 15 minutes. Following the stability study scheme, pilots were carried out in duplicate and evaluated under an accelerated stability design taking into account the following tests: appearance, pH, dosage, visible and subvisible particles, sterility and endotoxin testing, in parallel the progress of Change Controls, Feasibility Analysis and Risk Analysis was carried out due to the new proposal for working conditions. At the end of the stability study period, the qualification of the new corresponding sterilization parameter for the mentioned products and the qualification of the cycle were carried out. The accelerated stability tests were completely compliant, that is, no impacts were evident on the critical quality attributes and no observations were presented. A study was carried out to statistically compare the results after the change, 3 industrial batches prior to implementation and 3 batches after implementation, the Wilcolxon Test statistic was applied to compare the related dependent variables and results were obtained where there were no statistically significant changes, likewise the operation and performance qualification were in accordance.

KEY WORDS: Process standardization, critical quality attributes, sterilization parameters, injectable lidocaine.

CAPÍTULO I. INTRODUCCION

Dentro de la industria farmacéutica cada etapa de un proceso es crítica, aún más durante la obtención de medicamentos estériles, al enfocar una mejora en una de las etapas críticas, debemos realizar severos estudios, capaces de respaldar el cambio de parte del proceso con los sustentos documentarios y regulaciones según la normativa.[1]

Para obtener soluciones inyectables estériles deben de pasar por procesos de esterilización las cuales pueden ser: esterilización por filtración y esterilización terminal. Además, dependiendo del activo se determinará el tratamiento de esterilización a seguir, las cuales se clasifican en diferentes diseños como Overkill y Bioindicador/Biocarga. [2,3]

La etapa de esterilización terminal asegura y garantiza en términos probabilísticos, que la posibilidad de encontrar un microorganismo viable presente en un producto o material esterilizado es uno en un millón después de que el producto o material ha sido sometido a un ciclo de esterilización, para demostrar la esterilidad de un lote no es suficiente asegurar sólo con la prueba final de esterilidad, sino que la esterilidad se logrará mediante el uso de un proceso de esterilización validado de conformidad con las buenas prácticas de fabricación.[4]

Los parámetros de esterilización tienen impacto en la calidad del producto, las cuales deben ser manipuladas en base al comportamiento del activo.[2]

La modificación de los parámetros de esterilización exige evaluaciones más complejas que deben ser consideradas para la aprobación del cambio y se debe verificar el cumplimiento de los estándares de calidad, en ese sentido la presente investigación de carácter innovador contribuirá al enriquecimiento de la literatura científica sobre un nuevo concepto por aplicarse a la estandarización que impacta en la calidad final del producto, siendo de gran relevancia ya que estos son administrados al paciente y deben de cumplir con las características de seguridad y eficacia.[5]

En Perú entre los años 2015-2019, se determinó la cantidad de productos con calidad subestándar que fueron analizados en el Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud-Perú (CNCC-INS), donde se encontraron que de 8746 informes emitidos, 62 % (207/334) de

productos farmacéuticos tenían calidad subestándar, donde 157 correspondían a medicamentos y dentro de las formas farmacéuticas destacaron los inyectables con 19,1 %. Donde dentro de los ensayos críticos encontraron el 73%, siendo las principales: Identificación (19%), contenido (10 %) y disolución (5 %), el resto corresponde a productos con más de un ensayo crítico no conforme.[6]

Por tal motivo surge la preocupación de que los productos sometidos a modificación de parámetros de esterilización, no tengan impacto negativo en los atributos críticos de calidad, es decir, estos no presenten las características de los productos subestándar. Dentro de las características de los productos inyectables, las más críticas se mencionan a continuación con relación directa al paciente:

- esterilidad del producto relacionado con presencia de microorganismos viables en las soluciones inyectables lo que impacta en la seguridad al paciente;
- la eficacia del producto relacionado con la dosis administrada en alcanzar el efecto terapéutico deseado; y
- la estabilidad que se vincula con la garantía de calidad del producto en el tiempo; cualquier impacto a nivel de estas características podría provocar un daño al paciente, y es más crítico aún por pertenecer al grupo de medicamentos farmacéuticos de vía parenteral.[7]

Por otro lado, un área productiva de medicamentos siempre está dispuesta a desarrollar mejoras con la finalidad de aumentar la rentabilidad, reducir costos, estandarizar métodos y procesos, etc.

En vista de los dos enfoques anteriores, este trabajo de investigación se limita a una línea de esterilización terminal de productos parenterales de un laboratorio farmacéutico, con enfoque en la estandarización de procesos con la finalidad de reducir los ciclos de esterilización para los diferentes productos que pasan por esterilización terminal por calor húmedo, donde se tiene como problema que la modificación de los parámetros de esterilización podría impactar en los atributos críticos de calidad y no cumplir con las características de eficacia, esterilidad y estabilidad del producto, por lo que en este trabajo se evaluó el impacto de la propuesta de cambio en ampollas y viales de lidocaína inyectable.

HIPÓTESIS

La modificación de los parámetros de esterilización terminal en una autoclave de vapor no impacta en los atributos críticos de calidad del inyectable de lidocaína.

OBJETIVOS

a. Objetivo general

Evaluar el impacto en los atributos críticos de calidad de dos presentaciones de lidocaína inyectable por modificación de parámetros de esterilización terminal en una autoclave de vapor.

b. Objetivos específicos

- Estandarizar tiempo y temperatura de esterilización en una autoclave de vapor de acuerdo a la naturaleza del activo y presentación del inyectable.
- Realizar un diseño conjunto de matrices de gestión de riesgos.
- Evaluar los atributos críticos de calidad y estabilidad de las dos presentaciones de lidocaína inyectable antes y después de las nuevas condiciones de esterilización.
- Realizar el protocolo de Calificación de la autoclave de vapor con los nuevos parámetros de esterilización.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

a. Estandarización de procesos

La estandarización se caracteriza como el conjunto de acciones y medidas condicionales que conducen a crear un modelo reproducible para la mejora de la calidad de los resultados, cuyo objetivo es garantizar un entorno de trabajo claro, visualizado y seguro. Es una metodología que es capaz de prevenir defectos en producción y a la vez establecer procedimientos para prevenir la ocurrencia de otros errores que tengan impacto en el proceso de manufactura.[8] El proceso de estandarización se considera la base para la mejora continua y los estándares actuales se utilizan para los siguientes objetivos:

- Reducción de variación y corrección de errores
- Seguridad mejorada
- Facilitar la comunicación
- Problemas de visibilidad
- Aumentar la disciplina laboral
- Aclaración de los procedimientos de trabajo.

El ciclo PDCA (planificar, hacer, verificar y actuar) es una de las metodologías utilizadas para la estandarización y presenta el proceso de mejora continua, que consta de 4 partes: Planificar, Hacer, Verificar y Actuar. (Fig. 1)



Figura 1. Ciclo PDCA[9]

Esta herramienta que ayuda a resolver problemas y cada una de las etapas se describe de la siguiente manera:

A. Plan: Caracterizar el problema y planificar un proyecto de implementación.
B. Hacer: Implementar soluciones con el fin de mitigar o evitar amenazas o riesgos a la situación actual.
C. Verificar: Verificar si los resultados están siendo obtenidos de la manera proyectada en el proceso crucial o si junto con la aplicación de soluciones no aparecen nuevos problemas.
D. Actuar: Implementar cambios según el objetivo.

El método PDCA es posible aplicarlo a situaciones en empresas, independientemente del perfil de la empresa y actividad del área que se desea mejorar. El algoritmo del método PDCA brinda paso a paso las actividades que se debe realizar en cada etapa individual. (Fig. 2).[9]

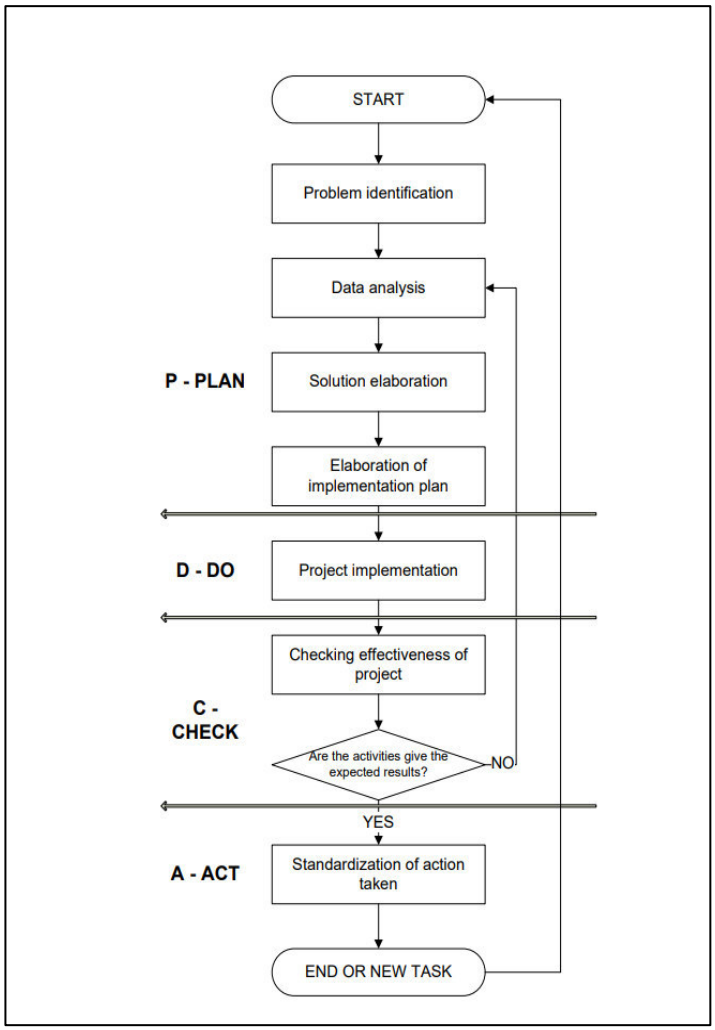


Figura 2. Algoritmo del ciclo PDCA para resolver problemas paso a paso en fases individuales[10].

b. Esterilización terminal

La esterilización es un proceso que destruye o elimina microorganismos que se encuentran en un material, y de esta manera asegurar que esté libre de riesgos infecciosos. Para la elección de un método de esterilización se debe de tener en cuenta lo siguiente:

1. La naturaleza del objeto
2. La sensibilidad del material
3. La penetrabilidad del material
4. La presentación del material
5. El uso del material

Existen también 3 métodos de eliminación de los microorganismos, las cuáles son:

a. Métodos físicos: Calor húmedo, calor seco y radiación
b. Métodos químicos: Esterilizantes líquidos y gaseosos (óxido de etileno y formaldehído), esterilizantes a base del plasma
c. Métodos que se basan en la separación de los microorganismos: Filtración

Dependiendo del tipo de validación y proceso de manufactura de cada producto farmacéutico estéril (en inyectables es de acuerdo a los controles, características del activo, estabilidad, costo de fabricación, etc.); se presentan dos situaciones en base al proceso fabricación que son: Llenado aséptico y Esterilización terminal. Ésta última es precisamente una de las etapas críticas que compromete al producto en su envase final, en esta etapa el producto se somete a alta temperatura expuesta en un tiempo determinado de acuerdo con la estabilidad del activo, costo de proceso, tamaño de lote, etc. Existen diversos métodos de esterilización, pero el que se describe y se detalla es del proceso de esterilización de ampollas farmacéuticas siendo el más utilizado el Método de Calor Húmedo con el uso de una autoclave de vapor de agua.

Una autoclave de vapor de agua se conforma de 4 partes: Generador de vapor, instrumentos de medición de temperatura y presión, y una válvula

de seguridad. La esterilización por calor húmedo se fundamenta en la transferencia de calor por convección, debido a que el vapor en contacto con el material a esterilizar se condensa y así se produce su humectación y la de los gérmenes, cediendo el calor latente de vaporización. En esas condiciones de contracción de calor se genera una penetrabilidad de vapor al interior del material la cual se repite consecutivamente hasta lograr el equilibrio.

Existen dos diseños: Bioindicador, biocarga y Overkill, y en cada diseño, se emplean controles estrictos con el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura (BPM) para garantizar que el producto final sea estéril. Sin embargo, no se obtiene ningún nivel de garantía de esterilidad (SAL), sino que en esta situación se requiere de una validación del proceso de esterilización. La esterilidad del producto se basa en todos los controles vigentes realizados en su manufactura, sin embargo, existen limitaciones asociadas con esta prueba ya que el análisis se realiza a un número limitado de ampollas (muestreo del lote industrial).[11]

Con el objetivo de conservar los atributos del producto se requiere menos condiciones agresivas, tales como equipo, parámetros de esterilización y métodos de esterilización adaptados a las circunstancias. Existen diversos tipos de esterilizadores que logran de distintas maneras calentar una carga: vapor de agua saturado, mezclas de vapor de agua-aire-agua y agua sobrecalentada.



Figura 3. Autoclave de vapor Hogner[12]

c. Parámetros de control de la autoclave de vapor húmedo[2]

Las autoclaves se controlan bajo sistemas computarizados que manejan la ejecución del proceso de esterilización, y que requieren uso de sensores de temperatura y de presión, previamente calibrados. Para cumplir con el proceso se requiere de un tiempo mínimo de exposición a una temperatura definida capaz de asegurar el cumplimiento de la letalidad (Fo). La eficacia del ciclo de esterilización con vapor de agua se mide usando la letalidad que se define con una temperatura equivalente a 121ºC.

I. Temperatura de esterilización

Es la temperatura de referencia de esterilización según USP (Farmacopea de los Estados Unidos), 121 ºC. Dependiendo del diseño y naturaleza del activo se define el parámetro de temperatura.

II. Presión de operación

Presión de 1,3 bar y se trabaja referencialmente con la temperatura de 121 ºC.

III. Tiempo de esterilización

Parámetro determinante en la etapa de esterilización, que garantiza la destrucción total de microorganismos presentes en el producto.

IV. Ciclo de esterilización

Incluye el conjunto de etapas de un proceso de esterilización para garantizar la eficiencia y eficacia. Las etapas son las siguientes:

1. Tiempo de calentamiento: Inicia desde la purga del aire, inyección de vapor por válvula de autoclave que una vez cerrada inicia el calentamiento dentro de la cámara de la autoclave hasta alcanzar la temperatura de esterilización.
2. Tiempo letal de esterilización: Etapa donde se destruyen los microorganismos. El tiempo es estimado y confirmado en la etapa de validación, previo estudios y revisión bibliográfica.
3. Tiempo de enfriamiento: Etapa en la cual la presión de vapor desciende, logrando el secado y enfriamiento del material y cámara interna.

Se adjunta un Boucher de esterilización con los parámetros y etapas de proceso de esterilización terminal. (Ver figura 4).

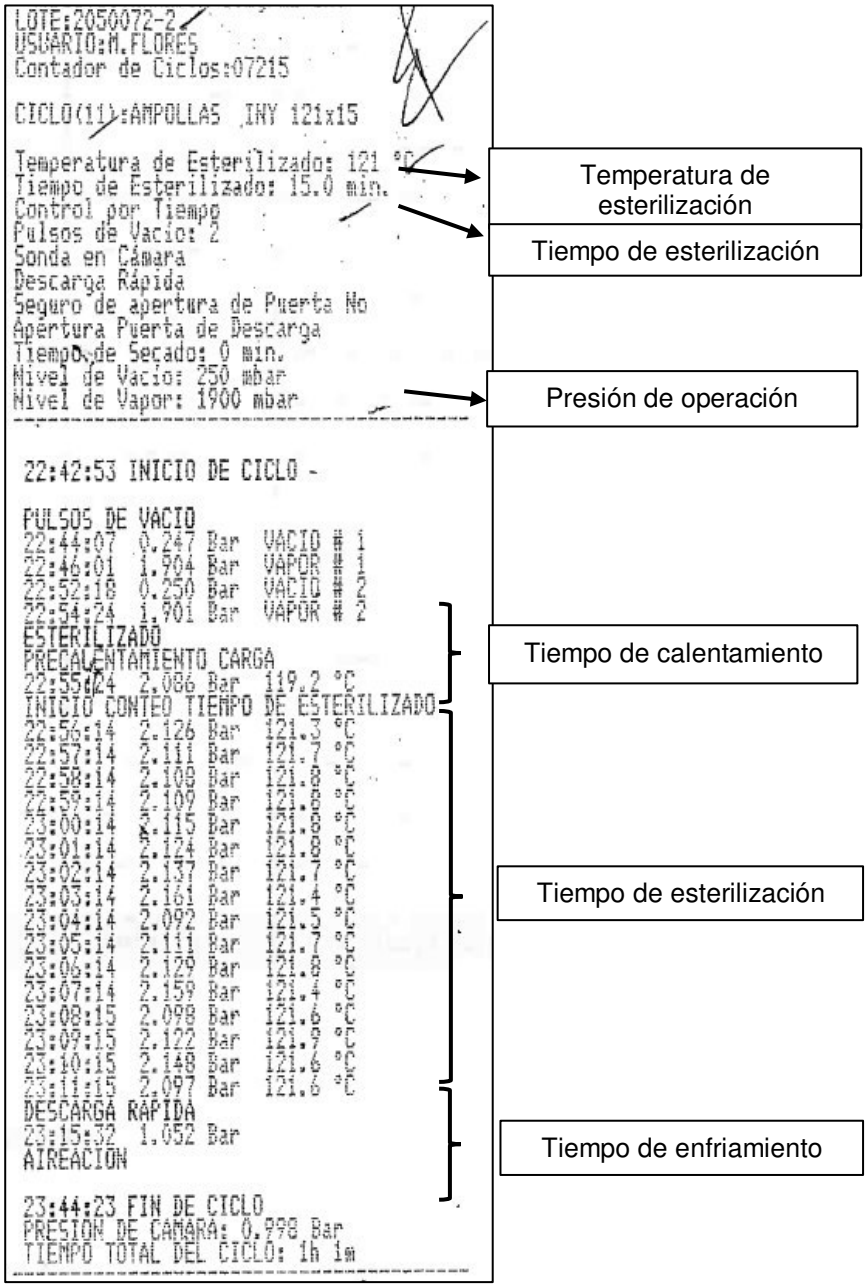


Figura 4. Parámetros de control en autoclave de vapor de agua (Fuente: Propia)

d. Soluciones parenterales de bajo volumen

Son preparaciones líquidas provenientes de un laboratorio para administrar al paciente mediante inyecciones debajo de la piel o de membranas mucosas. En la industria farmacéutica se producen soluciones inyectables en diferente tipo de material y volumen que abarcan desde ampollas de vidrio o PEBD (Polietileno de baja densidad), en presentaciones de 1 a 20 mL, y frascos viales de 10 a 100 mL. La etapa

de esterilización es importante y crítica debido a que garantiza la seguridad del medicamento.

I. Lidocaína inyectable

Solución parenteral de bajo volumen con diferentes presentaciones como: ampolla y vial. Es un anestésico local con activo estable que se esteriliza bajo condiciones actuales dependiendo a la presentación.

Para el presente trabajo se compone de las siguientes características según presentación:

-Vial de vidrio incoloro 20 mL
-Ampolla de vidrio incoloro 3,5 mL

e. Control de esterilización

Existen diversos métodos que permiten corroborar de forma eficiente y eficaz y así garantizar que no se hayan presentado fallas durante el proceso, o de manera visual, que el proceso de esterilización haya obtenido el resultado deseado. Se detallan en adelante los siguientes:

I. Controles físicos

Recopilan información y registran gráficos que indican los parámetros físicos, como presión que son reconocidos por manómetros digitales y termopares.

Termocupla

Es un tipo de sensor de temperatura más utilizado en las industrias, la cual consiste en dos hilos metálicos de diferente material, unidos en un extremo por una junta caliente (“hot junction”) y una junta fría (“cold junction”). Al aplicar una temperatura en la unión de los extremos genera un voltaje medido en milivoltios que se conoce como efecto Seebeck que aumenta con la temperatura. Esta tensión se debe a la densidad de electrodos diferentes de los dos materiales y de la diferencia de temperatura entre punto caliente y punto frío.[13]

Presentan las siguientes características: económicos, más robustos, menos precisos, más sensibles, rango de temperatura más amplio y más versátiles.

II. Controles químicos

Son sustancias que mediante una reacción química cambian el aspecto cuando se exponen a proceso de esterilización, ejemplos: tintas, ceras y soluciones químicas.

De acuerdo a la característica del material a esterilizar y el proceso, los indicadores químicos son específicos para cada proceso de esterilización. El más usado para la esterilización por vapor húmedo es la cinta indicadora que vira a un color más oscuro cuando se expone al vapor.[14]

III. Controles biológicos

Durante la calificación de desempeño y validación del proceso de esterilización se utilizan bioindicadores con la finalidad de controlar el proceso. La selección es cuidadosa debido a que se debe mantener un equilibrio entre lograr la esterilización y asegurar los atributos de calidad del material esterilizado. El desafío biológico se inocula directamente en un envase lleno de líquido o unidades con correlación entre su resistencia y la resistencia que se presentaría en el fluido del proceso, el elemento sustituto debería tener propiedades físicas similares a la del producto.[2,15]

El indicador biológico a utilizar fue Sterikon® R plus que es capaz de controlar la capacidad del funcionamiento de una autoclave para una exposición de vapor a 121ºC durante 15 minutos, consta de una ampolla con caldo nutritivo, azúcar, un indicador de pH y esporas de *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 7953 con óptima esporulación. El desempeño está ajustado a que las esporas experimenten una destrucción total a una temperatura de 121º ± 0,5ºC a una presión de 245 Kpa. Las ampollas se agregan a la carga entre las ampollas envasadas, luego del proceso de esterilización se controla el éxito del proceso mediante la incubación de las ampollas a 60º± 2ºC durante 48 horas junto a una ampolla de referencia no esterilizada. Un cambio de viraje del color de la ampolla de violeta a

amarillo, (Fig. 5) afirma la existencia del crecimiento de *Geobacilus stearothermopillus* y por ende una esterilización insuficiente, mientras la permanencia del color inicial determina el éxito de la esterilización.[16]



Figura 5. Ampollas con viraje de color de violeta a amarillo[17]

En la siguiente tabla se adjunta las especificaciones del indicador biológico Sterikon® Plus 17 que fue utilizado en la calificación de los parámetros de esterilización.

Tabla 1. Especificaciones de indicador biológico Sterikon® Plus17

Características	Especificación
Apariencia	Violeta opalescente y rojizo
Número de esporas viables por ampolla	$5{,}0 \times 10^5 – 1{,}0 \times 10^7$
Crecimiento a 35ºC	No crecimiento
Crecimiento a 60ºC	Crecimiento
Prueba de rendimiento (6min, 121ºC)	Tiempo de supervivencia 6 min/121ºC
Prueba de rendimiento (15min, 121ºC)	Tiempo de destrucción 15min/121ºC
Valor D	1,5-2,0 min
Valor Z	7,0 – 10,0 ºC
Identificación	*Geobacillus stearothermophilus* ATCC 7953

f. Cinética de destrucción microbiana[2, 17]

Es importante mencionar la cinética del proceso de esterilización, cabe resaltar que el objetivo es reducir la cantidad de microorganismos vivientes a cero.

I. Cinética de esterilización

En esta etapa se produce la desnaturalización de las proteínas debido a que los microorganismos se someten a una temperatura máxima de crecimiento (proceso irreversible). En esta etapa el ciclo de esterilización en exposición genera que los microorganismos pierdan su estructura, se deformen y mueran.

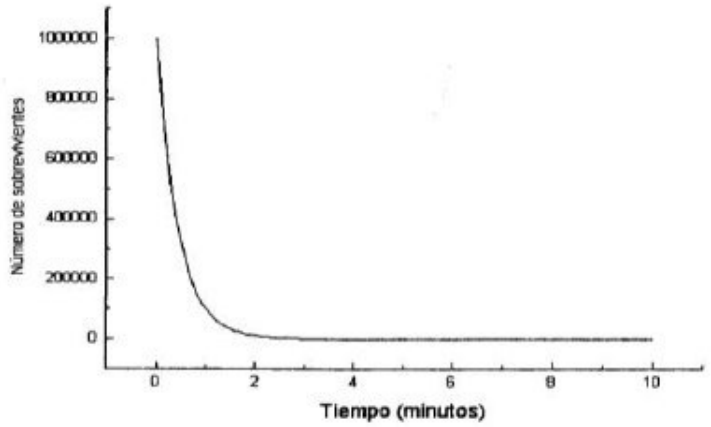


Figura 6. Cinética de termo-destrucción de microorganismos vs tiempo (USP,2017).[2]

En la figura 6 presentada se evidencia que la muerte de microorganismos es exponencial de manera constante y en intervalos de tiempo.

II. Tiempo térmico letal

Es el tiempo más corto que destruye los microorganismos a una temperatura determinada.

III. Punto térmico letal

Es la temperatura mínima que se requiere para matar a los microorganismos en un tiempo de 10 minutos.

IV. Tiempo de reducción decimal D

El valor D es el tiempo en minutos requeridos para reducir una la población microbiana en un 90% (o 1 logaritmo) y se asocia con las condiciones letales específicas en las que se determinó. Se considera para vapor de agua y calor seco, el valor D como una función de la temperatura.

El valor D no es un atributo propio de los microorganismos, ya que depende de factores como sustratos, medio de recuperación y metodologías de prueba, al determinar el valor D. Para evaluar adecuadamente la efectividad de un proceso de esterilización, se debe evaluar la resistencia de la biocarga por vía experimental o mediante la investigación. Se presentan tres regiones distintas de la curva de la muerte para microorganismos:

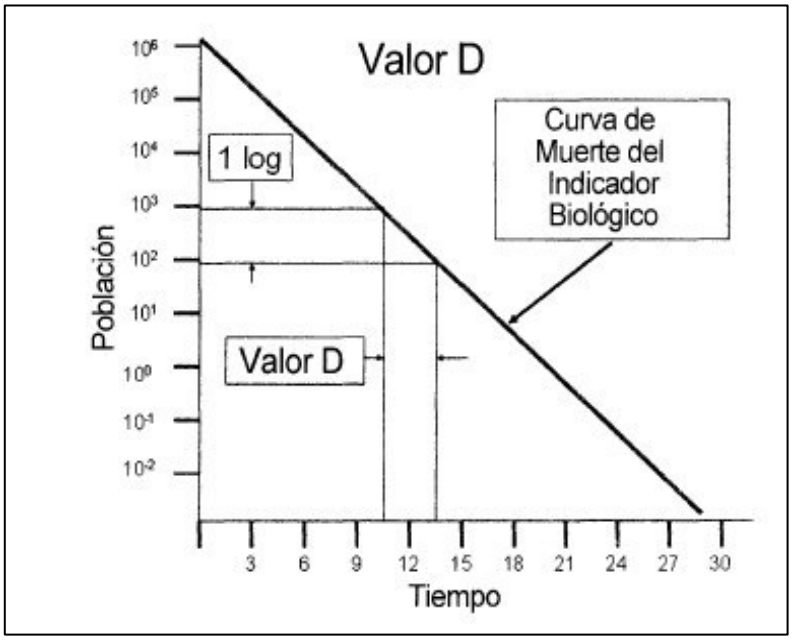


Figura 7. Representación gráfica del valor D^2

A. **Región de curva de supervivencia:** Se encuentran microorganismos sobrevivientes, puede llegar hasta 10 UFC.
B. **Región de fracción negativa:** Se usan estudios repetidos con múltiples indicadores biológicos para estimar la pendiente.
C. **Región estimada:** La curva de velocidad de la muerte por el método de curva de supervivencia o de fracción negativa se extrapola a la

Probabilidad de Una Unidad No Estéril deseada. Por debajo de 10^{-3}, la curva se considera lineal.

V. Valor Z²

El valor Z se define como el número de grados de cambio temperatura, necesario para disminuir el valor D en un factor de 10.

VI. Valor Fo

El valor Fo permite calcular la letalidad del proceso en condiciones variables de temperatura contra un estándar. El Fo es un medio para asegurar la efectividad de la esterilización con vapor de agua determinando el tiempo de esterilización equivalente a 121ºC y a un valor de Z de 10^0.

El método Fo es útil para la evaluación de los procesos de esterilización que operan en variables temperaturas frente a un estándar, se puede calcular la letalidad del proceso a diferentes temperaturas de la referencial (121ºC) para determinar la letalidad equivalente. En la esterilización por contacto directo, resulta mejor exceder las condiciones mínimas de tiempo-temperatura o Fo debido a las consecuencias adversas para los materiales en proceso de esterilización.[18] Es posible calcular la letalidad total en el transcurso del proceso, haciendo el uso de la siguiente ecuación:

$$F_o = \sum_{t1}^{t2} \quad 10\left[\frac{T-121}{10}\right]\Delta t$$

Donde:

t1: hora inicio

t2: hora final

T: temperatura

La sumatoria de todas las letalidades durante el proceso de esterilización permite calcular la letalidad acumulada del proceso, se considera desde el inicio de 100ºC y debe continuar hasta el final del periodo de permanencia siempre que se maneje las condiciones de vapor de agua saturado.

g. Validación del proceso de esterilización[2, 17]

Antes de una validación se debe tener en cuenta las posibles consecuencias adversas en base al exceso de calor sobre los materiales, presiones diferenciales entre el interior de los envases y la cámara de esterilización también podrían impactar en la integridad del envase. Con el objetivo de asegurar la esterilidad y la funcionalidad, la definición del proceso y el método de validación usado se deben incorporar algunas condiciones del proceso, tales como, límites de temperatura superior e inferior y límites de tiempo. Las condiciones Fo incluyen límites inferiores relacionados con la esterilidad del material y límites superiores, en relación con la estabilidad.

Durante la etapa del desarrollo de producto se tiene en cuenta la determinación preliminar de la capacidad del líquido y del sistema de envase-cierre para el soporte de las condiciones de esterilización y su impacto en este material. Al igual que la evaluación de los atributos esenciales de calidad y el interés de la posible presencia de impurezas conocidas y nuevas, junto con las características y propiedades físicas del producto.

I. Calificación del equipo

Forma parte esencial de la validación debido a que se debe confirmar la instalación y operatividad conforme del equipo, además que es importante porque provee una línea de base para el mantenimiento preventivo y el control de cambios en la autoclave. Dependiendo de los sistemas de apoyo críticos, las líneas de aire, agua y servicios deberán requerir calificación.

II. Distribución de la temperatura en la cámara vacía

La esterilización de líquidos requiere atención al subprocesamiento y sobre procesamiento de la carga ya que al existir una variación significativa podría impactar en la esterilidad y estabilidad. Por ello la importancia de mantener el gradiente de temperatura a nivel de toda la autoclave de manera estricta, con el objetivo de minimizar las diferencias de Fo en toda la carga durante

el proceso. En esta etapa es posible verificar y obtener datos estadísticos con el uso de termopares.

III. Mapeo del envase y carga

Según indica la USP 40, los envases de menor tamaño (menos de 100 mL) tienen menos puntos fríos discernibles, cuya importancia es menos crítica conforme se disminuye el tamaño del envase. Este tipo de envases se pueden monitorear con sondas de temperatura colocadas en su exterior. El "punto frío" debe considerarse como región y no como un solo punto en el envase.

Debe existir una posición fija de la carga dentro de la autoclave para una esterilización adecuada donde la distribución de calor sea uniforme para cada carga y de igual manera el enfriamiento durante el uso rutinario. Es necesario llevar estudios de mapeo de la carga para determinar regiones frías y calientes dentro de la carga. La validación de patrones de carga de tamaño variable se realiza usando método de selección de extremos cuya conformidad con cargas máximas y mínimas establecerá la aceptabilidad de las cargas de tamaño intermedio.[18]

IV. Penetración y desafío microbiológico

En este nivel de la validación es necesario confirmar la penetración aceptable de calor a través de mediciones de temperatura e inactivación de desafíos microbianos con el uso de sondas e indicadores biológicos que se colocan dentro de las cargas en los puntos más extremos, donde la colocación de termopares no debe alterar la integridad del envase. Según los resultados de los estudios repetidos con los indicadores biológicos se da la eficacia del ciclo de acuerdo a un desempeño conforme esperado, al igual que los Fo esperados en cada tiempo del proceso.

V. Control rutinario del proceso

En esta parte se someten a prácticas formalizadas para un mejor estado controlado, dentro de estas se pueden mencionar las siguientes: calibración, mediciones físicas, integradores fisicoquímicos, indicadores para esterilización, monitoreo de la biocarga, control continuo del proceso,

control de cambios, mantenimiento preventivo, reevaluación periódica y capacitación.

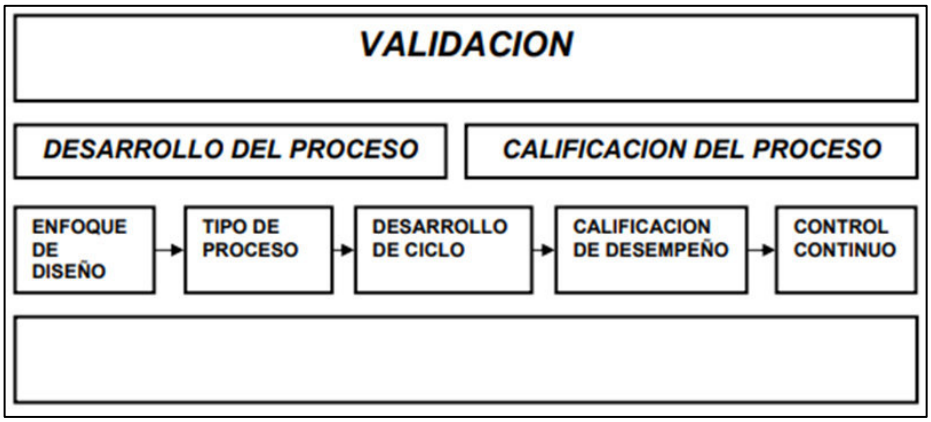


Figura 8. Fases de desarrollo de un proceso de validación.[18]

h. Estudio de estabilidad[19]

Los estudios de estabilidad son un conjunto de pruebas y ensayos que se somete a un producto bajo condiciones preestablecidas y permite establecer su periodo de eficacia. Según la frecuencia se clasifican en dos:

- Estudio de estabilidad acelerado: Diseño para lograr el incremento de la velocidad de degradación química o física de un producto, mediante condiciones de almacenamiento de estrés con el objetivo de monitorear las condiciones de degradación y predecir el periodo de vida bajo las condiciones normales de almacenamiento.

- Estudio de estabilidad a largo plazo: Diseño para evaluar las características físicas, químicas y microbiológicas, bajo condiciones de almacenamiento controladas, durante el periodo de vida útil propuestas del producto en el envase que se propone circular.

Dentro del desarrollo de la estabilidad, se considera lo siguiente:

6. Selección de lotes que es no menos de 3 lotes de producto, hay excepciones.
7. Sistema envase cierre de acuerdo con su circulación en el mercado
8. Especificaciones del estudio de estabilidad son liberados de acuerdo a criterios de aceptación más estrictos
9. Ensayos mínimos generales para cada presentación de forma farmacéutica

10. Técnicas analíticas validadas
11. Frecuencia de estudio
12. Condiciones de almacenamiento de acuerdo con la característica del producto y envase
13. Cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerado
14. Estudios de fotoestabilidad
15. Programa de seguimiento y periodo de validez
16. Consideraciones para el rotulado

En la tabla 2, se muestran los ensayos realizados según clasificación de la forma farmacéutica:

Tabla 2. Ensayos mínimos generales por forma farmacéutica[19].

ENSAYOS	FORMA FARMACÉUTICA					
	Solución oral, ótica, tópica y Nasal	Solución oftálmica y parenteral	Emulsión oral y tópica	Emulsión parenteral	Suspensión oral, tópica y nasal	Suspensión oftálmica y parenteral
Aspecto	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
pH	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Valoración	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Partículas extrañas (Inicio y final)	N.A.	Sí (2)	N.A.	Sí (1)	N.A.	Sí (1)
Productos de degradación o sustancias relacionadas	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)	Sí (1)
Viscosidad (Inicial y final)	N.A.	N.A.	Sí	Sí	Sí	Sí (1)
Examen microbiológico (inicial y final)	Sí	N.A.	Sí	N.A.	Sí	N.A.
Esterilidad (inicial y final)	N.A.	Sí	N.A.	Sí	N.A.	Sí
Pirógenos o endotoxinas bacterianas (inicial)	N.A.	Sí (2)	N.A.	Sí	N.A.	Sí (2)

i. Gestión de Riesgo[20]

La gestión del riesgo es un proceso que apoya para la toma de decisiones científicas y prácticas del sistema de calidad de una organización, proporciona un mayor nivel de garantía sobre la capacidad de una empresa

para tratar potenciales riesgos y facilita a todas las áreas involucradas una mejor utilización de los recursos.

Los métodos y herramientas que se utilicen en la gestión de riesgos corresponden a la directriz ICH Q9 u otras herramientas reconocidas a nivel internacional con directrices similares o superiores.

Aplican en los análisis de procesos de: No conformidades, Control de Cambios, Auditorías internas, Auditorías a proveedores, Calificación de proveedores, Validación y Capacitación.

Herramienta Análisis del Modo y Efecto de fallas (FMEA)[21]

Existen diversas técnicas para estructurar la gestión de riesgos mediante la organización de datos, una de ellas la herramienta de FMEA, que es un método capaz de evaluar los fallos que pueden acontecer en un proceso y sus posibles consecuencias en los resultados y/o comportamiento de un determinado producto. Una vez identificada, la reducción de riesgos será una herramienta para eliminar, contener o controlar dichos fallos potenciales. El FMEA se basa en el conocimiento del producto y del proceso. También analiza procesos complejos y los convierte en pasos manejables, donde se puede identificar los fallos que pueden acontecer, los factores causantes y posibles consecuencias.

CAPÍTULO III. METODOLOGIA

a. Tipo de Investigación

Investigación aplicada: se orienta a conocimientos previos y modifica para evaluar un impacto. Este tipo de investigación no está encaminado en resolución problemas inmediatos, sino para obtención de mayor conocimiento de una disciplina y comprensión en sí.[22]

b. Diseño de la investigación

El presente estudio se considera:

- ✓ Experimental porque se manipularon los parámetros de esterilización y se determinará el impacto a nivel fisicoquímico y microbiológico en los inyectables de lidocaína en estudio de estabilidad.
- ✓ Prospectivo debido a que los datos se recogieron a medida que se fue realizando la parte experimental.
- ✓ Longitudinal porque se realizaron evaluaciones en diferentes tiempos: desde el mes de marzo a noviembre.
- ✓ Comparativo porque se observó el comportamiento de las muestras sometidas a las nuevas condiciones de esterilización mediante un estudio de estabilidad acelerada, por lo tanto, se realizó un análisis inicial y un análisis posterior a los 6 meses. Se compararon 3 lotes industriales antes y posterior a la implementación.

c. Población

Productos inyectables de lidocaína que pasan por esterilización terminal en un lote de producción.

d. Muestra

- o 300 ampollas de lidocaína inyectable 1 % y 300 viales de lidocaína inyectable 2 % en un determinado tiempo
- o 3 lotes industriales antes y después de la implementación.

e. Método

i. Materiales

Para realizar las corridas de esterilización fue necesario el recurso humano: operador de la máquina, técnico de calificación y analistas de control microbiológico, fisicoquímico y estabilidades. Con respecto a equipos, instrumentos y materiales se necesitaron: autoclave de vapor calificado, 300 muestras de cada presentación, bioindicadores de incubación, termopares e implementos de seguridad industrial.

ii. Recopilación de la información

Para la estandarización de parámetros de esterilización se siguió la metodología PDCA para establecer una mejor secuencia. En este trabajo la información se recopiló de un laboratorio farmacéutico que se dedica a la producción de diferentes productos farmacéuticos, se inició realizando un análisis situacional de las condiciones actuales de trabajo, tales como: parámetros de esterilización, número de cargas, capacidad de autoclave, estado de calificación de la autoclave de vapor, tipo de presentación de producto parenteral y estabilidad del activo.

Delimitación del alcance: Tiene enfoque en la etapa de la esterilización con la finalidad de estandarización de los parámetros de esterilización que abarca desde el análisis de riesgo del desarrollo del inyectable hasta la calificación de la autoclave de vapor con los nuevos parámetros de esterilización.

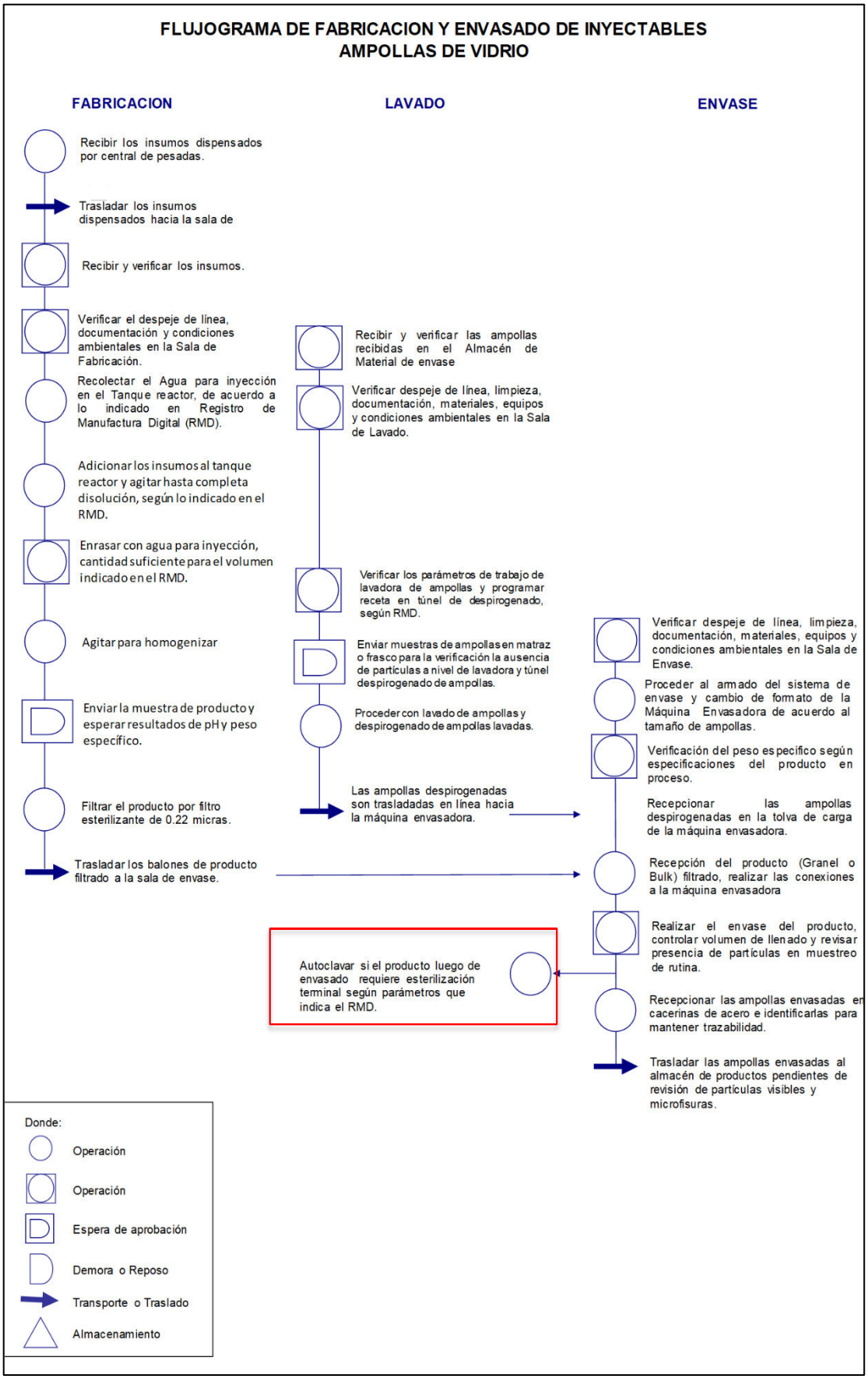


Figura 9. Flujograma de fabricación y envase de inyectables

iii. **Análisis de Riesgos del Control de Cambio[23]**

Para esta etapa se requirió de un equipo multidisciplinario para evaluar el cambio y analizar los posibles riesgos asociados para garantizar una toma de decisiones de manera asegurada.

Se utilizó la metodología conjunta de diseño de matrices de riesgos aplicada por Bravo G.[23] para poder determinar el peor caso, tiempo de proceso y análisis del Modo y efecto de fallas frente a la problemática. El esquema de trabajo con las herramientas utilizadas se muestra a continuación:

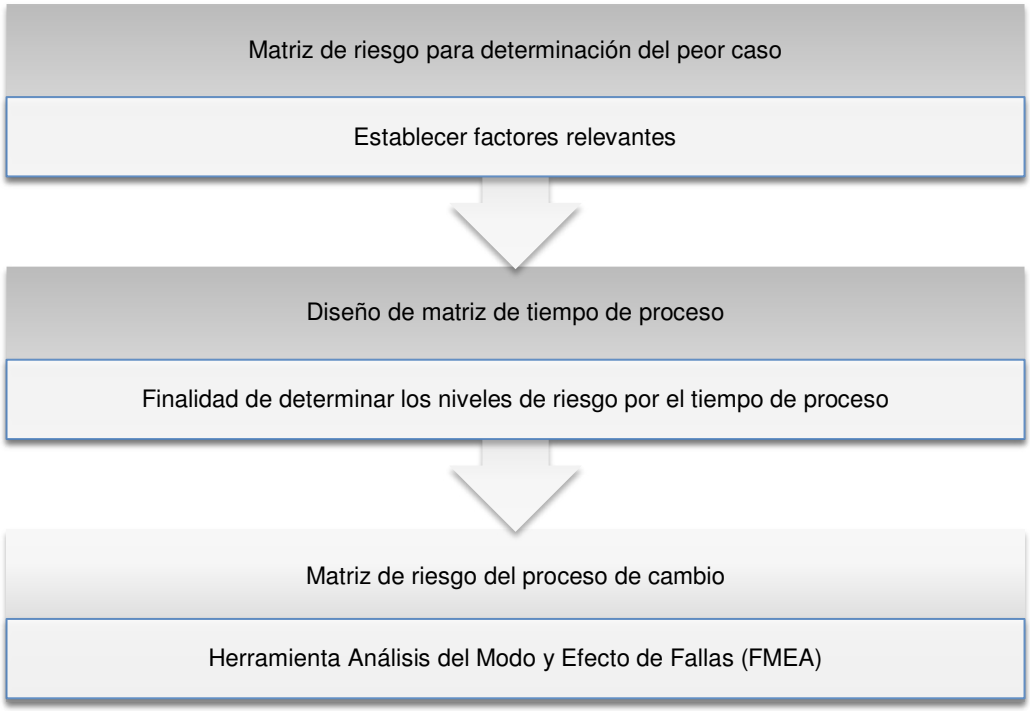


Figura 10. Secuencia de Diseño de matrices de riesgos

Para el enfoque en las pruebas de lidocaína forma inyectable (ampollas y viales), se utilizaron herramientas de Análisis de riesgo para trabajar con la mejor opción para la reproducibilidad de datos en el presente estudio, además se evaluó los tiempos de proceso y se utilizó el método de evaluación de riesgo estructurado en el que se asignó un número de prioridad numérica del riesgo con base en el riesgo relativo percibido.

- **Matriz de riesgo para determinación del peor caso**

Con la finalidad de trabajar con el peor caso se determina midiendo al mayor riesgo que se podría presentar en un lote de producción.

Tabla 3. Cuadro de calificativo para los componentes del riesgo

COMPONENTES DEL RIESGO	GRADO DEL RIESGO	CARACTERISTICA	FACTOR
Tamaño de lote/carga	**2**	Menor a 20 cacerinas	**1**
		Entre 20 cacerinas a 35 cacerinas	**2**
		Hasta 56 cacerinas	**3**
Presentación de envase	**2**	Ampolla 1mL-5mL	**1**
		Ampolla 10mL-20mL	**2**
		Vial 20mL-100mL	**3**
Frecuencia anual	**4**	Menor a 5 lotes año	**1**
		5 a 10 lotes año	**2**
		Mayor a 10 lotes año	**3**
Temperatura de esterilización	**4**	115ºC	**1**
		118ºC	**2**
		121ºC	**3**
Tiempo de esterilización	**4**	15 minutos	**1**
		20 minutos	**2**
		30 minutos	**3**
Tipo de descarga	**3**	Rápida	**1**
		Lenta	**2**

Leyenda: Grado de riesgo: Muy alto: 4; Alto: 3; Medio: 2; Bajo: 1 Factor: Alto: 3 ; Medio: 2; Bajo: 1

Tabla 4. Determinación y calificación del peor caso según característica del proceso y frecuencia

PRODUCTO	TAMAÑO DE LOTE	FACTOR	FxV	TAMAÑO DE ENVASE	FACTOR	FxV	FRECUENCIA ANUAL	FACTOR	FxV	TEMPERATURA DE ESTERILIZACION	FACTOR	FxV	TIEMPO DE ESTERILIZACION	FACTOR	FxV	TIPO DE DESCARGA	FACTOR	FxV	RRF (FxV)
VALOR DEL RIESGO	2			2			3			4			4			3			
Lidocaína Amp 3,5mL		3	6		1	2		3	9		3	12		1	4		1	3	36
Epinefrina		1	2		2	4		2	6		1	4		2	8		1	3	27
Ac. Tranexámico		1	2		2	4		1	3		1	4		2	8		1	3	24
Dimenhidrato		2	4		1	2		2	6		3	12		3	12		1	3	39
Lidocaína Vial 20 mL		3	6		3	6		3	9		3	12		1	4		1	3	40

Bupivacaína		3	6		3	6		1	3		3	12		1	4		1	3	34
Sinebupiv		3	6		3	6		1	3		3	12		1	4		1	3	34
Levocaíne		3	6		3	6		1	3		3	12		1	4		1	3	34

- **Diseño de tiempo de proceso**

En la tabla adjunta se evidencia que el mayor riesgo por implicancia del tiempo del proceso se podría producir en el proceso de esterilización por tal motivo alguna modificación en una de las variables podría presentar un mayor impacto en el producto, por esta razón se complementó el Análisis de Riesgo bajo el esquema FMEA para su evaluación.

Tabla 5. Comparativo de tiempos de esterilización de Lidocaína inyectable

PRODUCTO	**LIDOCAINA 1% INY AMPOLLA**		**LIDOCAINA 2% INY VIAL**	
PROCESO	TIEMPO ACTUAL (min)	TIEMPO POR CAMBIO (min)	TIEMPO ACTUAL (min)	TIEMPO POR CAMBIO (min)
Prueba de hermeticidad de la cámara	15	15	15	15
Preparación de la documentación	15	15	15	15
Carga del producto	15	15	15	15
Programación y verificación de parámetros	10	10	10	10
Proceso de esterilización y verificación del ciclo de esterilización	300	150	110	90
Enfriamiento de la carga	60	30	20	20
Descarga del producto	15	15	10	10
Identificación	5	5	5	5
Manipulación de llaves y válvulas	10	10	10	10
Apagado del equipo	5	5	5	5
Limpieza del equipo	20	20	20	20

- **Matriz de riesgo en el proceso: Análisis de Modos de Fallas y Efectos (FMEA)**

De acuerdo con la Matriz de riesgo presentada por el cambio, se evidenció que bajo los controles y acciones propuestas se presentaría un menor riesgo para los dos casos: disminución de tiempo de esterilización y aumento de temperatura de esterilización.

Tabla 6. Análisis de riesgo FMEA del cambio de parámetros de esterilización de inyectable

ANÁLISIS DE RIESGO																	
Descripción	Evaluar el riesgo del cambio de los parámetros de esterilización de inyectables.									Método usado para el análisis: Análisis de Modos de Fallas y Efectos (FMEA)							
		IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS				**EVALUACIÓN**				**REVALORACIÓN**							
ÍTEM	**Actividad / Operación**	**Peligro o Falla potencial**	**Efecto Potencial**	**Causa que pueda generar el riesgo**	**Control Actual**	**S** (del efecto potencial)	**O** (probabilidad de ocurrencia de la causa)	**D** (evaluación del Control Actual)	**NPR**	**ACCIONES PROPUESTAS**	**RESPONSABLE**	**FECHA DE CUMPLIMIENTO**	**S** (del efecto potencial)	**O** (probabilidad de ocurrencia de la causa)	**D** (evaluación del Control Actual)	**NPR**	
1	Cambio de parámetros de esterilización de inyectables	Observación en el aspecto de la ampolla o vial	Rechazo del lote por resultados no conformes u observaciones según protocolo de análisis	Cambio de provedor del material de envase	Manejo de material de envase Tipo I, Manejos de informes de ensayos, evaluación de dimensiones y funcional de la ampolla (máquina y laboratorio), pruebas de inspección de partículas y	5	1	2	10	Estandarización de proveedores de Materiales de envase y pruebas de máquinas para nuevos ingreso sometiéndolos a un mayor estrés. Manejo con controles de cambio.	Jefatura de producción y Control de empaque	2023-12-01	5	1	1	**5**	
				Cambio de proveedor de materia prima	Manejo de proveedores estandarizados					Estandarización de proveedores de Materia prima y pilotos para nuevos ingresos. Hacer seguimiento del proceso de obtención de nuevos ingresos de insumo según los controles de cambio.	Jefatura de producción, Central de Pesadas y Jefatura de Área de insumos						
				Cambio de la fórmula de fabricación	Seguimiento de un proceso de manufactura y evaluación con estudios de estabilidad acelerada.					Considerar los nuevos parámetros de esterilización en la evaluación del estudio de estabilidad. Precaución con insumos termolábiles.	Jefatura de producción y Jefatura de IDE						
2		Resultados microbiológicos no conformes: Test de esterilidad y endotoxinas bacterianas		Cambio en la capacidad de carga del autoclave	Validación del proceso de esterilización del autoclave de vapor	5	1	4	20	Recalificación de los nuevos parámetros de esterilización por triplicado y realizar nuevo protocolo de calificación con las pruebas operacionales y de desempeño conforme.	Jefatura de producción, Calificaciones y Validaciones	2023-02-15	5	1	3	**15**	
				Poca evaluación y estudio en el cambio de parámetros de esterilización. En la calificación de los nuevos parámetros se puede presentar que el nuevo ciclo no presenta la suficiente capacidad para poder esterilizar una carga, por lo tanto puede no cumplir con la letalidad y presentar resultados no conformes con los indicadores biológicos.	Calificación de la máquina correspondiente a los ciclos validados cada 6 meses. Verificación del boucher por parte del operario y alarma en el táctil al presentar observación durante el proceso de esterilización. Análisis por control de calidad al producto terminado.					Esperar resultados de estudio estabilidad acelerada 6M a los productos que se cambia los parámetros de esterilización. Calibrar instrumentos de la máquina y válvulas de seguridad, calificación de operación de la máquina bajo los nuevos parámetros de esterilización, verificar la distribución de calor e identificar los puntos de peores casos (más frío y más caliente). Verificar el cumplimiento de letalidad para cada ciclo en calificación.							
		Resultados fisicoquímicos no confomes		La sensibilidad del activo frente al calor puede generar que algunos de los productos presenten degradación. Falla en la distribución de vapor en puntos de peores casos (Zona de punto más caliente).							Jefatura de producción y Calidad	2023-02-15					
		Presencia de partículas visibles y sub-visibles		Incorrecta elección de los parámetros de esterilización podría ocasionar sobrecalentamiento puntos críticos - Alta presión de vapor húmedo genera que las ampollas se golpeen dentro de las cacerinas.							Jefatura de producción	2023-02-15					

Tabla 7. Calificación de variables de evaluación para la matriz FMEA

SEVERIDAD	Valor asignado	Descripción
Insignificante	1	Incumplimiento menor de las BPM. No hay impacto en el paciente.
Bajo impacto	2	Incumplimiento menor/moderado de las BPM. No hay impacto al paciente.
Considerable	3	Incumplimiento moderado de las BPM. Probable impacto en la eficacia del medicamento administrado al paciente, pero no en su seguridad.
Relevante	4	Incumplimiento mayor de las BPM. Alta probabilidad de impacto en la eficacia y/o seguridad del medicamento administrado al paciente.
Muy alto	5	Serio incumplimiento de las BPM. Probable daño severo o muerte del paciente.

OCURRENCIA	Valor asignado	Descripción
Muy baja	1	No ha ocurrido en el último año. Poco probable que ocurra nuevamente.
Baja	2	Ha ocurrido solo una vez en el último año. Poco probable que ocurra nuevamente.
Moderada	3	Ha ocurrido dos veces en el último año. Es probable que ocurra nuevamente.
Alta	4	Ha ocurrido tres veces en el último año. Es probable que ocurra nuevamente.
Muy Alta	5	Ha ocurrido más de tres veces en el último año. Hay alta probabilidad de que ocurra nuevamente.

DETECTABILIDAD	Valor Asignado	Descripción
Muy detectable	1	Los sistemas de medición y gestión utilizados tienen alta capacidad de detectar la falla.
Detectable	2	Los sistemas de medición y gestión utilizados tienen capacidad de detectar la falla.
Moderadamente detectable	3	Los sistemas de medición y gestión utilizados tienen moderada capacidad de detectar la falla.
Baja detectabilidad	4	Los sistemas de medición y gestión utilizados tienen baja capacidad de detectar la falla.
No puede ser detectado	5	No existen sistemas de medición y gestión que permitan detectar la falla.

NIVEL DE RIESGO		
36 - 125	ROJO	Inaceptable: No tome riesgo.
16 - 35	AMARILLO	Moderado: Requiere verificaciones y controles específicos para garantizar que el proceso se mantiene bajo control.
1 - 15	VERDE	Aceptable: Proceder con cuidado y con mejora continua.

iv. **Requerimientos documentarios**

A continuación, se adjunta los requisitos documentarios para avalar el cambio de los parámetros de esterilización, la cuales son las siguientes:

- Siguiendo el plan de Control de Cambios se describen las acciones que deben de seguir si se propone un cambio de manera que garanticen generar datos que demuestren cumplir con las especificaciones del producto.
- El Sistema de control de Cambios incluye notificar, justificar, investigar, documentar y aprobar la implementación, haciendo uso de documentos que avalen cada paso.
- Administrar el riesgo de todo el cambio y evaluar el impacto en el mantenimiento del estado validado, estabilidad del producto y considerar nuevos estudios.

1. Requerimientos documentarios como aval del cambio[24]

Según las BPM, el sistema de Control de Cambios debe de asegurar que los cambios que se realicen no tengan impacto negativo en la calidad del producto y seguridad del paciente, por ello se evaluó el impacto y justificó el cambio antes de su implementación, se detallaron las acciones con responsables y fechas de ejecución junto a un programa de seguimiento; culminando con una revisión de eficacia del cambio establecido.

De acuerdo con las regulaciones y políticas de cambio de la empresa, se debe presentar las evaluaciones correspondientes, las cuales se detallan:

- Resultados conformes del estudio microbiológicos, fisicoquímicos, físicos y de estabilidad.
- Análisis de riesgos con evaluación al nuevo proceso
- Controles de cambio y Factibilidad (Ver anexo 1, 2, y 3)
- Actualización del Registro de manufactura
- Reporte de calificación de operación y desempeño

v. Esquema de estandarización de parámetros de esterilización

De acuerdo con el análisis situacional, el equipo de producción propuso un esquema de trabajo (Anexo 1), la cual se determinó en una reunión multidisciplinaria que incluyó profesionales del área de producción, Control microbiológico, Control fisicoquímico y Estabilidades.[1]

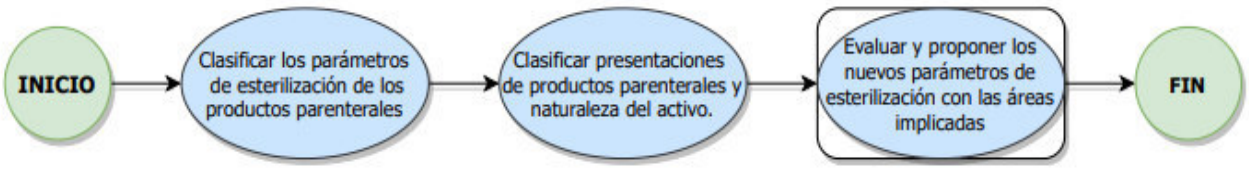


Figura 11. Secuencia de trabajo para establecer la estandarización de parámetros de esterilización[1]

A continuación, se muestra la tabla 8 con los tipos de presentación de forma farmacéutica y la propuesta de los nuevos parámetros de esterilización establecido con la finalidad de estandarizar, reducir la variabilidad y posible confusión. Adicional a ello los controles según la variación de los parámetros de esterilización que podrían impactar en algún atributo crítico de calidad y poder justificar un cambio.

Tabla 8. Estandarización de parámetros de esterilización Autoclave de vapor (Fuente propia)

Presentación	Volumen	Parámetros de esterilización	Controles
Ampollas ámbar e incoloras con activo estable	1mL – 5mL	121ºC x 15 minutos	Microbiológicos
Ampollas ámbar e incoloras con activo termolábil	1mL – 5mL	115ºC x 20 minutos	Microbiológicos
Ampollas ámbar e incoloras con activo estable	10mL – 20mL	121ºC x 20 minutos	Físicos
Viales incoloros con activo estable	20mL y 50mL	121ºC x 15 minutos	Microbiológicos, Fisicoquímicos y Estabilidad
Viales incoloros con activo estable	100mL	121ºC x 20 minutos	-

Luego de la estandarización de los parámetros se generaron dos escenarios, de los cuales se realizó una lista de productos que pueden modificar los parámetros de esterilización. El primer escenario fue disminuir uno de los parámetros de

esterilización donde se aplicaron diferentes criterios de evaluación, el otro escenario consideró modificar ambos parámetros de esterilización.

Se adjunta un resumen de las acciones realizadas para someter un piloto a los nuevos parámetros de esterilización, para este primer caso se considera la reducción del tiempo de esterilización. (Fig. 11)

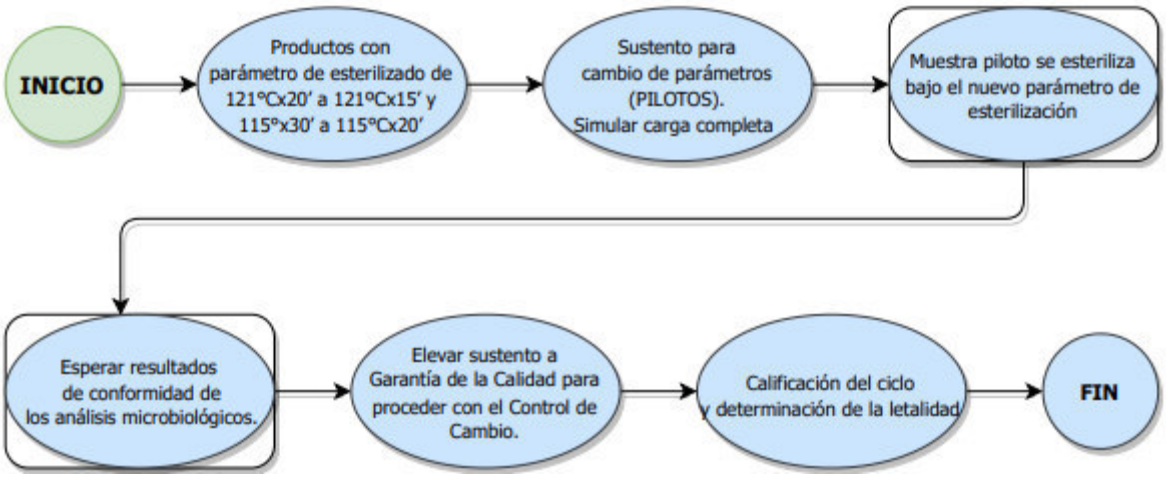


Figura 12. Esquema de trabajo para cambio de parámetros de esterilización.

Disminución de uno de los parámetros de esterilización (Tiempo de esterilización)

El siguiente piloto se consideró modificar por completos los parámetros de esterilización, temperatura y tiempo de esterilización, por consecuente las acciones a considerar para justificar el cambio. (Fig. 12)

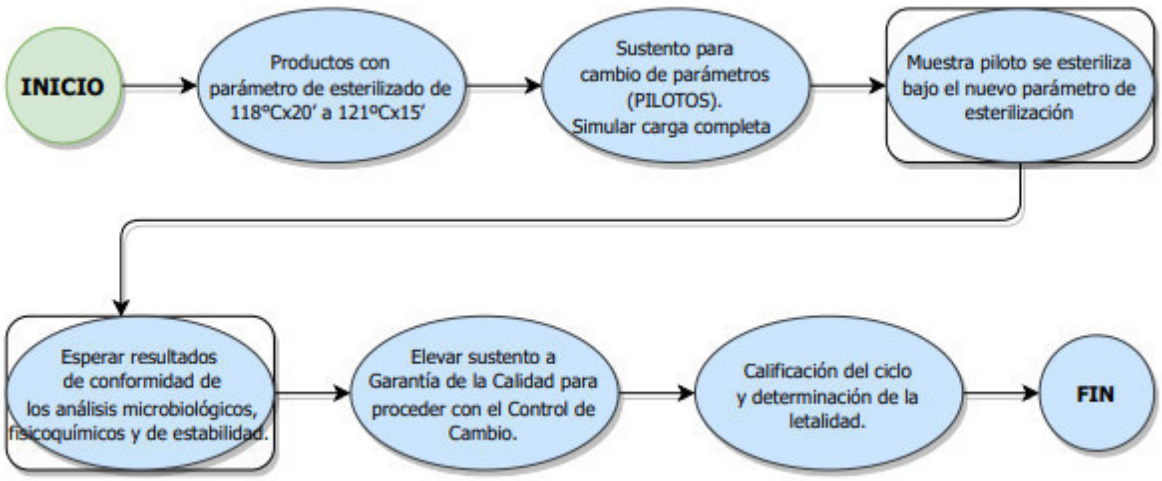


Figura 13. Esquema de trabajo para cambio de parámetros de esterilización. Aumento de uno de los parámetros de esterilización

vi. **Desarrollo experimental y evaluación de pilotos con los nuevos parámetros de esterilización:**

A. 1er Caso: Disminución de tiempo de esterilización

Para esta metodología se consideró producto con mayor rotación de producción, para la obtención y reproducción de datos.

Para ampolla Lidocaína 1 % 3,5mL Inyectable:

Se simuló una esterilización con carga completa en la presentación de ampolla de 3,5 mL con las nuevas condiciones de esterilización y las muestras fueron expuestas en los puntos de peores casos (punto más frío por reducción de condiciones). La reducción de tiempo de esterilización no tiene impacto en los resultados fisicoquímicos, donde se pudo presentar algún impacto era probable en los resultados microbiológicos. Según los resultados del estudio de estabilidad acelerada por reducción de tiempo de esterilización de 20 minutos a 15 minutos, se evidencia que no existe diferencia gradual en la variación de los resultados en relación con las especificaciones tanto fisicoquímicas como microbiológicas. Se trabajaron con 2 lotes madre: 2120261 (Lote piloto: 20398A2) y 2110921 (Lote piloto: 20399A2). (Ver anexo 4 y 5)

B. 2do Caso: Aumento de temperatura de esterilización

La elección del producto a evaluar para la modificación de los parámetros de esterilización fue Lidocaína inyectable, debido a la alta rotación del producto y facilidad de evaluar los dos escenarios para un mismo activo.

Se presentan dos tipos de metodología para cada ciclo las cuales se consideran en los peores casos dentro de la cámara de la autoclave.

Se considera que se simuló una esterilización con carga completa con las nuevas condiciones de esterilización y las muestras fueron expuestas en los puntos de peores casos (punto más caliente por aumento de temperatura y reducción de tiempo de esterilización). La modificación de los parámetros de esterilización podría tener impacto en los resultados fisicoquímicos y resultados microbiológicos. Según los resultados del estudio de estabilidad acelerada por reducción de tiempo de esterilización de 20 minutos a 15 minutos, y aumento de temperatura de 118° C a 121°C,

se evidencia que no existe diferencia gradual en la variación de los resultados en relación con las especificaciones tanto fisicoquímicas como microbiológicas. (Ver anexo 6 y 7)

vii. Controles de estabilidad microbiológico y fisicoquímica[20]

Las ampollas y viales serán sometidos un estudio de estabilidad fisicoquímica y microbiológica durante 6 meses, en la tabla 9 se adjunta las condiciones de almacenamiento, se detalla el período y frecuencia de análisis.

Tabla 9. Esquema de condiciones de estabilidad acelerada

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Período mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	40 °C +/- 2 °C 75% +/- 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses

A continuación, se presenta una tabla con los análisis correspondientes al nivel microbiológico y fisicoquímico.

Tabla 10. Cuadro de los análisis a nivel Microbiológico y fisicoquímico

SOLICITUD DE ANÁLISIS		
Estabilidad microbiológica	Prueba de esterilidad	Endotoxinas Bacterianas
Estabilidad fisicoquímica	Aspecto pH Valoración Partículas extrañas Productos de degradación	Según el activo y especificación de la USP.
Intervalo de tiempo	Estudio de estabilidad inicial	Estudio de estabilidad a 6 meses

viii. Calificación de los nuevos parámetros de esterilización en la autoclave de vapor[2]

En esta etapa se implementará la propuesta de estandarización a partir de la conformidad de resultados, por tal motivo se requerirá lo siguiente:

A. Verificación del estado del equipo

De acuerdo con el funcionamiento del equipo se verificó el correcto estado y comportamiento, por lo cual fue necesario realizar la recalificación del equipo.

B. Calificación de los nuevos parámetros de esterilización para los productos parenterales
   - Pruebas de calificación de operación
   - Pruebas de calificación de desempeño

Esta etapa es crítica y determinante debido a que se sometió la carga completa del lote industrial a los nuevos parámetros de esterilización y se evaluó junto a bioindicadores y termopares para determinación de la letalidad, la cual también es importante para la determinación de los controles físicos.

Tabla 11. Calificación de la máquina Autoclave de vapor

Lidocaína 1% 3.5mL Inyectable Lidocaína 2% 20mL Inyectable	Calificación de la máquina	Operación y desempeño
	Controles microbiológicos	Evaluación con bioindicadores
	Controles Físicos	Determinación de la Letalidad

f. Procesamiento y análisis de datos (procesamiento estadístico)

Se realizó un análisis de las variables del estudio, donde las variables cuantitativas se presentaron según su media y desviación en el software de del programa de SPSS. De igual manera, se trabajó con un programa para cálculo de Letalidad acumulada donde indicará los datos estadísticos.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Se presentan los siguientes resultados de estudio de estabilidad acelerada de acuerdo con las especificaciones de un producto inyectable.

6.1. REPORTES DE RESULTADOS: ESTUDIO ESTABILIDAD ACELERADA, 3 LOTES ANTERIORES AL CAMBIO Y 3 LOTES POSTERIORES AL CAMBIO

A. 1er Caso: Disminución de tiempo de esterilización (Revisar Anexo 8 y 9).

Tabla 12. Resumen de resultados del estudio de estabilidad de Lidocaína 1 % Solución inyectable 3.5mL

ENSAYOS PARA AMPOLLA Condiciones de almacenamiento: 40 ºC ± 2 ºC / 75% ± 5% H.R.	**Especificaciones**	**6 Meses de evaluación (1er piloto 20398A2)**	**6 Meses de evaluación (2do piloto 20399A2)**
CARACTERISTICAS FISICAS **DESCRIPCION** **PRUEBAS ESPECÍFICAS**	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.
VOLUMEN	No menos de lo declarado	3.6 mL/amp.	3.6 mL/amp.
pH (25 °C)	3.5 mL/amp.		
DOSAJE:	5.0 - 7.0 (Directo)	6.3	6.3
LIDOCAINA CLORHIDRATO - Cromatografía de Líquidos (HPLC) (%)	1.000 (0.950 - 1.050) g/100 mL	1.013 g/100 mL	1.017 g/100 mL
ESTERILIDAD **Filtración por membrana**	(95.0% - 105.0%)	101.1%	101.5%
ENDOTOXINAS BACTERIANAS **Técnica de Coagulación**	Estéril	Estéril	Estéril
PARTICULAS SUB-VISIBLES **METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz**	No más de 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato El promedio no excede de 6 000 partículas ≥ 10 um/envase	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato. 10 partículas > 10 um/envase	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato. 12 partículas
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 600 partículas ≥ 25 um/envase	0 partículas > 25 um/envase	0 partículas
CONTAMINACION POR PARTICULAS **Partículas visibles**	Exenta de partículas visibles	Exenta de partículas visibles	Exenta de partículas visibles

A.1. Comparación de los resultados previos y posterior al cambio de parámetros de esterilización

Se adjunta cuadro comparativo con los resultados fisicoquímicos y microbiológicos de los 3 lotes que se trabajaron antes de la implementación y 3 lotes industriales posteriores a la implementación.

Tabla 13. Comparativo de resultados de lotes pilotos e industriales posteriores a la implementación – Lidocaína 1% INY ampolla

ENSAYOS	**ESPECIFICACIONES**	**1° Lote**	**2° Lote**	**3° Lote**	**1° Lote**	**2° Lote**	**3° Lote**
CARACTERISTICAS FISICAS		**PRE-CAMBIO**			**POST CAMBIO**		
DESCRIPCION	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.
PRUEBAS ESPECÍFICAS							
pH (25 °C)	5.0 - 7.0	6.4	6.5	6.4	6.5	6.4	6.4
DOSAJE:							
LIDOCAINA CLORHIDRATO	1.000 (0.95-1.05) g/100 mL	1.01g/100mL	1.02g/100mL	1.01g/100mL	1.01g/100mL	1.01g/100mL	1.02g/100mL
(%)	(95.0% - 105.0%)	101.00%	102.00%	101.00%	101.00%	101.00%	102.00%
ESTERILIDAD							
Filtración por membrana	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril
ENDOTOXINAS BACTERIANAS							
Técnica de Coagulación	No más de 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato
PARTICULAS SUB-VISIBLES							
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 6 000 partículas >= 10 um/envase	8 partículas >= 10 um/envase	13 partículas >= 10 um/envase	12 partículas >= 10 um/envase	10 partículas >= 10 um/envase	14 partículas >= 10 um/envase	25 partículas >= 10 um/envase
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 600 partículas > = 25 um/envase	0 partículas >= 25 um/envase	0 partículas >= 25 um/envase	1 partículas >= 25 um/envase	3 partículas >= 25 um/envase	1 partículas >= 25 um/envase	2 partículas >= 25 um/envase
CONTAMINACION POR PARTICULAS							
Partículas visibles	Exenta de partículas visibles	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
OBSERVACIONES		Últimos lotes industriales no presentan cambios significativos.			No se evidencian cambios significativos, se evalúa solo controles microbiológicos.		

*No se evidencian cambios significativos a nivel microbiológico y fisicoquímico en los resultados del estudio de los lotes antes de la implementación y lotes industriales posteriores.

B. 2do Caso: Aumento de temperatura de esterilización (Revisar Anexo 10 y Anexo 11).

Tabla 14. Resumen de resultados del estudio de estabilidad de Lidocaína 2 % Solución inyectable 20mL

Lidocaína 2% Solución inyectable 20 mL vial

ENSAYOS PARA AMPOLLA Condiciones de almacenamiento: 40 ºC ± 2 ºC / 75% ± 5% H.R.	**Especificaciones**	**6 Meses de evaluación (1er piloto 20498A2)**	**6 Meses de evaluación (2do piloto 20499A2)**
CARACTERISTICAS FISICAS **DESCRIPCION** **PRUEBAS ESPECÍFICAS**	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora	Solución transparente, incolora
VOLUMEN **pH (25 °C)** **DOSAJE:** **LIDOCAINA CLORHIDRATO -** **Cromatografía de Líquidos (HPLC) (%)** **ESTERILIDAD** **Filtración por membrana** **ENDOTOXINAS BACTERIANAS** **Técnica de Coagulación**	No menos de lo declarado 20 mL/vial. 5.0 - 7.0 (Directo) 2.000 (1.90 – 2.10) g/100 mL (95.0% - 105.0%) Estéril No más de 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	20 mL/vial 6.6 2.00 g/100 mL 99.5% Estéril < 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato.	20 mL/vial 6.6 2.00 g/100 mL 99.5% Estéril < 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato.
PARTICULAS SUB-VISIBLES **METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz**	El promedio no excede de 6 000 partículas ≥ 10 um/envase	72 partículas	41 partículas
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 600 partículas ≥ 25 um/envase	1 partículas	0 partículas
CONTAMINACION POR PARTICULAS **Partículas visibles**	Exenta de partículas visibles	Exenta de partículas visibles	Exenta de partículas visibles

B.3. Comparación de los resultados previos y posterior al cambio de parámetros de esterilización

Se adjunta cuadro comparativo con los resultados microbiológicos y fisicoquímico de los lotes que se trabajaron en 3 lotes antes de la implementación y lotes industriales posteriores a la implementación.

Tabla 15. Comparativo de resultados de lotes pilotos e industriales posteriores a la implementación – Lidocaína 2% INY vial

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	1° Lote	2° Lote	3° Lote	1° Lote	2° Lote	3° Lote
		Pre-cambio (condiciones 121ºx20)			Post cambio (121ºx15')		
CARACTERISTICAS FISICAS		PRE-CAMBIO			POST CAMBIO		
DESCRIPCION	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.
PRUEBAS ESPECÍFICAS							
pH (25 °C)	5.0 - 7.0	6.6	6.5	6.6	6.5	6,6	6,6
DOSAJE:							
LIDOCAINA CLORHIDRATO	2.000 (1.90-2.10) g/100 mL	2.01g/100mL	2.03g/100mL	1.99g/100mL	2.01g/100mL	2.00g/100mL	2.01g/100mL
(%)	(95.0% - 105.0%)	100.50%	101.50%	99.50%	100.50%	100.00%	100.50%
ESTERILIDAD							
Filtración por membrana	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril
ENDOTOXINAS BACTERIANAS							
Técnica de Coagulación	No más de 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato
PARTICULAS SUB-VISIBLES							
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 6 000 partículas >= 10 um/envase	8 partículas >= 10 um/envase	13 partículas >= 10 um/envase	12 partículas >= 10 um/envase	6 partículas >= 10 um/envase	50 partículas >= 10 um/envase	8 partículas >= 10 um/envase
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 600 partículas > = 25 um/envase	0 partículas >= 25 um/envase	0 partículas >= 25 um/envase	1 partículas >= 25 um/envase	1 partículas >= 25 um/envase	1 partículas >= 25 um/envase	1 partículas >= 25 um/envase
CONTAMINACION POR PARTICULAS							
Partículas visibles	Exenta de partículas visibles	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

No se evidencian cambios significativos a nivel microbiológico y fisicoquímico en los resultados del estudio de los lotes antes de la implementación y lotes industriales posteriores.

6.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESULTADOS

En la presente sección se realizará una comparación estadística a partir de las medias de las variables dependientes relacionadas mediante la prueba de Wilxocon tanto para el caso de ampollas como viales.

Tabla 16. Comparación de medias de pH vial y ampolla en el pre-cambio y post cambio

		Media	N	Desviación estándar	Test Wilcoxon	p
Vial	Pre Cambio	6.57	3	0.058	Z=0.000	p=0.99
	Post Cambio	6.57	3	0.058		
Ampolla	Pre Cambio	6.54	3	0.057	Z=0.000	p=0.99
	Post Cambio	6.54	3	0.057		

De la tabla 16 se aprecia que la media del pH en forma vial, en el pre cambio fue de 6.57±0.058 y la media del pH en el post cambio fue de 6.57±0.058. No se encontró diferencias significativas (p>0.05) pre-cambio y post cambio del pH. Asimismo, la media del pH en forma vial, en el pre cambio fue de 6.54±0.057 y la media del pH en el post cambio fue de 6.54±0.057. No se encontró diferencias significativas (p>0.05) pre-cambio y post cambio del pH.

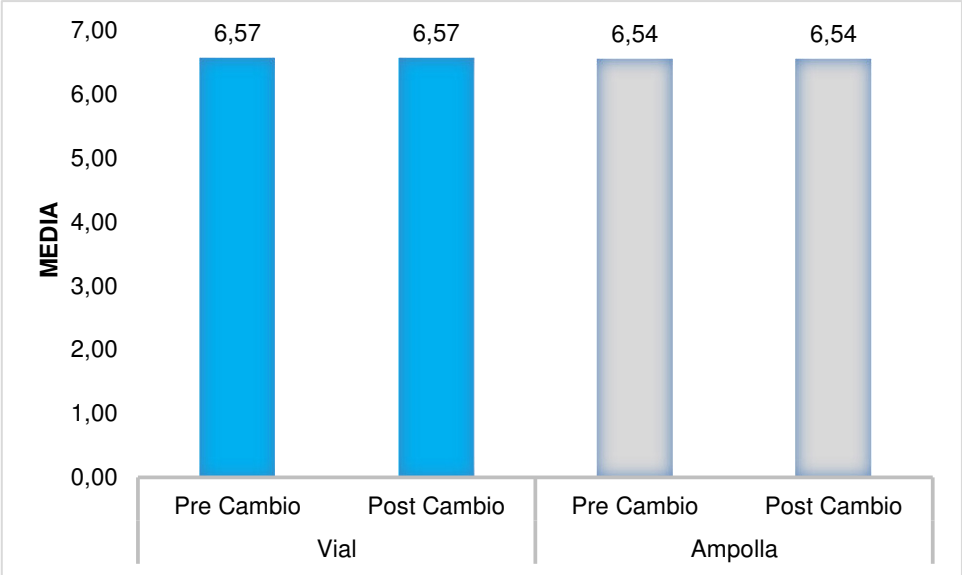


Figura 14. Gráfico de los valores promedios del pH de pre-cambio y post cambio

Tabla 17. Comparación de medias en lidocaína clorhidrato vial y ampolla en el pre-cambio y post cambio

		Media g/100mL	N	Desviación estándar g/100mL	Test Wilcoxon	p
Vial	Pre-Cambio	2.010	3	0.020		
	Post Cambio	2.007	3	0.006	Z=0.44	p=0.65
Ampolla	Pre-Cambio	1.013	3	0.006		
	Post Cambio	1.013	3	0.006	Z=0.000	p=0.999

De la tabla 17 se aprecia que la media de la lidocaína clorhidrato en forma vial, en el pre cambio fue de 2.007 g/100mL ±0.006 g/100mL y la media de la lidocaína clorhidrato en el post cambio fue de 2.010 g/100mL ±0.020 g/100mL. No se encontró diferencias significativas (p>0.05) pre-cambio y post cambio de la lidocaína clorhidrato. Asimismo, la media de la lidocaína clorhidrato en forma vial, en el pre-cambio fue de 1.013 g/100mL ±0.006 g/100mL y la media de la lidocaína clorhidrato en el post cambio fue de 1.013 g/100mL ±0.006 g/100mL.

No se encontró diferencias significativas (p>0.05) pre-cambio y post cambio de la lidocaína clorhidrato.

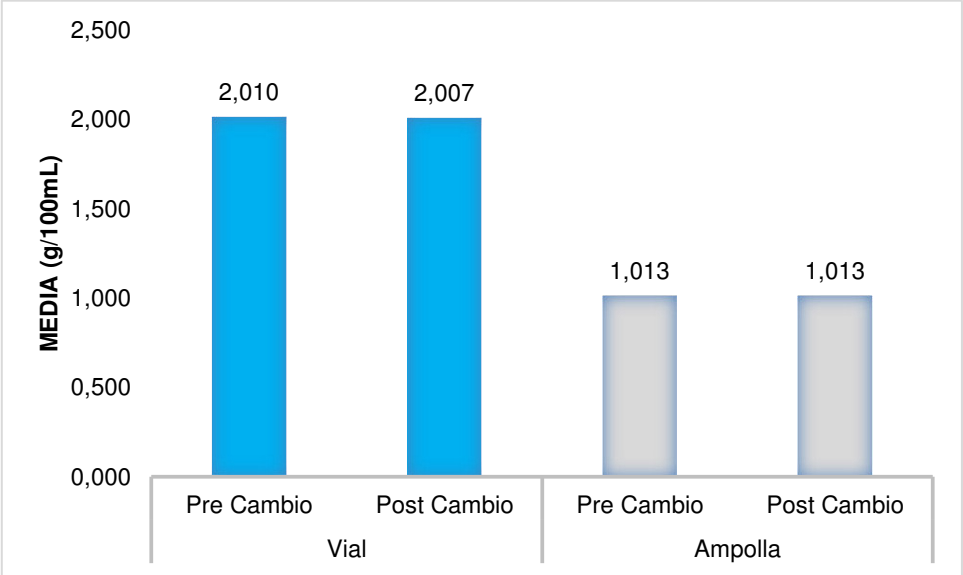


Figura 15. Gráfico de los valores promedios del dosaje de activo (g/100mL) en pre-cambio y post cambio

Tabla 18. Comparación de medias en lidocaína clorhidrato (%) vial y ampolla en el pre cambio y post cambio

		Media%	N	Desviación estándar%	Test Wilcoxon	p
Vial	Pre-Cambio	100.50	3	1.000	Z=0.44	p=0.65
	Post Cambio	100.33	3	0.289		
Ampolla	Pre-Cambio	101.33	3	0.577	Z=0.000	p=0.999
	Post Cambio	101.33	3	0.577		

De la tabla 18 se aprecia que la media de la lidocaína clorhidrato en forma vial, en el pre cambio fue de 100.50% ±1.000% y la media de la lidocaína clorhidrato en el post cambio fue de 100.33 %±0.289 %. No se encontró diferencias significativas (p>0.05) pre cambio y post cambio de la lidocaína clorhidrato. Asimismo, la media de la lidocaína clorhidrato en forma vial, en el pre cambio fue de 101.33 %±0.577 %y la media de la lidocaína clorhidrato en el post cambio

fue de 101.33 %±0.577 %. No se encontró diferencias significativas (p>0.05) pre cambio y post cambio de la lidocaína clorhidrato.

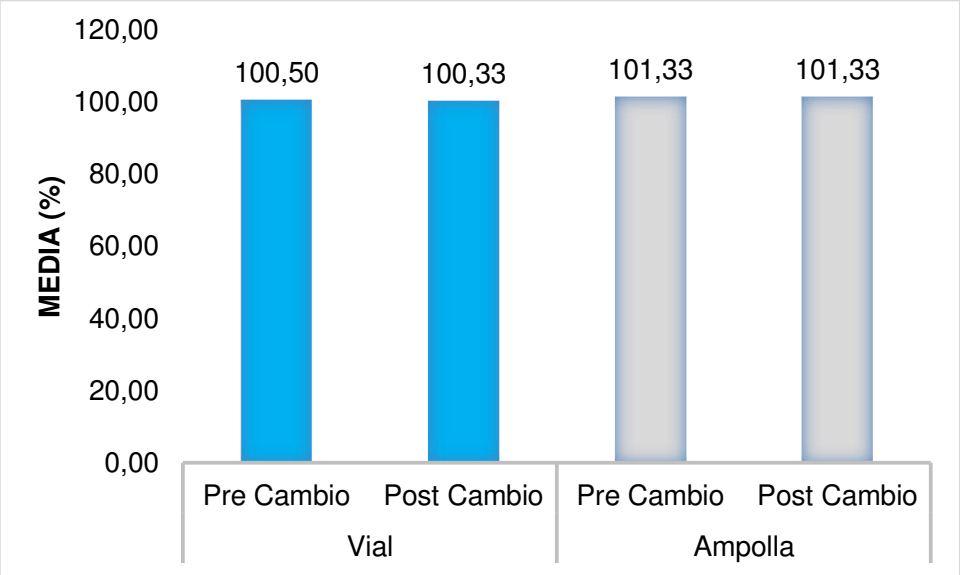


Figura 16. Gráfico de los valores promedios de % de dosaje de lidocaína clorhidrato en pre-cambio y post cambio

Tabla 19. Comparación de Filtración por membrana en vial y ampolla en el pre cambio y post cambio

		Estéril	
		n	%
Vial	Pre-Cambio	3	100
	Post Cambio	3	100
	Total	6	100
Ampolla	Pre-Cambio	3	100
	Post Cambio	3	100
	Total	6	100

De la tabla 19 se aprecia que en el grupo Vial, se presentaron tres casos estéril en el pre cambio y 3 casos estéril es el post cambio, asimismo, en ampolla, se presentaron tres casos estéril en el pre cambio y 3 casos estéril es el post cambio

Tabla 20. Comparación de Técnica de Coagulación en vial y ampolla en el pre cambio y post cambio

		< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	
		n	%
Vial	Pre-Cambio	3	100
	Post Cambio	3	100
	Total	6	100
Ampolla	Pre Cambio	3	100
	Post Cambio	3	100
	Total	6	100

De la tabla 20 se aprecia que en el grupo Vial, se presentaron tres casos de < 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato en el pre cambio y 3 casos estéril es el post cambio, asimismo en ampolla se presentaron tres casos < 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato en el pre cambio y 3 casos estéril es el post cambio

Tabla 21. Comparación de medias de partículas sub-visibles en vial y ampolla en el pre cambio y post cambio

		Media	N	Desviación estándar	Wilcoxon	P
Vial	Pre-Cambio	11.00	3	2.65	Z=0.00	p=0.999
	Post Cambio	21.33	3	24.85		
Ampolla	Pre-Cambio	11.00	3	2.65	Z=-1,06	p=0.109
	Post Cambio	16.33	3	7.77		

De la tabla 21 se aprecia que la media de partículas sub-visibles en forma vial, en el pre cambio fue de 11 ± 2,65y la media de partículas sub-visibles en el post cambio fue de 21.33 %±24,85. No se encontró diferencias significativas (p>0.05) pre cambio y post cambio de partículas sub-visibles. Asimismo, la media de partículas sub-visibles en forma vial, en el pre cambio fue de 11±2,65y la media de partículas sub-visibles en el post cambio fue de 16.33±7.77 No se encontró diferencias significativas (p>0.05) pre cambio y post cambio de partículas sub-visibles.

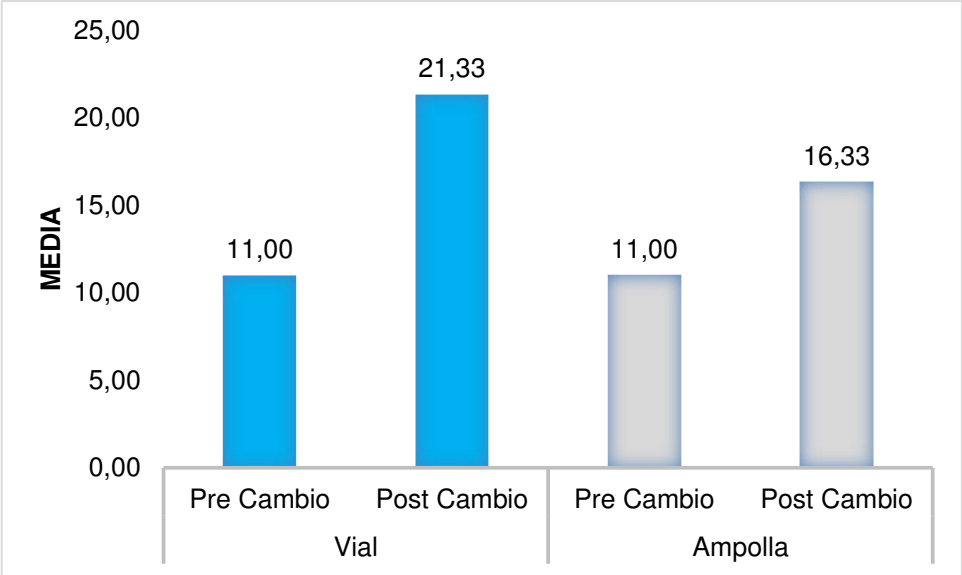


Figura 17. Gráfico de los valores promedios del partículas subvisibles de pre-cambio y post cambio

Tabla 22. Comparación de partículas visibles en vial y ampolla en el pre cambio y post cambio

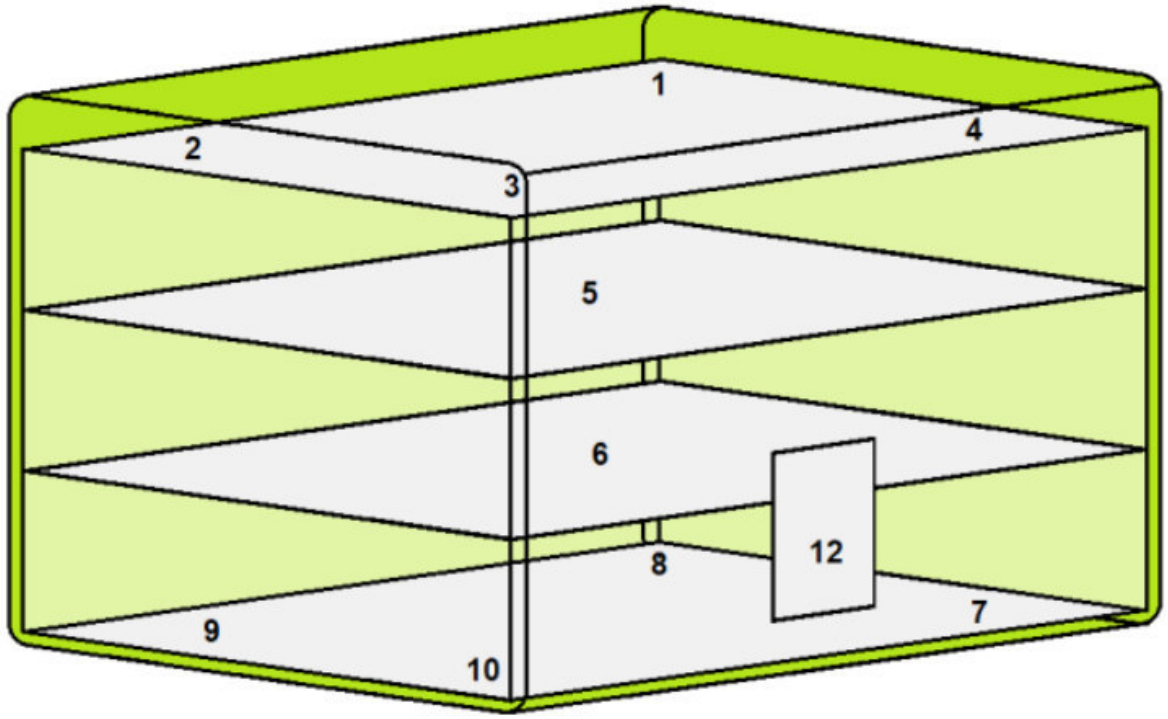
		Cumple	
		n	%
Vial	Pre-Cambio	3	100
	Post Cambio	3	100
	Total	6	100
Ampolla	Pre-Cambio	3	100
	Post Cambio	3	100
	Total	6	100

De la tabla 22 se aprecia que en el grupo Vial, se presentaron tres casos de cumplimiento de partículas visibles en el pre cambio y 3 casos cumplimiento de partículas visibles es el post cambio, asimismo en ampolla se presentaron tres casos de cumplimiento de partículas visibles en el pre cambio y 3 casos cumplimiento de partículas visibles es el post cambio

6.2. CALIFICACIÓN DE AUTOCLAVE DE VAPOR HÚMEDO: MODIFICACIÓN DE PARÁMETROS DE ESTERILIZACIÓN

Se adjunta reporte de calificación de la autoclave de vapor húmedo de inyectables, en el cuadro adjunto se detalla las pruebas para la calificación del equipo. (Calificación de operación ver Anexo 12)

Tabla 23. Formato 10: Distribución de termopares en cámara vacía.

DIAGRAMA DE COLOCACIÓN DE TERMOPARES

Criterios de aceptación: Un mínimo de diez (10) termopares deben ser distribuidos en la cámara de la autoclave y no deben hacer contacto con las paredes del equipo. Los puntos de colocación deben estar en las esquinas, el centro y un termopar junto al sensor de carga. Además otro termopar en el drenaje.
Observaciones: El termopar 12 se encuentra junto al sensor de carga. El termopar 11 se encuentra ubicado en el drenaje (sensor de cámara), no se tomará en cuenta en los resultados.

Cumple criterios de aceptación: (SI/NO): __SI__, en caso de NO refiera No. de desviación: ---



Figura 18. Instalación de termopares en cámara vacía

Tabla 24. Formato 11: Prueba de distribución de temperatura en la cámara vacía.

Temperatura (setpoint - 02) (°C):	121	Tiempo (min):	20	Pulsos de vacío:	3	Vacío :	250 mbar

Criterio 1:

Corrida	Referencia	Temperatura (°C)	TP	Dif. con el set-point (°C)	Criterio de aceptación	Cumple (S/N)	Verificado por/Fecha
1	Min de Min	120.94	12	0.06	≥ (Setpoint - 1 °C)	S	A.MONTEJO 2022-11-24

Criterio 2:

Corrida	Referencia	Temperatura (°C)	TP	Dif. con el set-point (°C)	Criterio de aceptación	Cumple (S/N)	Verificado por/Fecha
1	Max de Max	123.15	07	2.15	≤ 3°C	S	A.MONTEJO 2022-11-24

Criterio 3:

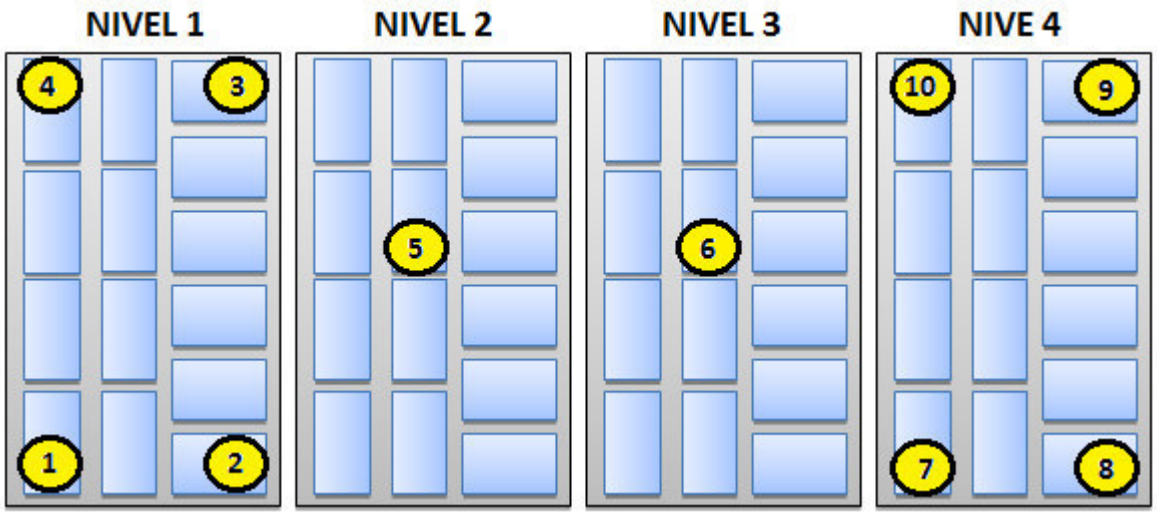
Corrida	Referencia	Valor (°C)	Criterio de aceptación	Resultado	Verificado por/Fecha
1	Max - Prom	0.66	≤ 1 °C: ***Conforme*** >1 °C y ≤ 2.5 °C: ***Alerta*** > 2.5 °C: ***No Conforme***	(•) Conform ( ) Alerta ( ) No conforme	A.MONTEJO 2022-11-24
	Prom - Mín	0.74		(•) Conform ( ) Alerta ( ) No conforme	A.MONTEJO 2022-11-24
Observaciones:					

Cumple criterios de aceptación: (SI/NO): __SI__, en caso de NO refiera No. de desviación: __--

Tabla 25. Formato 12: Prueba de penetración de calor y desafío microbiológico.

Nombre del ciclo:	**VIALES INY**			
Materiales/Producto	**Cantidad de bultos**		**Parámetros del ciclo**	
LIDOCAINA AL 2% / INY VIAL x 20 mL	**6552 viales**		**Temperatura**	121 °C
N° de Viales por Cacerina = 117 viales			**Tiempo**	15 min
N° de Cacerinas = 56 cacerinas			**Control**	Tiempo
			Pulsos vacío	3
			Sonda	Cámara
			Descarga	Rápida
			Tiempo de secado	2 min
			Nivel de vacío	250 mbar
			Nivel de vapor	1900 mbar

Esquema de la carga, ubicación de termopares y bioindicadores



	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Criterio de aceptación	Cumple (S/N)	Firma
Bioindicadores:	No crecimiento	-	-	No crecimiento	S	A.MONTEJO 2023-06-22
Letalidad mínima:	14.48	-	-	F_0 > 12 min	S	
Sensor:	TP 07	-	-			

Observaciones:

*El termopar 11 se encuentra ubicado en el drenaje (sensor de cámara).
*El termopar 12 se encuentra ubicado en el sensor de carga.
*Bioindicadores marcados en amarillo.

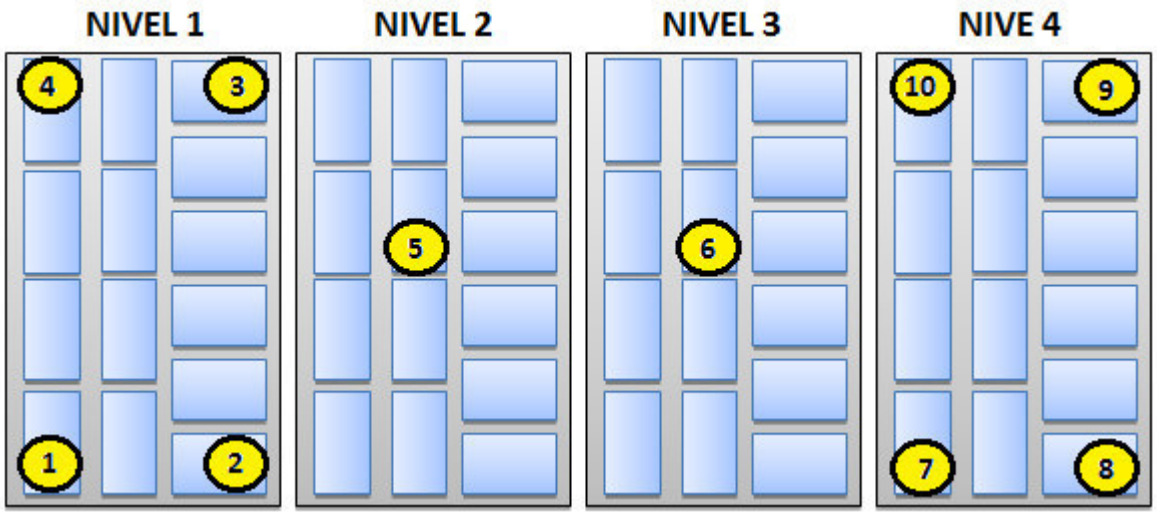
Cumple criterios de aceptación: (SI/NO): __SI__, en caso de NO refiera No. de desviación: ___



Figura 19. Instalación de termopares dentro de las cacerinas con viales de Lidocaína inyectable

Nombre del ciclo:	AMPOLLA INY				
Materiales/Producto		**Cantidad de bultos**		**Parámetros del ciclo**	
LIDOCAINA AL 2% / INY INY 3.5 mL		**25 200 ampollas**		**Temperatura**	121 °C
N° de Viales por Cacerina = 450 viales				**Tiempo**	15 min
N° de Cacerinas = 56 cacerinas				**Control**	Tiempo
				Pulsos vacío	3
				Sonda	Cámara
				Descarga	Rápida
				Tiempo de secado	2 min
				Nivel de vacío	250 mbar
				Nivel de vapor	1900 mbar

Esquema de la carga, ubicación de termopares y bioindicadores



	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Criterio de aceptación	Cumple (S/N)	Firma
Bioindicadores:	No crecimiento			No crecimiento	S	A.MONTEJO 2023-06-08
Letalidad mínima:	21.13			F_0 > 12 min	S	
Sensor:	TP 02					



Figura 20. Instalación de termopares dentro de las cacerinas con ampollas de Lidocaína inyectable

6.3. REPORTE DE CALIFICACIÓN

A continuación, se adjunta resumen del reporte detallado de la calificación correspondiente a cada tipo de carga.

6.3.1. REPORTE DE CALIFICACIÓN DEL AUTOCLAVE DE VAPOR

En el cuadro adjunto se detalla el resumen de las temperaturas de la calificación de la autoclave con las respectivas estadísticas para analizar el comportamiento de temperatura en diferentes 12 puntos de la autoclave.

Temperatura base: 121°C

Tiempo de esterilización: 17 minutos

Tabla 26. Resumen de la data de temperaturas de calificación de la autoclave de vapor sin carga

Temperature Summary Data(C)

	PRECALENTAMIENTO	ESTERILIZACIÓN	DESCARGA
Cycle Start	24-nov-2022 16:18:00	24-nov-2022 16:29:00	24-nov-2022 16:46:00
Cycle Duration	0:11:00	0:17:00	0:01:30
Min of Min	62.08 S/N TP 02	120.94 S/N TP 01	100.05 S/N TP 01
Time	24-nov-2022 16:21:00	24-nov-2022 16:35:30	24-nov-2022 16:47:30
Max of Max	124.16 S/N TP 07	123.15 S/N TP 07	122.33 S/N TP 10
Time	24-nov-2022 16:26:00	24-nov-2022 16:32:00	24-nov-2022 16:46:00
Max Range	62.08	2.21	22.28
Max Spread/Time	29.32 Time 16:21:00	1.28 Time 16:39:30	8.03 Time 16:47:30
Avg of Avg	105.88	121.71	110.64
Max(Max-Min)	60.54 S/N TP 02	1.60 S/N TP 07	21.62 S/N TP 11

Totals	
Study Start	
24-nov-2022 16:18:00	
Study End	
24-nov-2022 16:47:30	
Duration	0:29:30
Study Min	62.08
S/N	TP 02
Study Max	124.16
S/N	TP 07

En el presente reporte no se notifica un valor de letalidad, debido a que los termopares fueron expuestos en condiciones vacías, donde se pudo observar una correcta distribución de temperatura y una temperatura máxima de 123.15 °C en el termopar 07 y una temperatura mínima de 120,94 °C en el termopar 07 con un promedio de 121,71 °C. (Anexo N°13. Reporte de calificación de prueba en vacío).

6.3.2. REPORTE DE CALIFICACIÓN DESEMPEÑO DEL AUTOCLAVE DE VAPOR - CARGA DE AMPOLLAS LIDOCAÍNA

La letalidad ha sido seleccionada con el siguiente criterio:

Temperatura base: 121°C

Valor D: 1

Valor Z: 10

En la imagen siguiente se adjunta evidencia de ampolla luego de incubación de 48hrs correspondiente a la calificación de desempeño del autoclave y el equipo Kaye Validator que se utilizó para registrar las temperaturas del proceso de esterilización.



Figura 21. Ampolla luego de 48 horas de incubación

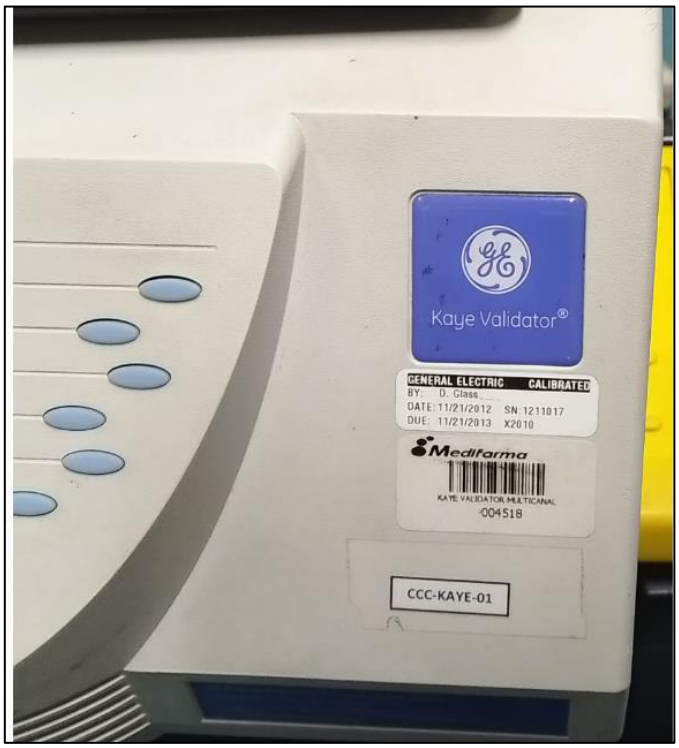


Figura 22. Equipo Kaye Validator

Se adjunta gráficos y data del comportamiento de temperatura en los 12 termopares durante la calificación de desempeño de la carga de lidocaína por cambio de parámetros de esterilización a 121°C por 15 minutos.

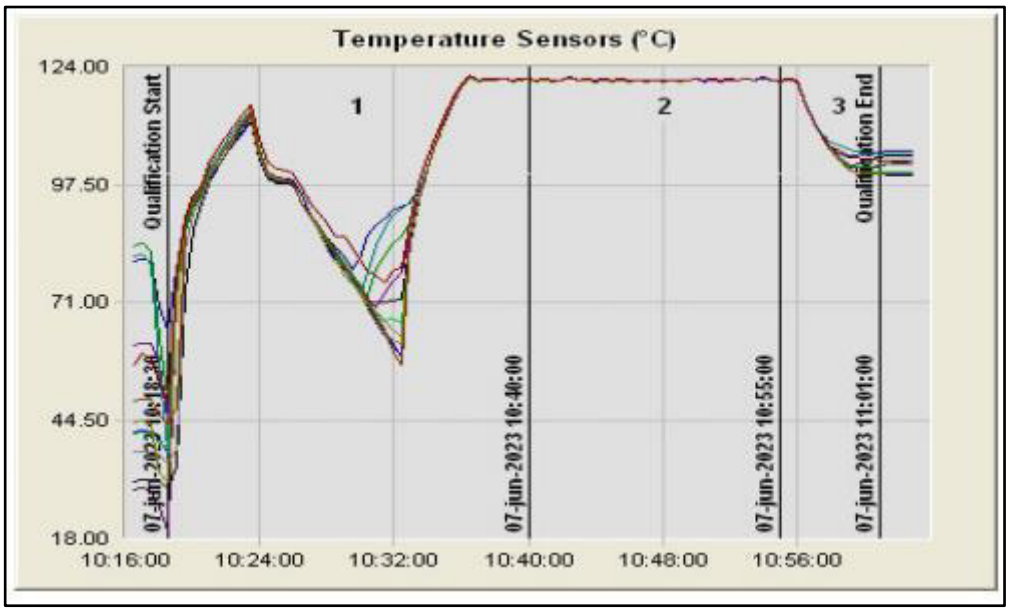


Figura 23. Comportamiento de temperaturas en los 12 puntos de medición a 121°C por 15 minutos con carga de ampollas.

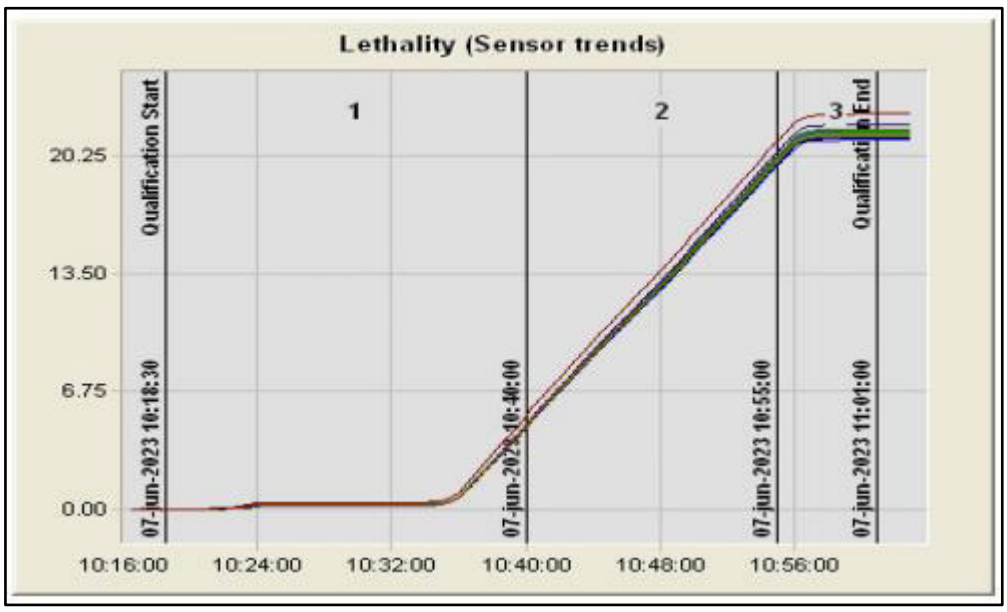
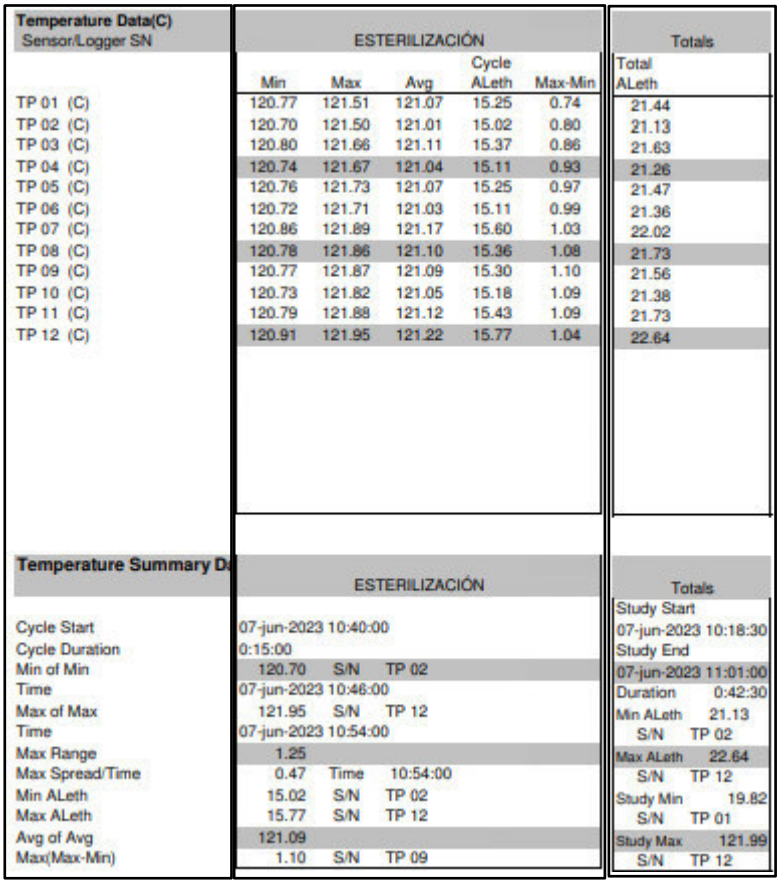


Figura 24. Gráfico de Letalidad (Desempeño) en 121°C por 15 minutos con carga de ampollas

Tabla 27. Resumen de letalidad de la carga de ampollas en los parámetros de esterilización de 121°C por 15 minutos.



Temperature Data(C) Sensor/Logger SN	ESTERILIZACIÓN					Totals
	Min	Max	Avg	Cycle ALeth	Max-Min	Total ALeth
TP 01 (C)	120.77	121.51	121.07	15.25	0.74	21.44
TP 02 (C)	120.70	121.50	121.01	15.02	0.80	21.13
TP 03 (C)	120.80	121.66	121.11	15.37	0.86	21.63
TP 04 (C)	120.74	121.67	121.04	15.11	0.93	21.26
TP 05 (C)	120.76	121.73	121.07	15.25	0.97	21.47
TP 06 (C)	120.72	121.71	121.03	15.11	0.99	21.36
TP 07 (C)	120.86	121.89	121.17	15.60	1.03	22.02
TP 08 (C)	120.78	121.86	121.10	15.36	1.08	21.73
TP 09 (C)	120.77	121.87	121.09	15.30	1.10	21.56
TP 10 (C)	120.73	121.82	121.05	15.18	1.09	21.38
TP 11 (C)	120.79	121.88	121.12	15.43	1.09	21.73
TP 12 (C)	120.91	121.95	121.22	15.77	1.04	22.64

Temperature Summary D	ESTERILIZACIÓN			Totals		
Cycle Start	07-jun-2023 10:40:00			Study Start	07-jun-2023 10:18:30	
Cycle Duration	0:15:00			Study End	07-jun-2023 11:01:00	
Min of Min	120.70	S/N	TP 02	Duration	0:42:30	
Time	07-jun-2023 10:46:00			Min ALeth	21.13	
Max of Max	121.95	S/N	TP 12	S/N	TP 02	
Time	07-jun-2023 10:54:00			Max ALeth	22.64	
Max Range	1.25			S/N	TP 12	
Max Spread/Time	0.47	Time	10:54:00	Study Min	19.82	
Min ALeth	15.02	S/N	TP 02	S/N	TP 01	
Max ALeth	15.77	S/N	TP 12	Study Max	121.99	
Avg of Avg	121.09			S/N	TP 12	
Max(Max-Min)	1.10	S/N	TP 09			

6.3.3. REPORTE DE CALIFICACIÓN DESEMPEÑO DEL AUTOCLAVE DE VAPOR - CARGA DE VIALES LIDOCAÍNA

La letalidad ha sido seleccionada con el siguiente criterio:

Temperatura base: 121°C

Valor D: 1

Valor Z: 10

Se adjunta gráficos y data del comportamiento de temperatura en los 12 termopares durante la calificación de desempeño de la carga de viales de lidocaína por cambio de parámetros de esterilización a 121°C por 15 minutos.

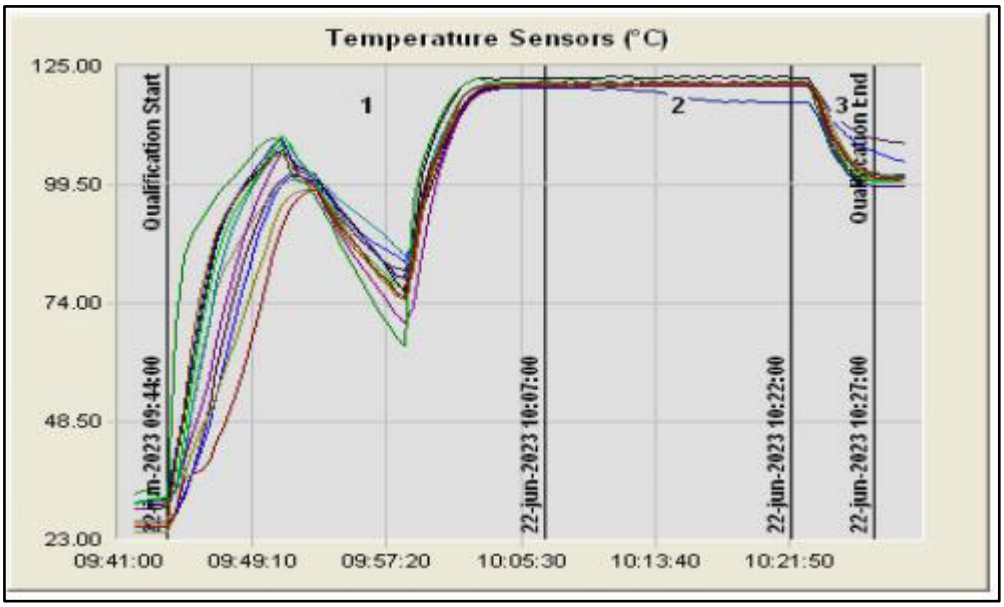


Figura 25. Comportamiento de temperaturas en los 12 puntos de medición a 121°C por 15 minutos con carga de viales

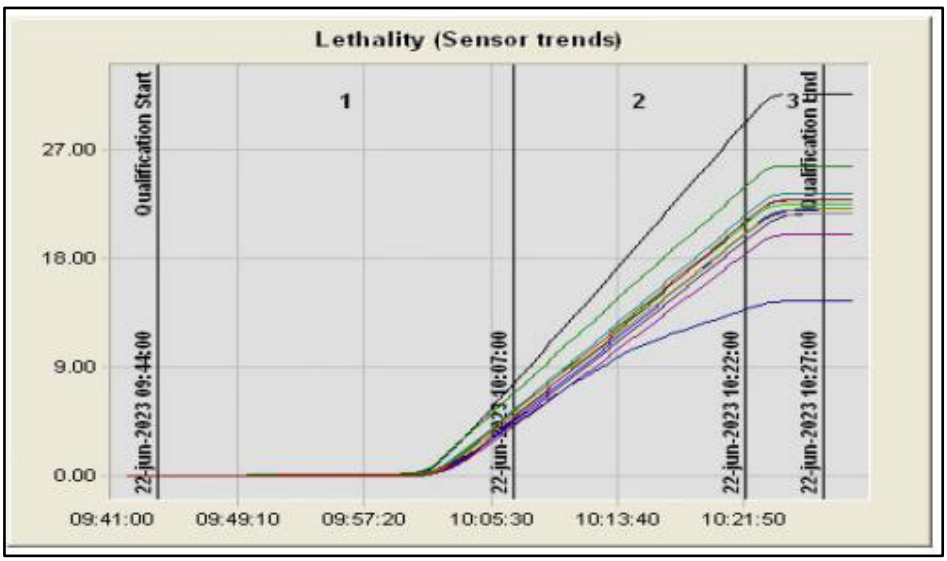


Figura 26. Gráfico de Letalidad (Desempeño) en 121°C por 15 minutos con carga de viales

En la siguiente tabla se adjunta las estadísticas correspondientes al ciclo de esterilización de la calificación de desempeño de la carga de viales.

Tabla 28. Resumen de letalidad de la carga de viales en los parámetros de esterilización de 121°C por 15 minutos.

Temperature Data(C) Sensor/Logger SN	ESTERILIZACIÓN					Totals
	Min	Max	Avg	Cycle ALeth	Max-Min	Total ALeth
TP 01 (C)	120.82	121.15	121.02	15.07	0.33	21.78
TP 02 (C)	120.98	121.25	121.13	15.46	0.27	22.07
TP 03 (C)	120.99	121.25	121.14	15.48	0.26	22.51
TP 04 (C)	122.38	122.77	122.59	21.67	0.39	31.66
TP 05 (C)	120.78	121.15	120.98	14.95	0.37	21.72
TP 06 (C)	120.65	120.89	120.80	14.32	0.24	20.01
TP 07 (C)	117.11	120.53	118.86	9.46	3.42	14.48
TP 08 (C)	121.18	121.40	121.31	16.10	0.22	23.41
TP 09 (C)	121.23	122.21	121.59	17.16	0.98	25.67
TP 10 (C)	120.76	121.20	121.04	15.14	0.44	22.10
TP 11 (C)	121.00	121.41	121.22	15.78	0.41	22.93
TP 12 (C)	121.06	121.51	121.34	16.24	0.45	22.87

Temperature Summary D	ESTERILIZACIÓN				Totals	
Cycle Start	22-jun-2023 10:07:00				Study Start	22-jun-2023 09:44:00
Cycle Duration	0:15:00				Study End	22-jun-2023 10:27:00
Min of Min	117.11	S/N	TP 07		Duration	0:43:00
Time	22-jun-2023 10:21:00				Min ALeth	14.48
Max of Max	122.77	S/N	TP 04		S/N	TP 07
Time	22-jun-2023 10:16:30				Max ALeth	31.66
Max Range	5.66				S/N	TP 04
Max Spread/Time	5.50	Time	10:21:30		Study Min	24.91
Min ALeth	9.46	S/N	TP 07		S/N	TP 10
Max ALeth	21.67	S/N	TP 04		Study Max	122.77
Avg of Avg	121.08				S/N	TP 04
Max(Max-Min)	3.42	S/N	TP 07			

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

En el presente estudio se cambiaron los parámetros de esterilización de 2 presentaciones de lidocaína inyectable: ampolla y vial, se evaluaron disminución de tiempo de esterilización y el aumento de temperatura respectivamente. Dentro de los métodos de esterilización es preferible la esterilización por calor debido a los costos y la ausencia de efectos adversos, pero un proceso exitoso no se basa en solo lograr la garantía de la esterilidad de 10^{-6}, sino de la importancia de seguir estrictamente los métodos de preparación y procedimientos validados.[25] Las condiciones establecidas de tiempo y temperatura de esterilización no deben de alterar las características fisicoquímicas del producto porque podría reducir su eficacia e incluso perjudicar a los pacientes. [26]

Al realizar una comparación del estudio de estabilidad acelerada y resultados de protocolos de los lotes, tuvieron resultados dentro de tendencia y especificaciones similares a los resultados de estudio de estabilidad en condiciones de tiempo y temperatura de esterilización de 121°C por 15 minutos, las cuales se evidencia en tabla N°12. Según el Manual de fabricación de formulaciones farmacéuticas trabaja con parámetros de esterilización de 115°C (+3°C -0°C) y un rango de F_0 del 8 al 18,[27] donde también presenta una peculiaridad de utilizar refrigeración por pulverización de agua y presión de aire terminal para mantener la presión de la autoclave para ambas presentaciones de ampollas y viales, manteniendo la misma fórmula y manufactura de este producto. La USP maneja un tipo de parámetros de esterilización las cuales detalla para en el capítulo de Esterilización de artículos farmacopeicos, la cual toma como referencia las condiciones de temperatura de 121ºC en un tiempo de esterilización de 20 minutos, la cual en el estudio no se consideró como referencia debido a que se tuvo que trabajar con estándares propuestos en el autoclave y optimización los recursos.[2]

De acuerdo con la página Teligent OU Akadeemia, las condiciones de esterilización para viales indica que podrían esterilizarse con los parámetros de esterilización de 121°C por 15 minutos. [28]

Es necesario detallar algunas observaciones que se presentan durante el envasado del producto estéril, lidocaína al ser un activo estable no requiere de protección con gas nitrógeno en el pre y post, se observó debido a que

indirectamente podría afectar con una probabilidad mínima de encontrar presencia de microorganismos dentro de una ampolla envasada, porque una de las funciones de la inyección del nitrógeno es reducir la cámara aeróbica de la ampolla y la presencia del oxígeno, de esta manera no crecerían microorganismos aeróbicos. Por lo que el retiro de este gas dentro de la ampolla podría generar que la carga aumente en el tiempo (en caso de presentar contaminación) y de esta manera invalidar el presente estudio de reducción de tiempo de esterilización para la presentación de ampollas, por lo que para realizar el retiro del nitrógeno se necesita evaluar la estabilidad microbiológica en esas nuevas condiciones y después de implementar el nuevo ciclo de esterilización propuesto.[29]

Por otro lado también es importante analizar la presencia de conservantes en una fórmula y evaluar los parámetros de esterilización ya que dependiendo de la naturaleza y la actividad farmacológica del activo existe la probabilidad de evidenciar carga microbiológica en una unidad envasada estéril, pero para ello nos asegura la validación del proceso de envase, los controles microbiológicos, la calificación de equipos, el uso de uniformes y materiales estériles, buenas prácticas de higiene y comportamiento en salas estériles. Cabe mencionar que ambos productos Lidocaína en ampolla y en vial pasan por un proceso de envase similar al de un proceso de llenado aséptico, la única diferencia es que se le adiciona la esterilización terminal de todas las unidades envasadas. [30]

Con respecto al método de trabajo se simuló la carga completa con ampollas de lidocaína con el objetivo de evitar alguna variación de presión de cámara de autoclave y pueda impactar como un falso positivo, según la USP capítulo <1229> Esterilización de artículos farmacopeicos indica que la variación en envases de menores volúmenes de 100mL tienen puntos fríos con menor variación, cual es menos crítica a medida que disminuye el volumen del envase. Entonces no existiría riesgo de variación de volumen de ampollas de 2mL, 4mL, 5mL y 20mL, lo cual se evidenció parcialmente en el estudio estabilidad microbiológica donde se tuvieron resultados conformes y la validación de las 3 primeras cargas corroboró la conformidad de los nuevos parámetros para ambas presentaciones en el nuevo ciclo 121ºC por 15minutos.[2]

En relación a la mejora continua que debe realizarse con miras a la optimización de un proceso o búsqueda de alternativas para la innovación, en el presente

estudio se evidenció que los parámetros de esterilización fueron heredados de autoclaves de vapor anteriormente usados por lo que migraron a la autoclave de vapor actual sin alguna observación orientadas a la evaluación de modificación hasta el presente estudio. Por lo que fue con las herramientas de estandarización de procesos se evaluaron todos los parámetros de esterilización para poder reducir el número de parámetros de esterilización, en el estudio solo se consideró 2 de los productos referenciales según Matriz de referencia del peor caso (Ver Tabla N°4).[8]

Según los resultados de calificación de la autoclave con cámara vacía y con cámara con carga se observa una variación entre temperatura del termopar del +- 0.8ºC en promedio de todos los 12 termopares lo cual está dentro de lo establecido. La letalidad en cámara vacía tiene un resultado de un Fo de 18, mientras la letalidad con carga para el caso de la lidocaína inyectable se obtuvo un Fo de 17 y para el caso de lidocaína inyectable vial se obtuvo un Fo de 17.2, para ambas cargas los resultados de los bioindicadores fueron conformes evidencia permanencia del color violeta, donde se infiere que la esterilización fue exitosa.[30]

Los 3 lotes posterior a la implementación del producto Lidocaína Iny ampolla tuvo resultados conformes según Protocolo de análisis del producto que se detalla en la tabla 14 y 17 , de igual manera en la forma farmacéutica vial, los valores hallados se encuentran dentro el rango de especificación.[30] Con respecto a los análisis del estudio de estabilidad acelerada de ambos productos se tuvo diferentes consideraciones en base a la reducción o aumento de tiempo de esterilización y aumento de temperatura de esterilización, por lo que en el caso de la lidocaína inyectable ampolla se sometió a un ciclo de reducción de tiempo de esterilización, lo cual no debería impactar a la estabilidad de la molécula por lo tanto esta información se corrobora con que no se evidenció variaciones a nivel del dosaje, pH, volumen, partículas visibles, subvisibles, y conjuntamente los resultados microbiológicos de prueba de esterilidad y test de endotoxinas bacterianas; mientras para el caso de lidocaína inyectable vial se sometió a diferentes parámetros de temperatura y esterilización (de 118ºC durante 20 minutos a 121ºC durante 15 minutos) la cual si requirió un análisis completo fisicoquímicos y microbiológicos para evidenciar alguna posible inestabilidad de la molécula o resultados no conformes frente al cambio.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Wilcoxon debido a que se contó con poca cantidad de muestra y para la comparación de los resultados de las medias obtenidas antes y después de la modificación de los parámetros de esterilización, además se usó el valor p, en todos los casos el valor p fue superior a 0.05 por lo cual se asume que todas las variables dependientes relacionadas no tienen diferencia significativa entre las muestras antes y después de la modificación de los parámetros de esterilización terminal en autoclave de vapor.[31]

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

- Se logró determinar los parámetros tiempo y temperatura de esterilización en autoclave de vapor para la presentación de viales y ampolla en lidocaína inyectable a 121 ºC por 15 minutos.
- Se desarrollaron matrices de gestión de riesgos como PDCA y análisis FMEA para planificar y ordenar la secuencia del trabajo, además el análisis de riesgo permitió la mejor toma de decisiones.
- La modificación de los parámetros de esterilización terminal en autoclave no tienen impacto negativo en los atributos críticos de calidad.
- Se compararon los atributos críticos de calidad los cuales resultaron conformes antes y después de los nuevos parámetros de esterilización.
- Se realizó un protocolo de calificación con los nuevos parámetros de esterilización.

CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES

- Completar el trabajo con mejoras de adaptación del tamaño de lote de acuerdo con la capacidad de la cámara de autoclave para cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- Validación con placebos para productos que son de menor tamaño de lote, debido a que la distribución es heterogénea y se debe simular con carga completa.
- Realizar una comparación de los datos de lotes históricos de estabilidad, pre-ensayos y posteriores al cambio.
- Monitoreo y seguimiento a los controles de estudio de estabilidad a largo plazo.

CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ugvekar N, Krishnanand KK, Subramanyam EVS, Shabaraya AR. Una revisión sobre el sistema de gestión del cambio en la industria farmacéutica. Revista Internacional de Asuntos de Regulación de Medicamentos. 2021; 9(3):37–41
2. United States Pharmacopeia Convention, I. USP 40. Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario nacional, NF 35. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2017 <1211>
3. Yadav A, Kakar S. Una revisión de la tecnología de producción parenteral. Revista Internacional de Salud e Investigación Clínica. 2019;2(10):1-13
4. Da Silva SB, Lourenço FR. Riesgo de decisiones falsas de cumplimiento/incumplimiento para la prueba de esterilidad debido a resultados de prueba falsos negativos y falsos positivos. Quimiometría y Sistemas Inteligentes de Laboratorio. 2020; 200(104005):104005.
5. Amrit A, Pande L. Desarrollo y fabricación de productos farmacéuticos inyectables (parenterales). Revista mundial de investigación farmacéutica.2020; 9(1): 1047-1067
6. Torres R, Mostacero F, Castillo P. Los productos de calidad inferior o sub estándar en el Perú en el periodo 2015 – 2019. Potenciales consecuencias contra la salud pública. Bol Inst. Nac. Salud. 2022; 28 (2): 35-40. Medicamentos [Internet]. Who.int. [citado el 8 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/medicines
7. Medicamentos [Internet]. Who.int. [citado el 8 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/medicines
8. Mlka M, Prajova V, Yakimovich B, Korshunov A, Tyrurin I. Estandarización – Una de las herramientas de la mejora continua. Procedia Engineering 149. 2016: 329 – 332.
9. Lazicki A., Samsel D. et al Gestión Visual. Sistemas de gestión empresarial. Lean management y técnicas Kaizen. Editorial conocimiento y práctica, Varsovia.2011
10. Knop K, Mielczarek K. La mejora en base a PDCA y ciclos SDCA. Zeszyty Naukowe Zeszyty. Producción. Mejora. 2015;2(3):60-71

11. Sutton, Scott. Las pruebas de esterilidad. Red de Microbiología, Inc. Rochester, NY. 2011.
12. Industrias Hogner S.A. Hogner Sterilization Solutions. [Ínternet]. Argentina: Línea Pharma; 2022 [Actualizado el octubre del 2022]. Disponible en: https://hogner.com/esterilizadores-por-vapor-de-agua/ RS Pro. Sensores RS PRO. Guia de termopares. Recurso de internet. Disponible en: https://docs.rs-online.com Citado el 13 de marzo 2023.
13. 3M. Cinta indicadora sin plomo para vapor 3M Comply. Recurso de internet. Disponible en: https://www.3m.com.pe Citado el 13 de marzo 2023.
14. Hernández II. Determinación de parámetros de control de un autoclave para la esterilización de soluciones parenterales de bajo volumen. [Tesis de pregrado]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, 2017.
15. EMD Millipore corporation Sterikon® Plus Bioindidicador para control de autoclaves [Ínternet]. Alemania: Merck KGaA: 2012 [Actualizado el 05 de noviembre del 2012]. Disponible en: https://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-CO-Site/es_ES/-/COP/ShowDocument-File?ProductSKU=MDA_CHEM-110274&DocumentId=201212.055.ProNet&DocumentType=PI&Language=ES&Country=NF&Origin=PDP
16. EMD Millipore Corporation. Sterikon® plus Bioindicador [Internet]. Alemania: Merck KGaA; 2022 [Actualizado el 27 de enero 2022]. Disponible en: https://www.sigmaaldrich.com/PE/es/specification-sheet/SPEC/MDA/CHEM/1.10274/1102740001
17. Bedoya L. Análisis del proceso de esterilización con calor húmedo para productos de la salud. [Trabajo de Grado para optar el título de Ingeniero Industrial]. Colombia: Universidad Autónoma de Occidente, 2008
18. VIGNOLI, Rafael. Esterilización, desinfección y antisepsia. Uruguay, Editorial Panamericana, 2012. 720 p.
19. Ponce C. NTS N°182 – MINSA/DIGEMID-2022. Normativa técnica de salud que regula los estudios de estabilidad de las especialidades farmacéuticas. [Internet] Lima: DIGEMID; 2022 [consultado el 15 de noviembre de 2022]. 24p. Disponible en:

https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2022/ANEXO_RM_111-2022-MINSA.pdf

20. Müggerburg M., Pérez I. Tipos de estudio en el enfoque de investigación cuantitativa. Enfermería Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México. 2007, 4 (1): 35 – 38.
21. Gallo J. Análisis de modos y efectos de falla (FMEA) en equipos de criticidad 1 de la empresa H.B Fuller Colombia S.A.S. [Informe de práctica para optar al título de Ingeniero Mecánico]. Colombia: Universidad de Antioquía, 2022.
22. Gestión de riesgos para la calidad. POE Nº PGGC-200. Manual de garantía de la calidad MIF. Citado el 15 de marzo del 2022.
23. Bravo, G. V., y Quevedo, F. G. (2019). Diseño de matrices de gestión de riesgo para validar el envasado aséptico de soluciones inyectables. Ciencia e Investigación. 2019; 22(1):11-20.
24. MINSA/DIGEMID-2018. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos. [Internet]. Lima: DIGEMID;2018 [Consultado el 01 de agosto de 2023].164p. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2018/decreto-supremo-n-021-2018-sa/
25. Comisión Europea (CE), EudraLex, Buenas prácticas de fabricación actuales (cGMP) Anexo 1: Fabricación de productos medicinales estériles-Revisión de noviembre de 2008 , CE-Dirección General de Empresas e Industria-Bienes de Consumo-Productos Farmacéuticos.
26. A. Hammad, Tendencias en la esterilización por radiación de productos para el cuidado de la salud ; Capítulo 8.1. Página 119 (Centro Nacional de Investigación y Tecnología de la Radiación [NCRRT], Agencia Internacional de Energía Atómica, 2008).
27. Sarfaraz K.Niazi. Handbook og pharmaceutical manufacturing formulations - Sterile products. 2d Ed. Illinois, USA. Informa Healthcare,2009. p319
28. Teligent OÜ Akadeemia. Lidocaine Hydrochloride Injection USP. [Internet]. Estonia: Teligent Canada Inc; 2020. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057008.PDF

29. MVS House. El Nitrógeno Se Utiliza Ampliamente En La Industria Farmacéutica Para Recubrimiento, Manipulación Y Envasado. [Internet]. Nueva Delhi: MVS; 2023. Disponible en: https://www.mvsengg.com/blog/nitrogen-is-widely-used-in-the-pharma-industry-for-blanketing-handling-and-packaging/
30. Buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos estériles de la OMS. En Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas: Cuadragésimo quinto informe. Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 961, Anexo 6. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011 [Internet]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs1044-annex-2-gmp-for-sterile-pharmaceutical-products.pdf?sfvrsn=d924ed65_1&download=true
31. Gamarra, G. Pujay O, Ventura M. Aplicación de las pruebas estadísticas de Wilcoxon y Mann-Withney con SPSS. Revista de Investigación Multidisciplinaria. 2018; 2(4):10-24. [Internet]. Who.int. [citado el 3 de enero de 2024]. Disponible en: http://www.ctscafe.pe/index.php/ctscafe/issue/view/21

CAPÍTULO IX. ANEXOS

Anexo 1: Control de cambio: Propuesta de solicitud de cambio por cambio de parámetros de esterilización

SOLICITUD DE CAMBIO — N° 22-01-CC

1. SE REQUIERE CAMBIO EN:

T1	Procesos de manufactura (Nuevo proceso, modificación del actual)	X	T7	Tamaño de lote (Inclusión, cambio)	22-01+A2:A	-
T2	Métodos analíticos	-	T8	Regulatorio		-
T3	Nuevos proyectos: (Ampliaciones, nuevas áreas, remodelaciones)	-	T9	Sistema de apoyo crítico		-
T4	Tecnología: (Equipos, máquinas e instrumentos)	-	T10	Sistema de gestión de calidad: (Personal clave, software)		-
T5	Fórmula	X	T11	Especificaciones		-
T6	Proveedor Materia prima, material de envase o empaque (Inclusión, cambio)	-	T12	Otros: -		-

2. DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO:

Cambio de parámetros de esterilizados de ampollas - Autoclave (PV1-E063).

CICLO	PRODUCTOS	CONDICIÓN ACTUAL			CONDICIÓN PROPUESTA		
		T°	TIEMPO	DESCARGA	T°	TIEMPO	DESCARGA
11	Lidocaina 1% INY AMP x 3.5mL	121 °C	20 min	LENTA	121 °C	15 min	RÁPIDA

Cambio de parámetros de esterilizado de viales - Autoclabe Hogner N°5 (PL1-PV1-E063).

CICLO	PRODUCTOS	CONDICIÓN ACTUAL			CONDICIÓN PROPUESTA		
		T°	TIEMPO	DESCARGA	T°	TIEMPO	DESCARGA
15	Lidocaína SP al 2% INY VIA 20 mL	118°C	20 min	RÁPIDA	121 °C	15 min	RÁPIDA

3. PROPÓSITO Y JUSTIFICACIÓN DEL CAMBIO:

Homologar los parámetros de esterilización de los productos que ingresan en el Autoclave Producto terminado (PV1-E063).

4. ENFOQUE DEL CAMBIO:

- [x] Calidad
- [ ] Cumplimiento a la normativa vigente
- [ ] Productividad (OEE)

5. IMPACTO DEL CAMBIO:

- [x] Atributos críticos de calidad
- [ ] Parámetros críticos de proceso
- [x] Calificaciones y calibraciones
- [x] Procedimientos, instructivos, formatos
- [x] Estabilidad
- [ ] Regulatorio
- [ ] Equipos
- [ ] Sistemas de apoyo crítico
- [ ] Materiales (materia prima, envase, empaque)
- [ ] Validación de limpieza / procesos
- [ ] Otros: -

SOLICITADO POR:	Jefatura Producción	**FECHA:**	2022-03-23
CARGO:	Jefe de PV1 y PV2	**FIRMA:**	
RECEPCIONADO POR:	Analista 1	**FECHA:**	2022-03-23
CARGO:	Analista de Mejora Continua	**FIRMA:**	

6. DETERMINACIÓN DE PRIORIDAD:

[X] Alta [-] Media

7. VIABILIDAD DEL CAMBIO:

Evaluación de viabilidad técnica, operativa y financiera	Si	[X]	No	[-]
Análisis de riesgo y/o Análisis de tendencias	Si	[X]	No	[-]

8. ÁREAS RELACIONADAS AL CAMBIO (cada área seleccionada deberá registrar su evaluación correspondiente)
De ser necesario insertar los cuadros de evaluación necesarios.

Auditorías	[-]	Mantenimiento	[-]
Almacén insumos / PT	[-]	Marketing - Ventas	[-]
Asequramiento de la Calidad	[X]	Planeamiento	[-]
Asuntos Regulatorios	[-]	Producción	[X]
Calificaciones y calibraciones	[X]	Proyectos	[-]
Central de pesadas	[-]	Recursos Humanos	[-]
Control de Calidad:* *CMB, CFQ Y CES*	[X]	SSOMA	[-]
Diseño gráfico	[-]	Tecnología de Información	[-]
Documentación Técnica	[-]	Validación de TA	[-]
Documentación Técnica SGC	[-]	Validación de Procesos	[X]
Investigación y Desarrollo	[X]	Otros: -	[-]
Logística	[-]		

(*) Especificar las secciones de Control de Calidad relacionadas (CMP, CFQ, CMB, CES)

ÁREA:	Producción - PV1

- Realizará el seguimiento de los productos a envasar según Programa de Producción Semanal PV1 para iniciar con las pruebas y pilotos para la verificación del comportamiento del material de envase y realizará coordinaciones con el área de IDE para realizar los estudios de estabilidad, envío de muestras para las áreas de Control microbiológico y Control Fisicoquímico.
- Se gestionará con las líneas donde se envasan los productos que se cambiarán los parámetros de esterilizado para el retiro de un porcentaje de muestras de lote industrial que será registrado en la conciliación del producto.
- Se informará al personal del área de esterilizado los cambios de los nuevos parámetros de esterilizados para los productos mencionados y se explicará el procedimiento a seguir para el esterilizado de las muestras (pilotos), tales como posición y distribución de la muestras dentro de la cámara del autoclave, la importancia del rótulo de los productos que serán sometidos al esterilizados dentro de la carga de otro producto.

9. PLANES DE ACCIÓN PARA LA IMPLEMENTACIÓN:

N°	Acción	Resp.	Fecha plan	Fecha real
1	Separar muestras de los productos con los parámetros propuestos,según requieran IDE, CMB y CFQ.	PV1-PV2	2022-03-15	2022-03-15
2	Solicitar a IDE estudio de estabilidad de las muestras esterilizadas con los parámetros propuestos.	IDE	2022-03-15	2022-03-15
3	Solicitar a CMB los siguientes análisis como: Esterilidad y Endotoxinas bacterianas.	CMB	2022-03-18	2022-03-18
4	Solicitar a CFQ análisis iniciales correspondientes a %dosaje, pH, disolventes residuales y otros análisis que el área sugiera.	CFQ	2022-03-18	2022-03-18
5	Realizar Análisis de riesgos por cambio de parámetros de esterilizados de ampollas y viales que se esterilizan en el Autoclave N°05 (PL1-PV1-E063).	PV1-PV2	2023-01-18	2023-01-18
6	Dar conformidad de los pilotos con resultado aprobado para el esterilizado del lote industrial.	IDE	2023-04-16	2023-04-16
7	Calificar y validar los nuevos parámetros de esterilizados con carga total del producto de manera triplicada, de acuerdo a la secuencia del programa de producción.	Calificaciones	2023-05-06	En proceso

Anexo 2. Factibilidad: Análisis del cambio y su impacto en la modificación del proceso de la esterilización de lidocaína inyectable ampolla

ANÁLISIS DEL CAMBIO DE PARAMETROS DE ESTERILIZACION 20230319-01

PRODUCTO	LIDOCAINA 1% INY AMP 3.5 mL	19/03/2023
TAMAÑO DE LOTE ACTUAL	300 LITROS	80 000 AMPOLLAS VIDRIO
TAMAÑO DE LOTE PROPUES	300 LITROS	80 000 AMPOLLAS VIDRIO

1. FABRICACION

No aplica cambio

2. ENVASE

2.1.- PARAMETROS DE LA SALA DE ENVASE

PARAMETROS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN	CLASIFICACIÓN DEL PARÁMETRO	RIESGO	ESPECIFICACION ACTUAL	PROPUESTO
Sala de envase	Crítico	La temperatura del ambiente tiene un impacto en el nivel de riesgo de contaminación de la sala.	ENVASE N°3 - LINEA 3	NO CAMBIA
Condiciones ambientales	Crítico		Temperatura 15 °C a 25 °C	NO CAMBIA

2.2.- EQUIPOS DEL PROCESO

EQUIPO REQUERIDO	ACTUAL	PROPUESTO
PANTALLA REVISADORA	PV1-E012	NO CAMBIA
LAVADORA ULTRASONICA	PV1-E013	NO CAMBIA
TUNEL DE DESPIROGENIZACION	PV1-E014	NO CAMBIA
BALANZA	BAL-01	NO CAMBIA
ENVASADORA Y SELLADORA DE AMPOLLAS	PV1-E015	NO CAMBIA
AUTOCLAVE	PV1-E025	NO CAMBIA
AUTOCLAVE PRODUCTO TERMINADO	PV1-E063	NO CAMBIA
MÓDULO CON FLUJO DE AIRE UNIDIRECCIONAL	PV1-E017	NO CAMBIA
MÓDULO CON FLUJO DE AIRE UNIDIRECCIONAL	PV1-E019	NO CAMBIA
MÓDULO CON FLUJO DE AIRE UNIDIRECCIONAL	PV1-E021	NO CAMBIA
MÓDULO CON FLUJO DE AIRE UNIDIRECCIONAL	PV1-E054	NO CAMBIA
MÓDULO CON FLUJO DE AIRE UNIDIRECCIONAL	PV1-E055	NO CAMBIA
TÚNEL DE PASO	PV1-E027	NO CAMBIA
TÚNEL DE PASO	PV1-E061	NO CAMBIA

3.- PARAMETROS DEL PROCESO

3.1.- ESTERILIZACION TERMINAL

PARAMETROS DEL PROCESO	CLASIFICACIÓN DEL PARÁMETRO	RIESGO	ACTUAL	PROPUESTO
TIEMPO DE ESTERILIZACION	Crítico	Puede afectar la esterilidad y estabilidad del producto final	20 minutos	15 minutos
TEMPERATURA DE ESTERILIZACION			121 °C	NO CAMBIA
DESCARGA	Potenciales	Integridad del envase	Rápida	NO CAMBIA

3.2.- PROCESO ASEPTICO

PARAMETROS DEL PROCESO	CLASIFICACIÓN DEL PARÁMETRO	RIESGO	ACTUAL	PROPUESTO
TIEMPO MAXIMO DE LLENADO ASEPTICO VALIDADO (h)	Crítico	Puede afectar la esterilidad del producto final	27 H	NO CAMBIA
TAMAÑO DE LOTE (amp)			80 000 AMP	NO CAMBIA
VELOCIDAD DE ENVASADO (amp/h)			7500 amp/h	NO CAMBIA
TIEMPO MAXIMO DE ENVASADO (h)			11 H	NO CAMBIA

3.3.- NITROGENACIÓN

EQUIPOS / PARAMETROS NITROGENACIÓN	CLASIFICACIÓN DEL ATRIBUTO	RIESGO	ESPECIFICACION ACTUAL	PROPUESTO
GAS NITROGENO	No Crítico	Oxidación del producto	BURBUJEAR DURANTE TODO EL PROCESO	NO CAMBIA

4.- CONCLUSIONES

Se considera que se simuló una esterilización con carga completa en la presentación de ampolla de 3.5 mL con las nuevas condiciones de esterilización y las muestras fueron expuestas en los puntos de peores casos (punto más frío por reducción de condiciones). La reducción de tiempo de esterilización no tiene impacto en los resultados fisicoquímicos, donde si podría presentar algún impacto serían en los resultados microbiológicos. Según los resultados del estudio de estabilidad acelerada por reducción de tiempo de esterilización de 20 minutos a 15 minutos, se evidencia que no existe diferencia gradual en la variación de los resultados en relación con las especificaciones tanto fisicoquímicas como microbiológicas. Se trabajaron con 2 lotes madre: 2120261 (Lote piloto: 20398A2) y 2110921 (Lote piloto: 20399A2). Pendiente la calificación y validación de los parámetros de esterilización para aprobación del Control de cambio.

Anexo 3: Factibilidad: Análisis del cambio y su impacto en la modificación del proceso de la esterilización de Lidocaína inyectable vial

ANÁLISIS DEL CAMBIO DE PARAMETROS DE ESTERILIZACION 20230320-02			
PRODUCTO	LIDOCAINA AL 2% INY VIAL		20/03/2023
TAMAÑO DE LOTE ACTUAL	175 LITROS	8574	VIALES VIDRIO
TAMAÑO DE LOTE PROPUES	175 LITROS	8574	VIALES VIDRIO

1. FABRICACION

No aplica cambio

2. ENVASE

2.1.- PARAMETROS DE LA SALA DE ENVASE

PARAMETROS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN	CLASIFICACIÓN DEL PARÁMETRO	RIESGO	ESPECIFICACION ACTUAL	PROPUESTO
SALA DE ENVASE	Crítico	La temperatura del ambiente tiene un amplio rango que se puede controlar.	Temperatura 15°C a 25°C	NO CAMBIA
			Humedad relativa : Referencial	NO CAMBIA

2.2.- EQUIPOS DEL PROCESO

EQUIPO REQUERIDO	ACTUAL	PROPUESTO
PANTALLA REVISADORA	SEL-E038	NO CAMBIA
AUTOCLAVE	SEL-E002	NO CAMBIA
AUTOCLAVE PRODUCTO TERMINADO	PV1-E063	NO CAMBIA
HORNO	SEL-E003	NO CAMBIA
ENVASADORA DE VIALES	SEL-E008	NO CAMBIA
TÚNEL DE PASO	SEL-E011	NO CAMBIA
TÚNEL DE PASO	SEL-E012	NO CAMBIA
LAVADORA DE VIALES	SEL-E004	NO CAMBIA
CABINA DE PROTECCION DE FLUJO DE AIRE	SEL-E006	NO CAMBIA
MÓDULO CON FLUJO DE AIRE UNIDIRECCIONAL	SEL-E007	NO CAMBIA
BALANZA	BAL-06	NO CAMBIA
EQUIPO PARA TEST DE INTEGRIDAD	SEL-E040	NO CAMBIA
PINZA DE ACERO INOXIDABLE	S/C	NO CAMBIA
BOLSA ESTERIL	S/C	NO CAMBIA
JARRA DE ACERO INOXIDABLE DE 2 L	UG-E01	NO CAMBIA
CAPSULA CON MEMBRANA DE 0.22 µm DE TAMAÑO DE PORO	SUM01369	NO CAMBIA

3.- PARAMETROS DEL PROCESO

3.1.- ESTERILIZACION TERMINAL

ACTUAL		PROPUESTO		OBSERVACION
EQUIPO REQUERIDO	**CODIGO**	**EQUIPO REQUERIDO**	**CODIGO**	
AUTOCLAVE HOGNER N°5	10000305	AUTOCLAVE HOGNER N°5	PL1-PV1-E063	NO CAMBIA
PARAMETROS DEL PROCESO	**CLASIFICACIÓN DEL PARÁMETRO**	**RIESGO**	**ACTUAL**	**PROPUESTO**
TIEMPO DE ESTERILIZACION	Crítico	Podría afectar el proceso de esterilizacion terminal e impactar en la esterilidad y estabilidad del producto final al modificar los parámetros	20 minutos	15 minutos
TEMPERATURA DE ESTERILIZACION			118 °C	121 °C
DESCARGA	Potenciales	Integridad del envase	Rápida	NO CAMBIA

3.2.- PROCESO DE ENVASE ESTERIL

PARAMETROS DEL PROCESO	CLASIFICACIÓN DEL PARÁMETRO	RIESGO	ACTUAL	PROPUESTO
LINEA DE PRODUCCION	-	-	SEL	NO CAMBIA
TIEMPO MAXIMO DE LLENADO VALIDADO (h)	Crítico	No hay impacto a nivel de envase	5 H	NO CAMBIA
TAMAÑO DE LOTE (amp)	-		8 574 VIAL	NO CAMBIA
VELOCIDAD DE ENVASADO (amp/h)	Clave		50%-100%	NO CAMBIA
TIEMPO MAXIMO DE ENVASADO (h)	Crítico		2.5 H	NO CAMBIA

3.3.- NITROGENACIÓN EN FILTRACION

EQUIPOS / PARAMETROS NITROGENACIÓN	CLASIFICACIÓN DEL ATRIBUTO	RIESGO	ESPECIFICACION ACTUAL	PROPUESTO
GAS NITROGENO	Crítico	Oxidación del producto	BURBUJEAR DURANTE TODO EL PROCESO	NO CAMBIA

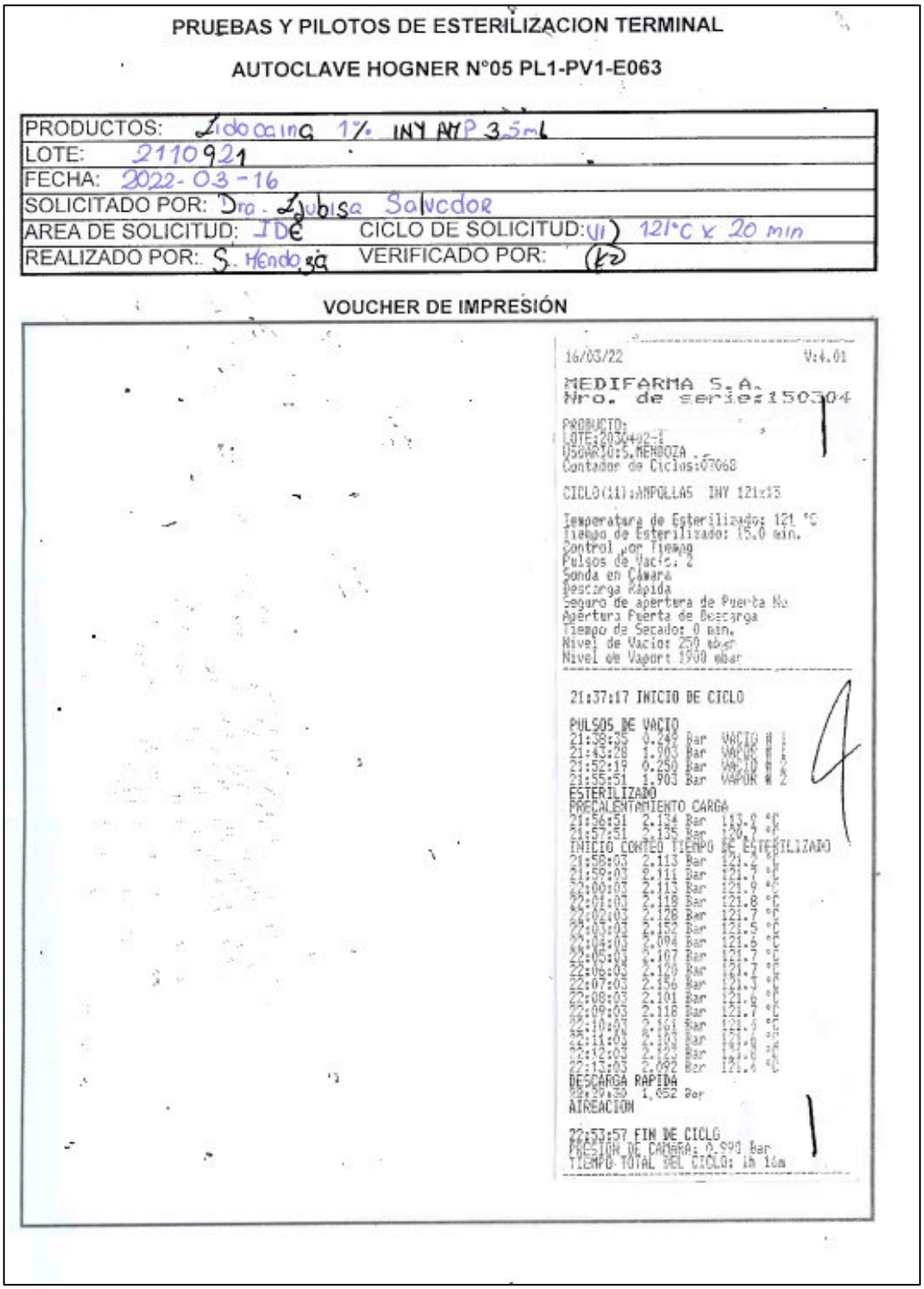
4.- CONCLUSIONES

Se considera que se simuló una esterilización con carga completa con las nuevas condiciones de esterilización y las muestras fueron expuestas en los puntos de peores casos (punto más caliente por aumento de temperatura y reducción de tiempo de esterilización). La modificación de los parámetros de esterilización podría tener impacto en los resultados fisicoquímicos y resultados microbiológicos. Según los resultados del estudio de estabilidad acelerada por reducción de tiempo de esterilización de 20 minutos a 15 minutos, y aumento de temperatura de 118° C a 120°C, se evidencia que no existe diferencia gradual en la variación de los resultados en relación con las especificaciones tanto fisicoquímicas como microbiológicas. Pendiente la calificación y validación de los parámetros de esterilización para aprobación del Control de cambio.

Anexo 4. Sustento para el Control de cambio por actividades por producción

SUSTENTO DEL CAMBIO DE PARAMETROS DE ESTERILIZACION 20230320-03				
PRODUCTO	LIDOCAINA 1% INY AMP 3.5 mL			19/03/2023
TAMAÑO DE LOTE ACTUA	300 LITROS			80 000 AMPOLLAS VIDRIO
1. PROCESO: ESTERILIZACION TERMINAL				
ACTUAL		**PROPUESTO**		**OBSERVACION**
EQUIPO REQUERIDO	**CODIGO**	**EQUIPO REQUERIDO**	**CODIGO**	
AUTOCLAVE PRODUCTO TERMINADO	PL1-PV1-E063	AUTOCLAVE PRODUCTO TERMINADO	PV1-E063	NO CAMBIA
PARAMETROS DEL PROCESO	**CLASIFICACIÓN DEL PARÁMETRO**	**RIESGO**	**ACTUAL**	**PROPUESTO**
TIEMPO DE ESTERILIZACION	Crítico	Podría afectar el proceso de esterilizacion terminal e impactar en la esterilidad y estabilidad del producto final al modificar los parámetros de esterilización.	20 minutos	15 minutos
TEMPERATURA DE ESTERILIZACION			121 °C	121 °C
DESCARGA	Potenciales	Integridad del envase	Rápida	NO CAMBIA
1. PRUEBAS PREVIAS				
El día 01 de abril 2022 se realizó una prueba de cambio de los parámetros de esterilizado de un total de 300 ampollas del producto Lidocaína 1% INY Amp 3.5 mL L: 2110921 y L: 2120261, las cuales se esterilizando simulando en una carga completa de ampollas de 5mL.				
INFORME				
CICLO DE PRODUCTO	AMPOLLAS		**LOTE**	2030402
TEMPERATURA DE ESTERILIZACION	121 °C		**TIEMPO DE ESTERILIZACION**	15 minutos
CARGA COMPLETA	55 cacerinas		1 cacerina piloto expuesto en punto más caliente (según Calificación)	
TIEMPO TOTAL DE CICLO / TIPO DE DESCARGA	1H 13' / RAPIDA		**ESTADO DE MATERIAL DE ENVASE**	No se evidencia alteraciones
ESTUDIO ESTABILIDAD ACELERADA				
FISICOQUIMICO	No aplica	**MICROBIOLOGICO**	Prueba de esterilidad y Endotoxinas Conformes	
OBSERVACION ADICIONAL				
Se trabajó con 2 lotes madre, se separaron muestras como 2 pilotos con la finalidad de comparar los resultados de estabilidad y verificar un impacto debido al cambio de parámetros de esterilización.				

Anexo 5. Boucher de esterilización bajo los nuevos parámetros de esterilización Lidocaína INY ampolla



PRUEBAS Y PILOTOS DE ESTERILIZACION TERMINAL

AUTOCLAVE HOGNER N°05 PL1-PV1-E063

PRODUCTOS:	Lidocaina 1% INY AMP 3.5ml
LOTE:	211021
FECHA:	2022-03-16
SOLICITADO POR:	Dra. Zulisa Salvador
AREA DE SOLICITUD: IDE	CICLO DE SOLICITUD: (11) 121°C x 20 min
REALIZADO POR: S. Mendoza	VERIFICADO POR: (KZ)

VOUCHER DE IMPRESIÓN

16/03/22 V:4.01

MEDIFARMA S.A.
Nro. de serie:150304

PRODUCTO:
LOTE:203402-1
USUARIO:S.MENDOZA
Contador de Ciclos:07068

CICLO(11):AMPOLLAS INY 121:15

Temperatura de Esterilizado: 121 °C
Tiempo de Esterilizado: 15.0 min.
Control por Tiempo
Pulsos de Vacio: 2
Sonda en Camara
Descarga Rapida
Seguro de apertura de Puerta No
Apertura Puerta de Descarga
Tiempo de Secado: 0 min.
Nivel de Vacio: 250 mbar
Nivel de Vapor: 1900 mbar

21:37:17 INICIO DE CICLO

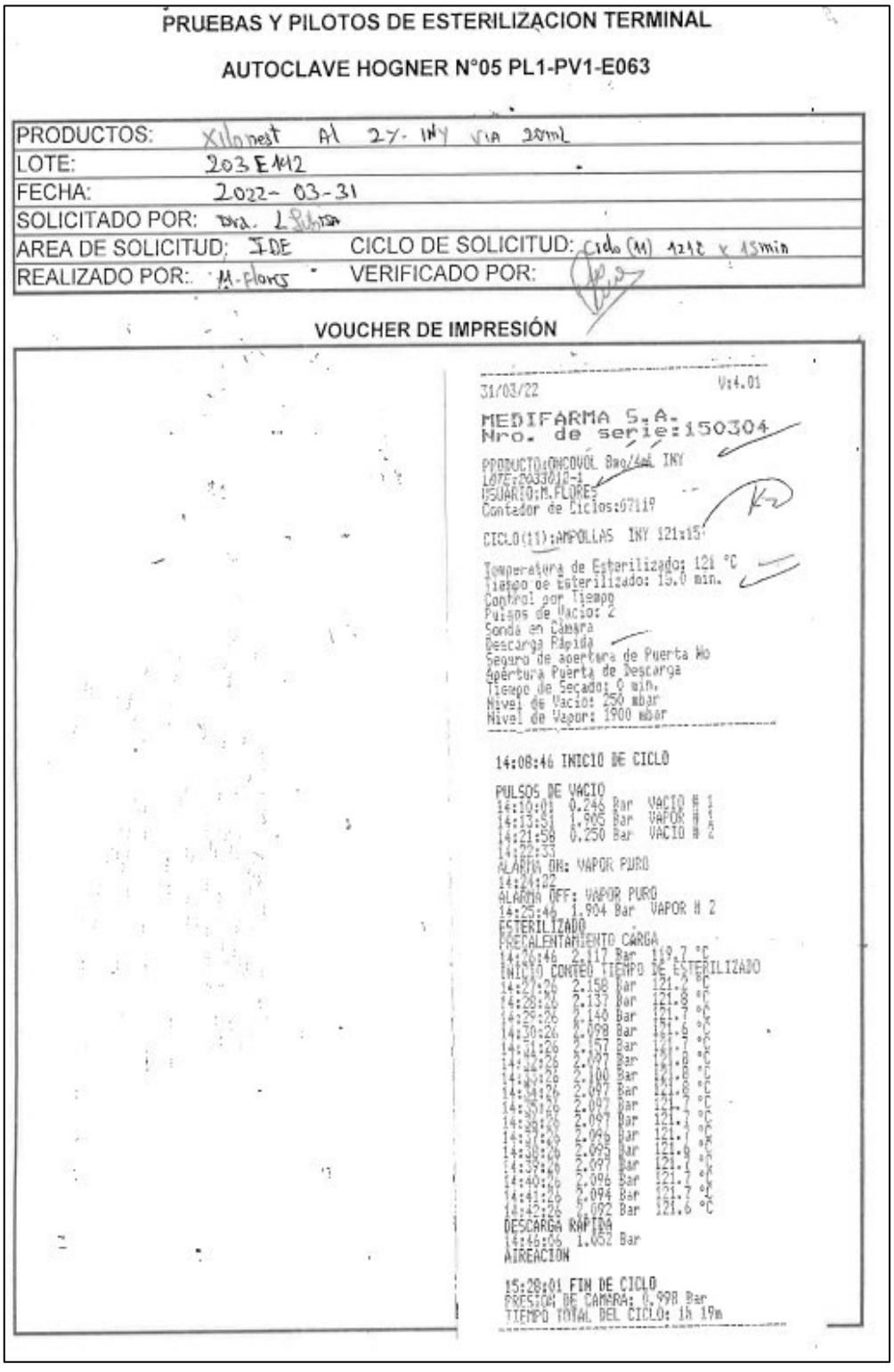
PULSOS DE VACIO
21:38:35 0.249 Bar VACIO # 1
21:43:28 1.003 Bar VAPOR # 1
21:52:19 0.250 Bar VACIO # 2
21:55:51 1.903 Bar VAPOR # 2
ESTERILIZADO
PRECALENTAMIENTO CARGA
21:56:51 2.134 Bar 113.0 °C
21:57:51 2.135 Bar 120.4 °C
INICIO CONTEO TIEMPO DE ESTERILIZADO
21:58:03 2.113 Bar 121.4 °C
21:59:03 2.111 Bar 121.7 °C
22:00:03 2.113 Bar 121.9 °C
22:01:03 2.118 Bar 121.8 °C
22:02:03 2.126 Bar 121.7 °C
22:03:03 2.152 Bar 121.5 °C
22:04:03 2.094 Bar 121.9 °C
22:05:03 2.107 Bar 121.7 °C
22:06:03 2.120 Bar 121.7 °C
22:07:03 2.156 Bar 121.3 °C
22:08:03 2.101 Bar 121.9 °C
22:09:03 2.118 Bar 121.7 °C
22:10:03 2.161 Bar 121.3 °C
22:11:03 2.103 Bar 121.9 °C
22:12:03 2.129 Bar 121.6 °C
22:13:03 2.092 Bar 121.6 °C
DESCARGA RAPIDA
22:37:30 1.052 Bar
AIREACION

22:53:57 FIN DE CICLO
PRESION DE CAMARA: 0.590 Bar
TIEMPO TOTAL DEL CICLO: 1h 16m

Anexo 6. Sustento para el Control de cambio por actividades por producción – Lidocaína Inyectable vial

SUSTENTO DEL CAMBIO DE PARAMETROS DE ESTERILIZACION 20230320-03				
PRODUCTO	LIDOCAINA AL 2% INY VIAL			20/03/2023
TAMAÑO DE LOTE ACTU	175 LITROS		8574	VIALES VIDRIO
1. PROCESO: ESTERILIZACION TERMINAL				
ACTUAL		**PROPUESTO**		**OBSERVACION**
EQUIPO REQUERIDO	**CODIGO**	**EQUIPO REQUERIDO**	**CODIGO**	
AUTOCLAVE PRODUCTO TERMINADO	PV1-E063	AUTOCLAVE PRODUCTO TERMINADO	PV1-E063	NO CAMBIA
PARAMETROS DEL PROCESO	**CLASIFICACIÓN DEL PARÁMETRO**	**RIESGO**	**ACTUAL**	**PROPUESTO**
TIEMPO DE ESTERILIZACION	Crítico	Podría afectar el proceso de esterilizacion terminal e impactar en la esterilidad y estabilidad del producto final al modificar los parámetros de esterilización.	20 minutos	15 minutos
TEMPERATURA DE ESTERILIZACION			118 °C	121 °C
DESCARGA	Potenciales	Integridad del envase	Rápida	NO CAMBIA
1. PRUEBAS PREVIAS				
El 31 de marzo 2022 se realizó una prueba de cambio de los parámetros de esterilizado de un total de 300 viales del producto Lidocaína al 2% INY vial L: 203E142, las cuales se esterilizando simulando en una carga completa de viales.				
INFORME				
CICLO DE PRODUCTO	Viales		**LOTE**	2033012
TEMPERATURA DE ESTERILIZACION	121 °C		**TIEMPO DE ESTERILIZACION**	15 minutos
CARGA COMPLETA	55 cacerinas		1 cacerina piloto expuesto en punto más caliente (según Calificación)	
TIEMPO TOTAL DE CICLO / TIPO DE DESCARGA	1H 19' / RAPIDA		**ESTADO DE MATERIAL DE ENVASE**	No se evidencia alteraciones
ESTUDIO ESTABILIDAD ACELERADA				
FISICOQUIMICO	Conforme	**MICROBIOLOGICO**	Prueba de esterilidad y Endotoxinas Conformes	
OBSERVACION ADICIONAL				
Se trabajó con un solo lote madre, el proceso de fabricación y envasado no presentó observaciones y sigue un esquema de proceso validado. Se separaron muestras como 2 pilotos con la finalidad de comparar los resultados de estabilidad y verificar un impacto debido al cambio de parámetros de esterilización.				

Anexo 7. Boucher de esterilización bajo los nuevos parámetros de esterilización Lidocaína INY vial



PRUEBAS Y PILOTOS DE ESTERILIZACION TERMINAL

AUTOCLAVE HOGNER N°05 PL1-PV1-E063

PRODUCTOS:	Xilonest Al 2% INY Via 20ml
LOTE:	203EA12
FECHA:	2022-03-31
SOLICITADO POR:	Dra. L Salinas
AREA DE SOLICITUD:	IDE — CICLO DE SOLICITUD: Ciclo (11) 121º x 15min
REALIZADO POR:	M. Flores — VERIFICADO POR:

VOUCHER DE IMPRESIÓN

31/03/22 V:4.01

MEDIFARMA S.A.
Nro. de serie:150304

PRODUCTO:ONCOVOL 8mg/4mL INY
LOTE:0033012-1
USUARIO:M.FLORES
Contador de Ciclos:07119

CICLO(11):AMPOLLAS INY 121x15'

Temperatura de Esterilizado: 121 °C
Tiempo de Esterilizado: 15.0 min.
Control por Tiempo
Pulsos de Vacio: 2
Sonda en Camara
Descarga Rapida
Seguro de apertura de Puerta No
Apertura Puerta de Descarga
Tiempo de Secado: 0 min.
Nivel de Vacio: 250 mbar
Nivel de Vapor: 1900 mbar

14:08:46 INICIO DE CICLO

PULSOS DE VACIO
14:10:01 0.246 Bar VACIO N 1
14:13:51 1.905 Bar VAPOR N 1
14:21:58 0.250 Bar VACIO N 2
14:22:33
ALARMA ON: VAPOR PURO
14:24:22
ALARMA OFF: VAPOR PURO
14:25:46 1.904 Bar VAPOR N 2
ESTERILIZADO
PRECALENTAMIENTO CARGA
14:26:46 2.117 Bar 119.7 °C
INICIO CONTEO TIEMPO DE ESTERILIZADO
14:27:26 2.158 Bar 121.6 °C
14:28:26 2.137 Bar 121.8 °C
14:29:26 2.140 Bar 121.7 °C
14:30:26 2.098 Bar 121.6 °C
14:31:26 2.157 Bar 121.7 °C
14:32:26 2.097 Bar 121.8 °C
14:33:26 2.100 Bar 121.8 °C
14:34:26 2.097 Bar 121.8 °C
14:35:26 2.097 Bar 121.7 °C
14:36:26 2.097 Bar 121.7 °C
14:37:26 2.096 Bar 121.7 °C
14:38:26 2.095 Bar 121.6 °C
14:39:26 2.097 Bar 121.7 °C
14:40:26 2.096 Bar 121.7 °C
14:41:26 2.094 Bar 121.7 °C
14:42:26 2.092 Bar 121.6 °C
DESCARGA RAPIDA
14:46:06 1.052 Bar
AIREACION

15:28:01 FIN DE CICLO
PRESION DE CAMARA: 0.998 Bar
TIEMPO TOTAL DEL CICLO: 1h 19m

Anexo 8. Resultados de estudio de estabilidad del primer piloto Lidocaína 1 % Solución inyectable 3.5mL Lote: 20398A2.

Resultados de estudio de estabilidad acelerado del piloto 20398A2

PRODUCTO:	LIDOCAINA 1 % SOLUCIÓN INYECTABLE	**FECHA INICIAL DE ESTABILIDAD:**	2022-04-08
LOTE:	20398A2	**FECHA FINAL DE ESTABILIDAD:**	2022 -10 -19
TIPO DE LOTE:	Lote Piloto para estabilidad	**TIEMPO DE EXPIRA PROPUESTA:**	3 Años
TAMAÑO DE LOTE:	340 amp x 3.5 mL	**TIPO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD:**	Estabilidad Acelerada
TAMAÑO DE LA MUESTRA: **SISTEMA ENVASE CIERRE:** **PRINCIPIOS ACTIVOS/LOTE:**	210 amp x 3.5 mL Ampolla incolora 5 mL lidocaina 1% inyectable Lidocaina clorhidrato estéril / L: MP00020631	**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD:**	40 ºC ± 2 ºC / 75% ± 5% H.R.
FECHA DE FABRICACIÓN: **FECHA DE ENVASE:**	2022-03-22 2022-02-23	**NORMA TÉCNICA:** (1) United States Pharmacopeia (2) British Pharmacopeia	
OBSERVACIONES: Evaluación de cambio de ciclo en el proceso de esterilización (121°C x 20 minutos a 121°C x 15 minutos)			

ENSAYOS	**ESPECIFICACIONES**	**INICIAL**	**1º Evaluación**	**2º Evaluación**
			3 Meses	**6 Meses**
		2022-04-06	2022-06-18	2022-10-19
Técnica Analítica N°		IAPT-808-00	PT-0719-06	IAPT-808-00
CARACTERISTICAS FISICAS				
DESCRIPCION	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.
PRUEBAS ESPECÍFICAS	No menos de lo declarado	3.6 mL/amp.	3.6 mL/amp.	3.6 mL/amp.
VOLUMEN	3.5 mL/amp.	6.3	6.3	6.3
pH (25 °C)	5.0 - 7.0 (Directo)	1.007 g/100 mL	1.013 g/100 mL	1.013 g/100 mL
DOSAJE:	1.000 (0.950 - 1.050) g/100 mL			
LIDOCAINA CLORHIDRATO - Cromatografía de Líquidos (HPLC) (%)	(95.0% - 105.0%)	100.7%	101.3%	101.1%
ESTERILIDAD				
Filtración por membrana	Estéril	Estéril	---	Estéril
ENDOTOXINAS BACTERIANAS	No más de 1.1 UE USP/mg de	< 1.1 UE USP/mg de		< 1.1 UE USP/mg de
Técnica de Coagulación	Lidocaína Clorhidrato	Lidocaína Clorhidrato.	---	Lidocaína Clorhidrato.
PARTICULAS SUB-VISIBLES				
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 6 000 partículas ≥ 10 um/envase		---	10 partículas > 10 um/envase
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 600 partículas ≥ 25 um/envase		---	0 partículas > 25 um/envase
CONTAMINACION POR PARTICULAS				
Partículas visibles	Exenta de partículas visibles		Exenta de partículas visibles	Exenta de partículas visibles

Anexo 9. Resultados de estudio de estabilidad del segundo piloto Lidocaína 1 % Solución inyectable 3.5mL Lote: 20399A2.

Resultados de estudio de estabilidad acelerado del piloto 20399A2

PRODUCTO:	LIDOCAINA 2% SOLUCIÓN INYECTABLE	**FECHA INICIAL DE ESTABILIDAD:**	2022-04-08
LOTE:	20399A2	**FECHA FINAL DE ESTABILIDAD:**	2022-10-19
TIPO DE LOTE:	Lote Piloto para estabilidad	**TIEMPO DE EXPIRA PROPUESTA:**	3 años
TAMAÑO DE LOTE:	340 amp x 3.5 mL	**TIPO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD:**	Estabilidad Acelerada
TAMAÑO DE LA MUESTRA: **SISTEMA ENVASE CIERRE:** **PRINCIPIOS ACTIVOS/LOTE:**	210 amp x 3.5 mL Ampolla incolora 5 mL lidocaína 1% inyectable Lidocaina clorhidrato estéril / L: MP00020631	**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD:**	40 ºC ± 2 ºC / 75% ± 5% H.R.
FECHA DE FABRICACIÓN: **FECHA DE ENVASE:**	2022-03-22 2022-02-23	**NORMA TÉCNICA:** (1) United States Pharmacopeia (2) British Pharmacopeia	
OBSERVACIONES: Evaluación de cambio de ciclo en el proceso de esterilización (121°C x 20 minutos a 121°C x 15 minutos)			

ENSAYOS	**ESPECIFICACIONES**	**INICIAL**	**1º Evaluación**	**2º Evaluación**
			3 Meses	**6 Meses**
		2022-04-06	2022-06-18	2022-10-19
Técnica Analítica N°		IAPT-808-00	PT-0719-06	IAPT-808-00
CARACTERISTICAS FISICAS				
DESCRIPCION	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.
PRUEBAS ESPECÍFICAS				
VOLUMEN	No menos de lo declarado			
pH (25 °C)	3.5 mL/amp.	3.6 mL/amp.	3.6 mL/amp.	3.6 mL/amp.
DOSAJE:	5.0 - 7.0 (Directo)	6.4	6.3	6.3
LIDOCAINA CLORHIDRATO - Cromatografía de Líquidos (HPLC) (%)	1.000 (0.950 - 1.050) g/100 mL	1.012 g/100 mL	1.017 g/100 mL	1.017 g/100 mL
ESTERILIDAD	(95.0% - 105.0%)	101.2%	101.7%	101.5%
Filtración por membrana				
ENDOTOXINAS BACTERIANAS	Estéril	Estéril	---	Estéril
Técnica de Coagulación				
PARTICULAS SUB-VISIBLES	No más de 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato.	---	< 1.1 UE USP/mg de Lidocaína Clorhidrato.
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 6 000 partículas ≥ 10 um/envase		---	12 partículas
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 600 partículas ≥ 25 um/envase		---	0 partículas
CONTAMINACION POR PARTICULAS				
Partículas visibles	Exenta de partículas visibles		Exenta de partículas visibles	Exenta de partículas visibles

Anexo 10. Resultados de estudio de estabilidad del primer piloto Lidocaína 2% Solución inyectable vial 20 mL Lote: 20498A2.

Resultados de estudio de estabilidad acelerado del piloto 204A982

PRODUCTO:	LIDOCAINA 2% SOLUCIÓN INYECTABLE	**FECHA INICIAL DE ESTABILIDAD:**	2022-04-12
LOTE:	20498A2	**FECHA FINAL DE ESTABILIDAD:**	2022-10-10
TIPO DE LOTE:	Lote Piloto para estabilidad	**TIEMPO DE EXPIRA PROPUESTA:**	3 años
TAMAÑO DE LOTE:	300 viales x 20mL	**TIPO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD:**	Estabilidad Acelerada
TAMAÑO DE LA MUESTRA: **SISTEMA ENVASE CIERRE:** **PRINCIPIOS ACTIVOS/LOTE:**	118 viales x 20mL Vial incoloro 20mL Lidocaina clorhidrato estéril / L: MP00020631	**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD:**	40 ºC ± 2 ºC / 75% ± 5% H.R.
FECHA DE FABRICACIÓN: **FECHA DE ENVASE:**	2022-03-09 2022-03-09	**NORMA TÉCNICA:** (1) United States Pharmacopeia (3) Propia	
OBSERVACIONES: Evaluación de cambio de ciclo en el proceso de esterilización (118°C x 20 minutos a 121°C x 15 minutos)			

ENSAYOS	**ESPECIFICACIONES**	**INICIAL**	**1º Evaluación**	**2º Evaluación**
			3 meses	**6 meses**
		2022-04-13	**2022-06-28**	**2022-10-10**
Técnica Analítica N°		**IAPT-811-00**	**PT-0627-08**	**IAPT-627-08**
CARACTERISTICAS FISICAS				
DESCRIPCION	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora
PRUEBAS ESPECÍFICAS	No menos de lo declarado			
VOLUMEN				
pH (25 °C)	20 mL/vial.	20 mL/vial	20 mL/vial	20 mL/vial
DOSAJE:	5.0 - 7.0 (Directo)	6.7	6.7	6.6
LIDOCAINA CLORHIDRATO - Cromatografía de Líquidos (HPLC) (%)	2.000 (1.90 – 2.10) g/100 mL	2.00 g/100 mL	2.01 g/100 mL	2.00 g/100 mL
ESTERILIDAD	(95.0% - 105.0%)	100.0%	100.5%	99.5%
Filtración por membrana	Estéril	Estéril	---	Estéril
ENDOTOXINAS BACTERIANAS	No más de 1.1 UE USP/mg de	< 1.1 UE USP/mg de	---	< 1.1 UE USP/mg de
Técnica de Coagulación	Lidocaína Clorhidrato	Lidocaína Clorhidrato.		Lidocaína Clorhidrato.
PARTICULAS SUB-VISIBLES				
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 6 000 partículas ≥ 10 um/envase	276 partículas	---	72 partículas
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	El promedio no excede de 600 partículas ≥ 25 um/envase	16 partículas	---	1 partículas
CONTAMINACION POR PARTICULAS				
Partículas visibles	Exenta de partículas visibles		Exenta de partículas visibles	Exenta de partículas visibles

Anexo 11. Resultados de estudio de estabilidad del segundo piloto Lidocaína 2% Solución inyectable 20 mL vial Lote: 20499A2.

Resultados de estudio de estabilidad acelerado del piloto 204A992

PRODUCTO:	**LIDOCAINA 2% SOLUCIÓN INYECTABLE**	**FECHA INICIAL DE ESTABILIDAD:**	2022-04-12
LOTE:	**20499A2**	**FECHA FINAL DE ESTABILIDAD:**	2022 -10 -19
TIPO DE LOTE:	Lote Piloto para estabilidad	**TIEMPO DE EXPIRA PROPUESTA:**	2 Años
TAMAÑO DE LOTE:	300 viales x 20mL	**TIPO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD:**	Estabilidad Acelerada
TAMAÑO DE LA MUESTRA: **SISTEMA ENVASE CIERRE:** **PRINCIPIOS ACTIVOS/LOTE:**	118 viales x 20mL Vial incoloro 20mL Lidocaina clorhidrato estéril / L: MP00020631	**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD:**	40 ºC ± 2 ºC / 75% ± 5% H.R.
FECHA DE FABRICACIÓN: **FECHA DE ENVASE:**	2022-03-09 2022-03-09	**NORMA TÉCNICA:** (1) United States Pharmacopeia (3) Propia	
OBSERVACIONES: Evaluación de cambio de ciclo en el proceso de esterilización (118°C x 20 minutos a 121°C x 15 minutos)			

ENSAYOS	**ESPECIFICACIONES**	**INICIAL**	**1º Evaluación**	**2º Evaluación**
			3 meses	**6 meses**
		2022-04-06	**2022-06-18**	**2022-10-19**
Técnica Analítica N°		**IAPT-808-00**	**PT-0719-06**	**IAPT-808-00**
CARACTERISTICAS FISICAS				
DESCRIPCION	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora.	Solución transparente, incolora
PRUEBAS ESPECÍFICAS				
VOLUMEN	No menos de lo declarado			
pH (25 °C)	20 mL/vial.	20 mL/vial	20 mL/vial	20 mL/vial
DOSAJE:	5.0 - 7.0 (Directo)	6.7	6.5	6.6
LIDOCAINA CLORHIDRATO - Cromatografía de Líquidos (HPLC) (%)	2.000 (1.90 – 2.10) g/100 mL	2.00 g/100 mL	2.01 g/100 mL	2.00 g/100 mL
ESTERILIDAD	(95.0% - 105.0%)	100.0%	100.5%	99.5%
Filtración por membrana	Estéril	Estéril	---	Estéril
ENDOTOXINAS BACTERIANAS	No más de 1.1 UE USP/mg de	< 1.1 UE USP/mg de		< 1.1 UE USP/mg de
Técnica de Coagulación	Lidocaína Clorhidrato	Lidocaína Clorhidrato.	---	Lidocaína Clorhidrato.
PARTICULAS SUB-VISIBLES	El promedio no excede de 6 000			
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	partículas ≥ 10 um/envase	276 partículas	---	41 partículas
	El promedio no excede de 600			
METODO 1: Prueba de conteo de partículas por obstrucción de luz	partículas ≥ 25 um/envase	16 partículas	---	0 partículas
Partículas visibles				
CONTAMINACION POR PARTICULAS		__	Exenta de partículas	Exenta de partículas
Partículas visibles	Exenta de partículas visibles		visibles	visibles

Anexo 12. Reporte de calificación de autoclave de vapor húmedo

N°	Prueba	Resultado	Evidencia
Verificaciones preliminares			
1	Verificación de las características técnicas e identificación del equipo	Conforme	Formato 1
2	Comprobación de los procedimientos o instructivos de operación	Conforme	Formato 2
3	Verificación del mantenimiento preventivo planificado	Conforme	Formato 3
4	Comprobación del funcionamiento de los controles e indicadores	Conforme	Formato 4
5	Comprobación del funcionamiento de las alarmas	Conforme	Formato 5
6	Calibración de los instrumentos de medición y control del autoclave	Conforme	Formato 6
Pruebas de calificación de operación			
7	Prueba de fuga de la cámara	Conforme	Formato 7
8	Prueba de Bowie - Dick	Conforme	Formato 8
9	Calibración de los instrumentos de calificación	Conforme	Formato 9
10	Distribución de termopares en cámara vacía	Conforme	Formato 10
11	Prueba de distribución de temperatura en cámara vacía	Conforme	Formato 11*
Pruebas de calificación de desempeño			
12	Prueba de penetración de calor y desafío microbiológico	Conforme	Formato 12**

Formato 1: Verificación de las características técnicas e identificación del equipo.

Aspecto	Resultado esperado	Cumple (S/N)	Verificado por / Fecha
Fabricante	HOGNER	S	A.MONTEJO 2022-11-22
No. de Serie	150304	S	A.MONTEJO 2022-11-22
Volumen	2 m^3	S	A.MONTEJO 2022-11-22
Código del equipo	PL1-PV1-E063	S	A.MONTEJO 2022-11-22
El equipo se encuentra debidamente identificado	CORRECTAMENTE IDENTIFICADO	S	A.MONTEJO 2022-11-22

Criterios de aceptación:

- El equipo debe encontrarse debidamente identificado.
- La chapa de identificación del equipo y la etiqueta de identificación interna deben ser legibles.



Cumple criterios de aceptación: (SI/NO): __SI__, en caso de NO refiera No. de desviación: ---

Formato 2: Comprobación de los procedimientos o instructivos de operación.

Código y nombre del Procedimiento o Instructivo	Actividades que incluye	Cumple (S/N)	Verificado por / Fecha

MANEJO DEL AUTOCLAVE HOGNER VAP 5001 PHARMA	Operación	S	A.MONTEJO 2022-11-22
	Limpieza	S	
	Frecuencia de limpieza	S	
	Medidas de seguridad	S	

Criterios de aceptación:

- Deben estar aprobados los procedimientos requeridos para correcta explotación del equipo. Estos deben contener las actividades de operación y limpieza. Los diagramas de cargas y los parámetros de los ciclos deben estar establecidos.

Cumple criterios de aceptación: (SI/NO): __SI__, en caso de NO refiera No. de desviación: __-

Formato 3: Verificación del mantenimiento preventivo planificado.

Prueba	Cumple (S/N)	Verificado por / Fecha
Verifique que el equipo ha sido incluido en el Plan de Mantenimiento Preventivo.	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Verifique las órdenes de trabajo referentes al mantenimiento preventivo completadas en el último año.	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Etiqueta de identificación del último mantenimiento realizado.	N.A.	A.MONTEJO 2022-11-23

Criterios de aceptación:

- El equipo debe estar incluido en plan de mantenimiento preventivo.
- El equipo debe haber recibido los mantenimientos planificados.
- El equipo debe presentar la etiqueta de mantenimiento actualizada.

Cumple criterios de aceptación: (SI/NO): __SI__, en caso de NO refiera No. de desviación: __---

Formato 4: Comprobación del funcionamiento de los controles e indicadores.

Prueba	Cumple (S/N)	Verificado por / Fecha
Verifique que los controles (botones) del equipo funcionan correctamente.	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Verifique que las indicaciones del equipo (pantallas) funcionan correctamente.	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Verifique el correcto funcionamiento de las puertas.	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Verifique el correcto funcionamiento del botón de parada de emergencias.	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Verifique que todos los usuarios del equipo están registrados en el sistema de control y que su nivel de acceso corresponde con su función.	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Verifique que el equipo imprime los ciclos de esterilización correctamente.	S	A.MONTEJO 2022-11-23

Criterios de aceptación:

- Todos los dispositivos, los indicadores y las puertas que permiten la operación del autoclave deben funcionar de acuerdo con la documentación suministrada por el fabricante.

Cumple criterios de aceptación: (SI/NO): __SI__, en caso de NO refiera No. de desviación: __---

Formato 5: Comprobación del funcionamiento de las alarmas y elementos de seguridad.

Alarmas a verificar	Activa la alarma (S/N/No permite)	Verificado por / Fecha
Fallos en los sensores y componentes.	S	A.MONTEJO 2022-11-23

Fallos en los servicios auxiliares.	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Parada de emergencia.	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Inicio del ciclo con la puerta de carga / descarga abierta.	No permite	A.MONTEJO 2022-11-23
Apertura de la puerta de carga / descarga con la cámara al vacío ($P < P_{atm}$).	No permite	A.MONTEJO 2022-11-23
Apertura de la puerta de carga / descarga con la cámara presurizada ($P > P_{atm}$).	No permite	A.MONTEJO 2022-11-23

Criterios de aceptación:

- Las alarmas funcionan de acuerdo a las especificaciones del fabricante.

Cumple criterios de aceptación: (SI/NO): __SI__, en caso de NO refiera No. de desviación: __---

Formato 6: Estado de calibración de los instrumentos de medición y control.

Instrumento/ Identificación	Código certificado de calibración	Fecha de calibración	Corrección reportada	Cumple (S/N)	Verificado por / Fecha
Sensor de temperatura 01	LMTER-310-2022	2022-10-25	0.38 °C	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Sensor de temperatura 02	LMTER-311-2022	2022-10-25	0.25 °C	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Transmisor de presión 01	LMTPR-069-2022	2022-10-25	0.004 bar	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Transmisor de presión 02	LMTPR-070-2022	2022-10-25	0.004 bar	S	A.MONTEJO 2022-11-23

Unidades de medida:

- Temperatura: °C
- Presión: bar

Criterios de aceptación:

- Corrección de temperatura: ±0.5 °C en el punto de esterilización.
- Corrección de presión: ±0.05 bar a la presión de esterilización.

(valores a lazo cerrado)

Cumple criterios de aceptación: (SI/NO): __SI__, en caso de NO refiera No. de desviación: __---__

Formato 7: Prueba de fuga de la cámara.

Parámetros	Valor establecido	Valor alcanzado	Cumple (S/N)	Verificado por / Fecha
Presión de prueba	133 mbar	133 mbar	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Aumento de presión permitido	15 mbar / 5 min	3 mbar / 5 min	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Tiempo de estabilización	2 min	2 min	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Tiempo de prueba	10 min	10 min	S	A.MONTEJO 2022-11-23

Criterios de aceptación:

- Se deberá alcanzar la presión negativa (antes de estabilizar) establecida por el fabricante para esta prueba.
- La variación de presión debe ser menor a 3 mbar por minuto (15 mbar/5 min).

Cumple criterios de aceptación: (SI/NO): __SI__, en caso de NO refiera No. de desviación: __---

Formato 8: Prueba de Bowie-Dick.

Parámetros	Cumple (S/N)	Verificado por / Fecha
Cambio de color de amarillo a negro de manera uniforme.	S	A.MONTEJO 2022-11-23

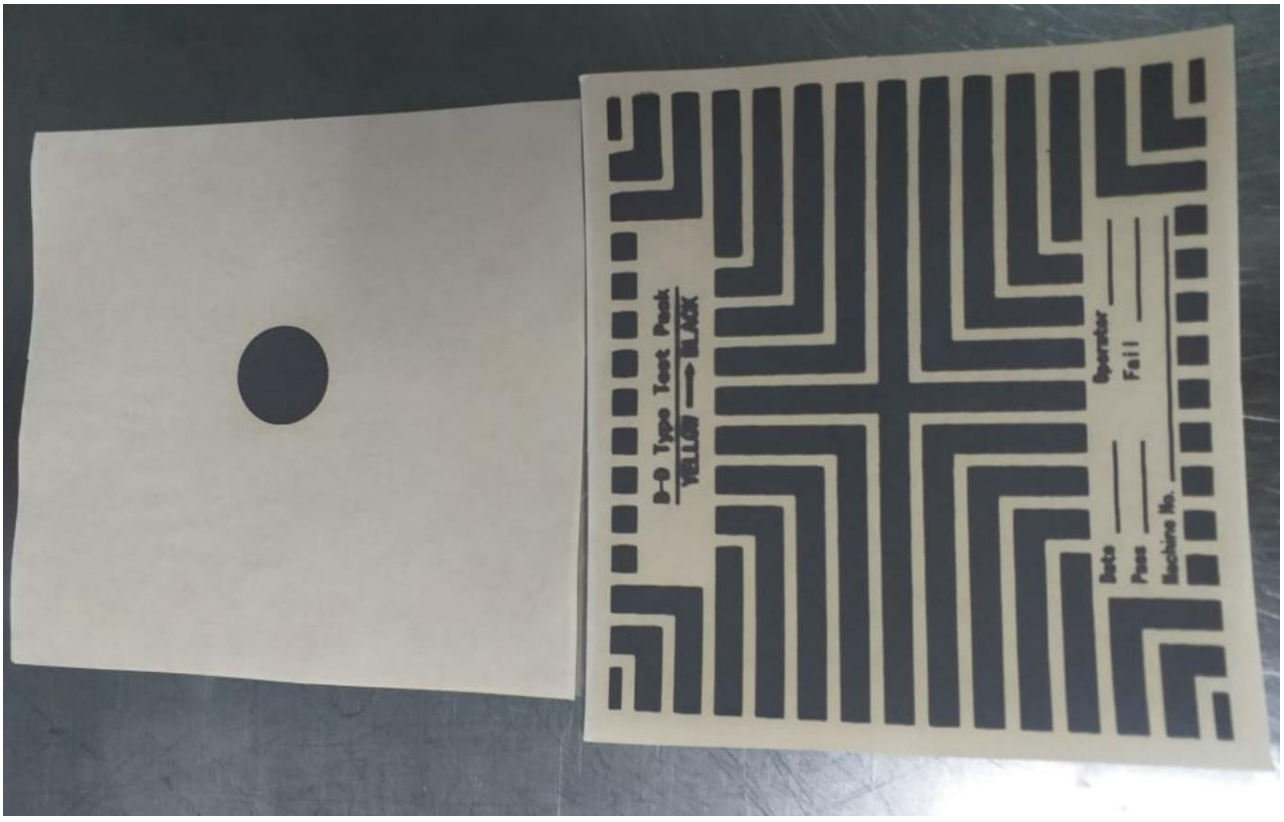
Hoja testigo del test pack

Criterios de aceptación:

- El indicador químico presente en la hoja testigo dentro del "Test Pack" deberá haber virado del color amarillo inicial a un color negro uniforme en toda la extensión de la hoja.

Observaciones:

*Se adjunta el boucher de la prueba



Cumple criterios de aceptación: (SI/NO): __SI__, en caso de NO refiera No. de desviación: __---

Formato 9: Instrumentos utilizados en la calificación.

Instrumento	Código	Fecha de calibración	Cumple (S/N)	Verificado por / Fecha

Termómetro multicanal Kaye Validator.	CCC-KAYE-01 (S/N: 1211017)	2022-11-23	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Módulo de entrada de los sensores (SIM).	S/N: 1112057	2022-11-23	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Sonda patrón de temperatura (IRTD).	CCC-IRTD-02 (S/N: N0532)	2022-10-13	S	A.MONTEJO 2022-11-23
Pozo de calibración.	CCC-POZO-02 (S/N: B37534)	No aplica	S	----------
Anexe el reporte de calibración del sistema de medición (Kaye-SIM-termopares) antes de realizar los trabajos.			S	A.MONTEJO 2022-11-23
Anexe el reporte de verificación del sistema de medición (Kaye-SIM-termopares) al finalizar los trabajos.			S	A.MONTEJO 2022-11-23

Criterios de aceptación:

- La IRTD (termómetro inteligente de resistencia de platino) tiene su calibración vigente y posee certificado de calibración.
- Los reportes de calibración y verificación del sistema de medición (Kaye-SIM-termopares) deben mostrar resultados conformes.

Cumple criterios de aceptación: (SI/NO): __SI__, en caso de NO refiera No. de desviación: __---__

.

Anexo 13. ***Reporte de calificación detallada de Prueba en vacío***

Printed on 25-nov-2022 13:15:29 by Alexander Montejo

Nombre del estudio:	AUTOCLAVE DE VAPOR		Company:	MEDIFARMA S.A.	Validator Version:3.61
Vessel ID:	AUTOCLAVE DE VAPOR		SOP/Protocol #:		ReportWizard Version: 1.41
Programador:	Alexander Montejo	Date:	10-ago-2021 11:53:35	Comments:	Run #:0001
Validator SN:	1211017		Version de firmaware	03.60.0001	

Módulos de entrada de sensores (SIMs)

Validator SN:1211017 = A

Slot	Serial Number
1	1112057

Grupos incluidos en el informe

SIM 1A – Incluir entradas de sensores, cálculos estadísticos

Sensores incluidos en el reporte

Grupo Tipo	Sensor S/N	Probe ID	FW Version	Sensor	Letalidad
SIM 1A – Temperatura (°C)					
	TP 01			TERMOPAR 01	No
	TP 02			TERMOPAR 02	No
	TP 03			TERMOPAR 03	No
	TP 04			TERMOPAR 04	No
	TP 05			TERMOPAR 05	No
	TP 06			TERMOPAR 06	No
	TP 07			TERMOPAR 07	No
	TP 08			TERMOPAR 08	No
	TP 09			TERMOPAR 09	No
	TP 10			TERMOPAR 10	No
	TP 11			TERMOPAR 11	No
	TP 12			TERMOPAR 12	No

Datos de temperatura (C)

	TP 01 (C) SIM 1	TP 02 (C) SIM 1	TP 03 (C) SIM 1	TP 04 (C) SIM 1	TP 05 (C) SIM 1	TP 06 (C) SIM 1	TP 07 (C) SIM 1	TP 08 (C) SIM 1	TP 09 (C) SIM 1	TP 10 (C) SIM 1	TP 11 (C) SIM 1	TP 12 (C) SIM 1
24-nov-2022												
16:18:00	******* Inicio de estudio *******											
16:18:00	******* PRECALENTAMIENTO *******											
16:18:00	65.54	71.15	71.53	75.00	66.98	71.80	88.21	84.56	83.41	79.94	69.56	68.35
16:18:30	112.22	113.62	113.43	113.38	113.43	110.69	115.36	114.88	114.34	114.88	113.50	113.39
16:19:00	100.24	99.98	101.66	104.18	101.29	100.28	106.68	105.94	104.33	105.21	99.83	100.93
16:19:30	97.10	97.12	97.70	98.47	97.34	96.88	103.36	102.07	100.13	100.68	96.72	97.12
16:20:00	83.18	81.74	88.45	89.95	88.40	85.51	95.47	94.50	92.02	93.55	84.28	89.19
16:20:30	73.82	71.13	82.98	85.05	82.13	78.62	92.01	90.44	87.12	89.49	78.13	83.35
16:21:00	67.15	62.08	81.50	82.31	79.12	73.65	91.40	88.18	85.33	87.25	74.52	80.61
16:21:30	115.37	115.67	116.95	117.01	115.75	115.95	120.85	118.04	117.52	118.25	116.28	117.22
16:22:00	104.80	104.23	109.25	111.79	108.93	105.74	114.32	111.92	110.97	111.16	105.14	108.93
16:22:30	99.82	99.92	102.00	103.07	102.10	100.23	108.30	105.43	105.17	104.99	100.05	101.75
16:23:00	91.44	89.65	97.66	99.12	98.10	93.66	103.65	101.74	100.99	100.35	93.64	96.57
16:23:30	79.91	75.91	90.97	91.26	90.05	83.83	97.04	95.14	93.46	93.12	85.40	87.34
16:24:00	73.25	66.92	88.92	86.91	84.65	77.59	95.09	92.78	90.81	89.93	80.06	82.74
16:24:30	113.12	113.56	114.28	115.29	113.34	113.46	119.50	116.34	115.73	116.74	114.05	116.67
16:25:00	117.93	118.26	118.85	119.51	118.68	118.17	121.95	120.55	119.73	119.29	118.39	119.46
16:25:30	121.53	121.77	122.15	122.62	122.32	121.65	124.00	123.09	122.60	122.55	121.61	122.21
16:26:00	122.05	122.56	122.68	122.71	122.41	122.49	124.16	123.34	123.08	122.87	122.44	122.69
16:26:30	121.99	122.26	122.32	122.52	122.33	122.18	123.50	122.78	122.61	122.48	122.14	122.35
16:27:00	122.03	122.30	122.32	122.48	122.35	122.24	123.35	122.68	122.54	122.43	122.16	122.33
16:27:30	122.39	122.62	122.62	122.70	122.61	122.54	123.49	122.89	122.77	122.65	122.44	122.54
16:28:00	120.91	121.11	121.21	121.38	121.27	121.13	122.06	121.51	121.41	121.34	121.11	121.23
16:28:30	121.15	121.33	121.41	121.53	121.46	121.36	122.18	121.67	121.56	121.52	121.29	121.39
16:29:00	******* ESTERILIZACIÓN *******											
16:29:00	121.33	121.50	121.61	121.68	121.58	121.53	122.32	121.85	121.72	121.70	121.50	121.58
16:29:30	121.63	121.78	121.89	121.95	121.87	121.82	122.56	122.12	122.00	121.98	121.80	121.85
16:30:00	122.09	122.25	122.34	122.36	122.26	122.28	122.95	122.52	122.39	122.37	122.20	122.24
16:30:30	120.98	121.12	121.26	121.30	121.11	121.18	121.86	121.46	121.33	121.32	121.15	121.19
16:31:00	121.30	121.46	121.56	121.60	121.43	121.49	122.15	121.77	121.63	121.63	121.49	121.51
16:31:30	121.67	121.83	121.92	121.95	121.80	121.87	122.49	122.12	121.97	121.97	121.84	121.84
16:32:00	122.46	122.58	122.66	122.67	122.49	122.59	123.15	122.79	122.63	122.62	122.51	122.48
16:32:30	121.19	121.35	121.45	121.46	121.31	121.38	121.97	121.62	121.49	121.48	121.35	121.35

Datos de temperatura (C)	TP 01 (C) SIM 1	TP 02 (C) SIM 1	TP 03 (C) SIM 1	TP 04 (C) SIM 1	TP 05 (C) SIM 1	TP 06 (C) SIM 1	TP 07 (C) SIM 1	TP 08 (C) SIM 1	TP 09 (C) SIM 1	TP 10 (C) SIM 1	TP 11 (C) SIM 1	TP 12 (C) SIM 1
24-nov-2022												
16:33:00	121.59	121.74	121.83	121.84	121.67	121.76	122.36	121.99	121.87	121.88	121.75	121.74
16:33:30	122.31	122.44	122.50	122.50	122.32	122.43	122.96	122.61	122.47	122.46	122.33	122.31
16:34:00	121.14	121.29	121.39	121.39	121.22	121.32	121.89	121.56	121.39	121.45	121.31	121.30
16:34:30	121.46	121.62	121.72	121.70	121.55	121.66	122.20	121.88	121.73	121.75	121.62	121.61
16:35:00	121.87	122.03	122.09	122.08	121.94	122.03	122.56	122.24	122.09	122.12	121.96	121.96
16:35:30	120.94	121.10	121.17	121.16	121.04	121.12	121.65	121.34	121.19	121.23	121.09	121.08
16:36:00	121.28	121.42	121.50	121.48	121.35	121.46	121.97	121.66	121.51	121.58	121.43	121.43
16:36:30	121.74	121.89	121.94	121.92	121.82	121.91	122.39	122.11	121.94	121.99	121.87	121.84
16:37:00	120.95	121.09	121.15	121.13	121.04	121.12	121.60	121.33	121.18	121.22	121.10	121.07
16:37:30	121.35	121.51	121.57	121.54	121.44	121.54	122.02	121.73	121.60	121.65	121.51	121.49
16:38:00	121.93	122.08	122.12	122.10	122.01	122.11	122.56	122.28	122.12	122.18	122.04	122.02
16:38:30	121.10	121.25	121.30	121.30	121.19	121.29	121.75	121.49	121.32	121.38	121.25	121.23
16:39:00	121.56	121.72	121.77	121.76	121.65	121.76	122.22	121.94	121.77	121.84	121.71	121.68
16:39:30	120.97	121.21	121.33	121.35	121.28	121.50	122.09	121.97	122.15	122.25	122.21	122.25
16:40:00	121.20	121.34	121.39	121.39	121.27	121.38	121.83	121.57	121.40	121.48	121.35	121.33
16:40:30	121.67	121.80	121.85	121.84	121.71	121.85	122.27	122.02	121.85	121.92	121.79	121.75
16:41:00	120.95	121.07	121.14	121.13	120.99	121.13	121.55	121.30	121.15	121.21	121.09	121.05
16:41:30	121.41	121.54	121.58	121.60	121.48	121.59	122.01	121.77	121.62	121.69	121.56	121.53
16:42:00	122.11	122.24	122.26	122.28	122.16	122.28	122.67	122.43	122.26	122.32	122.21	122.16
16:42:30	121.21	121.34	121.39	121.40	121.27	121.39	121.80	121.57	121.40	121.48	121.37	121.31
16:43:00	121.72	121.86	121.90	121.91	121.78	121.91	122.31	122.08	121.91	121.99	121.87	121.83
16:43:30	121.00	121.15	121.19	121.16	121.07	121.20	121.59	121.36	121.21	121.26	121.14	121.10
16:44:00	121.34	121.48	121.52	121.49	121.40	121.54	121.91	121.69	121.53	121.60	121.48	121.44
16:44:30	121.85	121.95	122.01	121.97	121.83	122.00	122.38	122.14	121.98	122.06	121.95	121.89
16:45:00	121.07	121.17	121.23	121.20	121.08	121.24	121.61	121.38	121.23	121.32	121.19	121.15
16:45:30	121.49	121.61	121.68	121.64	121.53	121.68	122.04	121.83	121.68	121.74	121.63	121.57
16:46:00	******* DESCARGA *******											
16:46:00	120.97	121.19	121.34	121.33	121.26	121.56	122.07	122.00	122.20	122.33	122.29	122.31
16:46:30	113.74	113.44	113.98	114.18	114.37	113.67	114.07	114.16	113.55	115.48	113.40	113.39
16:47:00	100.55	100.50	104.89	102.66	102.46	100.87	104.92	107.99	105.56	107.98	101.20	103.17
16:47:30	100.05	100.07	103.37	101.85	101.78	100.38	107.22	108.08	106.49	106.84	100.67	102.95
16:47:30	******* Fin del estudio											

Datos de temperatura(C) – Cálculos estadísticos

	Min	S/N Min	Max	S/N Max	Max-Min	Avg	Std Dev	Max-Avg	Avg-Min	Cycle Time
24-nov-2022										
16:18:00	******* Inicio de estudio *******									
16:18:00	******* PRECALENTAMIENTO *******									
16:18:00	65.54	TP 01	88.21	TP 07	22.67	74.67	7.53	13.54	9.13	0:00:00
16:18:30	110.69	TP 06	115.36	TP 07	4.67	113.59	1.26	1.77	2.90	0:00:30
16:19:00	99.83	TP 11	106.68	TP 07	6.85	102.55	2.54	4.13	2.72	0:01:00
16:19:30	96.72	TP 11	103.36	TP 07	6.64	98.72	2.27	4.64	2.00	0:01:30
16:20:00	81.74	TP 02	95.47	TP 07	13.73	88.85	4.52	6.62	7.11	0:02:00
16:20:30	71.13	TP 02	92.01	TP 07	20.88	82.86	6.53	9.15	11.73	0:02:30
16:21:00	62.08	TP 02	91.40	TP 07	29.32	79.42	8.73	11.97	17.34	0:03:00
16:21:30	115.37	TP 01	120.85	TP 07	5.48	117.07	1.52	3.78	1.70	0:03:30
16:22:00	104.23	TP 02	114.32	TP 07	10.09	108.93	3.29	5.39	4.70	0:04:00
16:22:30	99.82	TP 01	108.30	TP 07	8.48	102.74	2.72	5.56	2.92	0:04:30
16:23:00	89.65	TP 02	103.65	TP 07	14.00	97.21	4.34	6.44	7.56	0:05:00
16:23:30	75.91	TP 02	97.04	TP 07	21.13	88.62	6.35	8.42	12.71	0:05:30
16:24:00	66.92	TP 02	95.09	TP 07	28.17	84.14	8.42	10.95	17.22	0:06:00
16:24:30	113.12	TP 01	119.50	TP 07	6.38	115.17	1.91	4.33	2.05	0:06:30
16:25:00	117.93	TP 01	121.95	TP 07	4.02	119.23	1.15	2.72	1.30	0:07:00
16:25:30	121.53	TP 01	124.00	TP 07	2.47	122.34	0.71	1.66	0.81	0:07:30
16:26:00	122.05	TP 01	124.16	TP 07	2.11	122.79	0.54	1.37	0.74	0:08:00
16:26:30	121.99	TP 01	123.50	TP 07	1.51	122.46	0.39	1.05	0.46	0:08:30
16:27:00	122.03	TP 01	123.35	TP 07	1.32	122.43	0.34	0.92	0.40	0:09:00
16:27:30	122.39	TP 01	123.49	TP 07	1.10	122.69	0.29	0.80	0.30	0:09:30
16:28:00	120.91	TP 01	122.06	TP 07	1.15	121.31	0.29	0.75	0.40	0:10:00
16:28:30	121.15	TP 01	122.18	TP 07	1.03	121.49	0.26	0.69	0.34	0:10:30
16:29:00	******* ESTERILIZACIÓN *******									
16:29:00	121.33	TP 01	122.32	TP 07	0.99	121.66	0.25	0.66	0.33	0:00:00
16:29:30	121.63	TP 01	122.56	TP 07	0.93	121.94	0.23	0.62	0.31	0:00:30
16:30:00	122.09	TP 01	122.95	TP 07	0.86	122.35	0.22	0.60	0.26	0:01:00
16:30:30	120.98	TP 01	121.86	TP 07	0.88	121.27	0.22	0.59	0.29	0:01:30
16:31:00	121.30	TP 01	122.15	TP 07	0.85	121.59	0.21	0.57	0.28	0:02:00
16:31:30	121.67	TP 01	122.49	TP 07	0.82	121.94	0.21	0.55	0.27	0:02:30
16:32:00	122.46	TP 01	123.15	TP 07	0.69	122.64	0.19	0.51	0.18	0:03:00
16:32:30	121.19	TP 01	121.97	TP 07	0.78	121.45	0.20	0.52	0.26	0:03:30

Datos de temperatura(C) – Cálculos estadísticos

	Min	S/N Min	Max	S/N Max	Max-Min	Avg	Std Dev	Max-Avg	Avg-Min	Cycle Time
24-nov-2022										
16:33:00	121.59	TP 01	122.36	TP 07	0.77	121.84	0.20	0.52	0.25	0:04:00
16:33:30	122.31	TP 01	122.96	TP 07	0.65	122.47	0.18	0.49	0.16	0:04:30
16:34:00	121.14	TP 01	121.89	TP 07	0.75	121.39	0.19	0.50	0.25	0:05:00
16:34:30	121.46	TP 01	122.20	TP 07	0.74	121.71	0.19	0.49	0.25	0:05:30
16:35:00	121.87	TP 01	122.56	TP 07	0.69	122.08	0.18	0.48	0.21	0:06:00
16:35:30	120.94	TP 01	121.65	TP 07	0.71	121.18	0.18	0.47	0.24	0:06:30
16:36:00	121.28	TP 01	121.97	TP 07	0.69	121.51	0.18	0.46	0.23	0:07:00
16:36:30	121.74	TP 01	122.39	TP 07	0.65	121.95	0.17	0.44	0.21	0:07:30
16:37:00	120.95	TP 01	121.60	TP 07	0.65	121.17	0.17	0.43	0.22	0:08:00
16:37:30	121.35	TP 01	122.02	TP 07	0.67	121.58	0.17	0.44	0.23	0:08:30
16:38:00	121.93	TP 01	122.56	TP 07	0.63	122.13	0.16	0.43	0.20	0:09:00
16:38:30	121.10	TP 01	121.75	TP 07	0.65	121.32	0.17	0.43	0.22	0:09:30
16:39:00	121.56	TP 01	122.22	TP 07	0.66	121.78	0.17	0.44	0.22	0:10:00
16:39:30	120.97	TP 01	122.25	TP 10	1.28	121.71	0.48	0.54	0.74	0:10:30
16:40:00	121.20	TP 01	121.83	TP 07	0.63	121.41	0.16	0.42	0.21	0:11:00
16:40:30	121.67	TP 01	122.27	TP 07	0.60	121.86	0.16	0.41	0.19	0:11:30
16:41:00	120.95	TP 01	121.55	TP 07	0.60	121.15	0.16	0.40	0.20	0:12:00
16:41:30	121.41	TP 01	122.01	TP 07	0.60	121.62	0.15	0.40	0.20	0:12:30
16:42:00	122.11	TP 01	122.67	TP 07	0.56	122.28	0.15	0.39	0.17	0:13:00
16:42:30	121.21	TP 01	121.80	TP 07	0.59	121.41	0.15	0.39	0.20	0:13:30
16:43:00	121.72	TP 01	122.31	TP 07	0.59	121.92	0.15	0.39	0.20	0:14:00
16:43:30	121.00	TP 01	121.59	TP 07	0.59	121.20	0.15	0.39	0.20	0:14:30
16:44:00	121.34	TP 01	121.91	TP 07	0.57	121.54	0.15	0.38	0.19	0:15:00
16:44:30	121.83	TP 05	122.38	TP 07	0.55	122.00	0.15	0.38	0.17	0:15:30
16:45:00	121.07	TP 01	121.61	TP 07	0.54	121.24	0.15	0.37	0.17	0:16:00
16:45:30	121.49	TP 01	122.04	TP 07	0.55	121.68	0.15	0.36	0.19	0:16:30
16:46:00	******* DESCARGA *******									
16:46:00	120.97	TP 01	122.33	TP 10	1.36	121.74	0.51	0.59	0.77	0:00:00
16:46:30	113.39	TP 12	115.48	TP 10	2.09	113.95	0.59	1.53	0.56	0:00:30
16:47:00	100.50	TP 02	107.99	TP 08	7.49	103.56	2.70	4.43	3.06	0:01:00
16:47:30	100.05	TP 01	108.08	TP 08	8.03	103.31	3.04	4.77	3.26	0:01:30
16:47:30	******* Study End ****									

Performed by: A. MONTEJO Date: 25-11-2022

Reviewed by: I. ARANDO Date: 25-11-2022

Anexo 14. ***Reporte de Calificación de ciclo de viales***

Printed on 22-jun-2023 11:18:04 by Alexander Montejo

Estudio del nombre:	AUTOCLAVE DE VAPOR		Company:	MEDIFARMA S.A.	Validator Version:3.61
Vessel ID:	AUTOCLAVE DE VAPOR		SOP/Protocol #:		ReportWizard Version: 1.41
Programado por:	Alexander Montejo	Date: 10-ago-2021 11:53:35	Comments:		Run #:0001
Validator SN:	1211017	Firmware Version 03.60.0001			

Comments:

La letalidad ha sido seleccionada con los siguientes criterios:

Temperatura base: 121 Valor D: 1 Valor Z: 10

Cálculos de Letalidad

Módulos de entrada de sensores (SIMs)

Validator SN:1211017 = A

Slot	Serial Number
1	0310237

Grupos incluidos en el reporte

SIM 1A – Incluir entradas de sensores, cálculos estadísticos

Performed by: A. MONTEJO Date: 23-06-2023

Reviewed by: I. ARANDO Date: 23-06-2023

Sensores incluidos en el informe

Group Type	Sensor S/N	Probe ID	FW Version	Sensor Comments	Calculate Battery Lethality Life
SIM 1A - Temperature(°C)					
TP 01				TERMOPAR 01	Yes
TP 02				TERMOPAR 02	Yes
TP 03				TERMOPAR 03	Yes
TP 04				TERMOPAR 04	Yes
TP 05				TERMOPAR 05	Yes
TP 06				TERMOPAR 06	Yes
TP 07				TERMOPAR 07	Yes
TP 08				TERMOPAR 08	Yes
TP 09				TERMOPAR 09	Yes
TP 10				TERMOPAR 10	Yes
TP 11				TERMOPAR 11	Yes
TP 12				TERMOPAR 12	Yes

Performed by: A. MONTEJO Date: 23-06-2023

Reviewed by: I. ARANDO Date: 23-06-2023

Datos de temperatura (C)

		TP 01 (C) SIM 1	TP 02 (C) SIM 1	TP 03 (C) SIM 1	TP 04 (C) SIM 1	TP 05 (C) SIM 1	TP 06 (C) SIM 1	TP 07 (C) SIM 1	TP 08 (C) SIM 1	TP 09 (C) SIM 1	TP 10 (C) SIM 1	TP 11 (C) SIM 1	TP 12 (C) SIM 1
22-jun-2023													
09:44:00	******* Inicio de estudio *******												
09:44:00	******* PRECALENTAMIENTO *******												
09:44:00	26.56	25.73	32.24	30.04	27.31	30.96	31.68	31.66	30.85	24.91	26.49	25.80	
09:44:30	29.06	28.26	34.01	39.82	28.85	34.15	41.61	33.30	68.77	28.72	39.38	29.09	
09:45:00	31.99	32.90	45.32	49.56	39.08	40.32	50.85	41.24	84.10	36.69	51.64	36.27	
09:45:30	37.48	37.37	57.68	61.36	52.21	45.55	61.78	51.82	88.95	42.15	65.97	37.11	
09:46:00	44.22	42.10	68.55	72.61	62.25	51.31	71.66	61.01	92.09	47.17	76.47	38.00	
09:46:30	51.82	48.24	77.07	81.34	70.23	58.18	80.14	70.18	94.41	50.08	83.71	40.01	
09:47:00	59.85	53.74	83.72	87.65	76.70	65.67	86.61	78.36	96.98	53.98	88.88	43.88	
09:47:30	67.39	61.15	88.90	92.34	81.48	72.93	91.63	85.15	99.17	59.68	92.80	47.81	
09:48:00	74.81	68.71	93.21	95.79	84.70	79.74	95.71	90.37	100.81	64.41	95.72	52.66	
09:48:30	81.61	76.19	96.24	98.57	88.21	86.45	98.81	94.52	103.00	69.74	98.02	58.21	
09:49:00	87.20	82.29	98.87	100.63	90.80	92.00	101.37	97.91	105.08	75.94	100.20	64.89	
09:49:30	91.88	88.72	101.58	102.56	93.43	96.60	103.71	100.96	107.47	80.95	102.14	71.48	
09:50:00	95.88	92.97	104.71	104.42	96.03	100.50	106.02	103.78	108.99	86.00	103.91	78.83	
09:50:30	98.65	96.55	107.41	105.76	97.85	103.28	107.90	106.15	109.46	91.04	105.46	85.07	
09:51:00	100.67	99.76	110.04	106.90	99.67	106.35	109.54	108.49	108.71	95.08	106.21	90.39	
09:51:30	101.85	101.16	108.39	105.17	100.51	105.30	105.63	107.73	102.05	97.02	103.82	94.65	
09:52:00	101.27	101.14	104.35	103.31	100.43	101.75	102.86	104.70	100.25	98.03	101.69	96.81	
09:52:30	100.54	100.75	102.18	102.33	100.01	100.33	101.53	102.71	99.90	98.47	100.55	98.12	
09:53:00	99.83	99.97	100.26	101.52	99.32	98.83	100.49	101.29	96.80	98.36	99.04	98.47	
09:53:30	96.70	97.56	96.63	98.73	96.83	94.78	98.27	99.41	93.31	96.54	95.48	95.96	
09:54:00	94.36	95.98	93.39	96.54	94.79	91.82	96.40	97.86	90.40	94.47	92.47	93.17	
09:54:30	92.48	93.94	90.89	94.54	92.99	89.05	94.34	96.37	87.19	91.85	89.87	90.59	
09:55:00	90.61	92.13	88.53	92.32	90.89	86.30	92.20	94.98	83.99	89.36	87.49	88.67	
09:55:30	88.69	89.96	86.51	90.15	88.79	83.58	89.98	93.54	80.72	86.89	85.38	86.36	
09:56:00	86.79	88.51	84.57	87.94	86.96	81.02	87.67	92.02	77.55	84.29	83.43	84.73	
09:56:30	85.00	87.15	82.89	85.79	85.11	78.43	85.41	90.69	74.27	81.54	81.44	81.79	
09:57:00	83.39	85.94	81.14	83.65	83.46	75.97	83.24	89.11	71.32	79.09	79.57	80.04	
09:57:30	82.20	85.04	79.48	80.86	81.83	73.79	81.31	87.55	68.88	77.50	78.07	78.48	
09:58:00	81.59	84.10	78.04	78.53	80.31	71.60	79.53	86.04	66.62	75.31	76.53	76.25	
09:58:30	81.19	82.92	76.81	76.47	78.97	69.62	79.73	84.26	64.68	74.60	75.22	75.04	
09:59:00	85.76	86.90	82.26	88.41	83.36	73.31	86.49	86.91	95.52	83.85	81.43	84.68	

Performed by: A. MONTEJO Date: 23-06-2023

Reviewed by: I. ARANDO Date: 23-06-2023

Temperature Data(C)												
	TP 01 (C) SIM 1	TP 02 (C) SIM 1	TP 03 (C) SIM 1	TP 04 (C) SIM 1	TP 05 (C) SIM 1	TP 06 (C) SIM 1	TP 07 (C) SIM 1	TP 08 (C) SIM 1	TP 09 (C) SIM 1	TP 10 (C) SIM 1	TP 11 (C) SIM 1	TP 12 (C) SIM 1
22-jun-2023												
09:59:30	93.69	94.85	94.81	101.78	95.75	84.52	95.64	97.29	104.13	93.49	92.79	96.76
10:00:00	98.82	100.46	102.77	107.64	103.07	94.64	101.42	103.96	109.08	100.43	101.11	103.22
10:00:30	103.92	105.45	108.13	112.12	108.23	102.12	106.41	108.85	113.34	105.75	107.40	106.33
10:01:00	108.85	109.65	112.40	115.90	112.34	107.72	110.55	112.77	116.78	110.81	112.01	110.05
10:01:30	113.06	113.42	116.02	119.08	115.93	112.14	114.03	116.27	119.39	114.80	115.68	113.63
10:02:00	115.57	116.24	118.24	120.61	118.10	115.10	116.62	118.48	120.60	118.77	118.11	116.49
10:02:30	117.82	118.26	119.83	121.93	119.70	117.44	118.47	120.07	121.83	119.60	119.69	118.35
10:03:00	119.34	119.63	120.71	122.38	120.47	118.90	119.54	120.81	122.38	120.59	120.76	119.89
10:03:30	120.12	120.25	120.90	122.37	120.78	119.78	119.97	121.03	121.36	120.76	120.91	120.40
10:04:00	120.53	120.60	121.04	122.34	120.84	120.17	120.20	121.12	121.67	120.81	121.13	120.84
10:04:30	120.73	120.79	121.04	122.37	120.88	120.39	120.27	121.14	121.45	120.82	121.13	121.01
10:05:00	120.86	120.88	121.10	122.40	120.92	120.51	120.30	121.18	121.43	120.92	121.15	121.08
10:05:30	120.94	120.96	121.13	122.46	120.95	120.58	120.34	121.22	121.48	121.07	121.18	121.20
10:06:00	121.00	121.00	121.12	122.42	120.93	120.63	120.36	121.18	121.46	121.02	121.16	121.26
10:06:30	121.03	121.09	121.15	122.55	120.98	120.69	120.44	121.24	121.61	120.94	121.26	121.43
10:07:00	******* ESTERILIZACIÓN *******											
10:07:00	121.04	121.09	121.13	122.45	120.95	120.68	120.40	121.27	122.02	121.14	121.31	121.33
10:07:30	120.99	121.05	121.13	122.51	121.02	120.70	120.40	121.27	121.36	120.96	121.14	121.23
10:08:00	120.82	121.16	121.18	122.68	121.08	120.75	120.53	121.33	121.57	121.03	121.29	121.37
10:08:30	120.84	120.98	121.08	122.38	120.86	120.65	120.29	121.20	122.21	120.89	121.03	121.10
10:09:00	120.92	121.09	121.15	122.60	121.05	120.75	120.46	121.30	121.42	121.04	121.17	121.31
10:09:30	120.92	121.12	121.11	122.57	121.00	120.71	120.38	121.28	121.58	121.07	121.26	121.32
10:10:00	120.89	121.00	120.99	122.41	120.78	120.69	120.14	121.19	122.05	120.85	121.21	121.26
10:10:30	120.96	121.08	121.11	122.55	120.95	120.76	120.13	121.26	121.39	120.90	121.15	121.23
10:11:00	120.99	121.19	121.19	122.72	121.06	120.81	120.25	121.35	121.67	121.07	121.32	121.34
10:11:30	120.95	121.03	121.13	122.48	120.99	120.75	119.88	121.23	121.23	120.85	121.07	121.20
10:12:00	121.01	121.18	121.21	122.71	121.03	120.84	120.06	121.39	121.51	121.04	121.28	121.34
10:12:30	120.89	120.98	121.05	122.38	120.82	120.70	119.67	121.18	122.20	120.76	121.00	121.06
10:13:00	121.05	121.21	121.25	122.69	121.15	120.86	119.84	121.38	121.48	121.00	121.24	121.38
10:13:30	120.99	121.17	121.00	122.55	121.00	120.79	119.61	121.32	121.94	121.10	121.38	121.44
10:14:00	121.04	121.13	121.19	122.61	120.96	120.82	119.19	121.33	121.40	120.95	121.16	121.34
10:14:30	121.06	121.22	121.11	122.72	121.08	120.86	118.88	121.39	121.81	121.10	121.41	121.43
10:15:00	121.05	121.14	121.03	122.58	120.82	120.83	118.32	121.32	121.36	121.06	121.15	121.35

Temperature Data(C)

	TP 01 (C) SIM 1	TP 02 (C) SIM 1	TP 03 (C) SIM 1	TP 04 (C) SIM 1	TP 05 (C) SIM 1	TP 06 (C) SIM 1	TP 07 (C) SIM 1	TP 08 (C) SIM 1	TP 09 (C) SIM 1	TP 10 (C) SIM 1	TP 11 (C) SIM 1	TP 12 (C) SIM 1
22-jun-2023												
10:15:30	121.03	121.20	121.14	122.71	120.82	120.86	118.28	121.36	121.67	121.18	121.36	121.50
10:16:00	121.00	121.10	121.16	122.53	120.78	120.81	117.87	121.27	121.26	120.96	121.10	121.34
10:16:30	121.10	121.22	121.23	122.77	120.87	120.89	117.92	121.40	121.70	121.16	121.38	121.51
10:17:00	121.11	121.09	121.17	122.53	120.80	120.83	117.44	121.29	121.29	121.04	121.12	121.33
10:17:30	121.12	121.18	121.19	122.73	121.00	120.86	117.56	121.36	121.61	121.14	121.33	121.46
10:18:00	121.11	121.09	121.14	122.50	121.03	120.80	117.31	121.26	121.26	121.08	121.08	121.28
10:18:30	121.15	121.25	121.24	122.75	121.14	120.85	117.44	121.38	121.69	121.19	121.35	121.45
10:19:00	121.11	121.11	121.08	122.50	121.04	120.80	117.23	121.27	121.27	121.02	121.07	121.30
10:19:30	121.11	121.21	121.17	122.74	121.13	120.85	117.43	121.37	121.65	121.19	121.35	121.45
10:20:00	121.05	121.12	121.10	122.52	121.06	120.81	117.21	121.27	121.30	121.07	121.12	121.28
10:20:30	121.07	121.20	121.15	122.72	121.12	120.86	117.35	121.38	121.71	121.20	121.38	121.51
10:21:00	121.08	121.11	121.11	122.54	121.08	120.83	117.11	121.29	121.33	121.04	121.14	121.37
10:21:30	121.07	121.20	121.20	122.70	121.01	120.85	117.20	121.35	121.71	121.04	121.35	121.47
10:22:00	******* DESCARGA *******											
10:22:00	121.09	121.12	121.16	122.55	121.05	120.83	117.06	121.28	121.31	121.18	121.14	121.33
10:22:30	121.05	121.15	121.15	122.59	121.03	120.82	117.16	121.30	121.81	121.27	121.36	121.39
10:23:00	121.13	121.17	121.12	122.61	121.14	120.89	117.05	121.35	121.38	121.13	121.21	121.36
10:23:30	119.98	119.37	118.19	119.48	118.65	117.95	114.81	118.76	116.25	119.59	118.86	118.46
10:24:00	117.30	116.02	112.95	114.26	113.53	112.65	110.53	113.94	111.42	116.08	114.47	113.82
10:24:30	115.11	113.14	109.03	110.30	109.87	108.63	107.05	110.30	107.49	112.31	110.86	110.16
10:25:00	113.41	111.41	105.81	107.39	107.18	105.28	104.05	107.22	104.31	108.81	107.74	106.97
10:25:30	111.98	109.83	103.31	104.75	104.73	102.65	101.56	104.88	101.95	105.45	105.26	104.42
10:26:00	110.76	108.49	101.66	102.95	103.13	101.09	100.01	102.98	100.76	103.15	103.42	102.44
10:26:30	109.90	107.43	100.97	102.21	102.26	100.51	99.39	102.14	100.43	101.85	102.40	101.62
10:27:00	109.32	106.49	100.57	101.93	101.77	100.28	99.17	101.72	100.31	101.09	101.67	101.04
10:27:00	******* Final de estudio *******											

Performed by: A. MONTEJO Date: 23-06-2023

Reviewed by: I. ARANDO Date: 23-06-2023

Datos de temperatura (C) – Cálculos estadísticos

	Min	S/N Min	Max	S/N Max	Max-Min	Avg	Std Dev	Max-Avg	Avg-Min	Cycle Time
22-jun-2023										
09:44:00	*******	Inicio de estudio *******								
09:44:00	*******	PRECALENTAMIENTO *******								
09:44:00	24.91	TP 10	32.24	TP 03	7.33	28.69	2.77	3.55	3.78	0:00:00
09:44:30	28.26	TP 02	68.77	TP 09	40.51	36.25	11.30	32.52	7.99	0:00:30
09:45:00	31.99	TP 01	84.10	TP 09	52.11	45.00	14.01	39.10	13.01	0:01:00
09:45:30	37.11	TP 12	88.95	TP 09	51.84	53.29	15.20	35.66	16.18	0:01:30
09:46:00	38.00	TP 12	92.09	TP 09	54.09	60.62	16.42	31.47	22.62	0:02:00
09:46:30	40.01	TP 12	94.41	TP 09	54.40	67.12	17.07	27.29	27.11	0:02:30
09:47:00	43.88	TP 12	96.98	TP 09	53.10	73.00	17.03	23.98	29.12	0:03:00
09:47:30	47.81	TP 12	99.17	TP 09	51.36	78.37	16.26	20.80	30.56	0:03:30
09:48:00	52.66	TP 12	100.81	TP 09	48.15	83.05	15.12	17.76	30.39	0:04:00
09:48:30	58.21	TP 12	103.00	TP 09	44.79	87.46	13.70	15.54	29.25	0:04:30
09:49:00	64.89	TP 12	105.08	TP 09	40.19	91.43	12.02	13.65	26.54	0:05:00
09:49:30	71.48	TP 12	107.47	TP 09	35.99	95.12	10.54	12.35	23.64	0:05:30
09:50:00	78.83	TP 12	108.99	TP 09	30.16	98.50	8.99	10.49	19.67	0:06:00
09:50:30	85.07	TP 12	109.46	TP 09	24.39	101.21	7.52	8.25	16.15	0:06:30
09:51:00	90.39	TP 12	110.04	TP 03	19.65	103.48	6.31	6.56	13.09	0:07:00
09:51:30	94.65	TP 12	108.39	TP 03	13.74	102.77	4.11	5.62	8.12	0:07:30
09:52:00	96.81	TP 12	104.70	TP 08	7.89	101.38	2.34	3.32	4.57	0:08:00
09:52:30	98.12	TP 12	102.71	TP 08	4.59	100.62	1.43	2.09	2.50	0:08:30
09:53:00	96.80	TP 09	101.52	TP 04	4.72	99.51	1.33	2.01	2.71	0:09:00
09:53:30	93.31	TP 09	99.41	TP 08	6.10	96.68	1.70	2.73	3.37	0:09:30
09:54:00	90.40	TP 09	97.86	TP 08	7.46	94.30	2.17	3.56	3.90	0:10:00
09:54:30	87.19	TP 09	96.37	TP 08	9.18	92.01	2.62	4.36	4.82	0:10:30
09:55:00	83.99	TP 09	94.98	TP 08	10.99	89.79	3.02	5.19	5.80	0:11:00
09:55:30	80.72	TP 09	93.54	TP 08	12.82	87.55	3.40	5.99	6.83	0:11:30
09:56:00	77.55	TP 09	92.02	TP 08	14.47	85.46	3.77	6.56	7.91	0:12:00
09:56:30	74.27	TP 09	90.69	TP 08	16.42	83.29	4.27	7.40	9.02	0:12:30
09:57:00	71.32	TP 09	89.11	TP 08	17.79	81.33	4.65	7.78	10.01	0:13:00
09:57:30	68.88	TP 09	87.55	TP 08	18.67	79.58	4.92	7.97	10.70	0:13:30
09:58:00	66.62	TP 09	86.04	TP 08	19.42	77.87	5.27	8.17	11.25	0:14:00
09:58:30	64.68	TP 09	84.26	TP 08	19.58	76.63	5.51	7.63	11.95	0:14:30
09:59:00	73.31	TP 06	95.52	TP 09	22.21	84.91	5.16	10.61	11.60	0:15:00

Performed by: A. MONTEJO Date: 23-06-2023

Reviewed by: I. ARANDO Date: 23-06-2023

Datos de temperatura (C) – Cálculos estadísticos

	Min	S/N Min	Max	S/N Max	Max-Min	Avg	Std Dev	Max-Avg	Avg-Min	Cycle Time
22-jun-2023										
09:59:30	84.52	TP 06	104.13	TP 09	19.61	95.46	4.81	8.67	10.94	0:15:30
10:00:00	94.64	TP 06	109.08	TP 09	14.44	102.22	3.80	6.86	7.58	0:16:00
10:00:30	102.12	TP 06	113.34	TP 09	11.22	107.34	3.15	6.00	5.22	0:16:30
10:01:00	107.72	TP 06	116.78	TP 09	9.06	111.65	2.67	5.13	3.93	0:17:00
10:01:30	112.14	TP 06	119.39	TP 09	7.25	115.29	2.26	4.10	3.15	0:17:30
10:02:00	115.10	TP 06	120.61	TP 04	5.51	117.74	1.79	2.87	2.64	0:18:00
10:02:30	117.44	TP 06	121.93	TP 04	4.49	119.42	1.44	2.51	1.98	0:18:30
10:03:00	118.90	TP 06	122.38	TP 04	3.48	120.45	1.10	1.93	1.55	0:19:00
10:03:30	119.78	TP 06	122.37	TP 04	2.59	120.72	0.70	1.65	0.94	0:19:30
10:04:00	120.17	TP 06	122.34	TP 04	2.17	120.94	0.61	1.40	0.77	0:20:00
10:04:30	120.27	TP 07	122.37	TP 04	2.10	121.00	0.54	1.37	0.73	0:20:30
10:05:00	120.30	TP 07	122.40	TP 04	2.10	121.06	0.52	1.34	0.76	0:21:00
10:05:30	120.34	TP 07	122.46	TP 04	2.12	121.13	0.52	1.33	0.79	0:21:30
10:06:00	120.36	TP 07	122.42	TP 04	2.06	121.13	0.50	1.29	0.77	0:22:00
10:06:30	120.44	TP 07	122.55	TP 04	2.11	121.20	0.53	1.35	0.76	0:22:30
10:07:00	*******	ESTERILIZACIÓN *******								
10:07:00	120.40	TP 07	122.45	TP 04	2.05	121.23	0.55	1.22	0.83	0:00:00
10:07:30	120.40	TP 07	122.51	TP 04	2.11	121.15	0.50	1.36	0.75	0:00:30
10:08:00	120.53	TP 07	122.68	TP 04	2.15	121.23	0.54	1.45	0.70	0:01:00
10:08:30	120.29	TP 07	122.38	TP 04	2.09	121.13	0.60	1.25	0.84	0:01:30
10:09:00	120.46	TP 07	122.60	TP 04	2.14	121.19	0.52	1.41	0.73	0:02:00
10:09:30	120.38	TP 07	122.57	TP 04	2.19	121.19	0.53	1.38	0.81	0:02:30
10:10:00	120.14	TP 07	122.41	TP 04	2.27	121.12	0.60	1.29	0.98	0:03:00
10:10:30	120.13	TP 07	122.55	TP 04	2.42	121.12	0.55	1.43	0.99	0:03:30
10:11:00	120.25	TP 07	122.72	TP 04	2.47	121.25	0.58	1.47	1.00	0:04:00
10:11:30	119.88	TP 07	122.48	TP 04	2.60	121.07	0.58	1.41	1.19	0:04:30
10:12:00	120.06	TP 07	122.71	TP 04	2.65	121.22	0.60	1.49	1.16	0:05:00
10:12:30	119.67	TP 07	122.38	TP 04	2.71	121.06	0.69	1.32	1.39	0:05:30
10:13:00	119.84	TP 07	122.69	TP 04	2.85	121.21	0.63	1.48	1.37	0:06:00
10:13:30	119.61	TP 07	122.55	TP 04	2.94	121.19	0.69	1.36	1.58	0:06:30
10:14:00	119.19	TP 07	122.61	TP 04	3.42	121.09	0.75	1.52	1.90	0:07:00
10:14:30	118.88	TP 07	122.72	TP 04	3.84	121.17	0.87	1.55	2.29	0:07:30
10:15:00	118.32	TP 07	122.58	TP 04	4.26	121.00	0.96	1.58	2.68	0:08:00

Datos de temperatura (C) – Cálculos estadísticos

	Min	S/N Min	Max	S/N Max	Max-Min	Avg	Std Dev	Max-Avg	Avg-Min	Cycle Time
22-jun-2023										
10:15:30	118.28	TP 07	122.71	TP 04	4.43	121.09	1.01	1.62	2.81	0:08:30
10:16:00	117.87	TP 07	122.53	TP 04	4.66	120.93	1.06	1.60	3.06	0:09:00
10:16:30	117.92	TP 07	122.77	TP 04	4.85	121.10	1.12	1.67	3.18	0:09:30
10:17:00	117.44	TP 07	122.53	TP 04	5.09	120.92	1.18	1.61	3.48	0:10:00
10:17:30	117.56	TP 07	122.73	TP 04	5.17	121.05	1.20	1.68	3.49	0:10:30
10:18:00	117.31	TP 07	122.50	TP 04	5.19	120.91	1.21	1.59	3.60	0:11:00
10:18:30	117.44	TP 07	122.75	TP 04	5.31	121.07	1.24	1.68	3.63	0:11:30
10:19:00	117.23	TP 07	122.50	TP 04	5.27	120.90	1.23	1.60	3.67	0:12:00
10:19:30	117.43	TP 07	122.74	TP 04	5.31	121.05	1.24	1.69	3.62	0:12:30
10:20:00	117.21	TP 07	122.52	TP 04	5.31	120.91	1.24	1.61	3.70	0:13:00
10:20:30	117.35	TP 07	122.72	TP 04	5.37	121.05	1.26	1.67	3.70	0:13:30
10:21:00	117.11	TP 07	122.54	TP 04	5.43	120.92	1.27	1.62	3.81	0:14:00
10:21:30	117.20	TP 07	122.70	TP 04	5.50	121.01	1.29	1.69	3.81	0:14:30
10:22:00	******* DESCARGA *******									
10:22:00	117.06	TP 07	122.55	TP 04	5.49	120.93	1.29	1.62	3.87	0:00:00
10:22:30	117.16	TP 07	122.59	TP 04	5.43	121.01	1.30	1.58	3.85	0:00:30
10:23:00	117.05	TP 07	122.61	TP 04	5.56	120.96	1.30	1.65	3.91	0:01:00
10:23:30	114.81	TP 07	119.98	TP 01	5.17	118.36	1.48	1.62	3.55	0:01:30
10:24:00	110.53	TP 07	117.30	TP 01	6.77	113.91	1.94	3.39	3.38	0:02:00
10:24:30	107.05	TP 07	115.11	TP 01	8.06	110.35	2.31	4.76	3.30	0:02:30
10:25:00	104.05	TP 07	113.41	TP 01	9.36	107.47	2.74	5.95	3.41	0:03:00
10:25:30	101.56	TP 07	111.98	TP 01	10.42	105.06	3.05	6.92	3.50	0:03:30
10:26:00	100.01	TP 07	110.76	TP 01	10.75	103.40	3.14	7.36	3.39	0:04:00
10:26:30	99.39	TP 07	109.90	TP 01	10.51	102.59	3.03	7.31	3.20	0:04:30
10:27:00	99.17	TP 07	109.32	TP 01	10.15	102.11	2.88	7.21	2.94	0:05:00
10:27:00	******* Final del estudio *******									

Datos de letalidad

	TP 01	TP 02	TP 03	TP 04	TP 05	TP 06	TP 07	TP 08	TP 09	TP 10	TP 11	TP 12	Min	S/N Min	Max	S/N Max
22-jun-2023																
09:44:00	******* Inicio de estudio *******															
09:44:00	******* PRECALENTAMIENTO *******															
09:44:00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.00	TP 01
09:44:30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.00	TP 01
09:45:00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.00	TP 01
09:45:30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.00	TP 01
09:46:00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.00	TP 01
09:46:30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.00	TP 01
09:47:00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.00	TP 01
09:47:30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.01	TP 09
09:48:00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.01	TP 09
09:48:30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.02	TP 09
09:49:00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.00	0.03	0.00	0.01	0.00	0.00	TP 01	0.03	TP 09
09:49:30	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00	0.02	0.01	0.04	0.00	0.01	0.00	0.00	TP 01	0.04	TP 09
09:50:00	0.00	0.00	0.02	0.02	0.00	0.00	0.03	0.01	0.07	0.00	0.02	0.00	0.00	TP 01	0.07	TP 09
09:50:30	0.00	0.00	0.03	0.04	0.00	0.01	0.05	0.03	0.10	0.00	0.03	0.00	0.00	TP 01	0.10	TP 09
09:51:00	0.01	0.00	0.07	0.05	0.01	0.02	0.08	0.05	0.14	0.00	0.05	0.00	0.00	TP 02	0.14	TP 09
09:51:30	0.01	0.01	0.10	0.07	0.01	0.04	0.10	0.07	0.15	0.00	0.06	0.00	0.00	TP 10	0.15	TP 09
09:52:00	0.02	0.01	0.12	0.08	0.02	0.05	0.11	0.09	0.16	0.01	0.07	0.00	0.00	TP 12	0.16	TP 09
09:52:30	0.02	0.02	0.13	0.09	0.02	0.05	0.12	0.10	0.16	0.01	0.07	0.00	0.00	TP 12	0.16	TP 09
09:53:00	0.03	0.02	0.13	0.09	0.02	0.06	0.13	0.11	0.17	0.01	0.08	0.01	0.01	TP 10	0.17	TP 09
09:53:30	0.03	0.03	0.14	0.10	0.03	0.06	0.13	0.11	0.17	0.01	0.08	0.01	0.01	TP 10	0.17	TP 09
09:54:00	0.03	0.03	0.14	0.10	0.03	0.06	0.13	0.12	0.17	0.01	0.08	0.01	0.01	TP 10	0.17	TP 09
09:54:30	0.03	0.03	0.14	0.10	0.03	0.06	0.13	0.12	0.17	0.02	0.08	0.01	0.01	TP 12	0.17	TP 09
09:55:00	0.03	0.03	0.14	0.10	0.03	0.06	0.13	0.12	0.17	0.02	0.08	0.01	0.01	TP 12	0.17	TP 09
09:55:30	0.03	0.03	0.14	0.10	0.03	0.06	0.13	0.12	0.17	0.02	0.08	0.01	0.01	TP 12	0.17	TP 09
09:56:00	0.03	0.03	0.14	0.10	0.03	0.06	0.14	0.12	0.17	0.02	0.08	0.01	0.01	TP 12	0.17	TP 09
09:56:30	0.03	0.03	0.14	0.10	0.03	0.06	0.14	0.12	0.17	0.02	0.08	0.01	0.01	TP 12	0.17	TP 09
09:57:00	0.03	0.03	0.14	0.10	0.03	0.06	0.14	0.12	0.17	0.02	0.08	0.01	0.01	TP 12	0.17	TP 09
09:57:30	0.03	0.03	0.14	0.10	0.03	0.06	0.14	0.12	0.17	0.02	0.08	0.01	0.01	TP 12	0.17	TP 09
09:58:00	0.03	0.03	0.14	0.10	0.03	0.06	0.14	0.12	0.17	0.02	0.08	0.01	0.01	TP 12	0.17	TP 09
09:58:30	0.03	0.03	0.14	0.10	0.03	0.06	0.14	0.12	0.17	0.02	0.08	0.01	0.01	TP 12	0.17	TP 09
09:59:00	0.03	0.03	0.14	0.10	0.03	0.06	0.14	0.12	0.17	0.02	0.08	0.01	0.01	TP 12	0.17	TP 09

Data de letalidad

	TP 01	TP 02	TP 03	TP 04	TP 05	TP 06	TP 07	TP 08	TP 09	TP 10	TP 11	TP 12	Min	S/N Min	Max	S/N Max
22-jun-2023																
09:59:30	0.04	0.03	0.14	0.11	0.03	0.06	0.14	0.12	0.18	0.02	0.08	0.01	0.01	TP 12	0.18	TP 09
10:00:00	0.04	0.04	0.14	0.12	0.04	0.06	0.14	0.13	0.20	0.02	0.09	0.02	0.02	TP 10	0.20	TP 09
10:00:30	0.04	0.05	0.16	0.17	0.05	0.07	0.15	0.15	0.26	0.03	0.10	0.03	0.03	TP 10	0.26	TP 09
10:01:00	0.06	0.07	0.21	0.28	0.10	0.08	0.18	0.20	0.39	0.06	0.14	0.06	0.06	TP 01	0.39	TP 09
10:01:30	0.12	0.13	0.32	0.51	0.21	0.13	0.26	0.32	0.66	0.14	0.25	0.13	0.12	TP 01	0.66	TP 09
10:02:00	0.23	0.26	0.53	0.90	0.42	0.22	0.40	0.55	1.06	0.35	0.45	0.26	0.22	TP 06	1.06	TP 09
10:02:30	0.42	0.48	0.86	1.44	0.73	0.40	0.63	0.89	1.59	0.68	0.76	0.48	0.40	TP 06	1.59	TP 09
10:03:00	0.71	0.79	1.28	2.09	1.14	0.66	0.95	1.33	2.24	1.09	1.18	0.81	0.66	TP 06	2.24	TP 09
10:03:30	1.09	1.18	1.76	2.78	1.60	1.00	1.32	1.82	2.85	1.56	1.66	1.23	1.00	TP 06	2.85	TP 09
10:04:00	1.52	1.62	2.26	3.46	2.08	1.40	1.73	2.33	3.42	2.03	2.17	1.68	1.40	TP 06	3.46	TP 04
10:04:30	1.98	2.09	2.76	4.15	2.56	1.82	2.15	2.85	3.99	2.51	2.68	2.18	1.82	TP 06	4.15	TP 04
10:05:00	2.45	2.57	3.27	4.83	3.05	2.26	2.57	3.37	4.54	3.00	3.20	2.68	2.26	TP 06	4.83	TP 04
10:05:30	2.94	3.06	3.78	5.53	3.54	2.71	3.00	3.89	5.09	3.50	3.72	3.20	2.71	TP 06	5.53	TP 04
10:06:00	3.44	3.56	4.30	6.23	4.04	3.17	3.43	4.41	5.65	4.00	4.24	3.72	3.17	TP 06	6.23	TP 04
10:06:30	3.94	4.06	4.81	6.93	4.53	3.63	3.86	4.94	6.22	4.50	4.76	4.27	3.63	TP 06	6.93	TP 04
10:07:00	******* ESTERILIZACIÓN *******															
10:07:00	4.44	4.57	5.33	7.64	5.03	4.10	4.30	5.47	6.82	5.00	5.30	4.81	4.10	TP 06	7.64	TP 04
10:07:30	4.95	5.08	5.84	8.34	5.52	4.56	4.74	6.00	7.41	5.51	5.82	5.35	4.56	TP 06	8.34	TP 04
10:08:00	5.44	5.60	6.36	9.06	6.03	5.03	5.18	6.54	7.96	6.01	6.35	5.88	5.03	TP 06	9.06	TP 04
10:08:30	5.92	6.10	6.88	9.77	6.53	5.50	5.62	7.07	8.58	6.51	6.87	6.41	5.50	TP 06	9.77	TP 04
10:09:00	6.40	6.61	7.39	10.48	7.02	5.97	6.05	7.60	9.19	7.00	7.38	6.93	5.97	TP 06	10.48	TP 04
10:09:30	6.89	7.12	7.91	11.20	7.52	6.44	6.49	8.13	9.75	7.51	7.91	7.47	6.44	TP 06	11.20	TP 04
10:10:00	7.38	7.63	8.41	11.90	8.01	6.90	6.91	8.66	10.35	8.00	8.43	8.01	6.90	TP 06	11.90	TP 04
10:10:30	7.87	8.13	8.92	12.61	8.50	7.37	7.32	9.19	10.94	8.49	8.95	8.53	7.32	TP 07	12.61	TP 04
10:11:00	8.37	8.65	9.44	13.33	9.00	7.85	7.73	9.72	11.51	8.99	9.48	9.07	7.73	TP 07	13.33	TP 04
10:11:30	8.87	9.16	9.95	14.06	9.50	8.32	8.14	10.26	12.06	9.48	10.01	9.60	8.14	TP 07	14.06	TP 04
10:12:00	9.37	9.67	10.47	14.78	10.00	8.80	8.53	10.79	12.61	9.98	10.53	10.13	8.53	TP 07	14.78	TP 04
10:12:30	9.86	10.18	10.99	15.49	10.49	9.27	8.92	11.33	13.22	10.47	11.04	10.66	8.92	TP 07	15.49	TP 04
10:13:00	10.36	10.69	11.51	16.21	10.99	9.75	9.29	11.86	13.83	10.95	11.56	11.18	9.29	TP 07	16.21	TP 04
10:13:30	10.86	11.22	12.02	16.93	11.50	10.23	9.66	12.40	14.42	11.46	12.09	11.73	9.66	TP 07	16.93	TP 04
10:14:00	11.36	11.73	12.53	17.65	12.00	10.71	10.01	12.94	15.00	11.96	12.63	12.28	10.01	TP 07	17.65	TP 04
10:14:30	11.87	12.25	13.05	18.39	12.50	11.19	10.33	13.49	15.58	12.46	13.16	12.83	10.33	TP 07	18.39	TP 04
10:15:00	12.37	12.77	13.56	19.12	13.00	11.67	10.62	14.03	16.15	12.97	13.69	13.37	10.62	TP 07	19.12	TP 04

Data de letalidad

	TP 01	TP 02	TP 03	TP 04	TP 05	TP 06	TP 07	TP 08	TP 09	TP 10	TP 11	TP 12	Min	S/N Min	Max	S/N Max
22-jun-2023																
10:15:30	12.88	13.29	14.07	19.85	13.47	12.15	10.89	14.57	16.71	13.49	14.22	13.92	10.89	TP 07	19.85	TP 04
10:16:00	13.38	13.81	14.59	20.57	13.95	12.64	11.14	15.11	17.27	14.00	14.75	14.48	11.14	TP 07	20.57	TP 04
10:16:30	13.88	14.33	15.11	21.30	14.43	13.12	11.39	15.65	17.83	14.50	15.28	15.03	11.39	TP 07	21.30	TP 04
10:17:00	14.40	14.85	15.63	22.04	14.91	13.60	11.62	16.19	18.39	15.01	15.81	15.58	11.62	TP 07	22.04	TP 04
10:17:30	14.91	15.37	16.15	22.76	15.40	14.09	11.84	16.73	18.95	15.53	16.34	16.13	11.84	TP 07	22.76	TP 04
10:18:00	15.42	15.88	16.67	23.49	15.90	14.57	12.06	17.26	19.50	16.04	16.86	16.67	12.06	TP 07	23.49	TP 04
10:18:30	15.94	16.40	17.20	24.22	16.41	15.05	12.28	17.80	20.06	16.55	17.39	17.21	12.28	TP 07	24.22	TP 04
10:19:00	16.45	16.92	17.71	24.94	16.93	15.53	12.49	18.34	20.62	17.07	17.91	17.76	12.49	TP 07	24.94	TP 04
10:19:30	16.97	17.44	18.23	25.67	17.43	16.01	12.71	18.88	21.17	17.58	18.44	18.30	12.71	TP 07	25.67	TP 04
10:20:00	17.48	17.96	18.75	26.40	17.95	16.49	12.92	19.42	21.73	18.09	18.97	18.85	12.92	TP 07	26.40	TP 04
10:20:30	17.98	18.48	19.26	27.12	18.46	16.97	13.14	19.96	22.29	18.61	19.49	19.40	13.14	TP 07	27.12	TP 04
10:21:00	18.49	19.00	19.78	27.85	18.97	17.45	13.35	20.50	22.86	19.12	20.03	19.95	13.35	TP 07	27.85	TP 04
10:21:30	19.00	19.52	20.29	28.58	19.47	17.93	13.55	21.03	23.42	19.63	20.56	20.50	13.55	TP 07	28.58	TP 04
10:22:00	******* DESCARGA *******															
10:22:00	19.51	20.03	20.81	29.31	19.98	18.42	13.76	21.57	23.98	20.14	21.08	21.05	13.76	TP 07	29.31	TP 04
10:22:30	20.02	20.55	21.33	30.02	20.48	18.90	13.96	22.11	24.55	20.67	21.61	21.59	13.96	TP 07	30.02	TP 04
10:23:00	20.53	21.07	21.85	30.75	20.99	19.38	14.17	22.65	25.13	21.19	22.15	22.14	14.17	TP 07	30.75	TP 04
10:23:30	20.98	21.50	22.24	31.28	21.40	19.75	14.33	23.07	25.49	21.63	22.56	22.55	14.33	TP 07	31.28	TP 04
10:24:00	21.29	21.75	22.41	31.51	21.59	19.91	14.41	23.26	25.60	21.89	22.77	22.73	14.41	TP 07	31.51	TP 04
10:24:30	21.46	21.87	22.46	31.59	21.65	19.96	14.44	23.33	25.63	22.01	22.85	22.80	14.44	TP 07	31.59	TP 04
10:25:00	21.57	21.94	22.48	31.62	21.68	19.98	14.46	23.37	25.65	22.05	22.89	22.83	14.46	TP 07	31.62	TP 04
10:25:30	21.64	21.99	22.50	31.64	21.70	19.99	14.46	23.38	25.66	22.08	22.91	22.85	14.46	TP 07	31.64	TP 04
10:26:00	21.70	22.02	22.50	31.65	21.71	20.00	14.47	23.39	25.67	22.09	22.92	22.86	14.47	TP 07	31.65	TP 04
10:26:30	21.74	22.05	22.51	31.65	21.71	20.00	14.47	23.40	25.67	22.09	22.92	22.86	14.47	TP 07	31.65	TP 04
10:27:00	21.78	22.07	22.51	31.66	21.72	20.01	14.48	23.41	25.67	22.10	22.93	22.87	14.48	TP 07	31.66	TP 04
10:27:00	******* Final del estudio **															

Performed by: A. MONTEJO Date: 23-06-2023

Reviewed by: I. ARANDO Date: 23-06-2023

Data de letalidad

	Tiempo del ciclo
22-jun-2023	
09:44:00	******* Inicio del estudio *******
09:44:00	******* PRECALENTAMIENTO *******
09:44:00	0:00:00
09:44:30	0:00:30
09:45:00	0:01:00
09:45:30	0:01:30
09:46:00	0:02:00
09:46:30	0:02:30
09:47:00	0:03:00
09:47:30	0:03:30
09:48:00	0:04:00
09:48:30	0:04:30
09:49:00	0:05:00
09:49:30	0:05:30
09:50:00	0:06:00
09:50:30	0:06:30
09:51:00	0:07:00
09:51:30	0:07:30
09:52:00	0:08:00
09:52:30	0:08:30
09:53:00	0:09:00
09:53:30	0:09:30
09:54:00	0:10:00
09:54:30	0:10:30
09:55:00	0:11:00
09:55:30	0:11:30
09:56:00	0:12:00
09:56:30	0:12:30
09:57:00	0:13:00
09:57:30	0:13:30
09:58:00	0:14:00
09:58:30	0:14:30
09:59:00	0:15:0

Data de letalidad

	Tiempo del ciclo
22-jun-2023	
09:59:30	0:15:30
10:00:00	0:16:00
10:00:30	0:16:30
10:01:00	0:17:00
10:01:30	0:17:30
10:02:00	0:18:00
10:02:30	0:18:30
10:03:00	0:19:00
10:03:30	0:19:30
10:04:00	0:20:00
10:04:30	0:20:30
10:05:00	0:21:00
10:05:30	0:21:30
10:06:00	0:22:00
10:06:30	0:22:30
10:07:00	******* ESTERILIZACIÓN *******
10:07:00	0:00:00
10:07:30	0:00:30
10:08:00	0:01:00
10:08:30	0:01:30
10:09:00	0:02:00
10:09:30	0:02:30
10:10:00	0:03:00
10:10:30	0:03:30
10:11:00	0:04:00
10:11:30	0:04:30
10:12:00	0:05:00
10:12:30	0:05:30
10:13:00	0:06:00
10:13:30	0:06:30
10:14:00	0:07:00
10:14:30	0:07:30
10:15:00	0:08:00

Performed by: A. MONTEJO Date: 23-06-2023

Reviewed by: I. ARANDO Date: 23-06-2023

Data de letalidad

	Tiempo del ciclo
22-jun-2023	
10:15:30	0:08:30
10:16:00	0:09:00
10:16:30	0:09:30
10:17:00	0:10:00
10:17:30	0:10:30
10:18:00	0:11:00
10:18:30	0:11:30
10:19:00	0:12:00
10:19:30	0:12:30
10:20:00	0:13:00
10:20:30	0:13:30
10:21:00	0:14:00
10:21:30	0:14:30
10:22:00	******* DESCARGA *******
10:22:00	0:00:00
10:22:30	0:00:30
10:23:00	0:01:00
10:23:30	0:01:30
10:24:00	0:02:00
10:24:30	0:02:30
10:25:00	0:03:00
10:25:30	0:03:30
10:26:00	0:04:00
10:26:30	0:04:30
10:27:0	0:05:00
10:27:00	******* Final del estudio ******

Anexo 15. ***Reporte de calificación de ciclo de ampollas***

Printed on 08-jun-2023 11:12:22 by Alexander Montejo

Nombre del estudio:	AUTOCLAVE DE VAPOR		Company:	MEDIFARMA S.A.	Validator Version:3.61
Vessel ID:	AUTOCLAVE DE VAPOR		SOP/Protocol #:		ReportWizard Version: 1.41
Programador:	Alexander Montejo	Date: 10-ago-2021 11:53:35	Comments:		Run #:0001
Validator SN:	1211017	Firmware Version 03.60.0001			

Comments:

a letalidad ha sido seleccionada con los siguientes criterios:

Temperatura base:	121	D value:	1	Z value:	10

Cálculos de letalidad

Módulos de entrada de sensores

Validador SN:1211017 = A

Slot	Número serial
1	0310237

Grupos incluídos en el informe

SIM 1A - Incluye entrada de sensores, cálculos estadísticos, letalidad

Sensores incluídos en el informe

Tipo/ Grupo	Sensor S/N	Probe ID	FW Version	Sensor Comments	Letalidad
SIM 1A - Temperature(°C)					
TP 01				TERMOPAR 01	Yes
TP 02				TERMOPAR 02	Yes
TP 03				TERMOPAR 03	Yes
TP 04				TERMOPAR 04	Yes
TP 05				TERMOPAR 05	Yes
TP 06				TERMOPAR 06	Yes
TP 07				TERMOPAR 07	Yes
TP 08				TERMOPAR 08	Yes
TP 09				TERMOPAR 09	Yes
TP 10				TERMOPAR 10	Yes
TP 11				TERMOPAR 11	Yes
TP 12				TERMOPAR 12	Yes

Datos de temperatura (C)												
TP 01 (C) SIM 1		TP 02 (C) SIM 1	TP 03 (C) SIM 1	TP 04 (C) SIM 1	TP 05 (C) SIM 1	TP 06 (C) SIM 1	TP 07 (C) SIM 1	TP 08 (C) SIM 1	TP 09 (C) SIM 1	TP 10 (C) SIM 1	TP 11 (C) SIM 1	TP 12 (C) SIM 1
07-jun-2023												
10:18:30	******* Inicio de estudio *******											
10:18:30	******* PRECALENTAMIENTO *******											
10:18:30	19.82	37.01	38.73	29.58	34.90	44.51	64.92	37.35	49.55	30.73	43.73	49.03
10:19:00	75.48	77.46	77.54	34.16	37.87	76.19	78.21	78.16	74.45	71.21	47.55	77.60
10:19:30	88.37	88.75	89.62	73.74	82.71	89.11	89.36	89.96	86.65	88.19	88.32	89.57
10:20:00	92.18	92.73	93.49	87.05	90.73	92.04	93.95	95.09	92.19	93.42	93.80	95.27
10:20:30	95.05	95.89	96.00	92.96	94.35	97.21	96.65	97.68	95.43	96.92	96.97	97.36
10:21:00	98.72	98.96	99.54	97.80	98.88	100.19	100.38	101.65	99.84	100.61	100.74	102.23
10:21:30	101.84	101.43	102.04	101.32	101.97	103.43	102.70	103.97	102.80	103.02	102.95	105.15
10:22:00	104.49	104.25	104.63	104.02	104.49	105.99	105.60	106.68	105.52	106.31	105.73	108.13
10:22:30	106.84	106.95	107.40	107.08	107.51	108.45	108.25	109.48	108.33	108.45	108.25	110.78
10:23:00	109.57	108.93	110.27	109.66	110.30	111.59	110.64	112.07	111.12	111.60	111.00	113.31
10:23:30	111.79	112.30	112.59	112.22	112.73	114.15	113.44	114.57	113.80	114.50	113.57	115.71
10:24:00	103.96	104.94	104.50	103.37	104.08	105.65	105.66	105.58	105.62	104.81	104.98	107.80
10:24:30	99.28	100.01	100.21	99.03	99.58	100.39	100.53	100.36	100.19	99.92	100.57	102.76
10:25:00	98.16	98.43	98.84	97.97	98.56	98.68	99.23	98.70	98.81	98.83	99.26	101.25
10:25:30	98.23	98.33	98.74	97.93	98.49	98.41	99.07	98.58	98.68	98.64	98.93	100.77
10:26:00	97.82	97.90	98.21	97.45	97.94	97.76	98.49	97.70	97.79	97.73	98.05	99.99
10:26:30	93.00	92.92	92.96	93.02	93.17	93.26	95.25	92.73	92.81	92.87	93.16	96.98
10:27:00	90.49	90.52	90.35	89.72	90.21	90.59	90.44	90.66	90.67	90.52	90.62	93.19
10:27:30	87.68	87.81	86.95	87.15	86.77	88.03	87.64	88.47	88.06	87.68	88.01	90.93
10:28:00	84.68	83.55	84.57	83.86	82.94	85.26	85.42	85.38	85.34	84.63	85.08	88.53
10:28:30	81.87	80.73	81.88	80.96	79.92	82.71	83.27	82.24	82.19	81.13	81.37	85.73
10:29:00	79.08	77.99	79.23	78.32	77.96	78.92	81.15	79.65	79.29	77.01	78.56	85.59
10:29:30	76.28	75.50	76.97	75.71	75.43	76.91	78.25	75.35	77.33	74.88	76.47	83.16
10:30:00	73.54	72.49	74.51	73.29	72.91	74.22	81.60	73.15	73.42	72.63	74.06	80.07
10:30:30	70.71	69.84	71.69	70.87	70.47	71.89	86.19	77.54	72.50	69.64	70.83	78.16
10:31:00	67.85	66.76	68.81	70.91	68.53	70.02	88.17	83.75	78.66	66.72	67.89	76.75
10:31:30	64.62	63.46	67.13	70.94	66.47	73.04	89.91	87.58	81.43	64.15	64.61	75.38
10:32:00	61.51	61.08	67.24	71.24	64.64	75.80	91.62	90.64	84.10	62.46	59.79	77.93
10:32:30	58.77	58.95	66.20	71.70	63.12	77.62	92.24	91.87	85.78	61.40	57.03	78.82
10:33:00	85.54	85.43	85.69	84.33	85.51	86.03	93.13	93.34	88.62	85.98	86.06	89.12
10:33:30	94.18	94.22	94.35	93.64	94.18	94.43	96.23	96.39	94.42	94.45	94.48	98.26

Datos de temperature (C)												
	TP 01 (C) SIM 1	TP 02 (C) SIM 1	TP 03 (C) SIM 1	TP 04 (C) SIM 1	TP 05 (C) SIM 1	TP 06 (C) SIM 1	TP 07 (C) SIM 1	TP 08 (C) SIM 1	TP 09 (C) SIM 1	TP 10 (C) SIM 1	TP 11 (C) SIM 1	TP 12 (C) SIM 1
07-jun-2023												
10:34:00	100.87	100.86	100.98	100.89	100.95	101.00	101.27	101.11	101.12	101.07	101.17	103.67
10:34:30	106.61	106.61	106.74	106.64	106.70	106.70	106.90	106.79	106.83	106.79	106.93	108.70
10:35:00	111.66	111.58	111.74	111.66	111.73	111.71	111.89	111.77	111.81	111.78	111.91	112.97
10:35:30	115.99	115.95	116.06	115.98	116.01	116.04	116.20	116.10	116.11	116.09	116.20	117.06
10:36:00	119.81	119.73	119.84	119.76	119.78	119.76	119.87	119.74	119.69	119.63	119.75	120.25
10:36:30	121.60	121.55	121.65	121.57	121.62	121.61	121.73	121.62	121.61	121.56	121.67	121.99
10:37:00	120.87	120.81	120.90	120.81	120.86	120.83	120.95	120.84	120.85	120.78	120.92	121.22
10:37:30	121.19	121.11	121.21	121.13	121.18	121.14	121.26	121.15	121.13	121.09	121.23	121.48
10:38:00	121.13	121.06	121.16	121.08	121.13	121.09	121.21	121.10	121.11	121.06	121.17	121.42
10:38:30	121.35	121.28	121.36	121.30	121.33	121.31	121.42	121.30	121.29	121.27	121.34	121.59
10:39:00	120.82	120.77	120.84	120.76	120.78	120.79	120.90	120.79	120.82	120.77	120.87	121.13
10:39:30	121.02	120.95	121.05	120.98	121.03	120.98	121.10	121.00	121.02	120.97	121.05	121.25
10:40:00	*******	ESTERILIZACIÓN *******										
10:40:00	121.36	121.32	121.42	121.34	121.36	121.34	121.45	121.34	121.35	121.32	121.42	121.57
10:40:30	120.93	120.84	120.93	120.87	120.92	120.87	120.98	120.89	120.91	120.87	120.95	121.10
10:41:00	121.19	121.09	121.22	121.14	121.18	121.13	121.23	121.16	121.17	121.12	121.32	121.36
10:41:30	120.78	120.73	120.82	120.76	120.80	120.76	120.86	120.78	120.79	120.77	120.82	120.96
10:42:00	121.00	120.95	121.05	120.98	121.06	120.98	121.08	121.01	120.99	120.98	120.92	121.17
10:42:30	121.51	121.45	121.53	121.47	121.51	121.46	121.56	121.46	121.43	121.42	121.51	121.65
10:43:00	120.97	120.91	121.00	120.91	120.92	120.93	121.03	120.93	120.96	120.91	120.98	121.12
10:43:30	121.29	121.22	121.31	121.26	121.31	121.25	121.35	121.28	121.25	121.21	121.30	121.44
10:44:00	120.94	120.86	120.94	120.87	120.88	120.89	120.99	120.93	120.90	120.92	120.98	121.08
10:44:30	121.19	121.11	121.21	121.14	121.20	121.13	121.25	121.18	121.16	121.14	121.18	121.32
10:45:00	120.83	120.75	120.85	120.77	120.80	120.74	120.91	120.83	120.82	120.78	120.88	120.97
10:45:30	121.06	121.03	121.11	121.05	121.08	121.07	121.18	121.10	121.10	121.06	121.12	121.24
10:46:00	120.78	120.70	120.80	120.74	120.78	120.72	120.87	120.79	120.77	120.73	120.81	120.91
10:46:30	121.10	121.02	121.11	121.05	121.09	121.02	121.19	121.12	121.09	121.03	121.12	121.21
10:47:00	120.78	120.72	120.80	120.75	120.80	120.75	120.88	120.81	120.80	120.75	120.79	120.95
10:47:30	121.06	120.98	121.09	121.00	121.02	121.00	121.16	121.08	121.06	121.03	121.11	121.18
10:48:00	120.77	120.71	120.84	120.74	120.76	120.76	120.89	120.81	120.81	120.74	120.84	120.95
10:48:30	121.11	121.03	121.13	121.03	121.05	121.03	121.20	121.12	121.10	121.06	121.14	121.20
10:49:00	120.77	120.73	120.82	120.77	120.81	120.79	120.91	120.83	120.81	120.76	120.92	120.91
10:49:30	121.00	120.91	121.03	120.97	121.02	120.97	121.10	121.04	121.00	120.95	121.05	121.11

Datos de temperature (C)

	TP 01 (C) SIM 1	TP 02 (C) SIM 1	TP 03 (C) SIM 1	TP 04 (C) SIM 1	TP 05 (C) SIM 1	TP 06 (C) SIM 1	TP 07 (C) SIM 1	TP 08 (C) SIM 1	TP 09 (C) SIM 1	TP 10 (C) SIM 1	TP 11 (C) SIM 1	TP 12 (C) SIM 1
07-jun-2023												
10:50:00	121.36	121.28	121.37	121.29	121.33	121.27	121.44	121.38	121.34	121.30	121.39	121.45
10:50:30	120.87	120.83	120.93	120.88	120.92	120.88	121.02	120.96	120.95	120.88	120.95	121.02
10:51:00	121.31	121.23	121.33	121.23	121.28	121.23	121.40	121.37	121.29	121.29	121.35	121.40
10:51:30	120.94	120.86	120.96	120.85	120.88	120.86	121.03	120.98	120.96	120.97	120.98	121.05
10:52:00	121.33	121.24	121.33	121.24	121.28	121.23	121.40	121.35	121.31	121.28	121.35	121.40
10:52:30	120.95	120.89	120.98	120.90	120.94	120.89	121.05	120.99	120.98	120.91	120.98	121.08
10:53:00	121.45	121.39	121.46	121.41	121.44	121.35	121.56	121.50	121.45	121.51	121.50	121.59
10:53:30	121.04	120.97	121.06	120.93	121.00	120.96	121.13	121.08	121.05	121.01	121.07	121.14
10:54:00	121.48	121.50	121.66	121.67	121.73	121.71	121.89	121.86	121.87	121.82	121.88	121.95
10:54:30	121.09	121.02	121.12	121.05	121.08	121.03	121.19	121.13	121.12	121.05	121.12	121.20
10:55:00	*******	DESCARGA *******										
10:55:00	120.81	120.76	120.86	120.82	120.85	120.81	120.94	120.89	120.87	120.76	120.86	120.92
10:55:30	121.14	121.08	121.17	121.10	121.14	121.12	121.26	121.20	121.19	121.12	121.20	121.25
10:56:00	120.94	120.86	120.96	120.89	120.92	120.86	121.03	120.98	120.95	120.89	120.96	121.03
10:56:30	115.62	115.58	115.71	115.57	115.64	115.59	115.69	115.74	115.63	115.38	115.50	115.50
10:57:00	111.45	111.52	111.58	111.42	111.57	111.66	111.58	111.80	111.57	111.55	111.42	111.40
10:57:30	108.12	108.28	108.30	108.14	108.35	108.47	108.34	108.86	108.35	108.27	108.11	108.24
10:58:00	105.36	105.58	105.57	105.34	105.69	105.86	105.87	107.00	105.72	105.53	105.38	106.11
10:58:30	103.10	103.39	103.31	103.22	103.45	103.88	104.35	106.25	103.62	103.25	103.08	105.27
10:59:00	101.20	101.49	101.45	101.67	101.57	102.44	103.89	105.68	101.99	101.35	101.22	104.27
10:59:30	100.33	100.46	100.55	101.82	100.55	101.71	104.02	105.19	101.45	100.57	100.39	103.74
11:00:00	100.16	100.16	100.37	102.60	100.26	101.57	104.35	104.88	101.49	100.35	100.20	103.48
11:00:30	100.10	100.07	100.35	103.28	100.20	101.51	104.63	104.68	101.70	100.14	100.13	103.32
11:01:00	100.05	100.02	100.37	103.87	100.20	101.72	104.86	104.57	101.93	100.08	100.10	103.17
11:01:00	*******	Final de estudio ******										

Datos de temperatura (C) – Cálculos estadísticos

	Min	S/N Min	Max	S/N Max	Max-Min	Avg	Std Dev	Max-Avg	Avg-Min	Cycle Time
07-jun-2023										
10:18:30	*******	Inicio del estudio *******								
10:18:30	*******	PRECALENTAMIENTO *******								
10:18:30	19.82	TP 01	64.92	TP 07	45.10	39.99	11.57	24.93	20.17	0:00:00
10:19:00	34.16	TP 04	78.21	TP 07	44.05	67.16	16.84	11.05	33.00	0:00:30
10:19:30	73.74	TP 04	89.96	TP 08	16.22	87.03	4.62	2.93	13.29	0:01:00
10:20:00	87.05	TP 04	95.27	TP 12	8.22	92.66	2.19	2.61	5.61	0:01:30
10:20:30	92.96	TP 04	97.68	TP 08	4.72	96.04	1.40	1.64	3.08	0:02:00
10:21:00	97.80	TP 04	102.23	TP 12	4.43	99.96	1.27	2.27	2.16	0:02:30
10:21:30	101.32	TP 04	105.15	TP 12	3.83	102.72	1.11	2.43	1.40	0:03:00
10:22:00	104.02	TP 04	108.13	TP 12	4.11	105.49	1.20	2.64	1.47	0:03:30
10:22:30	106.84	TP 01	110.78	TP 12	3.94	108.15	1.14	2.63	1.31	0:04:00
10:23:00	108.93	TP 02	113.31	TP 12	4.38	110.84	1.21	2.47	1.91	0:04:30
10:23:30	111.79	TP 01	115.71	TP 12	3.92	113.45	1.17	2.26	1.66	0:05:00
10:24:00	103.37	TP 04	107.80	TP 12	4.43	105.08	1.14	2.72	1.71	0:05:30
10:24:30	99.03	TP 04	102.76	TP 12	3.73	100.24	0.93	2.52	1.21	0:06:00
10:25:00	97.97	TP 04	101.25	TP 12	3.28	98.89	0.83	2.36	0.92	0:06:30
10:25:30	97.93	TP 04	100.77	TP 12	2.84	98.73	0.71	2.04	0.80	0:07:00
10:26:00	97.45	TP 04	99.99	TP 12	2.54	98.07	0.66	1.92	0.62	0:07:30
10:26:30	92.73	TP 08	96.98	TP 12	4.25	93.51	1.28	3.47	0.78	0:08:00
10:27:00	89.72	TP 04	93.19	TP 12	3.47	90.66	0.84	2.52	0.95	0:08:30
10:27:30	86.77	TP 05	90.93	TP 12	4.16	87.93	1.06	3.00	1.16	0:09:00
10:28:00	82.94	TP 05	88.53	TP 12	5.59	84.94	1.38	3.59	2.00	0:09:30
10:28:30	79.92	TP 05	85.73	TP 12	5.81	82.00	1.49	3.73	2.08	0:10:00
10:29:00	77.01	TP 10	85.59	TP 12	8.58	79.40	2.20	6.19	2.39	0:10:30
10:29:30	74.88	TP 10	83.16	TP 12	8.28	76.85	2.21	6.31	1.97	0:11:00
10:30:00	72.49	TP 02	81.60	TP 07	9.11	74.66	2.97	6.94	2.17	0:11:30
10:30:30	69.64	TP 10	86.19	TP 07	16.55	73.36	4.91	12.83	3.72	0:12:00
10:31:00	66.72	TP 10	88.17	TP 07	21.45	72.90	7.22	15.27	6.18	0:12:30
10:31:30	63.46	TP 02	89.91	TP 07	26.45	72.39	9.35	17.52	8.93	0:13:00
10:32:00	59.79	TP 11	91.62	TP 07	31.83	72.34	11.58	19.28	12.55	0:13:30
10:32:30	57.03	TP 11	92.24	TP 07	35.21	71.96	13.03	20.28	14.93	0:14:00
10:33:00	84.33	TP 04	93.34	TP 08	9.01	87.40	3.04	5.94	3.07	0:14:30
10:33:30	93.64	TP 04	98.26	TP 12	4.62	94.94	1.33	3.32	1.30	0:15:00

Datos de temperatura (C) – Cálculos estadísticos										
	Min	S/N Min	Max	S/N Max	Max-Min	Avg	Std Dev	Max-Avg	Avg-Min	Cycle Time
07-jun-2023										
10:34:00	100.86	TP 02	103.67	TP 12	2.81	101.25	0.77	2.42	0.39	0:15:30
10:34:30	106.61	TP 01	108.70	TP 12	2.09	106.91	0.57	1.79	0.30	0:16:00
10:35:00	111.58	TP 02	112.97	TP 12	1.39	111.85	0.36	1.12	0.27	0:16:30
10:35:30	115.95	TP 02	117.06	TP 12	1.11	116.15	0.30	0.91	0.20	0:17:00
10:36:00	119.63	TP 10	120.25	TP 12	0.62	119.80	0.16	0.45	0.17	0:17:30
10:36:30	121.55	TP 02	121.99	TP 12	0.44	121.65	0.12	0.34	0.10	0:18:00
10:37:00	120.78	TP 10	121.22	TP 12	0.44	120.89	0.12	0.33	0.11	0:18:30
10:37:30	121.09	TP 10	121.48	TP 12	0.39	121.19	0.10	0.29	0.10	0:19:00
10:38:00	121.06	TP 02	121.42	TP 12	0.36	121.14	0.10	0.28	0.08	0:19:30
10:38:30	121.27	TP 10	121.59	TP 12	0.32	121.35	0.09	0.25	0.07	0:20:00
10:39:00	120.76	TP 04	121.13	TP 12	0.37	120.84	0.10	0.29	0.08	0:20:30
10:39:30	120.95	TP 02	121.25	TP 12	0.30	121.03	0.08	0.22	0.08	0:21:00
10:40:00	*******	ESTERILIZACIÓN	*******							
10:40:00	121.32	TP 02	121.57	TP 12	0.25	121.38	0.07	0.19	0.06	0:00:00
10:40:30	120.84	TP 02	121.10	TP 12	0.26	120.92	0.07	0.18	0.08	0:00:30
10:41:00	121.09	TP 02	121.36	TP 12	0.27	121.19	0.08	0.17	0.10	0:01:00
10:41:30	120.73	TP 02	120.96	TP 12	0.23	120.80	0.06	0.16	0.07	0:01:30
10:42:00	120.92	TP 11	121.17	TP 12	0.25	121.01	0.07	0.16	0.09	0:02:00
10:42:30	121.42	TP 10	121.65	TP 12	0.23	121.50	0.06	0.15	0.08	0:02:30
10:43:00	120.91	TP 02	121.12	TP 12	0.21	120.96	0.06	0.16	0.05	0:03:00
10:43:30	121.21	TP 10	121.44	TP 12	0.23	121.29	0.06	0.15	0.08	0:03:30
10:44:00	120.86	TP 02	121.08	TP 12	0.22	120.93	0.06	0.15	0.07	0:04:00
10:44:30	121.11	TP 02	121.32	TP 12	0.21	121.18	0.06	0.14	0.07	0:04:30
10:45:00	120.74	TP 06	120.97	TP 12	0.23	120.83	0.07	0.14	0.09	0:05:00
10:45:30	121.03	TP 02	121.24	TP 12	0.21	121.10	0.06	0.14	0.07	0:05:30
10:46:00	120.70	TP 02	120.91	TP 12	0.21	120.78	0.06	0.13	0.08	0:06:00
10:46:30	121.02	TP 02	121.21	TP 12	0.19	121.10	0.06	0.11	0.08	0:06:30
10:47:00	120.72	TP 02	120.95	TP 12	0.23	120.80	0.06	0.15	0.08	0:07:00
10:47:30	120.98	TP 02	121.18	TP 12	0.20	121.06	0.06	0.12	0.08	0:07:30
10:48:00	120.71	TP 02	120.95	TP 12	0.24	120.80	0.07	0.15	0.09	0:08:00
10:48:30	121.03	TP 02	121.20	TP 07	0.17	121.10	0.06	0.10	0.07	0:08:30
10:49:00	120.73	TP 02	120.92	TP 11	0.19	120.82	0.06	0.10	0.09	0:09:00
10:49:30	120.91	TP 02	121.11	TP 12	0.20	121.01	0.06	0.10	0.10	0:09:30

Datos de temperatura (C) – Cálculos estadísticos

	Min	S/N Min	Max	S/N Max	Max-Min	Avg	Std Dev	Max-Avg	Avg-Min	Cycle Time
07-jun-2023										
10:50:00	121.27	TP 06	121.45	TP 12	0.18	121.35	0.06	0.10	0.08	0:10:00
10:50:30	120.83	TP 02	121.02	TP 07	0.19	120.92	0.06	0.10	0.09	0:10:30
10:51:00	121.23	TP 02	121.40	TP 07	0.17	121.31	0.06	0.09	0.08	0:11:00
10:51:30	120.85	TP 04	121.05	TP 12	0.20	120.94	0.07	0.11	0.09	0:11:30
10:52:00	121.23	TP 06	121.40	TP 07	0.17	121.31	0.06	0.09	0.08	0:12:00
10:52:30	120.89	TP 02	121.08	TP 12	0.19	120.96	0.06	0.12	0.07	0:12:30
10:53:00	121.35	TP 06	121.59	TP 12	0.24	121.47	0.07	0.12	0.12	0:13:00
10:53:30	120.93	TP 04	121.14	TP 12	0.21	121.04	0.07	0.10	0.11	0:13:30
10:54:00	121.48	TP 01	121.95	TP 12	0.47	121.75	0.15	0.20	0.27	0:14:00
10:54:30	121.02	TP 02	121.20	TP 12	0.18	121.10	0.06	0.10	0.08	0:14:30
10:55:00	******* DESCARGA *******									
10:55:00	120.76	TP 02	120.94	TP 07	0.18	120.85	0.06	0.09	0.09	0:00:00
10:55:30	121.08	TP 02	121.26	TP 07	0.18	121.16	0.06	0.10	0.08	0:00:30
10:56:00	120.86	TP 02	121.03	TP 07	0.17	120.94	0.06	0.09	0.08	0:01:00
10:56:30	115.38	TP 10	115.74	TP 08	0.36	115.60	0.10	0.14	0.22	0:01:30
10:57:00	111.40	TP 12	111.80	TP 08	0.40	111.54	0.11	0.26	0.14	0:02:00
10:57:30	108.11	TP 11	108.86	TP 08	0.75	108.32	0.20	0.54	0.21	0:02:30
10:58:00	105.34	TP 04	107.00	TP 08	1.66	105.75	0.46	1.25	0.41	0:03:00
10:58:30	103.08	TP 11	106.25	TP 08	3.17	103.85	0.98	2.40	0.77	0:03:30
10:59:00	101.20	TP 01	105.68	TP 08	4.48	102.35	1.46	3.33	1.15	0:04:00
10:59:30	100.33	TP 01	105.19	TP 08	4.86	101.73	1.67	3.46	1.40	0:04:30
11:00:00	100.16	TP 01	104.88	TP 08	4.72	101.66	1.75	3.22	1.50	0:05:00
11:00:30	100.07	TP 02	104.68	TP 08	4.61	101.68	1.83	3.00	1.61	0:05:30
11:01:00	100.02	TP 02	104.86	TP 07	4.84	101.75	1.90	3.11	1.73	0:06:00
11:01:00	******* Final del estudio *******									

Datos de letalidad

	TP 01	TP 02	TP 03	TP 04	TP 05	TP 06	TP 07	TP 08	TP 09	TP 10	TP 11	TP 12	Min	S/N Min	Max	S/N Max
07-jun-2023																
10:18:30	******* Inicio del estudio*******															
10:18:30	******* PRECALENTAMIENTO *******															
10:18:30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.00	TP 01
10:19:00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.00	TP 01
10:19:30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.00	TP 01
10:20:00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.00	TP 01
10:20:30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TP 01	0.00	TP 01
10:21:00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.01	0.00	TP 01	0.01	TP 06
10:21:30	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	TP 01	0.02	TP 12
10:22:00	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02	0.04	0.01	TP 04	0.04	TP 12
10:22:30	0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	0.05	0.04	0.06	0.04	0.05	0.04	0.07	0.03	TP 01	0.07	TP 12
10:23:00	0.06	0.06	0.07	0.06	0.07	0.09	0.08	0.11	0.08	0.09	0.08	0.14	0.06	TP 01	0.14	TP 12
10:23:30	0.11	0.11	0.12	0.11	0.12	0.17	0.15	0.19	0.15	0.17	0.15	0.26	0.11	TP 01	0.26	TP 12
10:24:00	0.14	0.15	0.17	0.15	0.17	0.23	0.20	0.26	0.21	0.24	0.20	0.34	0.14	TP 01	0.34	TP 12
10:24:30	0.15	0.15	0.17	0.15	0.17	0.24	0.21	0.27	0.22	0.24	0.21	0.36	0.15	TP 01	0.36	TP 12
10:25:00	0.15	0.16	0.18	0.16	0.18	0.24	0.21	0.27	0.22	0.25	0.22	0.36	0.15	TP 01	0.36	TP 12
10:25:30	0.15	0.16	0.18	0.16	0.18	0.24	0.21	0.27	0.22	0.25	0.22	0.37	0.15	TP 01	0.37	TP 12
10:26:00	0.16	0.16	0.18	0.16	0.18	0.25	0.22	0.28	0.23	0.25	0.22	0.37	0.16	TP 01	0.37	TP 12
10:26:30	0.16	0.16	0.18	0.16	0.18	0.25	0.22	0.28	0.23	0.25	0.22	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:27:00	0.16	0.17	0.19	0.16	0.18	0.25	0.22	0.28	0.23	0.25	0.22	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:27:30	0.16	0.17	0.19	0.16	0.18	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.22	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:28:00	0.16	0.17	0.19	0.16	0.18	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.23	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:28:30	0.16	0.17	0.19	0.16	0.18	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.23	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:29:00	0.16	0.17	0.19	0.16	0.18	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.23	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:29:30	0.16	0.17	0.19	0.16	0.18	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.23	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:30:00	0.16	0.17	0.19	0.16	0.19	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.23	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:30:30	0.16	0.17	0.19	0.16	0.19	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.23	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:31:00	0.16	0.17	0.19	0.16	0.19	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.23	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:31:30	0.16	0.17	0.19	0.16	0.19	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.23	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:32:00	0.16	0.17	0.19	0.16	0.19	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.23	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:32:30	0.16	0.17	0.19	0.16	0.19	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.23	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:33:00	0.16	0.17	0.19	0.16	0.19	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.23	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12
10:33:30	0.16	0.17	0.19	0.16	0.19	0.25	0.22	0.28	0.23	0.26	0.23	0.38	0.16	TP 01	0.38	TP 12

Data de letalidad	TP 01	TP 02	TP 03	TP 04	TP 05	TP 06	TP 07	TP 08	TP 09	TP 10	TP 11	TP 12	Min	S/N Min	Max	S/N Max
07-jun-2023																
10:34:00	0.16	0.17	0.19	0.17	0.19	0.25	0.23	0.29	0.23	0.26	0.23	0.39	0.16	TP 01	0.39	TP 12
10:34:30	0.18	0.18	0.20	0.18	0.20	0.26	0.24	0.30	0.25	0.27	0.24	0.41	0.18	TP 01	0.41	TP 12
10:35:00	0.21	0.22	0.24	0.22	0.24	0.30	0.28	0.34	0.29	0.31	0.28	0.46	0.21	TP 01	0.46	TP 12
10:35:30	0.32	0.33	0.35	0.32	0.35	0.41	0.39	0.45	0.40	0.42	0.40	0.60	0.32	TP 01	0.60	TP 12
10:36:00	0.59	0.59	0.62	0.59	0.62	0.68	0.67	0.72	0.66	0.68	0.67	0.91	0.59	TP 01	0.91	TP 12
10:36:30	1.07	1.06	1.10	1.06	1.09	1.16	1.16	1.19	1.14	1.15	1.15	1.44	1.06	TP 02	1.44	TP 12
10:37:00	1.60	1.58	1.64	1.59	1.62	1.68	1.70	1.72	1.67	1.67	1.68	2.01	1.58	TP 02	2.01	TP 12
10:37:30	2.10	2.08	2.15	2.08	2.13	2.18	2.21	2.22	2.16	2.17	2.19	2.56	2.08	TP 02	2.56	TP 12
10:38:00	2.62	2.59	2.67	2.60	2.64	2.70	2.74	2.74	2.68	2.67	2.71	3.11	2.59	TP 02	3.11	TP 12
10:38:30	3.15	3.11	3.20	3.12	3.17	3.22	3.28	3.26	3.20	3.19	3.25	3.67	3.11	TP 02	3.67	TP 12
10:39:00	3.66	3.61	3.71	3.62	3.68	3.73	3.80	3.77	3.71	3.70	3.76	4.22	3.61	TP 02	4.22	TP 12
10:39:30	4.15	4.10	4.20	4.11	4.17	4.21	4.30	4.25	4.20	4.18	4.25	4.74	4.10	TP 02	4.74	TP 12
10:40:00	******* ESTERILIZACIÓN *******															
10:40:00	4.67	4.61	4.73	4.63	4.69	4.73	4.83	4.77	4.72	4.70	4.78	5.29	4.61	TP 02	5.29	TP 12
10:40:30	5.19	5.12	5.25	5.14	5.21	5.25	5.36	5.29	5.24	5.21	5.30	5.83	5.12	TP 02	5.83	TP 12
10:41:00	5.70	5.62	5.76	5.64	5.72	5.75	5.87	5.79	5.74	5.71	5.82	6.36	5.62	TP 02	6.36	TP 12
10:41:30	6.20	6.11	6.27	6.14	6.21	6.24	6.38	6.29	6.24	6.21	6.33	6.88	6.11	TP 02	6.88	TP 12
10:42:00	6.68	6.59	6.76	6.62	6.71	6.73	6.87	6.78	6.73	6.69	6.82	7.38	6.59	TP 02	7.38	TP 12
10:42:30	7.22	7.12	7.29	7.15	7.24	7.25	7.41	7.30	7.25	7.22	7.34	7.93	7.12	TP 02	7.93	TP 12
10:43:00	7.74	7.64	7.83	7.67	7.77	7.78	7.95	7.83	7.78	7.74	7.87	8.48	7.64	TP 02	8.48	TP 12
10:43:30	8.26	8.15	8.34	8.18	8.28	8.29	8.47	8.34	8.29	8.24	8.39	9.01	8.15	TP 02	9.01	TP 12
10:44:00	8.77	8.65	8.86	8.69	8.79	8.80	8.99	8.85	8.80	8.75	8.91	9.55	8.65	TP 02	9.55	TP 12
10:44:30	9.28	9.15	9.37	9.19	9.30	9.30	9.51	9.36	9.30	9.26	9.41	10.07	9.15	TP 02	10.07	TP 12
10:45:00	9.78	9.64	9.87	9.69	9.80	9.79	10.02	9.86	9.80	9.75	9.92	10.59	9.64	TP 02	10.59	TP 12
10:45:30	10.28	10.13	10.37	10.18	10.29	10.28	10.52	10.36	10.30	10.24	10.42	11.10	10.13	TP 02	11.10	TP 12
10:46:00	10.77	10.62	10.87	10.67	10.78	10.77	11.02	10.85	10.79	10.73	10.91	11.61	10.62	TP 02	11.61	TP 12
10:46:30	11.26	11.10	11.36	11.15	11.28	11.25	11.53	11.35	11.28	11.22	11.41	12.12	11.10	TP 02	12.12	TP 12
10:47:00	11.76	11.59	11.86	11.64	11.77	11.74	12.03	11.84	11.78	11.70	11.91	12.63	11.59	TP 02	12.63	TP 12
10:47:30	12.25	12.07	12.35	12.13	12.26	12.23	12.53	12.34	12.27	12.19	12.40	13.13	12.07	TP 02	13.13	TP 12
10:48:00	12.74	12.55	12.85	12.61	12.75	12.71	13.04	12.83	12.76	12.68	12.90	13.64	12.55	TP 02	13.64	TP 12
10:48:30	13.23	13.04	13.35	13.10	13.24	13.20	13.54	13.33	13.26	13.17	13.40	14.15	13.04	TP 02	14.15	TP 12
10:49:00	13.72	13.52	13.84	13.59	13.73	13.69	14.05	13.82	13.75	13.66	13.90	14.66	13.52	TP 02	14.66	TP 12
10:49:30	14.21	14.00	14.33	14.08	14.22	14.18	14.55	14.32	14.24	14.14	14.40	15.16	14.00	TP 02	15.16	TP 12

Data de letalidad	TP 01	TP 02	TP 03	TP 04	TP 05	TP 06	TP 07	TP 08	TP 09	TP 10	TP 11	TP 12	Min	S/N Min	Max	S/N Max
07-jun-2023																
10:50:00	14.73	14.51	14.86	14.59	14.74	14.69	15.08	14.84	14.76	14.66	14.93	15.69	14.51	TP 02	15.69	TP 12
10:50:30	15.25	15.02	15.38	15.10	15.26	15.20	15.61	15.36	15.28	15.17	15.45	16.22	15.02	TP 02	16.22	TP 12
10:51:00	15.76	15.53	15.89	15.61	15.77	15.71	16.14	15.88	15.79	15.68	15.96	16.75	15.53	TP 02	16.75	TP 12
10:51:30	16.27	16.03	16.41	16.11	16.28	16.21	16.66	16.40	16.31	16.19	16.48	17.27	16.03	TP 02	17.27	TP 12
10:52:00	16.79	16.54	16.93	16.62	16.79	16.72	17.19	16.92	16.83	16.71	17.00	17.80	16.54	TP 02	17.80	TP 12
10:52:30	17.31	17.05	17.45	17.13	17.30	17.23	17.71	17.44	17.34	17.22	17.52	18.33	17.05	TP 02	18.33	TP 12
10:53:00	17.83	17.56	17.97	17.65	17.83	17.74	18.25	17.97	17.87	17.75	18.05	18.87	17.56	TP 02	18.87	TP 12
10:53:30	18.36	18.08	18.50	18.17	18.35	18.26	18.79	18.51	18.40	18.28	18.59	19.41	18.08	TP 02	19.41	TP 12
10:54:00	18.89	18.61	19.05	18.71	18.90	18.80	19.36	19.07	18.96	18.83	19.15	19.98	18.61	TP 02	19.98	TP 12
10:54:30	19.43	19.15	19.60	19.25	19.45	19.35	19.93	19.63	19.52	19.39	19.71	20.56	19.15	TP 02	20.56	TP 12
10:55:00	******* DESCARGA *******															
10:55:30	20.42	20.12	20.60	20.24	20.44	20.34	20.95	20.64	20.52	20.37	20.71	21.57	20.12	TP 02	21.57	TP 12
10:56:00	20.92	20.62	21.10	20.74	20.95	20.83	21.46	21.15	21.03	20.87	21.22	22.09	20.62	TP 02	22.09	TP 12
10:56:30	21.24	20.93	21.43	21.05	21.27	21.15	21.79	21.47	21.35	21.18	21.54	22.41	20.93	TP 02	22.41	TP 12
10:57:00	21.34	21.03	21.53	21.15	21.37	21.25	21.89	21.58	21.45	21.28	21.64	22.51	21.03	TP 02	22.51	TP 12
10:57:30	21.38	21.08	21.57	21.19	21.41	21.29	21.93	21.62	21.49	21.32	21.68	22.55	21.08	TP 02	22.55	TP 12
10:58:00	21.40	21.10	21.59	21.21	21.43	21.31	21.95	21.65	21.52	21.34	21.70	22.57	21.10	TP 02	22.57	TP 12
10:58:30	21.41	21.11	21.60	21.22	21.44	21.33	21.97	21.67	21.53	21.35	21.71	22.59	21.11	TP 02	22.59	TP 12
10:59:00	21.42	21.12	21.61	21.23	21.45	21.34	21.98	21.68	21.54	21.36	21.72	22.60	21.12	TP 02	22.60	TP 12
10:59:30	21.43	21.12	21.62	21.24	21.45	21.34	21.99	21.70	21.54	21.36	21.72	22.61	21.12	TP 02	22.61	TP 12
11:00:00	21.43	21.12	21.62	21.24	21.46	21.35	22.00	21.71	21.55	21.37	21.73	22.62	21.12	TP 02	22.62	TP 12
11:00:30	21.43	21.13	21.62	21.25	21.46	21.35	22.01	21.72	21.55	21.37	21.73	22.63	21.13	TP 02	22.63	TP 12
11:01:00	21.44	21.13	21.63	21.26	21.47	21.36	22.02	21.73	21.56	21.38	21.73	22.64	21.13	TP 02	22.64	TP 12
11:01:00	******* Final del estudio ******															

Data de letalidad

	Cycle Time
07-jun-2023	
10:18:30	******* Inicio del estudio *******
10:18:30	******* PRECALENTAMIENTO *******
10:18:30	0:00:00
10:19:00	0:00:30
10:19:30	0:01:00
10:20:00	0:01:30
10:20:30	0:02:00
10:21:00	0:02:30
10:21:30	0:03:00
10:22:00	0:03:30
10:22:30	0:04:00
10:23:00	0:04:30
10:23:30	0:05:00
10:24:00	0:05:30
10:24:30	0:06:00
10:25:00	0:06:30
10:25:30	0:07:00
10:26:00	0:07:30
10:26:30	0:08:00
10:27:00	0:08:30
10:27:30	0:09:00
10:28:00	0:09:30
10:28:30	0:10:00
10:29:00	0:10:30
10:29:30	0:11:00
10:30:00	0:11:30
10:30:30	0:12:00
10:31:00	0:12:30
10:31:30	0:13:00
10:32:00	0:13:30
10:32:30	0:14:00
10:33:00	0:14:30
10:33:30	0:15:00

Data de letalidad	
	Cycle Time
07-jun-2023	
10:34:00	0:15:30
10:34:30	0:16:00
10:35:00	0:16:30
10:35:30	0:17:00
10:36:00	0:17:30
10:36:30	0:18:00
10:37:00	0:18:30
10:37:30	0:19:00
10:38:00	0:19:30
10:38:30	0:20:00
10:39:00	0:20:30
10:39:30	0:21:00
10:40:00	******* ESTERILIZACIÓN *******
10:40:00	0:00:00
10:40:30	0:00:30
10:41:00	0:01:00
10:41:30	0:01:30
10:42:00	0:02:00
10:42:30	0:02:30
10:43:00	0:03:00
10:43:30	0:03:30
10:44:00	0:04:00
10:44:30	0:04:30
10:45:00	0:05:00
10:45:30	0:05:30
10:46:00	0:06:00
10:46:30	0:06:30
10:47:00	0:07:00
10:47:30	0:07:30
10:48:00	0:08:00
10:48:30	0:08:30
10:49:00	0:09:00
10:49:30	0:09:30

Lethality Data	
	Cycle Time
07-jun-2023	
10:50:00	0:10:00
10:50:30	0:10:30
10:51:00	0:11:00
10:51:30	0:11:30
10:52:00	0:12:00
10:52:30	0:12:30
10:53:00	0:13:00
10:53:30	0:13:30
10:54:00	0:14:00
10:54:30	0:14:30
10:55:00	******* DESCARGA *******
10:55:00	0:00:00
10:55:30	0:00:30
10:56:00	0:01:00
10:56:30	0:01:30
10:57:00	0:02:00
10:57:30	0:02:30
10:58:00	0:03:00
10:58:30	0:03:30
10:59:00	0:04:00
10:59:30	0:04:30
11:00:00	0:05:00
11:00:30	0:05:30
11:01:00	0:06:00
11:01:00	******* Final del estudio *******

Comments:

System Messages

Performed by: A. MONTEJO Date: 08-06-2023

Reviewed by: I. ARANDO Date: 08-06-2023