

S
201



Universidad Nacional
Autónoma de México



Facultad de Estudios Superiores
CUAUTITLAN

V N A M

VALIDACION DE UN PROCESO DE FABRICACION DE
UN PRODUCTO SOLIDO (COMPRIMIDO)
**TESIS CON
FALLA DE CUBIEN**

T E S I S

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

ENRIQUE BLANCO VARGAS

Director de Tesis:

D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

1. ANTECEDENTES	1
2. INTRODUCCION	6
3. GENERALIDADES	9
4. CALIBRACION DE INSTRUMENTOS	14
5. CALIFICACION DE INSTALACIONES	17
6. CALIFICACION DE SISTEMAS CRITICOS DE APOYO (SERVICIOS)	26
7. CALIFICACION DE MATERIAS PRIMAS	30
8. CALIFICACION DE PERSONAL	37
9. CALIFICACION DE EQUIPOS	42
10. CALIFICACION DE LAS FASES DE FABRICACION	70
11. ESTABLECIMIENTO DE LOS SISTEMAS DE OPERACION ESTANDAR (PROCEDIMIENTOS DE FABRICACION)	126
12. ANALISIS DE RESULTADOS	135
13. ANALISIS DEL COSTO DE LA VALIDACION	136
14. CONCLUSIONES	138
15. PROYECTOS	140

ANEXO 1

BIBLIOGRAFIA

OBJETIVOS

- VALIDAR UN PROCESO DE FABRICACION DE UN PRODUCTO SOLIDO COMPRIMIDO.
- DETERMINAR LOS PASOS QUE SE SIGUEN EN LA VALIDACION DE SOLIDOS COMPRIMIDOS.
- DEMOSTRAR LA CONFIABILIDAD DEL PROCESO DE FABRICACION.
- DEMOSTRAR LA CONSISTENCIA DE RESULTADOS ENTRE VARIOS LOTES FABRICADOS BAJO EL MISMO PROCESO DE FABRICACION.
- PROPORCIONAR UNA GUIA ADECUADA PARA LA REALIZACION DE UNA VALIDACION DE PROCESOS.

ANTECEDENTES

La industria farmacéutica ha trabajado a través de los años en asegurar la calidad e integridad de sus productos, de manera reproducible, para disminuir problemas y costos de fabricación; con lo cual en esta industria se han observado cambios significativos en la forma de conseguir y asegurar la calidad de los productos farmacéuticos, por lo que se habla de Control Total de la Calidad, validación de procesos y normas internas sobre buenas prácticas de manufactura, que son, sin lugar a dudas, herramientas útiles para conocer a fondo nuestro proceso y los factores que afectan su calidad.

La meta principal de este trabajo es proporcionar una guía adecuada al farmacéutico en la cual se describen prácticamente los pasos a seguir para realizar una validación de procesos adecuada y dar una visión general para que esta validación se oriente hacia un control total de la calidad; esto, por lo tanto, es sólo el inicio de un cambio que no únicamente atañe al farmacéutico sino tanto a la alta gerencia como al personal operativo.

Podemos decir que la validación de procesos forma parte del camino a la excelencia, ya que las actividades de validación requieren una cultura de excelencia para poder llevarse a cabo con éxito.

La industria farmacéutica, a raíz de la validación de procesos, está en la búsqueda de asegurar la calidad y efectividad de sus productos para que éstos produzcan el efecto

para el cual han sido diseñados y creados.

La industria farmacéutica en nuestro país es una de las más fuertes y competitivas a nivel internacional, por tanto la validación de procesos es una política importante para que nuestra industria mantenga su competitividad y ésta debe mantenerse también al nivel de calidad por las siguientes razones:

- disminuir costos y aumentar la productividad
- aseguramiento de la calidad
- cumplimiento con las normas de salud establecidas

En relación al primer motivo puedo agregar que es la más importante para el responsable de la organización ya que debe hacer lo posible para que su empresa sea rentable, es decir que se desarrolle, permanezca y produzca utilidades.

El segundo motivo es el más importante para el cliente, ya que le asegura que el producto que está comprando es de calidad, es decir, es efectivo para el fin para el cual fue creado.

El tercer motivo se refiere a los requerimientos establecidos por los Organismos de Regulación Sanitaria, los cuales velan por los intereses de los clientes de la industria farmacéutica, que en la mayoría de los casos son pacientes con alguna patología por lo que se debe garantizar que el producto al ser utilizado proporcionará el efecto terapéutico efectivo, es decir, cumple con las características de diseño.

Para producir productos farmacéuticos, con las características y funciones deseadas por los consumidores, se crearon normas sustitutas, que son las características de calidad de un producto o servicio las cuales se relacionan con las características de calidad reales, es decir, características de calidad de un producto o servicio que el cliente en realidad va a observar, medir, sentir, etc ..., es decir son las características que el cliente evalúa.

Las características de calidad sustitutas son necesarias para garantizar que el producto o servicio cumpla con el fin para el cual fue diseñado; se les llama sustitutas porque algunas veces es imposible crear un sistema de prueba idéntico al que utiliza el consumidor para determinar si el producto cumple con las características asociadas.

El inicio de la consideración hacia las pruebas al producto terminado, como criterio alternativo de calidad, se extiende en los primeros cincuenta años. Posteriormente en los años cincuentas las actitudes fueron evolucionando hacia la modernización del aseguramiento de la calidad y la publicación de las GMP's (Good Manufacturing Practice). La primera publicación respecto a estas prácticas fue probablemente la publicación canadiense acerca del control de manufactura y distribución de drogas ("Manufacture Control and Distribution of Drug"), publicada en 1957 y aunque no usa realmente el término "Good Manufacturing Practice" el documento trata sobre éstas. Este término aparece por primera vez en 1962 en el U.S. Food, Drug & Cosmetic Act.

Hoy en día el concepto de completa integración del aseguramiento de la calidad está bien establecido en las GMP's actuales y a raíz de éstas surge en los 70's el uso de una palabra que define en forma concisa las actitudes a tomar sobre los procesos de manufactura, siendo ésta la "Validación de Procesos".

Esto no sólo implica llevar a cabo, paso a paso, una investigación del proceso, sino que ha sido necesaria la calificación de equipos, personal, instalaciones, sistemas críticos de apoyo, etc ... para que todos estos factores unidos, organizados y coordinados, nos lleven a la realización de la validación de procesos y ésta a garantizar la calidad de nuestros productos reduciendo pérdidas por rechazos y reprocesos, cumpliendo con los requerimientos normativos vigentes.

Oficialmente se comenzó la normalización con los procesos estériles, ya que son los productos que requieren de mayor seguridad en la calidad. Es interesante resaltar que The National Center for Drugs and Biologics y The National Center for Devices and Radiological Health, mencionan que las GMP's son aplicables tanto a medicamentos como a aparatos y los principios de validación se aplican a ambos tipos de productos y en particular se aplican a procesos estériles.

La Food Drug Administration (FDA), en marzo de 1983, define validación como "un programa documentado que provee de alto grado de seguridad a un proceso específico que produce constantemente productos desafiados con sus especificaciones y

atributos de calidad" y en una sección de las buenas prácticas de manufactura (GMP's), en 1978, destacan especialmente la regulación de procesos, Sección 211.110, diciendo "para asegurar la uniformidad e integridad de un lote de productos farmacéuticos, se escribirán procedimientos que sean establecidos y seguidos para describir los controles en proceso, pruebas y exámenes; serán conducidas muestras en proceso de cada lote, tal procedimiento de control será establecido para monitorear la salida y para validar el funcionamiento del proceso de manufactura que puede ser el responsable de las causas de variabilidad en las características del material en proceso y del producto farmacéutico."

Finalmente, la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, de la Secretaría de Salud, en noviembre de 1988, envió un comunicado a la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica que contenía un ejemplar de la norma técnica que establece las guías generales de validación y que será obligatoria a partir de su publicación en el Diario Oficial de la Federación. Este documento define validación como "el método científico que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso."

INTRODUCCION

La validación de procesos se ha dividido, en el presente trabajo, en las partes que a continuación se mencionan:

1.- Validación del método analítico del principio activo.

Es de gran importancia el tener seguridad en el análisis de nuestro principio activo y demostrar que el método analítico utilizado es reproducible, repetible y confiable. Ya realizado esto es posible continuar con el estudio de validación (en el presente trabajo la validación del método analítico del principio activo fue realizada por el Departamento de Control de Calidad).

2.- Calibración de Instrumentos.

Es requisito para cualquier trabajo representativo a realizar que nuestros instrumentos se encuentren en óptimas condiciones, por lo que es importante calibrarlos. La calibración la dividimos en dos partes principales:

- a. Calibración de instrumentos de laboratorio
- b. Calibración de instrumentos de proceso

El primer punto fue realizado por el departamento de Control de Calidad, el punto b es parte del presente trabajo.

3. Calificación de instalaciones.

Esto se refiere al área utilizada, así como sus materiales de construcción tales como: pintura, techo, pisos, acabados y ubicación para poder asegurar que se trabaja en el lugar

adecuado.

4.- Calificación de Sistemas Críticos de Apoyo (servicios).

Esta calificación se complementa a la anterior, asegurando que se realiza el trabajo u operación unitaria con todos los sistemas críticos de apoyo necesarios y que cumplen su función como son: agua, tipo de corriente, sistemas de seguridad, extracción de polvos, iluminación, línea de vapor, aire comprimido y drenaje.

5.- Calificación de Materias Primas.

Es de suma importancia contemplar materias primas para la fabricación de un producto farmacéutico, ya que dependiendo de sus características será nuestro producto final, es decir, no se puede obtener un producto de alta calidad partiendo de materias primas de baja calidad.

6.- Calificación de Personal.

Es indispensable conocer con que personal se cuenta para la manufactura de un producto y si este personal se encuentra capacitado para la realización de todas las operaciones que involucra.

7.- Calificación de Equipos.

Es parte primordial de la validación de procesos, la cual implica verificar que el equipo realiza la función para la cual fue diseñado.

B.- Calificación de Fases de Fabricación.

Esta es la parte medular del trabajo de validación, que sin la previa realización de las partes anteriores sería vaga y sin valor; esta parte consta del estudio de las operaciones unitarias involucradas en el proceso en donde cada una de ellas se puede realizar con la plena seguridad de que sea correcta y reproducible. En esa parte se presenta el diagrama de flujo del proceso en particular.

Posterior a este punto se realizan los análisis de resultados por pruebas estadísticas y se dan las conclusiones.

GENERALIDADES

En general existen tres tipos principales de Validación de Procesos:

a) Validación Prospectiva: se realiza antes de que el producto salga al mercado, es decir, en la etapa de diseño del medicamento.

b) Validación Retrospectiva: es una recopilación de información, datos y controles de un proceso que ya es realizado normalmente, es decir, el producto ya está en el mercado.

c) Validación Concurrente: es el estudio de un proceso en forma científica y por etapas a un producto que ya está en el mercado.

Para realizar la Validación de tipo Prospectiva y Concurrente se desarrollan 5 elementos principales:

- 1) Características del producto.
- 2) Especificaciones aceptadas del producto.
- 3) Equipo, instalaciones y operaciones unitarias.
- 4) Sistema de aseguramiento de revalidación oportuna.
- 5) Documentación.

1) En cuanto a las características del producto, el primer elemento a considerar es el establecer los atributos de calidad deseados o especificaciones del producto, dentro de lo cual se considero necesario establecer las características de calidad sustitutas y buscar un método adecuado para medirlas, elaborar y establecer formulación y diagrama de flujo de proceso.

2) Las especificaciones aceptadas del producto son de acuerdo a la uniformidad y consistencia de los atributos de calidad deseados, estableciendo las especificaciones a partir de pruebas y desafíos del producto y procesos con un soporte estadístico durante el desarrollo inicial y fase de producción, incluyendo, desde mi punto de vista, análisis de variancia.

3) Se plantea que el proceso y el equipo sean diseñados a partir de que las especificaciones del producto sean consistentemente alcanzadas. La norma FDA coloca cuatro estados de participación de todos los grupos a los que les concierne el aseguramiento de calidad, incluyendo ingeniería, diseño, producción, operaciones y garantía de calidad.

La calificación de instalación del equipo definido como el estudio para establecer confianza en el equipo, siendo éste capaz de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias estadísticamente establecidas.

La norma FDA plantea trabajar con el peor caso y en las condiciones más cercanas a la producción actual; también discute la importancia de establecer reproducibilidad del proceso, enfocando la validación de procesos para asegurar una gran probabilidad de que todas las unidades de manufactura de lotes sucesivos sean reproducibles con la calidad diseñada.

La norma FDA dirige la calificación del equipo al funcionamiento, en donde cada paso del proceso será desafiado para determinar su adecuabilidad. Incluirá esta calificación condiciones de "peor caso" y se dice que por lo menos tres lotes

son necesarios para la calificación del equipo en funcionamiento para establecer la reproducibilidad.

4) Revalidación, se plantea que la revalidación será necesaria si ocurren cambios en los atributos del producto, equipo, formulación o procesos y en los cambios de los abastecedores de materias primas; también plantea la actualización periódica siempre y cuando haya cambios significativos en el proceso (algunos cambios son deliberadamente hechos para monitorear variaciones imprevistas al realizar la validación). Las circunstancias que requieren validación serán establecidas en procedimientos de aseguramiento de la calidad y de manera individual, quien sea el responsable determinará si la revalidación es necesaria.

5) Documentación, es un elemento muy importante ya que la validación debe ir muy acorde con el protocolo escrito. Un programa de validación debe estar debidamente documentado y esta documentación debe ser mantenida.

Un principio general dado por E. Fry nos dice que la documentación incluirá evidencia de:

- Adecuabilidad de materiales
- Funcionamiento y confiabilidad del equipo y sistemas
- Adecuabilidad de fabricación
- Competencia del personal

La validación retrospectiva es la segunda parte de la norma FDA y cubre situaciones donde el producto ya está en el mercado

sin un programa de validación documentado. En tales casos, es posible el uso de datos acumulados en forma de lotes manufacturados previamente para validar el proceso.

Usualmente no es suficiente esto, por lo que es necesaria una estimación más profunda de la producción y datos de prueba que deben de incluir análisis estadístico de datos específicos para determinar cuantitativamente la variabilidad esperada de los atributos del producto.

La norma FDA plantea que la validación retrospectiva depende de que los records históricos sean adecuados, incluyendo parámetros específicos del proceso, tal como tiempos de mezclado, uso de campo, etc...

Este breve resumen del documento presentado para la FDA en marzo de 1983, causó polémica en la Industria Farmacéutica, lo cual provocó que la industria comenzara a validar sus procesos por varias razones, una de éstas el cumplir con la nueva norma de la FDA, otra es la reducción de costos y por último para garantizar la calidad de los productos manufacturados por esta industria.

Si nosotros damos un vistazo a la industria japonesa observamos que esta industria ha creado un nuevo sistema de calidad llamado Control Total de la Calidad (C.T.C.), en el cual se garantiza la calidad del producto y los costos son abatidos por su implantación; por tanto nos encontramos en el mercado productos de alta calidad a bajo costo, esto es toda una política dentro de la industria que se puede llevar a cabo y una forma de

comenzar es el realizar la validación de procesos e implantar el C.T.C. en la industria farmacéutica para crear así una industria más competitiva a nivel internacional en el camino a la excelencia.

CALIBRACION DE INSTRUMENTOS

Nosotros sabemos que para realizar cualquier estudio, investigación o proceso, debemos contar con instrumentos debidamente calibrados ya que vamos a basar nuestras inferencias y estimaciones en valores obtenidos de los instrumentos y por tanto estos valores deben ser los reales, es decir con la menor variación de la realidad.

Al hablar de instrumentos nos referimos a todo el equipo de medición utilizado dentro del proceso por validar, por ejemplo:

- psicrómetro de onda
- termómetros
- balanza
- básculas
- instrumentos específicos del laboratorio (potenciómetros, espectrofotómetro, etc.)

La calibración de instrumentos consta de dos partes principales en este trabajo:

1. Calibración de instrumentos de laboratorio
2. Calibración de instrumentos del proceso

La calibración de instrumentos de laboratorio fue realizada por el mismo laboratorio de acuerdo con las normas oficiales y del laboratorio por lo que en este trabajo no se profundizará a este respecto.

En relación a la calibración de instrumentos de medición del

proceso, a continuación se enlistan los instrumentos y las características de control de la calibración:

INSTRUMENTO	REVISION	CALIBRACION POR	METODO DE CONTROL
MARCO DE PESAS	ANUAL	SECOFI	CERTIFICADO OF.
TERMOMETROS	ANUAL	SECOFI	CERTIFICADO OF.
PSICROMETRO	ANUAL	SECOFI	CERTIFICADO OF.
BALANZAS ANAL.	SEMANAL	DEPTO.C.CALIDAD	BITACORA DE CALIBRACION
	MENSUAL	DEPTO.PRODUCCION	BITACORA DE CALIBRACION
	ANUAL	SECOFI	CERTIFICADO OF.
DESINTEGRADOR DE TABLETAS	SEMESTRAL	DEPTO.PRODUCCION	BITACORA DE CALIBRACION
	MENSUAL	DEPTO.SURTIDO	BITACORA DE CALIBRACION
BASCULA	BIMESTRAL	DEPTO.PRODUCCION	BITACORA DE CALIBRACION
	SEMESTRAL	SERV.EXTERNO	REPORTE DE SERV.
	ANUAL	SECOFI	CERTIFICADO OF.
FRIABILIZADOR	SEMESTRAL	DEPTO.PRODUCCION	BITACORA DE CALIBRACION
DUROMETRO	SEMESTRAL	DEPTO.PRODUCCION	BITACORA DE CALIBRACION
ESPESEMETRO	SEMESTRAL	DEPTO.PRODUCCION	BITACORA DE CALIBRACION

Una vez realizada la calibración de cada uno de los instrumentos se emite un reporte por validación de procesos y posteriormente se anexa una nota en cada bitácora de cada instrumento y si es necesario se realizan las correcciones requeridas por cada uno.

Los certificados de calibración son requeridos por algunos instrumentos de acuerdo a los requisitos establecidos por la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial, los instrumentos que

no fue posible certificar por falta de equipo especializado se trabajaron con una bitácora de uso y calibración interna.

CALIFICACION DE INSTALACIONES

Para realizar la calificación de instalaciones en una planta donde se fabrican medicamentos de uso humano se requiere contar con algunos documentos guía tal como la guía de las buenas prácticas de manufactura farmacéutica en donde se destacan importantes consideraciones como :

a) Los pisos, muros y techos de las áreas de fabricación, serán lisos y estarán contruidos de material que no desprenda polvo, que sea impermeable y sin grietas; en áreas estériles las uniones entre pisos, paredes y techos serán redondeadas.

b) Habrá áreas específicas para las diferentes etapas de fabricación, tomando en cuenta la compatibilidad de estas operaciones con otras que puedan llevarse a cabo en el mismo local o entre otros locales adyacentes.

c) Habrá separación física entre áreas de almacenes, producción y laboratorio de análisis, estas áreas no serán vías de paso para el personal.

d) Las instalaciones destinadas para la residencia de animales de laboratorio o bioterios se aislarán de las áreas de producción.

En relación a la iluminación y ventilación, los locales estarán iluminados y ventilados en forma efectiva y tendrán, en caso de que los procesos lo requieran, control de aire, de polvos, de humedad y de temperatura. El manejo del sistema de aire para la fabricación, procesamiento y empaque de penicilínicos, estará separado completamente de las áreas

empleadas para otro tipo de productos.

En áreas de fabricación:

a) Deberán ser del tamaño adecuado y contar con los servicios requeridos.

b) El conjunto de áreas de fabricación tendrá espacio suficiente para facilitar el flujo de materiales.

c) En caso necesario se adoptarán las medidas de seguridad requeridas.

En relación a las tuberías y cañerías:

a) Deberán estar fijas y adecuadamente identificadas respecto al material que conducen.

b) Los drenajes serán de tamaño adecuado y si están conectados directamente a una coladera o alcantarilla habrá una salida de aire, una trampa o algún dispositivo mecánico que evite el sifoneo.

c) Cualquier canal abierto será poco profundo para facilitar su limpieza.

También es importante considerar que la Secretaría de Salud nos menciona en el reglamento de laboratorios de medicamentos con fecha 5 enero de 1982 lo siguiente:

"Artículo 5o. Las fábricas de materias primas y de medicamentos, así como los laboratorios deberán reunir los siguientes requisitos:

I. Locales de dimensiones e instalaciones adecuadas....

II. Pisos de material impermeable o impermeabilizado

III. Muros de superficie lisa, contruidos, revestidos o pintados de piso a techo con materiales impermeables o impermeabilizados.

IV. Techos con superficie lisa y unida ...

V. Agua potable ...

VI. Iluminación natural ...

VII. Ventilación apropiada ... "

Una vez establecida la consulta de información se determinan las características de las instalaciones para el proceso en cuestión. En este caso se determinaron los siguientes:

Característica

Acabados:

- Pisos
- Muros
- Techos
- Canceleria

Pisos

Muros

Techos

Distribución de las áreas

Sistema de control ambiental

- Extracción de aire
- Humedad controlada

Instalación eléctrica

Sistema de seguridad

En el ANEXO 1 se encuentran los planos de estas áreas de fabricación de tabletas.

Los acabados en los pisos son de firme concreto pulido, acabado con loseta vinilica de 3 mm de espesor, de color blanco para facilitar la limpieza. Los muros son de tabicón aplanado con mezcla cem-arena pulido con yeso pintado con pintura epóxica blanca con esquinas de acabado sanitario y totalmente lisas. Se cuenta también con lambrín de tablaroca, pintura epóxica color blanco acabado sanitario y liso. Algunos muros son también de tablaroca calafateados con perfacinta y redimix y pintura epóxica. (Plano A-3)

La cancelería es de aluminio anodizado natural con cristal flotado claro de 5 mm fijado con silicón. Los techos son de falso plafón de tablaroca calafateado y pintado con pintura epóxica blanca y las lámparas selladas con silicón. (Plano A-3)

Las uniones y esquinas de pisos, muros y techos cuentan con esquinas redondeadas y lisas para evitar la contaminación cruzada y contaminación microbiológica, se cuenta también con una esclusa de acceso al área. (Plano A-3)

La distribución del área es de un lado de la esclusa, sólo para productos cardiovasculares, y se cuenta con un área de molienda y de mezclado; frente a la esclusa se tiene el área de aparatos de monitoreo de procesos y se cuenta con una balanza analítica, friabilizador, garrafón de agua fría y caliente, desintegrador, durómetro y una lámpara para inspección visual. Al otro lado de la esclusa se tienen las áreas de tableteado, cuatro áreas, dos de las cuales cuentan con un sistema de control ambiental; las cuatro cuentan con extracción de polvos así mismo

como sistema de seguridad se tiene también un hidrante localizado en el pasillo central (coordenadas E-3 en el plano arquitectónico) y una salida de emergencia al fondo del mismo. (Plano A-1)

La iluminación es adecuada para el trabajo que se realiza, el sistema de extracción de polvos está conectado al área de molienda y a las cuatro áreas de tabletas. Este sistema cuenta con un colector de polvos marca TAYEP modelo 25 APR tipo ASPAS PLANAS RADIALES, caudal de aire 1800 CFM y se limpia según el programa de mantenimiento preventivo cada año, identificación 15-11. La ductería de este sistema es en las áreas de manguera flexible de 3" de diámetro y válvula de compuerta de 3". Los diámetros de los ductos restantes se mencionan en el plano. (Plano IEA-1)

El sistema de control ambiental se utiliza para productos que requieren condiciones de humedad y temperatura controlada. Este sistema es alimentado por un dehumidificador Dryomatic modelo 150 con capacidad de mantener la humedad relativa por abajo del 50% en un área cerrada de 60,000 cuft. Los ductos están conectados para dos áreas de tabletas, el Área 2 y el Área 4, y se tiene una tubería de salida de aire húmedo ambas con 6" de diámetro. Los difusores de entrada de aire están regulados a 150 cuft/min de flujo de adsorción y 50 cuft/min de flujo de regeneración. La presión de flujo de aire en toda el Área es negativa y fluye del difusor de cada cubículo hacia la rejilla de retorno del mismo para evitar contaminación cruzada por esos productos. (Plano IEA-1)

La presión negativa de extracción es la suficiente para retirar los excedentes de polvo de las áreas de tableteado y molienda y es regulada manualmente por una válvula. (Plano IEA-1)






















La instalación eléctrica utiliza corriente de 440 volts para los equipos de fabricación y corriente de 127 volts para aparatos, lámparas y contactos en general. (Plano IE-1)

El tablero de carga de 440 volts, ubicado fuera del área a un lado de la exclusiva, alimenta a todas las áreas 440 volts por medio de cajas de registro y arrancadores de seguridad para todos los equipos. (Plano IE-1)

Así mismo se utilizan varios contactos y lámparas con alimentación de 127 volts. Se cuenta también con un número suficiente de apagadores para las lámparas de luz. Para la identificación de tuberías se cuenta con un código de colores ubicado en lugares visibles de la planta.

CODIGO DE COLORES

CODIGO DE COLORES SQUIBB MEXICO

-  AGUA CONTRA INCENDIO
-  AGUA TANQUE ELEVADO
-  AGUA CON PRESION
-  AGUA RECUPERADA
-  AGUA SUAVIZADA
-  AGUA DESIONIZADA
-  AGUA DESIONIZADA CALIENTE
-  AGUA DESTILADA
-  VAPOR (TUBERIA CON FORRO DE AISLAMIENTO TERMICO Y LAMINA DE ALUMINIO)
-  CONDENSADO
-  AGUA CALIENTE CRUDA
-  GAS L. P.
-  DIESEL
-  PETROLEO CRUDO
-  ELECTRICIDAD
-  AIRE COMPRIMIDO
-  NITROGENO
-  OXIGENO
-  DRENAJE
-  RELOJ MAESTRO
-  OXIDO DE ETILENO

El objetivo de contar con todos estos controles y documentos es asegurar que el producto farmacéutico se elabore con todos los cuidados que requiere así como para evitar fallas en cualesquiera de las instalaciones, principalmente evitar contaminación cruzada.

Con este objetivo se monitoreó, fuera de las áreas, el contenido de principio activo que se fabricó para desafiar el sistema, es decir, se corroboró si las instalaciones protegen de una contaminación cruzada; al mismo tiempo se realizó una cuenta bacteriana.

A continuación se muestran los resultados:

CUENTA BACTERIANA EN SUPERFICIES

ZONA	CUENTA BACTERIAS (UFC/ml)	CUENTA HONGOS (UFC/ml)	ZONA
1M	5	0	MEZCLADO
2M	29	0	MEZCLADO
3M	1	0	MEZCLADO
4M	0	0	MEZCLADO
1C	0	0	COMPRESION
2C	0	0	COMPRESION
3C	0	0	COMPRESION
4C	0	0	COMPRESION
5C	0	0	COMPRESION
6C	0	0	COMPRESION
7C	0	0	COMPRESION
8C	0	0	COMPRESION
9C	1	0	COMPRESION
10C	0	0	COMPRESION
11C	0	0	COMPRESION
12C	0	0	COMPRESION

EVALUACION DE LA CONTAMINACION CRUZADA DE CAPTOPRIL
CON OTROS PRODUCTOS

ZONA	ABSORBANCIA	RESULTADO	MUESTRA
1M	.016	NEGATIVO	BLANCO
2M	.022	BLANCO	BLANCO

CALIFICACION DE LOS SISTEMAS CRITICOS DE APOYO (SERVICIOS)

Los sistemas críticos de apoyo son los servicios que requiere el proceso, ya sea para limpieza de áreas, equipo y materiales como para la fabricación del producto.

En este trabajo se determinó que los servicios requeridos son los siguientes:

- Aire comprimido con una presión de línea de 4 kg/cm² : este se utiliza para secar y sopletear el equipo después de realizada la limpieza.
- Agua cruda : para limpieza de área y equipo.
- Agua deionizada : para el enjuague de área y equipo.

Se cuenta con procedimientos autorizados de limpieza de área y de equipos así como con controles administrativos como son etiquetas por equipo y por área.

Se utilizan los siguientes tipos de etiquetas:

- a) Equipo para limpieza
- b) Equipo limpio
- c) Se está procesando
- d) Area limpia
- e) Area para limpieza
- f) Identificación exterior e interior

Cada una de estas etiquetas tiene el siguiente contenido:

- a) Etiqueta de equipo para limpieza
 - 1) Ubicación del área de trabajo

- 2) Producto que se fabricó
- 3) Clave del producto
- 4) No. de Lote
- 5) Fecha de terminación de la fabricación en dicho equipo
- 6) Operador del equipo

La etiqueta se coloca en un lugar visible del equipo.

b) La etiqueta del equipo limpio se coloca en el equipo una vez terminada la limpieza con los mismos datos de la etiqueta anterior, el nombre del operador se sustituye por el nombre de la persona que realizó la limpieza.

c) La etiqueta de se está procesando consta de la siguiente información:

- 1) Datos de la persona que preparó el equipo y fecha en que lo realizó
- 2) Producto
- 3) Clave del producto
- 4) No. de Lote de fabricación
- 5) No. de Lote de subdivisión
- 6) No. de Parte del lote (en caso de que el lote se divida en varios contenedores o fabricaciones)
- 7) Operador
- 8) Supervisor a cargo
- 9) Firma de aprobación de inicio de fabricación por parte del supervisor
- 10) Fecha

d) Etiqueta de área para limpieza

- 1) Ubicación del área y número
- 2) Producto anterior y clave
- 3) Fecha de termino de la fabricación
- 4) Operador que fabricó
- 5) No. de Lote que se fabricó

e) Etiqueta de área limpia

- 1) Ubicación del Área limpia
- 2) Personal que realizó la limpieza
- 3) Procedimiento utilizado
- 4) Fecha
- 5) Hora de inicio de la limpieza y hora de terminación
- 6) Nombre de quien verificó, fecha y hora
- 7) Producto anterior fabricado
- 8) Clave y No. de Lote
- 9) Fecha de fabricación

Todas las etiquetas de área y la etiqueta de se está procesando deben colocarse en un lugar visible a la entrada del área.

A continuación se presentan algunas etiquetas de trabajo:

f) Etiqueta de identificación exterior e interior de producto a granel.

- 1) Producto (nombre y clave)
- 2) No. de Lote y No. de Parte del lote (en caso de utilizar varios contenedores o fabricación por

- partes para un lote)
- 3) Fecha de fabricación
 - 4) Peso (bruto, tara y neto)
 - 5) Realizado por y verificado por
 - 6) Cantidad
 - 7) Espacio para sello de aprobación de control de calidad

Otra parte de los sistemas críticos de apoyo consta de los servicios de aire comprimido el cual se encuentra en las siguientes condiciones:

Cuenta con una trampa para agua, donde el agua dispersada en el aire es atrapada y no contamina al equipo, área y/o producto, con un filtro de partículas de 0.45 micras, con un regulador de presión y con un manómetro.

Para la obtención de agua deionizada se cuenta con una planta deionizadora de agua con lecho de tipo mixto (resinas aniónicas y catiónicas). El control de esta planta es realizado por medio de una bitácora de control de regeneración de agua y un procedimiento de deionización de agua. Así mismo, cada vez que se deioniza agua, el laboratorio de control analiza una muestra determinando pH, metales pesados, cloro y conductividad. Una vez aprobada la regeneración de resinas, el agua deionizada se almacena en un reactor vidriado para ser distribuida a toda la planta. La aprobación se realiza sobre la bitácora para su control y se le asigna un No. de lote al agua almacenada.

CALIFICACION DE MATERIAS PRIMAS

La calificación de materias primas es de gran importancia ya que difícilmente se obtendrán productos de alta calidad partiendo de materias primas de baja calidad.

Las variaciones en materias primas constituyen una de las mayores fuentes de error para el proceso, estas variaciones pueden ocurrir por diferentes proveedores de una misma materia prima y dependen del método de transporte elegido, exposición de los materiales a condiciones indeseables como calor, frío, humedad, luz, etc ..., confiabilidad del proveedor, adecuabilidad del proveedor hacia los requerimientos legales en términos de sistemas críticos de apoyo (servicios), personal, procedimientos de operación y controles.

Se sugiere verificar los procesos de ensayo del proveedor como una parte de la validación de procesos así como monitorear las especificaciones físicas del proveedor tales como tamaño de partícula, volumen, estructura cristalina y propiedades granulométricas dependiendo de la materia prima de que se trate.

En México es difícil considerar que el (los) proveedor(es) se preste(n) para verificar y controlar sus procesos por lo que en este trabajo se excluyó la etapa de visita, auditoria, verificación y monitoreo del proveedor; así mismo es sumamente difícil que algunos proveedores cumplan con los requisitos legales ya que en algunos casos no se establecen ningunos requisitos ante la Secretaría de Salud, por lo que no existen especificaciones para proveedores a nivel nacional y en algunos

casos el proveedor es un monopolio y por tanto se pierde versatilidad.

El primer paso en la calificación de materias primas es el de establecer por cada proveedor las especificaciones con un rango aceptable, en nuestro caso ya se cuenta con esas especificaciones.

El segundo paso es el de determinar por medio de pruebas, la adecuabilidad de las materias primas con las especificaciones establecidas y al mismo tiempo establecer las condiciones para mantener la estabilidad de la materia prima como son: tiempo, calor, luz, humedad, etc...

El tercer paso es la visita a las instalaciones del proveedor para verificar operaciones y procedimientos y verificar que las condiciones de embarque y transportación cumplan con los requerimientos establecidos en este trabajo. Como no fue posible realizar la visita la calificación de materias primas realizada en este trabajo está basada en el segundo paso de calificación y para iniciar se estableció la lista de materias primas utilizadas:

Principio Activo	25%
Desintegrante	7%
Adherente (cohesivo)	40%
Lubricante	3%
Diluyente	25%
	<hr/>
	100%

Posteriormente se establecieron las pruebas granulométricas por realizar ya que las pruebas químicas se realizan rutinariamente para este producto, por lo que las pruebas granulométricas son:

- Densidad aparente
- Densidad compacta
- Porosidad
- Humedad
- Tamaño de partícula

Así mismo se establecieron las siguientes condiciones de almacenamiento:

- Principio activo : contenedores de polietileno de alta densidad con doble bolsa de polietileno, conteniendo un desecante, ya que es sensible a la humedad, se almacena en un lugar fresco y seco en donde no se exceda la humedad relativa de 50% y la temperatura de 30 C. El surtido se debe realizar en un área con humedad y temperatura controlada.

Para las demás materias primas de la formulación se utiliza un área de almacenamiento fresca y seca, el surtido se realiza en condiciones ambientales.

A continuación se presentan anexas las tablas con resultados de las pruebas granulométricas y algunas pruebas químicas que se consideran de importancia.

TABLA DE ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS

PROVEEDOR	MATERIA PRIMA	ESPECIFICACIONES	TIPO DE PRUEBA	I		
1	ACTIVO	197-102 %	ENSAYO	I		
		IMO MAS DE 1 %	PERDIDA AL SECADO	I		
		IMO MAS DE 0.2 %	RES. DE IGNICION	I		
		IMO MAS DE 30 ppm	METALES PESADOS	I		
		I-125 A -134 B, SECA	ROTACION ESP.	I		
		ICOMPARACION C/STD	IDENTIDAD (I.R.)	I		
		IMO MAS DE 2.5 %	IMPUREZAS CROMATOG. TOTAL.	I		
		I105 - 110 C	IPTD. FUSION	I		
		IMO MAS DE 10 % S/M. #40	IT.PARTICULA	I		
		IMO MAS DE 75 % S/M. #	I	I		
		IPOLVO CRISTALINO LIBRE DE	IAPARIENCIA	I		
		IIMPUREZAS VISIBLES	I	I		
		IBLANCO	ICOLOR	I		
		ICARACTERISTICO	IOLOR	I		
		I	I	I		
		2	ADHERENTE	IPVO. CRIST. LIBRE DE IMP.	IAPARIENCIA	I
				I VISIBLES	I	I
IBLANCO	ICOLOR			I		
I INODORO	IOLOR			I		
I POSITIVA	IDENTIDAD			I		
I NEGATIVA	I ALMIDON			I		
I 15.5 A 7.0 A 25 C	I pH			I		
IMO MAS DE 5 %	PERDIDA AL SECADO			I		
IMO MAS DE 0.1 %	RESIDUOS DE IGNICION			I		
IMO MAS DE 0.16 %	ISUST. SOL. EN AGUA			I		
IMO MAS DE 10 ppm	METALES PESADOS			I		
IMO MAS DE 8 % S/M. # 60	IT. PARTICULA			I		
IMO MAS DE 45 % S/M. # 200	I			I		
I 197-102 % CELULOSA B. ANH.	ENSAYO (OX. DICROMATO)			I		
I	I			I		
3	DESINTEGRANTE			IPVO. FINO, LIBRE DE IMP.	IAPARIENCIA	I
				I VISIBLES	I	I
		IBLANCO	ICOLOR	I		
		I INODORO	IOLOR	I		
		I POSITIVA	IDENTIDAD	I		
		I POSITIVA	IEX. MICROSCOPICO	I		
		I 14.5 A 7.0 A 25 C	I pH	I		
		IMO MAS DE 14 %	PERDIDA AL SECADO	I		
		IMO MAS DE 0.5 %	RESIDUOS DE IGNICION	I		
		IMO MAS DE 20 ppm	IFIERRO	I		
		IMO MAS DE 1.4 ml DE	ISUST. OXIDANTES	I		
		I Na S O 0.002 M	I	I		
		IMO MAS DE 10 ppm	IDIOX. DE AZUFRE	I		
		I	I	I		

TABLA DE PRUEBAS GRANULOMETRICAS REALIZADAS A LAS MATERIAS PRIMAS

VALORES PROMEDIO DE TRES DETERMINACIONES

MATERIA PRIMA	LOTE	DENS. APARENTE (g/ml)	DENS. COMP. (g/ml)	POROSIDAD (%)	HUMEDAD (%)	ANG. REPOSO (GRADOS)	ENSAYO (%)
ADHERENTE	A	.41	.51	19.50784	4.5	48.5	-----
	B	.32	.47	31.91489	4.6	-----	-----
DILUENTE	A	.61	.73	16.43836	2.6	48.5	-----
DESINTEGRANTE	A	.49	.61	19.67213	12.7	-----	-----
ACTIVO	A	.69	.9	23.33333	.14	43.9	99.9
	B	.69	.94	26.59574	.2	43.9	99.4
	C	.69	.95	27.36842	.2	43.9	99.4
	D	.69	.95	27.36842	.15	40.9	99.4
	E	.69	.95	27.36842	.14	43.9	99.4
	MEDIA	.69	.938	26.40687	.166		
	DESV. STD	0	.01933072	1.565634	.028		
VARIANCIA	0	.000376	2.451209	.000784			

LUBRICANTE

1 NO SE DETERMINO

Según las tablas anteriores y los resultados analíticos, las materias primas cumplen especificaciones y también se puede observar que estas materias primas (todas excepto el activo) deben ser evaluadas durante un periodo que permita obtener evidencia suficiente para evaluar al proveedor.

CALIFICACION DE PERSONAL

De la necesidad de garantizar un proceso de fabricación surge la necesidad de mantener al personal adecuadamente entrenado en las actividades que forman parte de la fabricación del producto y al mismo tiempo se obtiene personal motivado, ya que se presta atención a la labor que realiza y a la vez se obtiene versatilidad y mayor conocimiento del proceso por parte del personal.

Es importante resaltar que se requiere retroalimentar al personal entrenado, dándole prácticas y evaluaciones continuas para que no caiga en el olvido lo que ha aprendido.

La calificación de personal se debe de realizar considerando lo siguiente:

- Antigüedad del personal (en el departamento)
- Adiestramiento requerido para el proceso
- Evaluación práctica
- Tipo de operación
- Número de personas involucradas en el proceso

A continuación se presenta una tabla con las consideraciones antes mencionadas:

Nombre	Antigued.	Puesto	Operación	Curso	Evaluac.
S.González	37 años	Técnico operativo	Mezclado	Granulación y mezclado	9
				Uso de equipo de seguridad P.A.M.	8
					8
V.Hernández	6 años	Operador	Mezclado	Granulación y mezclado	8
				Uso de equipo de seguridad P.A.M.	7
					8
J.Pérez	40 años	Técnico	Compresión	Granulación y mezclado	9
				Uso de equipo de seguridad P.A.M.	8
					8
				Tableteado	8

El adiestramiento en granulación y mezclado consta de las siguientes bases teóricas:

- Principio fundamental de la granulación y el mezclado, vías de fabricación de un sólido comprimido.
- Diagrama de flujo del proceso y actividades del procedimiento de fabricación.
- Equipos involucrados y procedimiento de operación y limpieza de los equipos.
- Áreas involucradas.
- Medidas de seguridad en la operación
 - Para el personal
 - Para el producto
- Pruebas granulométricas.
- Ventajas y desventajas.

Debido a la antigüedad del personal en las operaciones, no se requieren prácticas de adiestramiento en las mismas ya que se conoce bien la operación y se realiza adecuadamente de acuerdo con la evaluación práctica realizada.

El adiestramiento en tableteado consta de las siguientes bases teóricas:

- Principio fundamental de tableteado.
- Equipos involucrados así como procedimientos de operación, ajuste y limpieza de las máquinas.
- Áreas utilizadas.
- Pruebas para evaluar la operación y especificaciones.
- Medidas de seguridad.
- Controles administrativos.
- Ventajas y desventajas.
- Problemas comunes.
- Control estadístico de procesos (ejercicios).

Debido a la antigüedad del personal no se requieren prácticas de adiestramiento en la operación, de acuerdo con la evaluación práctica realizada.

El curso de uso de equipo de seguridad consta de los siguientes:

- Tipos de protección (al personal y al producto)
- Equipos de protección general (uniformes)
- Protección en manos.
- Protección ocular.
- Protección auditiva.

- Protección en pies.
- Protección de espalda.
- Problemas que se presentan por exposición a polvos no tóxicos.
- Toxicidad de algunos principios activos.

El entrenamiento de prácticas adecuadas de manufactura se basó en la Guía de los Procedimientos Adecuados de Manufactura Farmacéutica, 2a. edición 1986. Posteriormente se proyectaron películas acerca de este tema y se realiza, periódicamente, una evaluación al personal de la aplicación de estos conocimientos, por medio de auditorías de procedimientos adecuados de manufactura y evaluación de prácticas en proceso.

A continuación se muestra el formato utilizado para evaluar las prácticas en proceso periódicamente. Los apuntes preparados para los cursos involucrados se encuentran archivados en la gerencia de producción.

EVALUACION DE PRACTICAS EN PROCESO

DEPARTAMENTO: _____

NOMBRE: _____

NO. DE REGISTRO: _____ PUESTO: _____

RESPONSABILIDAD: _____

OPERACION EVALUADA: _____

RESULTADO DE LA EVALUACION TEORICA: _____

APLICACION DEL CONOCIMIENTO TEORICO: _____

DOMINIO EN LA OPERACION (MANEJO): _____

SEGURIDAD INDUSTRIAL: _____

HABILIDAD PARA EL MANEJO DEL EQUIPO: _____

APTITUDES PARA LA OPERACION: _____

PAM's: _____

COMENTARIOS: _____

COMPORTAMIENTO EN EL TRABAJO (ACIERTOS, IDEAS, COOPERACION, DISPONIBILIDAD, INICIATIVA, PUNTUALIDAD, COMUNICACION, RESPONSABILIDAD): _____

RESULTADO DE LA EVALUACION: _____

EVALUADOR: _____

FECHA DE EVALUACION: _____

JEFE DEL DEPARTAMENTO: _____

JEFE DE CAPACITACION: _____

EVALUADO: _____

CALIFICACION DE EQUIPOS

La calificación de equipos es esencial debido a que tenemos que conocer el equipo que utilizamos para realizar las operaciones unitarias involucradas en el proceso.

Esta calificación parte de la base de que un equipo debe de cumplir con la función para la cual ha sido diseñado y con ello debe cumplir la operación unitaria para la cual ha sido creado y utilizado.

El primer paso es determinar que equipos están involucrados en el proceso, los cuales son:

- Mezclador de tipo "V" o de pantalón.
- Máquina tableteadora STOKES modelo BB2.

Posteriormente se dividió en dos partes la calificación de equipos:

1. Calificación en instalación.
2. Calificación en operación.

Para iniciar las etapas de calificación anteriores se verificó, revisó y reportó los siguiente de ambos equipos:

1. Calificación en instalación:

- Clase de equipo	mezclador en "V" de pantalón
- No. del equipo	15-03
- No. de inventario	56813
- Modelo	sin modelo
- Serie	sin serie

- Fecha de adquisición	sin fecha
- País de origen	U.S.A.
- Catálogo del proveedor	Patterson-Kelly/Bulletin No. 13
- Fecha inicio de operación	sin fecha
- Depto. Equipado inicialmente	manufactura
- Otros departamentos	ninguno
- Modificaciones	no registradas
- Procedimiento de operación	existe
- No. de procedimiento	PO 1508
- Fecha	26 agosto de 1988
- Procedimiento de limpieza	existe
- No. de procedimiento	PL 15-16
- Mantenimiento preventivo	Se realiza anualmente, se verifican cadenas, engranes, reductores, cojinetes, sellos, motor, enbobinado, carbones, conexiones eléctricas y anclaje.
- Documentado	Desde 1984
- Depto. conserva documentación	Mantenimiento, bajo identificación No. 15-03 Clave 1503.
- Mantenimiento correctivo	Fabricación de flecha del motoreductor, cambio de conexiones eléctricas

(1987). colocación de sello de teflón a compuerta interior de descarga (1988).

- Documentado Desde 1984.
- Depto. conserva documentación Mantenimiento.

Lista de partes:

- Cono en "V" de acero inoxidable. diámetro interior: 0.63m, diámetro exterior: 2.50 m, longitud lateral: 1.36 m. (*)
- Compuerta inferior de descarga de acero inoxidable con diámetro de 20.4 cm. y altura de 0.31 cm. (*)
- Dos compuertas superiores de acero inoxidable con diámetro de 68 cm. y altura de 11 cm. (*)
- Compuerta inferior de seguridad de acero inoxidable con diámetro de 0.26 cm. y espesor de 0.35 cm.
- Base del mezclador fierro pintado con pintura epóxica con una altura de 2.22 m., ancho de 1.51 m. y profundidad de 1.24 m.
- Motor de varios metales con longitud de 52.5 cm, y diámetro de 14 cm.

* Parte crítica en contacto con el producto.

Lista de refacciones en existencia:

NOMBRE	Unidades	ORIGINAL/ADAPTACION
Engrane tipo B de 10 dientes	3	original
Sellos para compuertas superiores	1	cualquiera
Sello teflón para compuerta inf.	1	cualquiera

Interruptor de seguridad en la 1 cualquiera
puerta de acceso

Poleas

Baleros

Cadenas

Refacciones generales para motores

Plano

No. PO 1508

Departamentos con copia :

Mantenimiento y Validación de
Procesos

Medidas de las partes críticas:

NOMBRE	ANCHO	FONDO	ALTURA	DIAMETRO
Cono en "V"	192 cm.	70 cm.	136 cm.	int. 63 cm
Compuertas superiores	-----	-----	11 cm.	68 cm.
Compuerta inferior	-----	-----	3.1 cm.	20.4 cm.

Especificaciones de diseño:

MOTOR:

Marca: Reliance

Sin serie

Modelo: R-65-3R

Caballos de potencia: 2 HP

RPM: 1740

Voltaje de trabajo: 440 volts

Corriente: 5.6 amperes

No. de contactos eléctricos: 3 (switch de seguridad)

Capacidad del equipo:

Total sin especificar en instructivo por cálculo: 420 Lts.

(14.83 cuft)

De trabajo: 280 lts. (9.88 cuft) (calculada)

Recomendaciones:

No cargar el mezclador con granulados húmedos y/o solventes volátiles.

Seguridad:

CONCEPTO	EXISTE/NO EXISTE	CONDICIONES
Guarda	existe	ok.
Swith de seguridad	existe	ok.
Contacto a tierra	existe	ok.
Parada de emergencia	existe	ok.
Contacto eléctrico	existe	ok.
Motor a prueba de explosión	no existe	no requiere
Anclaje	existe	ok.
Soportes	existe	polipasto para inmovilizar

Es un equipo seguro. Se requiere el uso de casco de seguridad para entrar al área.

2. Calificación en operación:

CONCEPTO	CONDICIONES	ESTANDAR
Encendido/Apagado	ok.	enciende y apaga
Cambio de velocidad	velocidad constante	sin cambio
Cambio de potencia	potencia constante 2 HP	2 HP
Tiempo de arranque	inmediato, ok.	inmediato

Tiempo de alto total	2.5 a 5 segundos	5 segundos
Velocidad minima	velocidad constante 24 RPM	velocidad constante
Velocidad máxima	velocidad constante 24 RPM	velocidad constante
Límite de operación para velocidad	23 a 25 RPM , ok.	23 a 25 RPM
Límite de operación para tiempo	8 hrs./día alternadas c/2 hrs., ok.	8 hrs/día alternadas c/2

Una vez documentado lo anterior, revisado y autorizado por los departamentos de mantenimiento, producción y validación de procesos, se aprueba su calificación.

1. Calificación de la instalación del equipo:

Clase de equipo	Tableteadora	rotativa
	marca STOKES.	
No. de equipo	15-25.	
No. de inventario	553-04.	
Modelo	BB2.	
Serie	000091.	
Fecha de adquisición	5 octubre 1949.	
País de origen	U.S.A.	
Catálogo del proveedor	DING No. A-ND-C19-514-18	
	515-1.	
Fecha inicio operación	sin fecha.	
Depto. equipado inicialmente	Manufactura.	
Otros departamentos	Ninguno.	
Modificaciones	No registradas.	
Procedimiento de operación	Existe.	
No. de procedimiento	PO 15-01.	

Fecha	23 agosto 1988.
Procedimiento de limpieza	Existe.
No. de procedimiento	PL 1507.
Fecha	Septiembre 1986.
Procedimiento de ajuste	Existe.
No. de procedimiento	PA 1507.
Fecha	Agosto de 1988.
Mantenimiento preventivo	Se realiza anualmente y se verifica engranaje y motor, cada cambio de producto se verifica el estado de levas, engranes y poleas.
Documentado	Desde 1984.
Depto. conserva documentación	Mantenimiento, bajo identificación No. 15-25 clave 15-25.
Mantenimiento Correctivo	Cambio de banda (1987), se ajustan poleas y cambio de embobinado de motor.
Documentado	Desde 28 de abril 1986.
Depto. conserva documentación	Mantenimiento.

Lista de partes (partes en general):

- Tolva de acero inoxidable. altura 68 cm., diámetro inferior 2 cm. (*)
- 33 punzones superiores de acero templado, altura 13.52 cm.

diámetro de 1.9 cm. (*)

- 33 punzones inferiores de acero templado, altura 13.2 cm., diámetro 1.1 cm. (*)

- 33 matrices de acero templado, altura 2.2 cm., diámetro 2.35 cm. (*)

- Mecanismo alimentador bronce, longitud 23 cm., ancho 6.5 cm. (*)

- Razador de polvos bronce. (*)

- Carrillera de fierro dulce. (*)

- Rejilla para tabletas, de acero inoxidable. (*)

- Mecanismo de extracción de polvos, de fierro.

- Cuerpo de la máquina, de fierro.

- Corona de acero inoxidable.

- Mecanismo de tracción.

* Parte crítica en contacto con el producto.

Lista de refacciones en existencia:

NOMBRE	Unidades	ORIGINAL/ADAPTACION
Guía de fierro tipo 116-1	2	original
Guía de fierro tipo 152-1	2	original
Tornillo opresor de matriz	30	original
Puntas para opresores	45	original
Polea de 2 ranuras 7" x 2"	1	original
Palanca de clutch	1	original
Tolva	1	original
Refacciones generales para motores		
Piano	No. PD 15-07	

Datos. con copia

Mantenimiento. Producción y
Validación de Procesos.

Medidas de las partes criticas:

NOMBRE	ANCHO	FONDO	ALTURA	DIAMETRO
Tolva		-----	68 cm.	sup. 25 cm. inf. 2.0 cm.
Punzones superiores	1.9 cm.	-----	13.52 cm.	0.606 cm.
Punzones inferiores	1.1 cm.	-----	13.20 cm.	0.600 cm.
Matrices	2.35 cm.	2.2 cm.	2.2 cm.	2.350 cm.
Mecanismo alimentador	6.5 cm.	-----	Longitud	23 cm.
Razador de polvos				
Carrillera de fierro dulce				
Rejilla de tabletas				

Se recomienda consultar el diagrama de partes, ya que son partes muy especificas en relación a su diseño, forma, material, etc ...

Especificaciones de diseño:

MOTOR:

Marca: U.S. Motor

Sin serie

Modelo: Tipo SC

Caballos de potencia: 2 HP

RPM: 1500

Voltaje de trabajo: 440 volts

Corriente: 7 amperes

No. de contactos electricos: 2

Capacidad del equipo:

Total: 725-1700 Tab's/min según especificaciones.

Condiciones de trabajo: el promedio de los lotes validados es 1411 tab's/min, rango de 1128-1730 Tab's/min.

Recomendaciones:

Para este producto mantener alta la velocidad de trabajo de la máquina.

Seguridad:

CONCEPTO	EXISTE/NO EXISTE	CONDICIONES
Guarda	existe	ok.
Switch de seguridad	existe	ok.
Contacto a tierra	existe	ok.
Parada de emergencia	existe	ok.
Contacto eléctrico	existe	ok.
Motor a prueba de explosión	no existe	no se requiere
Anclaje	existe	ok.

Equipo seguro, requiere del cuidado y manejo seguro por parte del operador. Por el producto y la operación en cuestión se requiere el uso de mascarilla contra polvos, guantes y zapatos de seguridad.

2. CALIFICACION EN OPERACION:

La calificación en operación de este equipo consta de dos

partes principales:

a) Descripción de las condiciones de funcionamiento.

b) Estudio de la capacidad del equipo.

a) Descripción de las condiciones de funcionamiento:

CONCEPTO	CONDICIONES	ESTANDAR
Encendido/apagado	ok.	enciende/apaga
Cambio de velocidad	depende de la tensión de la banda (1128 - 1780 tab's/min.)	725-1700 tab's/min.
Cambio de potencia	2 HP	2 HP
Tiempo de arranque	1 segundo	-----
Tiempo de alto total	2 segundos	-----
Velocidad mínima	1128 tab's/min.	725 tab's/min.
Velocidad máxima	1780 tab's/min.	1700 tab's/min.
Límites de operación para velocidad	1128-1780 tab's/min.	725-1700 tab's/min.
Límites de operación para tiempo	Se ha utilizado hasta 12 horas continuas.	-----

Una vez que se ha realizado y documentado esta primera parte se inicia el estudio de la calificación en operación del equipo. Se requiere de este estudio ya que se realizan cambios al equipo dependiendo del producto a fabricar, el resultado que se obtiene del equipo se basa sólo en la evaluación de cada producto obtenido.

Este estudio se realizó de la siguiente manera:

1. Ajuste del equipo al producto.
2. Operación normal del equipo.

3. Plan de muestreo.

4. Tabulación de valores de los parámetros críticos de la operación:

- peso
- dureza
- espesor
- velocidad

5. Gráficas.

6. Análisis de gráficas.

1. Ajuste del equipo al producto:

El ajuste consta de la colocación de matrices, punzones superiores e inferiores, alimentador, rizador y tolva.

Una vez colocado se inicia la operación manual con un poco de producto y se determina el peso, dureza y espesor de la tableta.

Se verifican los valores de especificación del proceso en el procedimiento de fabricación. en este caso son los siguientes:

Peso: 100 mg. (97-103 mg. / tab).

Dureza: 8.0 - 20.0 USC (Unidades Strong Cobb).

Espesor: 0.085" - 0.110"

Velocidad: 1128 - 1780 Tab's/min.

2. Operación normal del equipo:

Una vez obtenidos los datos anteriores, al realizar el ajuste inicial, se comienza la operación del equipo.

3. Plan de muestreo (muestreo al azar sistemático):

Se toman 15 tabletas por muestra cada 30 minutos de operación para determinar los valores en peso, dureza y espesor, por lo que las tabletas se reintegrarán al lote correspondiente a la determinación de peso: 5 tabletas de cada muestra serán pruebas destructivas para la determinación de dureza y espesor.

El plan de muestreo establecido se basa en tomar una cantidad de tabletas de muestra $n=10$ determinando el parámetro crítico peso (mg) conforme a lo siguiente:

A) Se tomaron cada 10 min. y se determinó media y desviación estándar durante todo un lote de fabricación (ver tabla).

B) Se calcularon las variancias para el lote considerando $n=10$ y un muestreo cada 10 min., 20 min. y 30 min.

C) Se realizó una prueba de hipótesis para el parámetro crítico, en donde se prueba si las variancias de cada uno de los diferentes periodos de tiempo de muestreo son iguales, es decir, nos indica el grado de dispersión al cual trabaja el equipo durante un lote de producción.

VALIDACION DE PROCESOS

TABLA DE PESOS LOTE 0

PARAMETRO CRITICO PESO (mg)		EN FUNCION DEL TIEMPO (min)					
0'	10'	20'	30'	40'	50'	60'	
102	100	99	99	105	99	98	
101	100	100	98	100	98	102	
99	99	99	102	102	100	99	
99	101	100	102	102	99	97	
105	101	99	97	99	99	101	
97	105	100	99	98	99	99	
98	99	99	103	100	97	98	
104	103	102	101	100	101	100	
103	96	99	104	103	101	98	
101	102	100	101	99	100	102	
100.9	100.6	99.7	100.6	100.8	99.3	99.4	MEDIA
2.507987	2.332381	.9	2.154066	2.039608	1.187434	1.685230	DES.STD
70'	80'	90'	100'	110'	120'	130'	
97	101	99	100	101	99	97	
102	100	100	99	103	98	101	
102	101	101	102	99	99	101	
100	101	99	100	99	101	100	
99	100	99	99	102	99	100	
99	106	100	99	98	101	102	
100	100	99	99	101	104	99	
100	100	99	100	101	99	100	
99	99	100	102	100	99	101	
100	99	98	104	101	101	103	
99.8	100.7	99.4	100.4	100.5	100	100.4	MEDIA
1.4	1.9	.8	1.624808	1.431782	1.673320	1.562050	DES.STD
140'	150'	160'	170'	180'	190'	200'	
101	100	99	100	98	99	101	
102	100	101	99	100	98	99	
101	102	104	99	102	100	101	
104	99	102	103	98	98	98	
99	103	101	102	99	100	100	
102	101	101	103	99	99	101	
104	102	97	102	100	101	99	
100	102	100	98	98	98	99	
100	100	104	98	102	102	98	
100	99	100	97	107	98	100	
101.3	100.8	100.9	100.1	100.3	99.3	99.6	MEDIA
1.613549	1.326650	2.022375	2.118962	2.647640	1.345362	1.113553	DES.STD

VALIDACION DE PROCESOS

TABLA DE PESOS LOTE 0

PARAMETRO CRITICO PESO (mg)		EN FUNCION DEL TIEMPO (min)				
210'	220'	230'	240'	250'	260'	270'
97	97	96	98	102	97	97
102	101	100	99	100	104	99
99	100	97	101	105	98	100
100	99	100	99	96	99	100
100	100	102	99	97	98	99
99	100	100	101	102	97	100
102	100	99	99	100	104	101
102	101	102	99	97	98	102
101	101	97	97	100	100	98
97	100	101	99	99	99	95
99.9	99.9	99.4	99.1	99.8	99.4	99.1
1.813836	1.135782	2.009975	1.135782	2.6	2.457641	1.920937
						MEDIA
						DES.STD
280'	290'	300'				
98	98	98	Na=10	Sa=1.850	CADA 10'	
101	98	98				
100	100	102	Nb=10	Sb=1.857	CADA 20'	
99	99	101				
101	99	98	Nc=10	Sc=1.871	CADA 30'	
102	103	99				
97	95	100				
99	97	102	N=TAMAÑO DE LA MUESTRA			
102	99	98				
104	96	97	S=DESVIACION STD			
100.3	98.4	99.3	MEDIA			
2.002498	2.107131	1.734935	DES.STD			

VALIDACION DE PROCESOS

TABLA DE DUREZAS LOTE 0

PARAMETRO CRITICO DUREZA (U.S.C.)		EN FUNCION DEL TIEMPO (min)					
	0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'
	15	15	14.5	15	16.5	16.5	13
	17.5	17	19	14	12	22	23
	18	18	14.5	20.5	15.5	10.5	24
	19.5	12.5	13	14.5	12	12	11
	19.5	17	18	12	20.5	11	14
	17.7	15.9	15.8	15.2	15.3	14.4	17
	1.503330	1.959592	2.293469	2.839014	3.171750	4.352011	5.403702
							MEDIA
							DES. STD
	180' BIS	210'	240'	270'	300'		
	15	15.5	13	15	13.5		
	14.5	13.5	1.5	21.5	16.5		
	13	14.5	17	16	13.5		
	21	14	19.5	15.5	14		
	21	13	12	13	9.5		
	16.9	14.1	12.6	16.2	13.4		MEDIA
	3.411744	.8602325	6.175759	2.839014	2.244994		DES. STD

N=TAMAÑO DE LA MUESTRA

Na=5

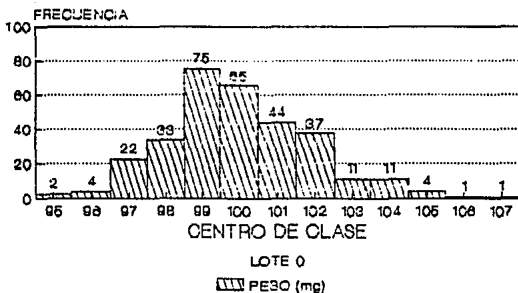
S=DESVIACION STD TOTAL

MEDIA=15.56

S=3.257

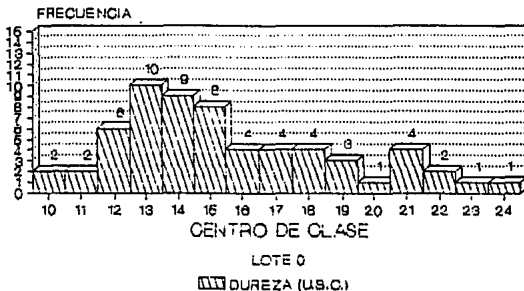
X=MEDIA TOTAL

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

DATOS

$$S_a = 1.850 \quad N_a = 10$$

donde a es el periodo de muestreo que corresponde a cada 10 min.

$$S_b = 1.857 \quad N_b = 10$$

donde b es el periodo de muestreo que corresponde a cada 20 min.

$$S_c = 1.871 \quad N_c = 10$$

donde c es el periodo de muestreo que corresponde a cada 30 min.

$$\text{si } \alpha = 0.05$$

$$\text{y } \alpha = 0.01$$

HIPOTESIS NULA

$$H_0 : \sigma_a = \sigma_b = \sigma_c$$

Si $F_c > F_t \Rightarrow$ Se rechaza hipótesis nula

ESTADISTICA

$$F(V_1, V_2) = \frac{V_{2M}}{V_{1(b-M)}}$$

$$S_p = 3.457 \quad M = 0 \quad V_1 = 2 \quad V_2 = 2916 \quad A = 0.037$$

$$b = 3025.9 \quad F_c = 0$$

$$F_t = 3 \quad (\alpha = 0.05)$$

$$F_t = 4.61 \quad (\alpha = 0.01)$$

RESULTADO

Se acepta la hipótesis nula porque:

$F_c < F_t$, para ambos niveles de significancia.

En lo que se refiere a la dureza podemos observar algunas variaciones en la fuerza de compresión, aunque se mantienen dentro de los límites permisibles de rango lo cual fue demostrado por la siguiente prueba de hipótesis:

DATOS

Rango permisible = R = 12

$\bar{V} = \bar{R}/d$ para $n = 60$ tenemos $\bar{V} = 2.587$

$S_x^2 = 3.257$ donde S_x es la desviación estándar de la dureza de la muestra ($n = 60$).

Si $\alpha = 0.01$ y $\alpha = 0.05$

HIPOTESIS NULA

$$H_0 : S_x^2 = \bar{V}^2$$

Si $0.592 < S_x^2 / \bar{V}^2 < 1.53 \Rightarrow$ Se acepta la hipótesis nula para un $\alpha = 0.01$

Si $0.675 < S_x^2 / \bar{V}^2 < 1.39 \Rightarrow$ Se acepta la hipótesis nula para un $\alpha = 0.05$

ESTADISTICA

$$X^2/df = S_x^2 / \bar{V}^2$$

$$S_x^2 / \bar{V}^2 = 1.2590$$

RESULTADO

Se acepta la hipótesis nula porque:

Si $0.592 < 1.2590 < 1.53 \Rightarrow$ Se acepta la hipótesis nula para un $\alpha = 0.01$

Si $0.675 < 1.2590 < 1.39 \Rightarrow$ Se acepta la hipótesis nula para un $\alpha = 0.05$

D) Conclusiones:

1. Ya que se demostró que para los periodos de muestreo a 10, 20 y 30 min. las variancias son iguales, es posible utilizar cualesquiera de estos periodos.

Para continuar con la calificación del equipo y de las fases de fabricación se utilizó un periodo de muestreo de cada 30 min.

2. En el caso de las durezas se demostró que la variancia de la muestra es igual a la variancia correspondiente al rango permisible.

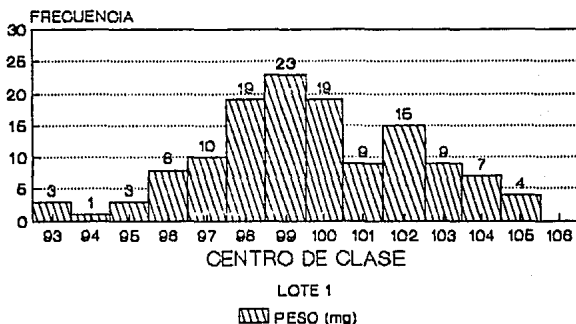
3. Podemos concluir que nuestro equipo trabaja en condiciones apropiadas ya que la variación que proporciona cumple con el rango permisible, en el caso de dureza, y es igual para cualquiera de los tres periodos de muestreo, en el caso de peso.

4. Tabulación de valores de los parámetros críticos de la operación:

Las tablas correspondientes a peso, dureza, velocidad y espesor de los 5 lotes que fueron validados se presentan en el análisis de variancia y los correspondientes al lote utilizado para evaluar los periodos de muestreo fueron mostrados anteriormente.

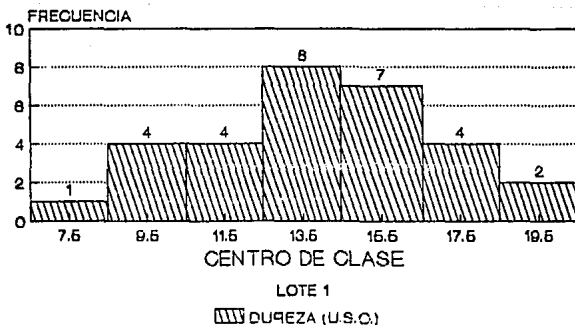
5. Gráficas de distribución de frecuencias para pesos y durezas de los cinco lotes validados:

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



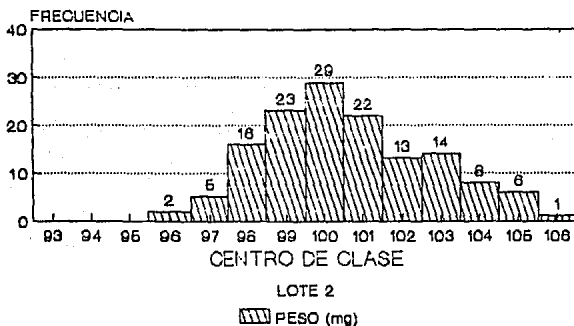
DISTRIBUION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



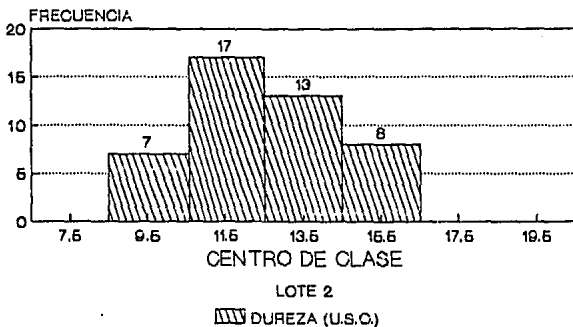
DISTRIBUION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



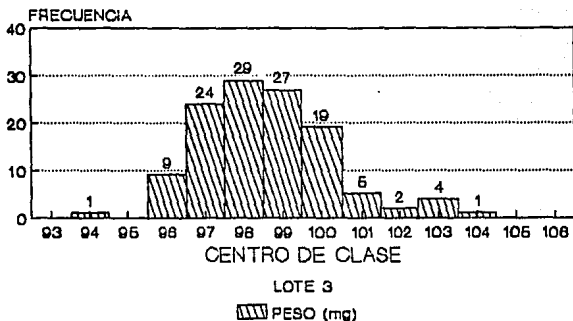
DISTRIBUION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



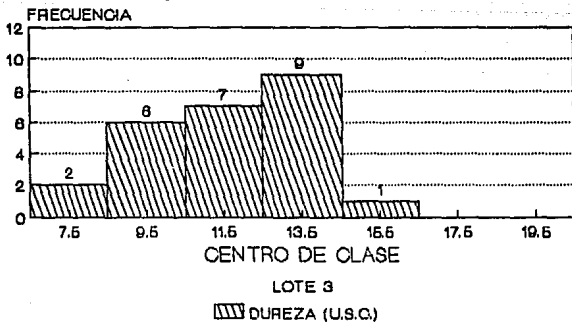
DISTRIBUION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



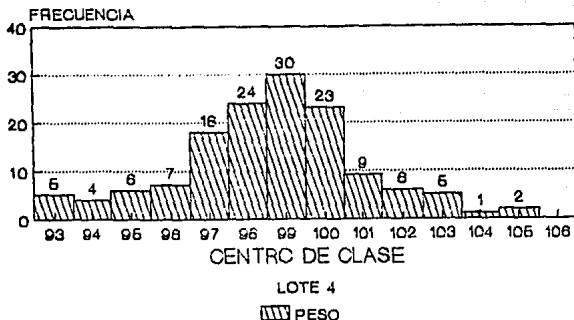
DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



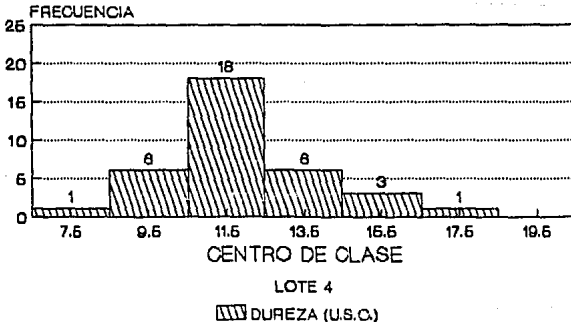
DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



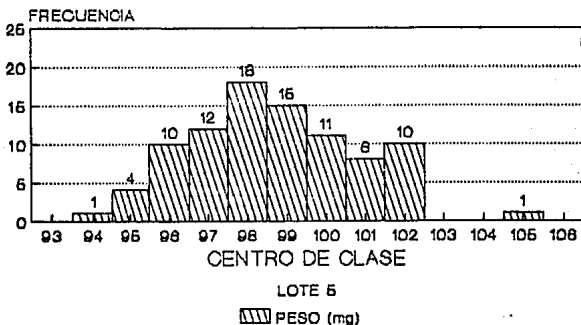
DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



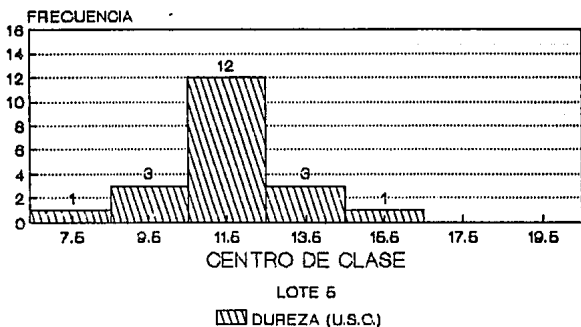
DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



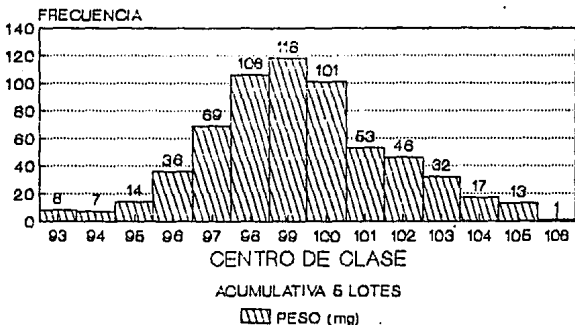
DISTRIBUION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



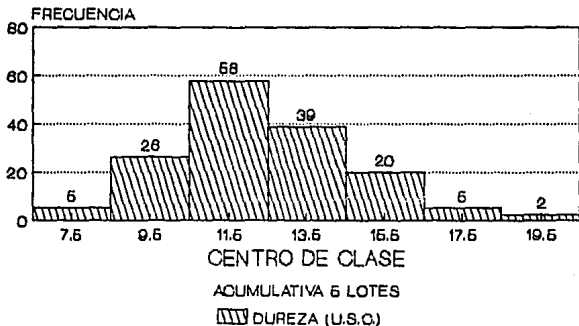
DISTRIBUION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



DISTRIBUION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS CALIFICACION DE EQUIPOS



DISTRIBUION DE FRECUENCIAS

TABLA DE CALIFICACION DE EQUIPOS

EQUIPOS	VERIFICACION	RESULTADO
MALLA No. 20 MALLA No. 30	HILOS POR PULGADA DIAMETRO DEL GRIFICIO DIAMETRO DEL HILO IDENTIFICACION REPORTE	APROBADO
MECLADOR DE PANTALON (PATTERSON-KELLEY)	PLANOS/DIMENSIONES CAPACIDAD(TOTAL-UTIL) INSTALACION (ELECTRICA, ANCLAJE,ACCESORIOS) SISTEMAS DE SEGURIDAD DOCUMENTACION DE DATOS DE PLACA FUNCIONAMIENTO (VELOCIDAD, TIEMPO DE ARRANQUE Y ALTO TOTAL) MANTENIMIENTO(PREVENTIVO, CORRECTIVO) PROVEEDOR DE VENTA Y SERVICIO PROCEDIMIENTO DE OPERACION Y LIMPIEZA REPORTE	APROBADO
TABLETEADORA STOKES MODELO B92	PLANOS/DIMENSIONES INSTALACION (ELECTRICA, ANCLAJE,ACCESORIOS) SISTEMA DE SEGURIDAD DOCUMENTACION DE DATOS DE PLACA PROVEEDOR DE VENTA Y SERVICIO MANTENIMIENTO(PREVENTIVO, CORRECTIVO) FUNCIONAMIENTO (VELOCIDAD, TIEMPO DE ARRANQUE Y DE ALTO TOTAL) No. DE ESTACIONES ESTADO Y BITACORA DE PUNZONES PROCEDIMIENTO DE AJUSTE DE OPERACION,DE LIMPIEZA, DE LUBRICACION. REPORTE	APROBADO

6. Análisis de gráficas:

En las gráficas anteriores podemos observar que para el parámetro crítico de peso el ajuste de los operadores no es lo suficientemente centrado como para obtener una distribución de frecuencias bien orientada, aunque sí la obtenemos con una curva de Gauss acumulativa. Además, podemos concluir que el equipo opera adecuadamente, es decir, en buenas condiciones y cumple con los límites establecidos para este producto.

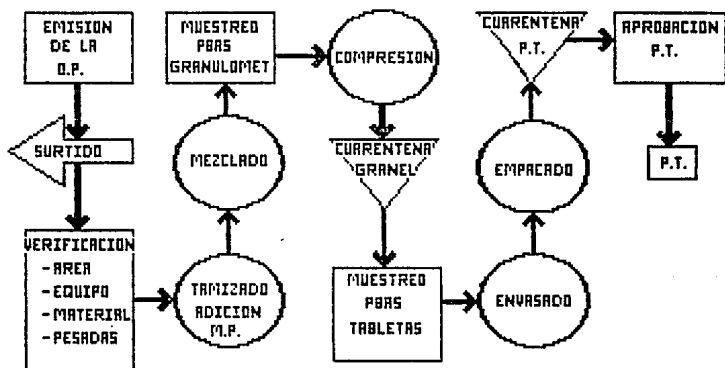
De esta forma finalizamos con la Calificación en Operación del equipo en cuestión.

CALIFICACION DE LAS FASES DE FABRICACION

La calificación de las fases de fabricación es la etapa enfocada a la tecnología farmacéutica de la validación. El proceso debe de ser estudiado a fondo basándose, en mi opinión, en las siguientes etapas:

- a) Establecer el diagrama de flujo del proceso.
- b) Estudio de las operaciones unitarias críticas:
 - 1. Identificación de las operaciones.
 - 2. Introducción teórica de la operación unitaria (fundamento).
 - 3. Fases de la operación unitaria.
 - 4. Muestreo.
 - 5. Tablas de datos.
 - 6. Gráficas.
- c) Análisis de datos (análisis de variancia).
- d) Conclusiones de la calificación de las fases de fabricación.

DIAGRAMA DE FLUJO



b. Estudio de las operaciones críticas

Las operaciones unitarias consideradas para este trabajo son las siguientes:

- a) Mezclado
- b) Compresión

Los equipos, las áreas, los sistemas críticos de apoyo, etc... ya han sido presentados por lo que dirigiremos nuestra atención a las operaciones mencionadas.

Una vez establecido el diagrama e identificadas las operaciones unitarias, estudiamos cada una de las operaciones.

MEZCLADO:

La operación unitaria de mezclado tiene como objetivo primordial el obtener uniformidad de los componentes así como una buena distribución.

Los factores principales que afectan el mezclado son:

1. El tiempo de mezclado.
2. La velocidad de mezclado.
3. La forma de mezclado.
4. La carga del mezclador.

Tanto la forma de mezclado como la velocidad son parámetros críticos de la operación; éstos pueden ser regulados y para mantener las condiciones constantes se recomienda utilizar un sólo tipo de mezclador el cual determina la forma de mezclado.

En general los mezcladores los podemos dividir en dos grandes grupos:

- a) Mezcladores para componentes secos.
- b) Mezcladores para componentes húmedos.

El proceso de mezclado inicialmente puede ser considerado como una cama de polvo espontáneamente formada, por lo que no hay posibilidad de movimiento de partículas. Al obtener un movimiento relativo de la cama al azar, es necesario primero considerar el volumen. La dilación de la cama es por lo tanto necesaria como un primer paso. (Nunca se debe de llenar un mezclador hasta el tope). Para efectuar el mezclado es necesario el corte por capas de polvo, lo que produce que las partículas se aparten unas de otras, por lo que todas las partículas se moverán en relación a otras. La fuerza del mezclador debe ser tal que todas las partículas tengan la misma probabilidad de ser transferidas a través de todos los puntos esperando que las uniones del sistema estén en condiciones expandidas o dilatadas. Esto, por lo tanto, indica que el mezclador produce un movimiento en los tres planos y una energía en las tres dimensiones para poder producir movimiento al azar (turbulento).

Si éste no es el caso, tendremos zonas de no mezclado, de aglomerado o remolinos de partículas que se mueven como entidades aisladas.

Algunos autores consideran el mezclado simplemente como la siguiente relación:

$$M = A(1 - e^{-kt})$$

donde M es el grado de mezclado. A y K son constantes dependientes del equipo y t es el tiempo.

Los factores adversos de la operación son:

- a) Tensión superficial (debido a películas adsorbidas)
- b) Fuerzas electroestáticas
- c) Fuerzas de Van Der Waals
- d) Tamaño y forma de las partículas

El resultado de estos efectos es obtener en la mezcla altos ángulos de reposo y pobres características de flujo.

Otro factor importante es la forma de las partículas, ya que se puede dar el fenómeno de segregación en el sistema.

Finalmente el mezclado tiene cuatro pasos principales:

1. Dilación
2. Corte por capas
3. Tiempo para alcanzar la mezcla al azar
4. Prevención de la segregación

4. Muestreo:

En este trabajo sólo se tomaron muestras al finalizar el mezclado con el fin de evaluar la operación en su totalidad. Las muestras tomadas corresponden a la parte inicial, media y final de la operación, con un tamaño de lote de 50 kg. A las muestras tomadas se les determinaron las siguientes características:

a) Características granulométricas

- Tamaño de partícula
- Densidad aparente/compacta
- Porosidad
- Angulo de reposo

b) Humedad

Las muestras fueron tomadas con una cucharilla de muestreo inmediatamente después de mezclar durante 40 minutos, según se indica en el proceso de fabricación.

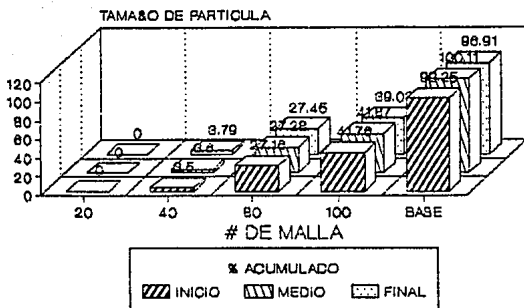
5. Tablas de datos:

A continuación se presentan las tablas de datos obtenidos para tamaño de partícula para los cinco lotes estudiados. Las tablas correspondientes a las demás características granulométricas se presentan en las tablas de análisis de variancia; sus gráficas se presentan a continuación:

	TAMANO	DE	PARTICULA	
		LOTE 1		
PARTE	MALLA No	PESO RET (g)	% RETNIDO	% ACUM.
INICIO	20	0	0	0
	40	0.35	3.5	3.5
	80	2.37	23.66	27.16
	100	1.46	14.6	41.76
	BASE	5.76	57.49	99.25
MEDIO	20	0	0	0
	40	0.36	3.6	3.6
	80	2.36	23.68	27.28
	100	1.4	14.59	41.87
	BASE	5.83	58.24	100.11
FINAL	20	0	0	0
	40	0.38	3.79	3.79
	80	2.37	23.66	27.45
	100	1.16	11.58	39.03
	BASE	5.83	57.88	96.91
		LOTE 2		
INICIO	20	0	0	0
	40	0.66	6.6	6.6
	80	2.67	26.67	33.27
	100	1.37	13.67	46.94
	BASE	5.41	54.05	100.99
MEDIO	20	0	0	0
	40	0.49	4.9	4.9
	80	2.38	23.78	28.68
	100	1.4	13.99	42.67
	BASE	5.69	56.84	99.51
FINAL	20	0	0	0
	40	0.54	5.4	5.4
	80	2.3	23	28.4
	100	1.26	12.6	41
	BASE	5.68	56.8	97.8

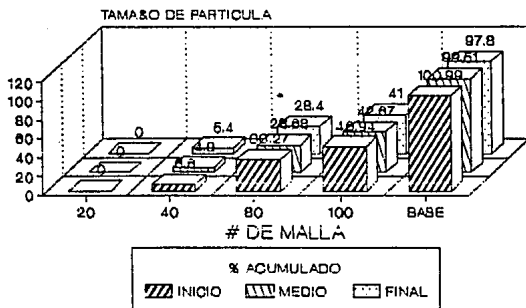
PARTE	TAMAÑO	DE PARTICULA	
	MALLA No	PESO RET (g)	% RETNIDO % ACUM.
INICIO	20	0	0
	40	0.52	5.2
	80	2.29	22.9
	100	1.33	13.3
	BASE	5.62	58.2
MEDIO	20	0	0
	40	0.46	5.11
	80	1.83	20.55
	100	1.21	16.44
	BASE	5.51	61.22
FINAL	20	0	0
	40	0.44	4.89
	80	2.05	22.78
	100	1.21	16.44
	BASE	5.26	68.44
LOTE 4			
INICIO	20	0	0
	40	0.52	5.2
	80	2.17	21.7
	100	1.43	14.3
	BASE	5.85	58.5
MEDIO	20	0	0
	40	0.45	4.5
	80	2.25	22.5
	100	1.34	13.4
	BASE	5.89	58.9
FINAL	20	0	0
	40	0.53	5.29
	80	2.18	21.76
	100	1.15	11.47
	BASE	5.91	58.98
LOTE 5			
INICIO	20	0	0
	40	0.52	5.19
	80	1.87	18.66
	100	1.24	12.37
	BASE	6.28	62.67
MEDIO	20	0	0
	40	0.59	5.88
	80	1.87	18.64
	100	1.24	12.36
	BASE	6.24	62.21
FINAL	20	0	0
	40	0.49	4.89
	80	1.88	18.76
	100	1.33	13.27
	BASE	6.3	62.87

VALIDACION DE PROCESOS MEZCLADO



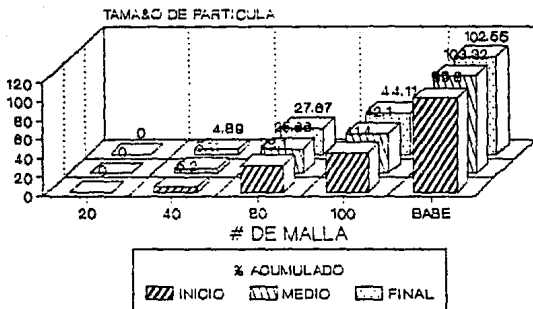
LOTE 1

VALIDACION DE PROCESOS MEZCLADO



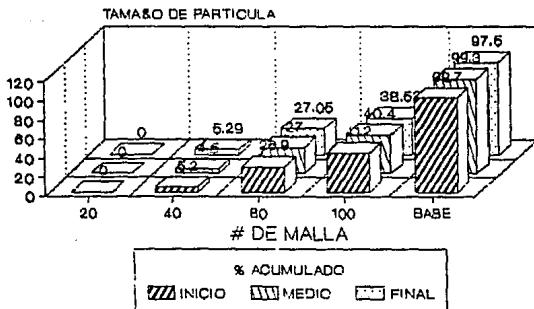
LOTE 2

VALIDACION DE PROCESOS MEZCLADO



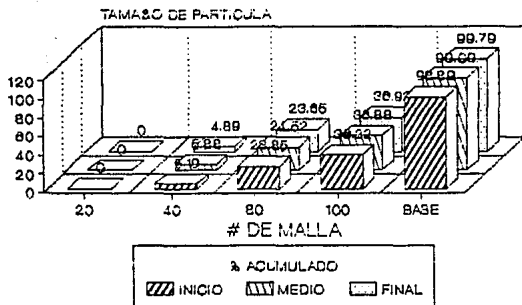
LOTE 3

VALIDACION DE PROCESOS MEZCLADO



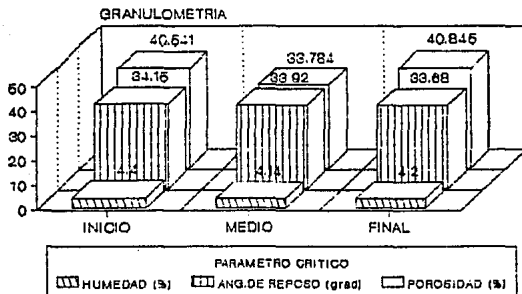
LOTE 4

VALIDACION DE PROCESOS MEZCLADO



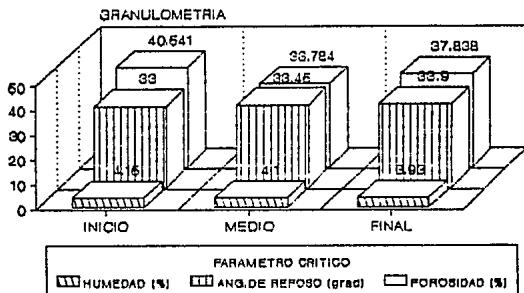
LOTE 6

VALIDACION DE PROCESOS MEZCLADO



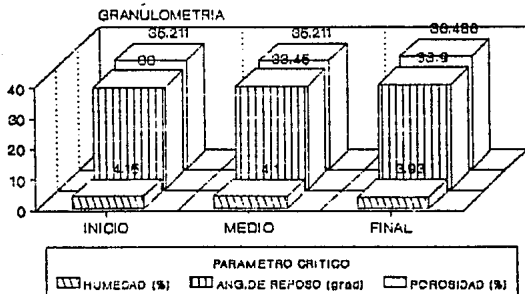
LOTE 1

VALIDACION DE PROCESOS MEZCLADO



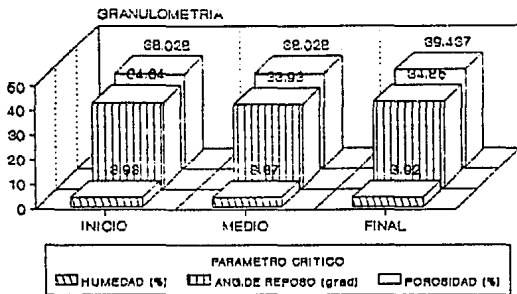
LOTE 2

VALIDACION DE PROCESOS MEZCLADO



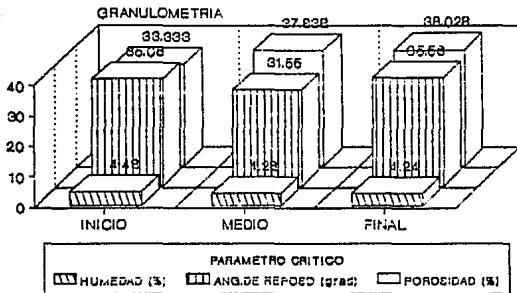
LOTE 3

VALIDACION DE PROCESOS MEZCLADO



LOTE 4

VALIDACION DE PROCESOS MEZCLADO



LOTE 6

COMPRESION

La operación unitaria de compresión se refiere fundamentalmente a aplicar presión a un material y este proceso es muy utilizado en la elaboración de tabletas farmacéuticas.

A continuación se mencionan los pasos que ocurren en dicho proceso:

1. Reempacado transicional o rearreglo de partículas.

Esta fase está determinada por la distribución de tamaño de partícula de la granulación, así como por la densidad aparente del granulado al empacarse la matriz.

2. Deformación en el punto de contacto.

Cuando la fuerza de compresión es aplicada al material ocurre una deformación. Si tal deformación desaparece totalmente al liberarse la fuerza se le llama deformación elástica; si tal deformación no se recupera completamente al liberarse la fuerza es una deformación plástica. Ambas deformaciones pueden ocurrir aunque un tipo generalmente predomina para un material dado.

3. Fragmentación.

Bajo alta presión la deformación de partículas puede fragmentar. La fragmentación promueve la densificación así como la infiltración de los fragmentos a los espacios vacíos.

4. Unión.

Las superficies absolutamente limpias de material sólido serán adherentes con la fuerza del material, mientras que contaminantes o películas adsorbidas sobre una partícula restringen la unión. Las superficies limpias formadas por

deformación y/o fragmentación promueven la interacción intermolecular en el punto de contacto.

5. Deformación del cuerpo sólido.

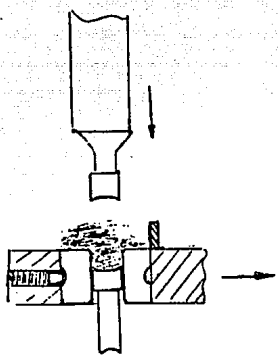
Como la presión es incrementada, el sólido se une y es consolidado hacia una densidad limitada por la deformación plástica y/o elástica.

6. Expulsión.

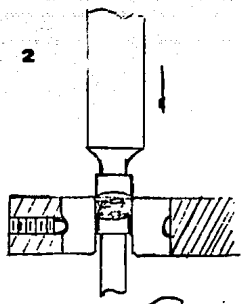
Después de que la presión axial ha sido liberada, existe una presión desde la pared de la matriz. Al ser expulsada la tableta, ésta se recupera elásticamente con el consecuente incremento de volumen.

Los pasos anteriores se presentan en la siguiente figura:

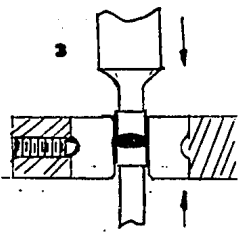
1



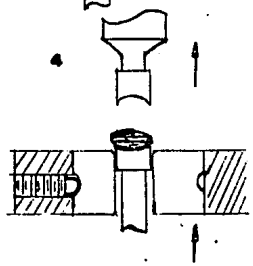
2

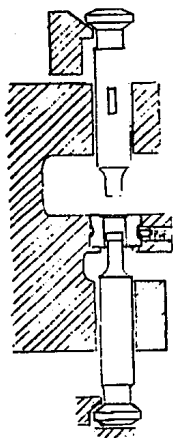


3



4





**CONCENTRICIDAD
DEL
EQUIPO DE
COMPRESION**

Una vez comprendidas las etapas de la compresión, analizamos qué parámetros pueden afectar este proceso:

- a) Fuerza de compresión
- b) Densidad del polvo/porosidad
- c) Tamaño y forma de la partícula
- d) Humedad
- e) Velocidad de flujo

Los parámetros de densidad, porosidad, tamaño de partícula y humedad fueron determinados antes de pasar a esta operación, por lo que nos dedicaremos a estudiar la fuerza de compresión.

Debido a que esta fuerza no fue posible medirla directamente se decidió por los parámetros más comunes como son:

- La dureza
- El espesor
- La friabilidad

Con el fin de evaluar el resultado del proceso del producto final y de esta etapa, se evaluaron los siguientes parámetros críticos:

- Peso
- Tiempo de desintegración
- Tiempo de disolución
- Velocidad
- Ensayo
- Friabilidad
- Uniformidad

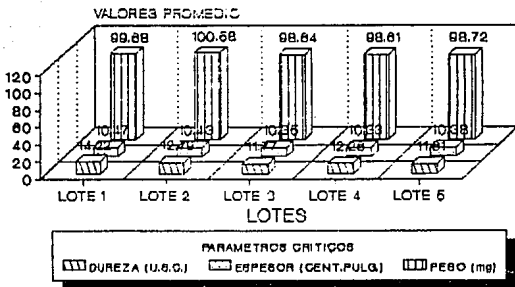
- Dureza
- Espesor

Finalmente, una vez identificados los parámetros críticos por evaluar se determinaron los valores siguientes:

- Peso: cada 30'
- Dureza: cada 60'
- Espesor: cada 30', pero no varió en gran medida, ya que los instrumentos utilizados para este parámetro no eran lo suficientemente sensibles (se utilizaron en centésimas de pulgada) y por tanto no se mostró variación alguna, como el análisis de variancia lo demuestra.
- Tiempo de disolución, friabilidad, velocidad, ensayo uniformidad y tiempo de desintegración, se determinaron al inicio, mitad y final del proceso.

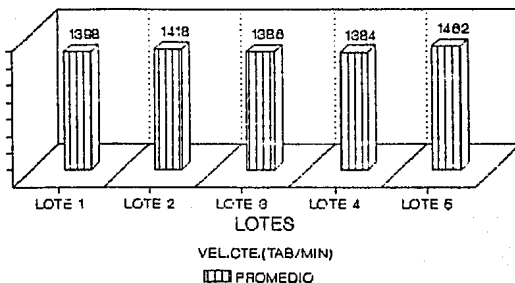
A continuación se muestran las gráficas de resultados de todos los parámetros críticos determinados para esta operación, sus tablas se presentan en las correspondientes al análisis de variancia. Se presentan también las gráficas de control correspondientes a los parámetros críticos de peso, dureza y espesor.

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION

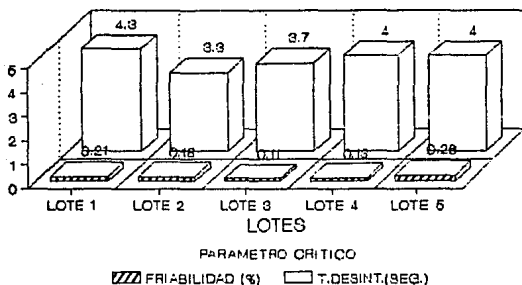


LIMITE DE PROCESO +/- 1.5 % (PESO)

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION

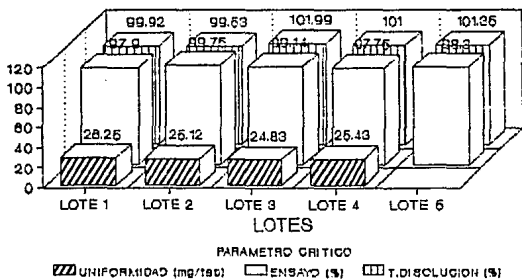


VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



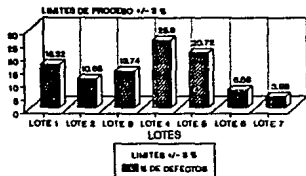
PBAS.FISICAS

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION

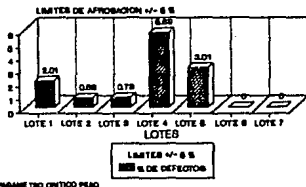


PBAS.CUIMICAS

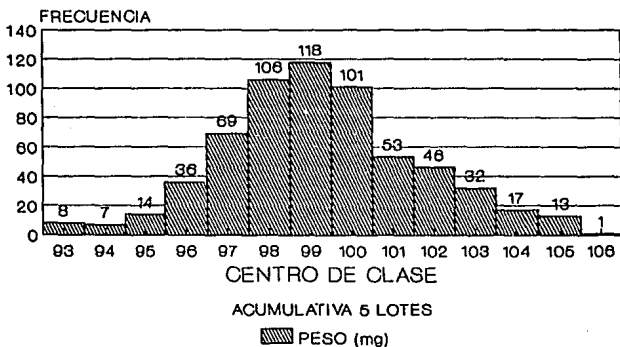
VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION

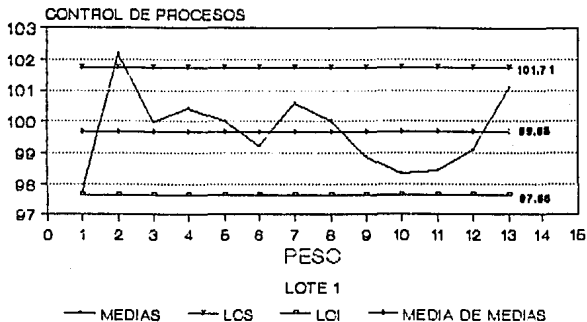


VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



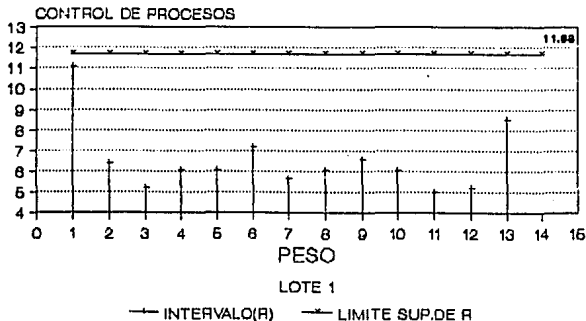
DISTRIBUCION DE FRECUENCIAS

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



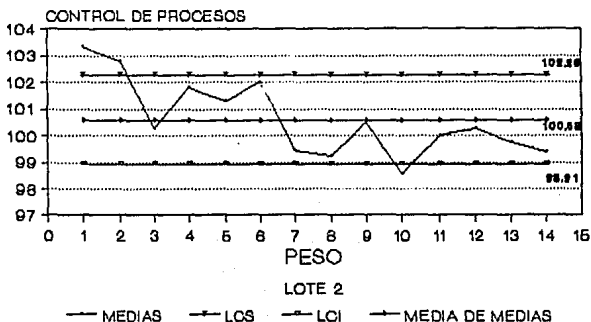
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



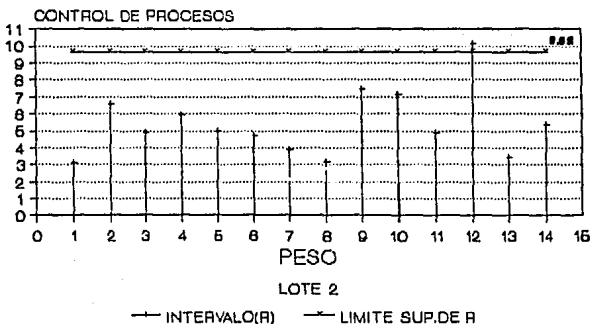
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



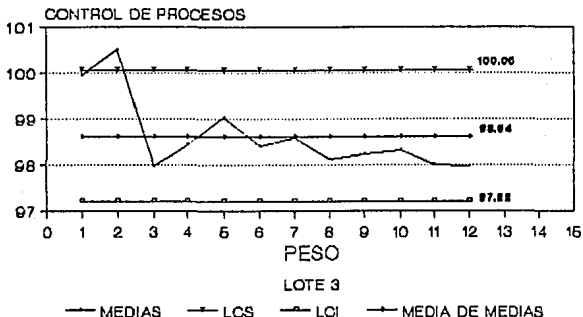
EBLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



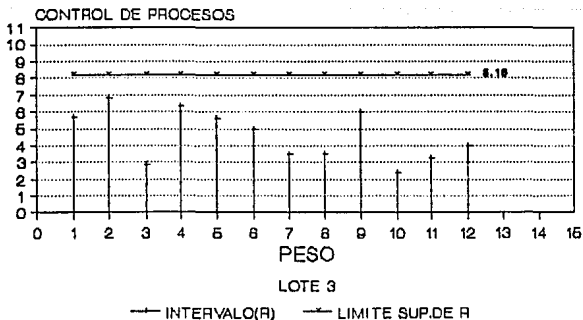
EBLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



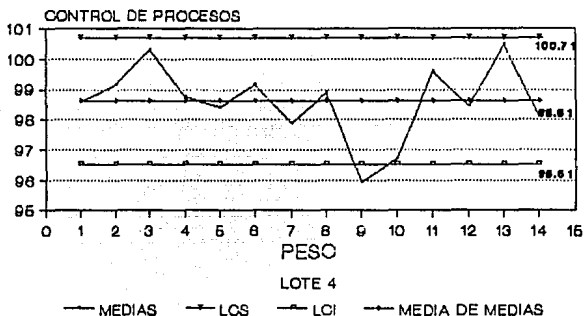
EBLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



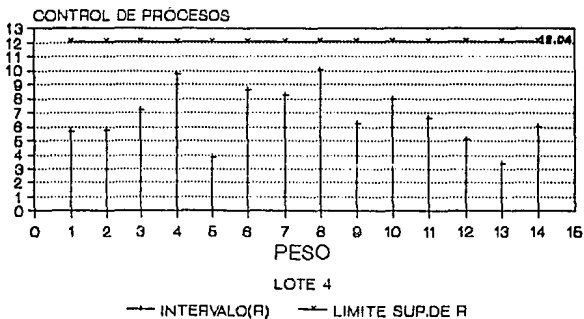
EBLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



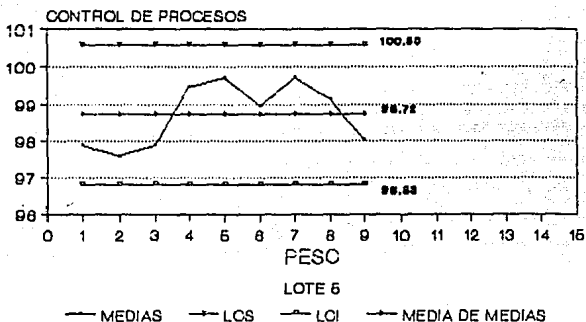
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



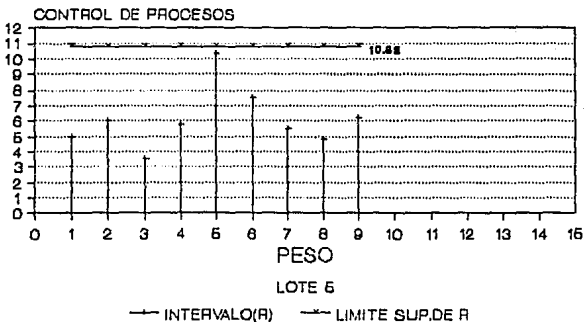
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



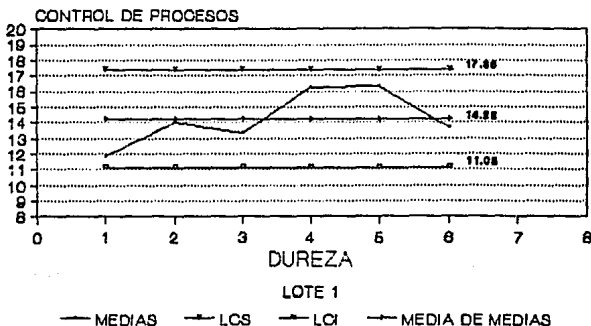
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



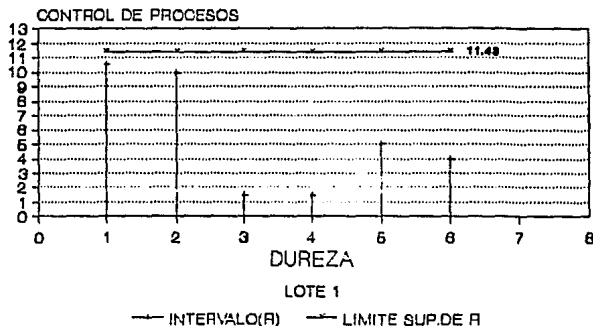
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



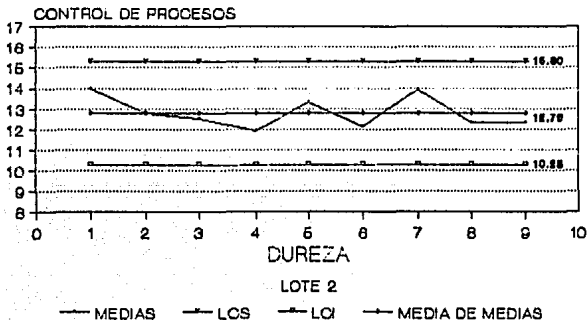
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



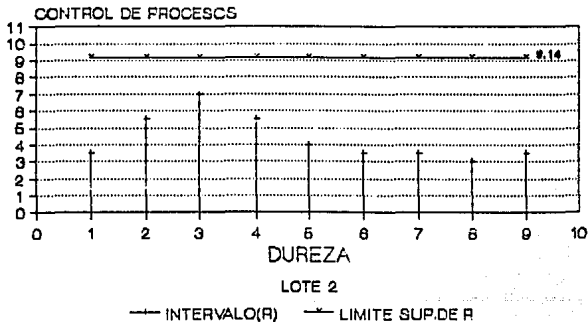
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



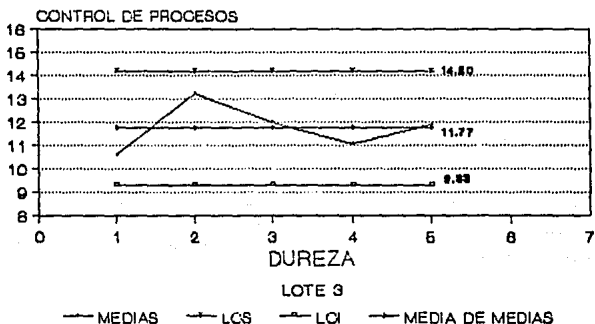
E-BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



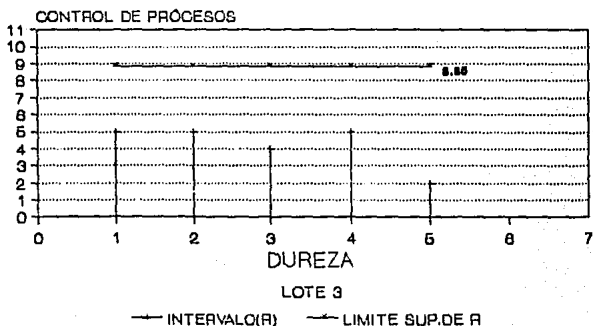
E-BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



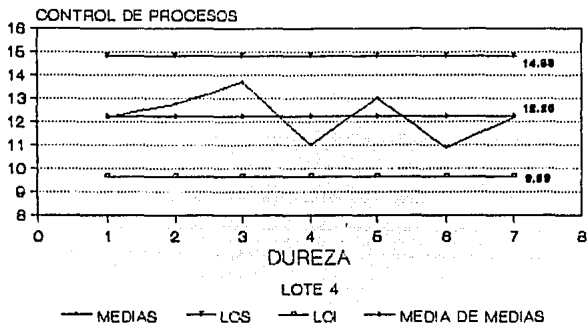
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



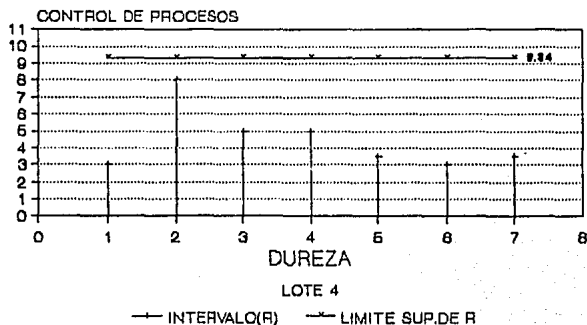
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



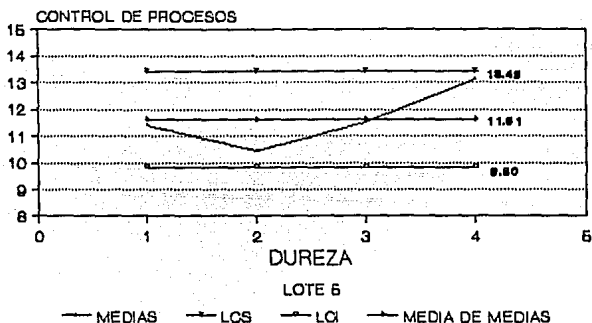
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



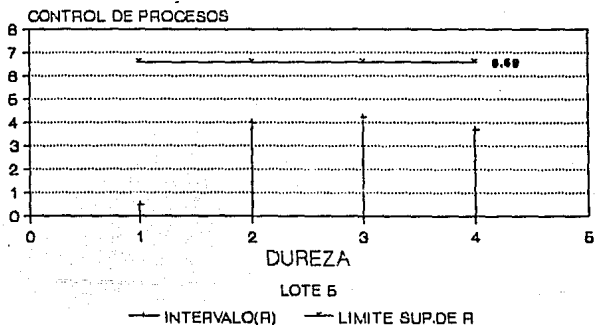
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



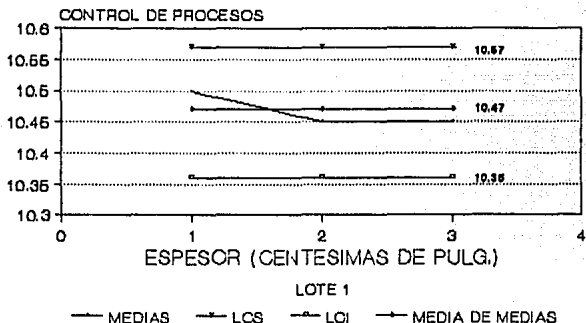
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



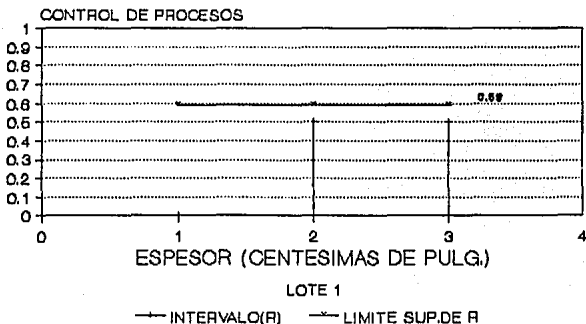
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



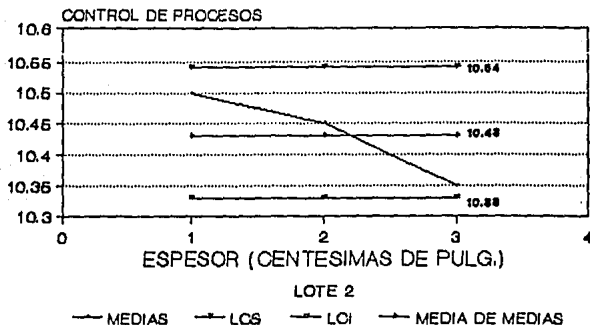
EBLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



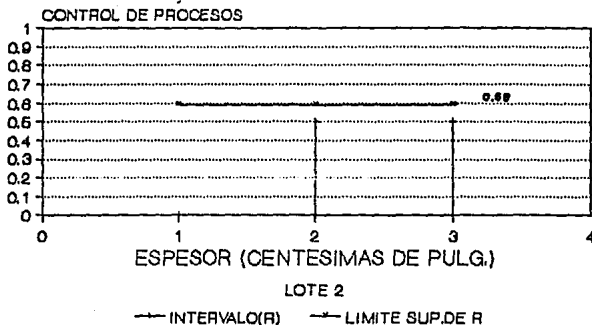
EBLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



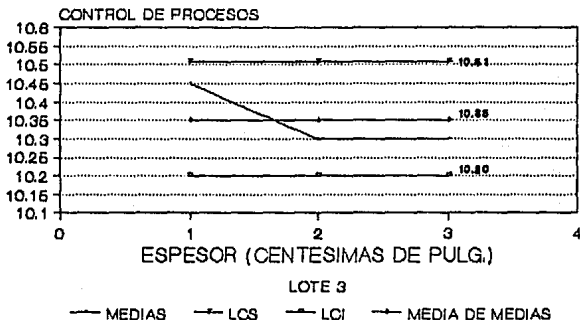
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



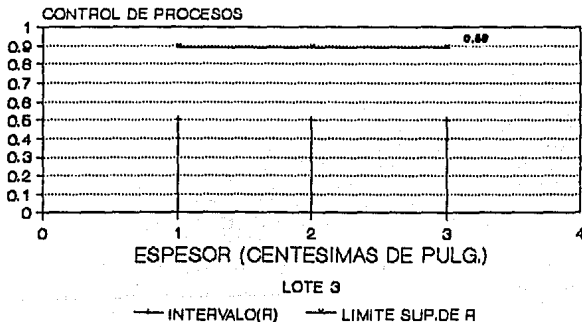
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



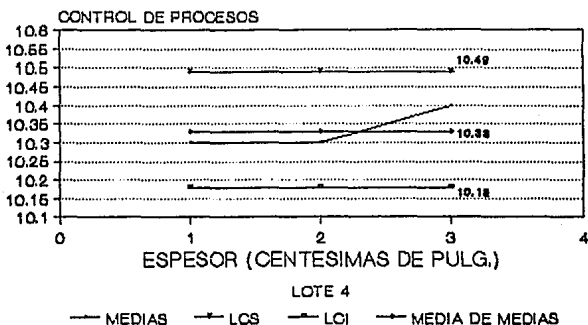
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



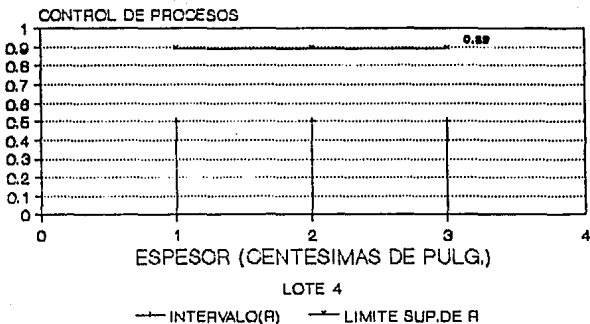
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



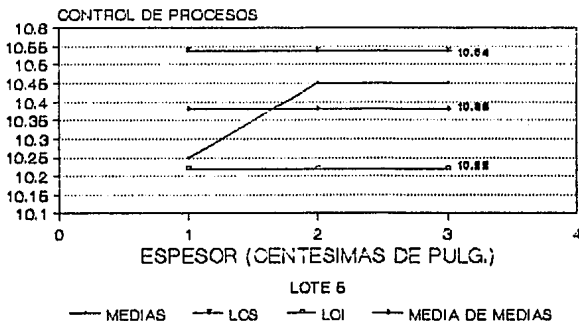
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



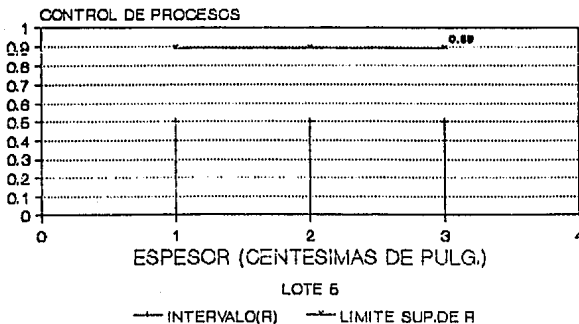
E.BLANCO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



E.BLANOO

VALIDACION DE PROCESOS COMPRESION



E.BLANOO

c. Análisis de datos

El análisis de variancia es una técnica para el análisis de datos, definida por W.W.Daniel como: "Una técnica mediante la cual la variación total presente en un conjunto de datos se distribuye en varias componentes, con cada una de estas componentes está asociada una fuente específica de variación, de modo que en el análisis es posible averiguar la magnitud de las contribuciones de cada una de estas fuentes de variación a la variación total".

Esencialmente el análisis de variancia es una prueba de hipótesis con respecto a medias, cuando participan más de dos universos, por lo que tendremos lo siguiente:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_n$$

donde 1,2,.....n son los universos

En este trabajo los análisis de variancia desarrollados se realizaron bajo los siguientes criterios para la región crítica (alfa) y se muestran en la siguiente tabla:

TABLA DE CRITERIOS DE ALFA					
ALFA		.005	.01	.025	.05
P					
A	C	*DENSIDAD APARENTE	*PESO	*UNIFORMIDAD	*ENSAYO
R	R	*DENSIDAD COMPACTA	*T. DE DISOLUCION		
A	I	*POROSIDAD			
N	T	*ANGULO DE REPOSO			
E	I	*HUMEDAD			
T	C	*DUREZA			
R	O	*ESPESOR			
O	S	*FRIABILIDAD			
S		*I.DESINTEGRACION			
		*VELOCIDAD			

Los parámetros colocados en la región de alfa 0.005 son todos ellos pruebas físicas desarrolladas por el personal operativo y en muchos casos estos parámetros pueden tener tuentes de variación debidas a errores de paralelisme y de apreciación, además son pruebas que con alguna variación no afectan la calidad del producto.

Para un alfa de 0.01 se determinó incluir pruebas que bajo alguna variación pueden afectar la calidad del producto.

Para un alfa de 0.025 se determinó incluir una prueba que nos evalúa la primera etapa de fabricación y que por tanto cualquier variación significativa en dicho parámetro puede provocar problemas para el desarrollo del proceso.

Para un alfa de 0.05 se incluyó la prueba considerada la más importante por ser indicativa de todo el proceso de fabricación y además cualquier variación significativa en este parámetro afecta radicalmente la calidad del producto.

Las ventajas del análisis utilizado son:

- Es un análisis estadístico flexible
- Es sencillo
- Se basa en más grados de libertad para el cuadrado medio del error.

La desventaja de este análisis es:

- Que requiere de unidades experimentales muy homogéneas, ya que pueden formar parte del error.

A continuación se presentan los análisis para cada uno de los parámetros criticos.

RESULTADOS DE PRUEBAS FISICAS
PRUEBA: DENSIDAD COMPACTA (g/ml)

ETAPALOTE	1	2	3	4	5	5
INICIO	.74	.74	.71	.71	.72	
MEDIO	.74	.74	.71	.71	.74	
FINAL	.71	.74	.74	.71	.71	
n	3	3	3	3	3	15
SUMA X	2.19	2.22	2.16	2.13	2.17	10.87
SUMA X2	1.5993	1.6428	1.5538	1.5123	1.5701	7.8803
SUMA (X)2	4.7961	4.9284	4.6656	4.5369	4.7089	23.6359
MEDIA	.73	.74	.72	.71	.7233333333	
DESV. STD	.0141421356	0.0141421356	.0000000086	.0124721913		

FACTOR D'CORRECCION	C	7.877126667
SUMA D'CUADRADOS TOTALES CTL		.0031733333
SUMA D' CUAD. D' LOS TRAT SCTR		.0015066667
SUMA D' CUAD. D' ERROR	SCER	.0016666667
GRADOS DE LIBERTAD	GL	
TRATAMIENTOS	T	4
ERROR	E	10
TOTALES	TL	14
CUAD. MEDIO TRAT	CMTR	.0003766667
CUAD. MEDIO D' ERROR	CMER	.0001666667
F CALCULADA	Fc	2.26
HIPOTESIS NULA:	Ho:	TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES
HIPOTESIS ALTERNA:	Ha:	TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES
F DE TABLAS	Ft	7.34
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA	.005
REGLA DE DECISION	SI Fc < Ft	ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA
	SI Fc > Ft	RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA

APROBADO

RESULTADOS DE PRUEBAS FISICAS

PRUEBA: DENSIDAD APARENTE (g/ml)

ETAPA/LOTE	1	2	3	4	5	5
INICIO	.44	.44	.46	.44	.48	
MEDIO	.49	.49	.46	.44	.46	
FINAL	.42	.46	.47	.43	.44	
n	3	3	3	3	3	15
SUMA X	1.35	1.39	1.39	1.31	1.38	6.82
SUMA X ²	.6101	.6453	.6441	.5721	.6356	3.1072
SUMA (X) ²	1.8225	1.9321	1.9321	1.7161	1.9044	9.3072
MEDIA	.45	.4633333333	.4633333333	.4366666667	.46	
DESV. STD	.0294392029	.0205480467	.0047140452	.0047140452	.0163299316	

FACTOR D'CORRECCION	C	3.100826567
SUMA D' CUADRADOS TOTALES SCTL		.0063733333
SUMA D' CUAD. D' LOS TRAT SCTR		.0015733333
SUMA D' CUAD. D' ERROR	SCER	.0048
GRADOS DE LIBERTAD	GL	
TRATAMIENTOS	T	4
ERROR	E	10
TOTALES	TL	14
CUAD. MEDIO TRAT	CMTR	.0003933333
CUAD. MEDIO D' ERROR	CMER	.00048
F CALCULADA	Fc	.8194444444
HIPOTESIS NULA:	H ₀ :	TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES
HIPOTESIS ALTERNA:	H _a :	TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES
F DE TABLAS	Ft	7.34
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA	.005
REGLA DE DECISION	SI Fc < Ft	ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA
	SI Fc > Ft	RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA

APROBADO

RESULTADOS DE PRUEBAS FISICAS
PRUEBA: POROSIDAD (%)

ETAPALOTE	1	2	3	4	5	5
INICIO	40.5	40.5	35.2	38	33.3	
MEDIO	33.8	33.8	35.2	38	37.8	
FINAL	40.8	37.8	36.5	39.4	38	
n	3	3	3	3	3	15
SUMA X	115.1	112.1	106.9	115.4	109.1	558.6
SUMA X2	4447.33	4211.53	3810.33	4440.36	3981.73	20891.28
SUMA (X)2	13248.01	12566.41	11427.61	13317.16	11902.81	62462
MEDIA	38.36666667	37.36666667	35.63333333	38.46666667	36.36666667	
DESV. STD	3.231442746	2.752372714	.6128258770	.6599663291	2.169997440	

FACTOR D'CORRECCION	C	20802.264
SUMA D' CUADRADOS TL	SCTL	89.016
SUMA D' CUAD. D' LOS TRAT	SCTR	18.40266667
SUMA D' CUAD. D' ERROR	SCER	70.61333333
GRADOS DE LIBERTAD	GL	
TRATAMIENTOS	T	4
ERROR	E	10
TOTALES	TL	14
CUAD. MEDIO TRAT	CNTR	4.600666667
CUAD. MEDIO D' ERROR	CNER	7.061333333
F CALCULADA	Fc	.6515294562
HIPOTESIS NULA:	Ho:	TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES
HIPOTESIS ALTERNA:	Ha:	TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES
F DE TABLAS	Ft	7.34
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA	.005
REGLA DE DECISION	SI Fc < Ft	ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA
	SI Fc > Ft	RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA

APROBADO

RESULTADOS DE PRUEBAS FISICAS
PRUEBA: ANGULO DE REPOSO (GRADOS)

ETAPALLOTE	1	2	3	4	5	5
INICIO	34.15	33	31.72	34.64	35.06	
MEDIO	33.92	33.45	32	33.93	31.55	
FINAL	33.68	33.9	33.45	34.85	35.56	
n	3	3	3	3	3	15
SUMA I	101.75	100.35	97.17	101.42	102.17	504.86
SUMA I2	3451.1313	3357.1125	3149.0609	3565.697	3489.1197	17012.1214
SUMA (X)2	10353.0625	10070.1225	9442.0089	10695.6964	10438.7083	50999.5392
MEDIA	33.91666667	33.45	32.39	34.47333333	34.05666667	
DESV. STD	.1918911729	.3674234614	.758196219	.3936439452	1.784196053	
FACTOR D'CORRECCION	C		16992.24131			
SUMA D'CUADRADOS TOTALES SCTL			19.88009333			
SUMA D' CUAD. D'LOS TRAT SCTR			7.625093333			
SUMA D' CUAD. D'ERROR SCER			12.255			
GRADOS DE LIBERTAD	GL					
TRATAMIENTOS	T		4			
ERROR	E		10			
TOTALES	TL		14			
CUAD. MEDIO TRAT	CMTR		1.906273333			
CUAD. MEDIO D'ERROR	CMER		1.2255			
F CALCULADA	Fc		1.555506596			
HIPOTESIS NULA:	Ho:		TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES			
HIPOTESIS ALTERNATIVA:	Ha:		TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES			
F DE TABLAS	Ft		7.34			
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA		.005			
REGLA DE DECISION	SI Fc < Ft		ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA			
	SI Fc > Ft		RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA			

APROBADO

RESULTADOS DE PRUEBAS FISICAS
PRUEBA: HUNEDAD (%)

ETAPALOTE	1	2	3	4	5	5
INICIO	4.4	4.15	4.03	3.93	4.48	
MEDIO	4.14	4.1	4.02	3.87	4.28	
FINAL	4.2	3.93	3.97	3.92	4.24	
n	3	3	3	3	3	15
SUMA X	12.74	12.18	12.02	11.72	13	61.66
SUMA X ²	54.1396	49.4774	48.1622	45.7882	56.3664	253.9338
SUMA (X)2	162.3076	148.3524	144.4804	137.3584	169	761.4988
MEDIA	4.246666667	4.06	4.006666667	3.906666667	4.333333333	
DESV. STD	.1111555467	.0941629793	.0262466929	.0262466929	.1049867717	

FACTOR D'CORRECCION	C	253.4637067
SUMA D'CUADRADOS TOTALES SCTL		.4700933333
SUMA D' CUAD. D' LOS TRAT SCTR		.3692266667
SUMA D' CUAD. D' ERROR SCER		.1008666667
GRADOS DE LIBERTAD	GL	
TRATAMIENTOS	T	4
ERROR	E	10
TOTALES	TL	14
CUAD. MEDIO TRAT	CNTR	.0923066667
CUAD. MEDIO D' ERROR	CMER	.0100866667
F CALCULADA	Fc	9.151354924
HIPOTESIS NULA:	H ₀ :	TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES
HIPOTESIS ALTERNA:	H _a :	TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES
F DE TABLAS	Ft	7.34
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA	.005
REGLA DE DECISION	SI Fc < Ft	ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA
	SI Fc > Ft	RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA

RECHAZADO

RESULTADOS DE PRUEBAS FÍSICAS
PRUEBA: DUREZAS (U.S.C.)

TIEMPO\LOTE	1	2	3	4	5	5
60'	11.8	14	10.6	12.2		11.4
120'	14	12.8	13.24	12.8		10.45
180'	13.3	12.5	12	13.7		11.5
240'	16.24	11.9	11.1	11		13.1
300'	16.28	13.3	11.9	13		
360'	13.7	12.1		10.9		
420'		13.9		12.2		
240'		12.3				
270'		12.3				

n	6	9	5	7	4	31
SUMA X	85.32	115.1	58.84	85.8	46.45	391.51
SUMA X ²	1228.596	1476.79	696.4776	1058.02	543.0225	5002.9061
SUMA (X) ²	7279.5024	13248.01	3462.1456	7361.64	2157.6025	33508.9005
MEDIA	14.22	12.78888889	11.768	12.25714286	11.6125	
DESV. STD	1.599249824	.7294510028	.8998310953	.9529760046	.9515612172	

FACTOR D'CORRECCION	C	4944.518713
SUMA D'CUADRADOS TL	SCTL	58.38738710
SUMA D' CUAD. D'LOS TRAT	SCTR	24.22540035
SUMA D' CUAD. D'ERROR	SCER	34.16198675
GRADOS DE LIBERTAD	GL	
TRATAMIENTOS	T	4
ERRDR	E	26
TOTALES	TL	30
CUAD. MEDIO TRAT	CMTR	6.056350088
CUAD. MEDIO D'ERROR	CMER	1.313922567
F CALCULADA	Fc	4.609366061
HIPOTESIS NULA:	Mo:	TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES
HIPOTESIS ALTERNA:	Ha:	TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES
F DE TABLAS	Ft	4.79
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA	.005
REGLA DE DECISION	SI Fc<Ft	ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA
	SI Fc>Ft	RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA

APROBADO

RESULTADOS DE PRUEBAS FISICAS
PRUEBA: ESPESOR (CENTESIMAS DE PULGADA)

ETAPA\LOTE	1	2	3	4	5	5
INICIO	10.5	10.5	10.45	10.3	10.25	
MEDIO	10.45	10.45	10.3	10.3	10.45	
FINAL	10.45	10.35	10.3	10.4	10.45	
n	3	3	3	3	3	15
SUMA X	31.4	31.3	31.05	31	31.15	155.9
SUMA X ²	328.655	326.575	321.3825	320.34	323.4675	1620.42
SUMA (X) ²	985.96	979.69	964.1025	961	970.3225	4861.075
MEDIA	10.46666667	10.43333333	10.35	10.33333333	10.38333333	
DESV. STD	.0235702260	.0623609564	.0707106781	.0471404521	.0942809042	
FACTOR D'CORRECCION	C		1620.320667			
SUMA D'CUADRADOS TOTALES SCTL			.0993333333			
SUMA D' CUAD. D'LOS TRAT SCTR			.0376666667			
SUMA D' CUAD. D'ERROR	SCER		.0616666667			
GRADOS DE LIBERTAD	GL					
TRATAMIENTOS	T		4			
ERROR	E		10			
TOTALES	TL		14			
CUAD. MEDIO TRAT	CMTR		.0094166667			
CUAD. MEDIO D'ERROR	CMER		.0061666667			
F CALCULADA	Fc		1.527027027			
HIPOTESIS NULA:	Ho:		TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES			
HIPOTESIS ALTERNA:	Ha:		TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES			
F DE TABLAS	Ft		7.34			
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA		.005			
REGLA DE DECISION	SI Fc < Ft		ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA			
	SI Fc > Ft		RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA			

APROBADO

RESULTADOS DE PRUEBAS FISICAS
PRUEBA: FRIABILIDAD (X)

ETAPA\LOTE	1	2	3	4	5	5
INICIO	.26	.22	.16	.21	.21	
MEDIO	.21	.15	.11	.11	.21	
FINAL	.15	.17	.06	.06	.36	
n	3	3	3	3	3	15
SUMA X	.62	.54	.33	.38	.78	2.65
SUMA X2	.1342	.0998	.0413	.0598	.2178	.5529
SUMA (X)2	.3844	.2916	.1089	.1444	.6084	1.5377
MEDIA	.2066666667	.18	.11	.1266666667	.26	
DESV. STD	.0449691252	.0294392029	.0408248290	.0623609564	.0707106781	

FACTOR D'CORRECCION	C	.4681666667	
SUMA D'CUADRADOS TOT.	SCTL	.0847333333	
SUMA D' CUAD.D'LOS TRAT	SCTR	.0444	
SUMA D' CUAD.D'ERROR	SCER	.0403333333	
GRADOS DE LIBERTAD	GL		
TRATAMIENTOS	T	4	
ERROR	E	10	
TOTALES	TL	14	
CUAD.MEDIO TRAT	CMTR	.0111	
CUAD.MEDIO D'ERROR	CMER	.0040333333	
F CALCULADA	Fc	2.752066116	
HIPOTESIS NULA:	Ho:	TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES	
HIPOTESIS ALTERNA:	Ha:	TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES	
F DE TABLAS	Ft	7.34	
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA	.005	
REGLA DE DECISION	SI Fc<Ft	ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA	
	SI Fc>Ft	RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA	

APROBADO

RESULTADOS DE PRUEBAS FISICAS
 PRUEBA: TIEMPO DE DESINTEGRACION (SEG)

ETAPA/LOTE	1	2	3	4	5	5
INICIO	5	3	4	4	5	
MEDIO	4	3	3	4	2	
FINAL	4	4	4	4	5	
n	3	3	3	3	3	15
SUMA 1	13	10	11	12	12	58
SUMA 12	57	34	41	48	54	234
SUMA (X)2	169	100	121	144	144	678
MEDIA	4.33333333	3.33333333	3.66666667	4	4	
DESV.STD	.4714045208	.4714045208	.4714045208	0	1.414213562	

FACTOR D'CORRECCION	C	224.2666667
SUMA D'CUADRADOS TOTALES SCTL		9.733333333
SUMA D' CUAD.D'LOS TRAT SCTR		1.733333333
SUMA D' CUAD.D'ERROR	SCER	8
GRADOS DE LIBERTAD	GL	
TRATAMIENTOS	T	4
ERROR	E	10
TOTALES	TL	14
CUAD.MEDIO TRAT	CMTR	.4333333333
CUAD.MEDIO D'ERROR	CMER	.8
F CALCULADA	Fc	.5416666667
HIPOTESIS NULA:	Ho:	TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES
HIPOTESIS ALTERNA:	Ha:	TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES
F DE TABLAS	Ft	7.34
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA	.005
REGLA DE DECISION	SI Fc<Ft	ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA
	SI Fc>Ft	RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA

APROBADO

RESULTADOS DE PRUEBAS FISICAS

PRUEBA: VELOCIDAD (TAB/MIN)

ETAPA/LOTE	1	2	3	4	5	5
INICIO	1427	1420	1380	1340	1472	
MEDIO	1389	1429	1401	1390	1466	
FINAL	1378	1404	1378	1414	1448	
n	3	3	3	3	3	15
SUMA X	4194	4253	4159	4152	4386	21144
SUMA X ²	5864534	6029657	5766085	5748600	6412644	29821520
SUMA (X) ²	17589636	18088009	17297281	17239104	19236936	89451026
MEDIA	1398	1417.666667	1386.333333	1384	1462	
DESV. STD	20.99206199	10.33870828	10.40299102	27.27636339	10.19803903	
FACTOR D'CORRECCION	C		29804582.4			
SUMA D'CUADRADOS TOTALES SCTL			16937.6			
SUMA D' CUAD.D'LOS TRAT SCTR			12426.26667			
SUMA D' CUAD.D'ERROR SCER			4511.333333			
GRADOS DE LIBERTAD	6L					
TRATAMIENTOS	T		4			
ERROR	E		10			
TOTALES	TL		14			
CUAD.MEDIO TRAT	CMTR		3106.566667			
CUAD.MEDIO D'ERROR	CMER		451.1333333			
F CALCULADA	Fc		6.886138614			
HIPOTESIS NULA:	Ho:		TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES			
HIPOTESIS ALTERNA:	Ha:		TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES			
F DE TABLAS	Ft		7.34			
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA		.005			
REGLA DE DECISION	SI Fc < Ft		ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA			
	SI Fc > Ft		RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA			

APROBADO

RESULTADOS DE PRUEBAS FISICAS
PRUEBA: PESOS (mg)

TIEMPO\LOTE	1	2	3	4	5	5
30'	97.71	103.24	99.94	98.6	97.89	
60'	102.19	102.8	100.5	99.16	97.61	
90'	99.97	100.28	97.98	100.32	97.9	
120'	100.41	101.81	98.46	98.78	99.48	
150'	100	101.31	99.05	98.42	99.72	
180'	99.2	102	98.41	99.16	98.95	
210'	100.57	99.46	98.61	97.38	99.71	
240'	100.01	99.25	98.13	98.9	99.13	
270'	98.86	100.54	98.26	95.96	98.05	
300'	98.33	98.57	98.33	96.7		
330'	98.45	100.01	98.02	99.6		
360'	99.09	100.26	97.97	98.45		
390'	101.06	99.13		100.49		
420'		99.4		98.1		

n	13	14	12	14	9	62
SUMA X	1295.85	1408.06	1183.66	1380.02	888.44	6156.03
SUMA X ²	129189.6169	141643.7834	116761.423	136053.157	87708.669	611356.6493
SUMA (X)2	1679227.223	1982632.964	1401050.936	1904455.200	789325.6336	7756692.016
MEDIA	99.68076923	100.5757143	98.63833333	98.57285714	98.71555556	
DESV. STD	1.186205726	1.484049864	.7731626967	1.214280672	.8042126738	

FACTOR D'CORRECCION	C	611237.1832
SUMA D'CUADRADOS TL	SCTL	119.4660597
SUMA D' CUAD.D'LOS TRAT	SCTR	40.39394991
SUMA D' CUAD.D'ERROR	SCER	79.07210977
GRADOS DE LIBERTAD	GL	
TRATAMIENTOS	T	4
ERROR	E	57
TOTALES	TL	61
CUAD.MEDIO TRAT	CNTR	10.09848748
CUAD.MEDIO D'ERROR	CNER	1.387229996
F CALCULADA	Fc	7.279605766
HIPOTESIS NULA:	Ho:	TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES
HIPOTESIS ALTERNA:	Ha:	TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES
F DE TABLAS	Ft	3.65
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA	.01
REGLA DE DECISION	SI Fc < Ft	ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA
	SI Fc > Ft	RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA

RECHAZADO

RESULTADOS DE PRUEBAS QUIMICAS
PRUEBA: TIEMPO DE DISOLUCION (Z)

TABLETAS\LDTE	1	2	3	4	5	5
1	100.75	105.03	103.48	101.145	97.31	
2	104.01	101.61	101.02	101.74	104.59	
3	95	91.94	101.47	100.1	102.16	

n	3	3	3	3	3	15
SUMA 1	299.76	298.58	305.97	302.985	304.06	1511.355
SUMA 12	29993.6426	29808.8566	31209.3117	30601.348625	30844.9698	152458.129325
SUMA (X)2	89856.0576	89150.0164	93617.6409	91799.910225	92452.4836	456876.108725
MEDIA	99.92	99.5266666667	101.99	100.995	101.353333333	
DESV.STD	3.72484451577	5.54329825605	1.06948585778	.677876586603	3.02628852263	

FACTOR D'CORRECCION	C	152279.595735
SUMA D'CUADRADOS TOTALES	SCTL	178.53359
SUMA D' CUAD.D'LOS TRAT	SCTR	12.4405066667
SUMA D' CUAD.D'ERROR	SCER	166.093083333
GRADOS DE LIBERTAD	GL	
TRATAMIENTOS	T	4
ERROR	E	10
TOTALES	TL	14
CUAD.MEDIO TRAT	CMTR	3.11012666667
CUAD.MEDIO D'ERROR	CNER	16.6093083333
F CALCULADA	Fc	.187252027854
HIPOTESIS NULA:	Ho:	TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES
HIPOTESIS ALTERNA:	Ha:	TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES
F DE TABLAS	Ft	5.99
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA	.01
REGLA DE DECISION	SI Fc<Ft	ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA
	SI Fc>Ft	RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA

APROBADO

RESULTADOS DE PRUEBAS QUIMICAS

PRUEBA: UNIFORMIDAD (mg/tab)

MUESTRA\LOTE	1	2	3	4	4
INICIO	25.97	26.4	24.6	26.7	
MEDIO	26.96	24.9	25.12	25.7	
FINAL	26.7	24.1	24.4	25.8	
INICIO	26.01	26.3	25.6	25.3	
MEDIO	25.8	25.3	24.3	24.6	
FINAL	26.03	23.7	24.98	24.5	

n	6	6	6	6	24
SUMA X	157.47	150.7	149	152.6	609.77
SUMA X2	4133.8935	3791.25	3701.3848	3884.52	15511.0483
SUMA (X)2	24796.8009	22710.49	22201	23286.76	92995.6509
MEDIA	26.245	25.11666667	24.83333333	25.43333333	
DESV. STD	.4266782028	1.013930745	.4505798733	.7520342782	

FACTOR D'CORRECCION	C	15492.47720
SUMA D'CUADRADOS TL	SCTL	18.57109583
SUMA D' CUAD.D'LOS TRAT	SCTR	6.697945833
SUMA D' CUAD.D'ERROR	SCER	11.87315
GRADOS DE LIBERTAD	GL	
TRATAMIENTOS	T	3
ERROR	E	20
TOTALES	TL	23
CUAD.MEDIO TRAT	CMTR	2.232648611
CUAD.MEDIO D'ERROR	CMER	.5936575
F CALCULADA	Fc	3.760836191
HIPOTESIS NULA:	H0:	TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES
HIPOTESIS ALTERNA:	Ha:	TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES
F DE TABLAS	Ft	3.86
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA	.025
REGLA DE DECISION	SI Fc<Ft	ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA
	SI Fc>Ft	RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA

APROBADO

RESULTADOS DE PRUEBAS QUIMICAS
PRUEBA: ENSAYO (X)

TABLETAS/LOTE	1	2	3	4	5	5
1	97.24	100.24	101	99.26	97.17	
2	96.22	102	98.21	97.42	98.58	
3	100.26	97.01	98.2	96.58	99.25	
4	103.08	100.23	97.01	96.79	99.86	
5	94.63	96.96	98.56	97.53	99.31	
6	95.56	99.36	95.28	96.71	97.26	

n	6	6	6	6	6	30
SUMA X	293.72	299.25	297.41	293.26	295	1478.64
SUMA X ²	28765.9736	29862.9977	29489.4441	28670.9004	29010.5878	145799.9036
SUMA (X) ²	86271.4384	89550.5625	88452.7081	86001.4276	87025	437301.1366
MEDIA	97.9066666667	99.75	99.1366666667	97.7533333333	98.3333333333	
DESV.STD	1.7153684115	2.06641396305	1.31758196034	1.11920606781	.866884587987	

FACTOR D'CORRECCION	C	72879.20832
SUMA D'CUADRADOS TOTALES	SCTL	72920.69528
SUMA D' CUAD. D'LOS TRAT	SCTR	4.31444666667
SUMA D' CUAD. D'ERROR	SCER	72916.3808333
GRADOS DE LIBERTAD	SL	
TRATAMIENTOS	T	4
ERROR	E	25
TOTALES	TL	29
CUAD.MEDIO TRAT	CMTR	1.07861166667
CUAD.MEDIO D'ERROR	CMER	2916.65523333
F CALCULADA	Fc	.000369811164
HIPOTESIS NULA:	Ho:	TODAS LAS MEDIAS SON IGUALES
HIPOTESIS ALTERNA:	Ha:	TODAS LAS MEDIAS NO SON IGUALES
F DE TABLAS	Ft	2.76
NIVEL DE SIGNIFICACION	ALFA	.05
REGLA DE DECISION	SI Fc<Ft	ACEPTAR LA HIPOTESIS NULA
	SI Fc>Ft	RECHAZAR LA HIPOTESIS NULA

APROBADO

TABLA GENERAL DE RESULTADOS

OPERACION	PARAMETRO CRITICO	RESULTADO	ALFA
MEZCLADO	DENSIDAD APARENTE	APROBADO	.005
	DENSIDAD COMPACTA	APROBADO	.005
	POROSIDAD	APROBADO	.005
	ANGULO DE REPOSO	APROBADO	.005
	HUMEDAD	RECHAZADO	.005
COMPRESION	PESO	RECHAZADO	.01
	DUREZA	APROBADO	.005
	ESPESOR	APROBADO	.005
	FRIABILIDAD	APROBADO	.005
	VELOCIDAD	APROBADO	.005
	TIEMPO DE DESINTEGRACION	APROBADO	.005
	TIEMPO DE DISOLUCION	APROBADO	.01
	UNIFORMIDAD	APROBADO	.025
	ENSAYO	APROBADO	.05

d) Conclusiones de la calificación de las fases de fabricación

MEZCLADO

Todas las medias correspondientes a densidad aparente, densidad compacta, porosidad, ángulo de reposo y uniformidad son iguales, es decir, no son significativamente diferentes, para los lotes estudiados (4 lotes en el caso de uniformidad).

Las medias correspondientes a humedad no son significativamente iguales, para los 5 lotes estudiados, muy posiblemente debido a las variaciones de humedad en las materias primas y además se sabe que es un producto que fácilmente es afectado por la humedad.

Las tablas correspondientes al tamaño de partícula demuestran que dicha característica es homogénea.

La operación de mezclado realizada bajo las mismas condiciones es reproducible y confiable.

COMPRESION

Todas las medias correspondientes a espesor, dureza, friabilidad, velocidad, tiempo de desintegración, tiempo de disolución y ensayo son iguales para los lotes estudiados, es decir, no existe una diferencia significativa entre las medias de cada parámetro crítico.

Todas las medias correspondientes a peso no son significativamente iguales, debido a una variación en el ajuste de peso de la tableta por parte del operador, demostrada por una

tendencia fuera del centro en las gráficas de control de los lotes estudiados, sin embargo, el histograma acumulado de los 5 lotes se muestra bien centrado, además los valores del parámetro crítico se encuentran dentro de las especificaciones establecidas, por lo tanto es de suma importancia el control de peso en esta operación.

La operación de compresión realizada bajo las condiciones establecidas y con un control más estricto del parámetro crítico peso puede considerarse reproducible y confiable.

ESTABLECIMIENTO DE LOS SISTEMAS DE OPERACION ESTANDAR

En esta etapa de la validación es muy importante documentar en un procedimiento de fabricación que tenga las siguientes características:

- Documento fácil de leer y de entender.
- Claro y explícito.
- Debe ser autorizado por la Gerencia de Producción, Control de Calidad y aprobado por la Jefatura de Validación.
- Debe de referirse a los documentos que se consideren pertinentes tales como fórmula guía o fórmula maestra.
- Debe llevarse un control de emisiones del procedimiento, es decir, que sea la última revisión.
- Debe firmarse por el operador que realiza la operación y por el supervisor de turno.
- Debe de detallar todas las operaciones por realizar.
- Debe de mencionar el tamaño del lote a producir y cada una de las cantidades a utilizar de cada uno de los ingredientes de la formulación.

A continuación se desarrolló el procedimiento de fabricación para el proceso en cuestión.

PROCEDIMIENTO DE FABRICACION

CLAVE: 0001

NOMBRE PRODUCTO: 25 TABLETAS

DEPARTAMENTO: MANUFACTURA TAMANO LOTE: 500.000 TABLETAS

FECHA INICIO:

FECHA TERMINO:

PRECAUCIONES Y MEDIDAS DE SEGURIDAD

1. Todas las operaciones de fabricación deben de efectuarse observando siempre las Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica.

2. La materia prima activa es sensible a la humedad, por lo que durante todo el proceso se debe de trabajar bajo condiciones de temperatura y humedad relativa controladas de no más de 30 °C y 50% respectivamente.

3. Una vez iniciado el proceso debe continuarse sin demora hasta el final. Ante cualquier falla en el proceso, tapar perfectamente el producto e informar al supervisor.

4. Para la interrupción del proceso se debe contar con la aprobación de la Gerencia de Producción y/o la Gerencia de Control de Calidad.

5. Si el ingrediente No. 5, lubricante, viene en escamas o terrones no usarlo.

6. Los operadores deben usar el siguiente equipo de trabajo:

- Uniforme limpio
- Batas de manga larga
- Cofia
- Goggles
- Zapatos de seguridad

7. Debido a que el principio activo es potente todos los operadores deben tener la precaucion de usar el siguiente equipo de seguridad:

- Guantes de látex
- Mascarilla contra polvos
- Filtro

8. Conocer los procedimientos de operación del equipo.

9. Conocer las abreviaturas: S = Supervisor * = Operador

SUPERVISOR: _____ FECHA: _____ HORA: _____

II a) EQUIPO

Verifique que el equipo a utilizar esté limpio, seco y certificado.

- 1 Psicrómetro y carta psicrométrica
- 1 Báscula calibrada (&)
- 1 Mezclador Patterson Kelley (15-03) (&)
- 2 Recipientes para mezclador Patterson Kelley (&)
- 1 Dehumificador (&)

S _____
* _____
* _____

II b) MATERIALES

Verifique que el material utilizado esté limpio y seco.

- 1 Malla No. 20 de acero inoxidable (calificada)
- 1 Malla No. 30 de acero inoxidable (calificada)
- 1 Cufete de 100 l. de capacidad color blanco (&)
- 2 Bolsas de polietileno para 100 Kg.
- 4 Bolsas de sílica gel de 165 g. cada una, identificadas con Clave y No.
- 1 Garrucha manual

(&) Reuna las etiquetas de equipo limpio y adjúntelas al procedimiento de fabricación.

S _____
* _____
* _____

III MATERIAS PRIMAS

- Verifique que todas las materias primas estén identificadas y que el lote y cantidad sean las que marca la orden de producción.

- A medida que se vayan agregando éstas, integre las etiquetas de materia prima a este procedimiento.

- Todas las etiquetas de materias primas deben tener 2 firmas (de pesada y verificación).

* _____
* _____

IV AREA DE TRABAJO

- Verifique que el área de trabajo esté limpia (&).
- Verifique que no haya más de un lote en el área.
- Verifique que presente identificación el área y equipo con la clave, nombre y No. de lote del producto a fabricar (&).
- Verifique que el área de trabajo no exceda más de 30°C de temperatura y 50% de humedad relativa.

TEMPERATURA: _____ HUMEDAD RELATIVA: _____

PRODUCTO ANTERIOR: _____

FECHA EN QUE SE FABRICO: _____

(&) Adjunte etiquetas de limpieza al procedimiento de fabricación.

S _____

* _____

* _____

V PROCEDIMIENTO

El principio activo es potente. Use mascarilla contra polvos, filtro y guantes de látex.

Siga cuidadosamente las precauciones de manejo indicadas en el procedimiento de operación del equipo.

1. Adicione al recipiente del mezclador Patterson Kelley las siguientes materias primas:

Ingr. # 1 Adherente (Cohesivo) Cant. 20.000 Kg.

Tamizado manual y previamente por malla No. 20

LOTE _____ CANTIDAD _____

LOTE _____ CANTIDAD _____

* _____

* _____

Ingr. # 2 Activo

Cant. 12'500,000 G.P.

Tamizado manual y previamente por malla No. 20

LOTE _____ FACTOR _____ CANTIDAD _____

LOTE _____ FACTOR _____ CANTIDAD _____

S _____

* _____

* _____

Ingr. # 3 Desintegrante

Cant. 3,500 Kg.

Tamizado manual y previamente por malla No. 20

LOTE _____ CANTIDAD _____

LOTE _____ CANTIDAD _____

* _____

* _____

Ingr. # 4 Diluyente

Cant. 12,500 Ko.

Tamizado manual y previamente por malla No. 20

LOTE _____ CANTIDAD _____

LOTE _____ CANTIDAD _____

* _____

* _____

2. Vacie el contenido del recipiente al Patterson Kelley y tape perfectamente bien el mezclador. Mezcle durante 30 minutos a 25 r.p.m.

HORA INICIO: _____ HORA TERMINO: _____

* _____

* _____

MEZCLA FINAL

- Verifique que el área de trabajo no exceda de 30 °C de temperatura y 50% de humedad relativa.

TEMPERATURA _____ C HUMEDAD RELATIVA _____

S _____

* _____

* _____

3. Agregue a la mezcla anterior el lubricante tamizado manual y previamente por malla No. 30.

Ingr. # 4 Lubricante Cant. 1,500 Kg.

LOTE _____ CANTIDAD _____

LOTE _____ CANTIDAD _____

* _____

* _____

4. Verifique que esté bien tapado el mezclador Patterson Kelley y mezcle exactamente 10 minutos a 25 r.p.m.

HORA INICIO: _____ HORA TERMINO: _____

* _____

* _____

5. Prepare un cuñete blanco, limpio, seco y tarado con doble bolsa de polietileno identificado interior y exteriormente con: clave, nombre, lote, cantidad, nombre del operador, fecha y No. de cuñete. Informe a Inspección para toma de muestra de uniformidad (principio, medio y final, 15 g aproximadamente). Cerrar perfectamente las bolsas colocando 4 sobres de sílica gel entre bolsa interior y exterior.

MUESTRA
TOMADA POR _____ FECHA _____ HORA _____

PESO TEORICO: 50.000 Kg. PESO REAL: _____

APROBACION.

MUESTRA

APROBADA POR: _____ FECHA _____ HORA _____

Se anexa resultado de análisis G. de C. _____

VI COMPRESION

1. Equipo y materiales

Verifique que el equipo a utilizar esté limpio, seco y certificado (&).

- Punzones forma cuadrada en una cara dos líneas perpendiculares al centro y en la otra el logotipo.
- Medidas de punzones: Inf.: long. 132 mm, diam. sup. 11.0 mm, diam. inf. 6.0 mm.
Sup.: long. 135.2 mm, diam. central 19.0 mm, diam. cabeza 25.1 mm, diam. boca 6.03 mm.
- Un cucharón de acero inoxidable.
- 3 cuñetes de 50 l. de capacidad color blanco (&).
- 4 bolsas de sílica gel de 165 g cada una.
- 6 bolsas de polietileno (50 l. de capacidad).
- Tableteadora Stokes BB-2 (15-25).

(&) Reuna las etiquetas de equipo limpio y adjúntelas al procedimiento de fabricación.

S _____
* _____
* _____

2. Área de trabajo

- Verifique que el área de trabajo esté limpia (&)
- Verifique que no haya más de un lote en el área.
- Verifique que presente identificación el área y el equipo con la clave, nombre y No. de lote del producto a fabricar (&).
- Verifique que el área de trabajo no exceda más de 30°C de temperatura y 50% de humedad relativa.

TEMPERATURA _____ C HUMEDAD RELATIVA _____%

PRODUCTO ANTERIOR _____

FECHA EN QUE SE FABRICO _____

(f) Adjunte etiquetas de limpieza al procedimiento de fabricación.

S _____

* _____

* _____

3. Comprima el polvo final en la tableteadora Stokes BB-2.

Especificaciones de la tableta

Peso por tableta: 100 mg + - 3 mg (97-103 mg/tab)

Espesor: 0.085" - 0.110"

Dureza: 8.0 a 20.0 unidades Strong Cobb

Fragilidad: No más de 0.75%

Desintegración: No más de 5 minutos en agua a 37 C

Velocidad: 1128-1780 tab's/min.

FECHA INICIO _____ HORA _____

FECHA TERMINO _____ HORA _____

* _____

Anexar la hoja de control en proceso del producto con todos los datos mencionados anteriormente.

4. A la mitad del proceso de compresión verificar la humedad relativa y la temperatura, no debe exceder de 50% y 30 °C respectivamente.

TEMPERATURA _____ C HUMEDAD RELATIVA _____ %

S _____

* _____

5. Informar a Inspección para toma de muestra, la cual será llevada al laboratorio para el análisis correspondiente.

Muestra para: Control Químico Control Biológico

Granel 25 tabletas 20 tabletas

MUESTRA
TOMADA POR: _____ FECHA _____ HORA _____

6. Reciba las tabletas en doble bolsa de polietileno en cuñetes blancos, limpios, secos y tarados, identificados interior y exteriormente con clave, nombre, lote, cantidad, nombre del operador, fecha y No. del cuñete.

Cerrar perfectamente las bolsas de polietileno colocando las bolsas de sílica gel entre las bolsas interior y exterior. Cierre herméticamente el cuñete.

Numerar cuñetes

Peso Bruto _____ Kg. _____ Kg. _____ Kg. _____

Tara _____ Kg. _____ Kg. _____ Kg. _____

Peso Neto _____ Kg. _____ Kg. _____ Kg. _____

CANTIDAD TEORICA: 500,000 TABLETAS

CANTIDAD REAL: _____ RENDIMIENTO: _____%

S _____

t _____

7. Almacene en cuarentena el granel.

SUPERVISOR _____

OPERADORES _____

8. Resultados analíticos, se anexan.

Control de Calidad _____

Fecha _____

Resultado _____

OBSERVACIONES

ANALISIS DE RESULTADOS

- El proceso de validación es un proceso de 8 etapas principales, las cuales se han presentado en este trabajo.

- Se cuenta con una técnica validada para el método de análisis del principio activo.

- Se cuenta con instrumentos calibrados tanto para pruebas en proceso como para el método de análisis.

- Las instalaciones utilizadas para la fabricación de este comprimido cumplen con los requerimientos de las buenas Prácticas de Manufactura Farmacéutica y con las normas de seguridad establecidas. Además se cuenta con un sistema de control ambiental para el control de condiciones de humedad y temperatura controlada, extracción de polvos, la alimentación de luz es adecuada para el trabajo, el voltaje de alimentación para lámparas es de 127 volts y el de equipos es trifásico de 440 volts.

- Los sistemas críticos de apoyo establecidos en este trabajo son:

- * Aire comprimido

- * Agua cruda

- * Agua deionizada

- Se establecieron controles administrativos tales como procedimientos y etiquetas para identificación.

- Las materias primas en general cumplen con las especificaciones establecidas y el ingrediente activo es consistente de acuerdo con los resultados presentados.

- El personal involucrado en el proceso es personal con gran experiencia y fue capacitado para desarrollar las fases de fabricación involucradas en este proceso.

- Los equipos, a pesar de ser equipos muy antiguos, trabajan adecuadamente y se encuentran bien instalados, además en operación han demostrado ser adecuados para el proceso aunque dependen mucho del personal que los opera el cual debe de ser experimentado.

- En general las fases de fabricación cumplen con ser consistentes a través del tiempo.

- La etapa de compresión depende mucho de la persona que realiza el ajuste en operación, lo que disminuye versatilidad de la operación y es sumamente dependiente.

ANALISIS DEL COSTO DE LA VALIDACION

El análisis de costo en este estudio se realizó clasificando cualitativamente los costos que influyeron así como los beneficios que proporcionaron, siendo éstos últimos tangibles e intangibles. Dicha clasificación se presenta en la siguiente tabla:

COSTOS	BENEFICIOS TANGIBLES	BENEFICIOS INTANGIBLES
--------	----------------------	------------------------

Personal especializado.	Reducción del número de análisis del producto.	Meior servicio al departamento de Ventas
Remodelación de Áreas.	Reducción del costo de cuarentena del producto (mezcla).	Instrumentos adecuados para otros productos.
Personal analista.	Meiora del rendimiento de un producto con un costo alto.	Personal capacitado para varios productos.
Remodelación de Áreas.	Incremento de la productividad.	Meior disposición del trabajador.
Calibración de instrumentos.		Mayor y meior control del proceso.
Muestras utilizadas.		Meior calidad del producto.
Capacitación de personal operativo.		Meiora de otros productos por el efecto sobre el personal y los equipos.
		Cumplimiento de las normas establecidas.

CONCLUSIONES GENERALES

- El presente trabajo es una guía para el farmacéutico que requiera realizar una validación de procesos, ya que se presentan paso a paso cada una de las etapas de validación.

- El proceso de fabricación de comprimidos cardiovasculares es válido siempre y cuando se realice su fabricación de acuerdo a los procedimientos establecidos y las materias primas, personal, instalaciones, sistemas críticos de apoyo, método analítico, instrumentos y equipos sean los mencionados en este trabajo y estén de acuerdo a sus especificaciones.

- Los pasos para la validación de procesos son los siguientes:

- * Validación del método analítico
- * Calibración de instrumentos
- * Calificación de instalaciones
- * Calificación de materias primas
- * Calificación de sistemas críticos de apoyo
- * Calificación de personal
- * Calificación de equipos
 - . en instalación
 - . en operación
- * Calificación de las fases de fabricación

- La humedad puede afectar al producto por lo que el análisis de pérdida al secado en las materias primas debe de ser muy bien controlado.

Podemos entonces concluir que el proceso es confiable siempre y cuando se desarrolle bajo lo establecido en el presente

trabajo, ya que como se demostró no existe una diferencia significativa entre los parámetros críticos y la diferencia encontrada fue explicada por el ajuste del operario.

Así mismo podemos decir que dicho proceso también es consistente de acuerdo con el tiempo; esto debido a los resultados significativamente iguales para cada uno de los parámetros considerados.

PROYECTOS

1. Desarrollar controles ambientales para detectar cualquier cambio significativo de humedad y temperatura.
2. Desarrollar pruebas en proceso y monitorearlas para detectar cambios significativos de los parámetros críticos.
3. Desarrollar un monitoreo de proveedores para establecer especificaciones especiales como son las características granulométricas y humedad.
4. Realizar un monitoreo de aire comprimido evaluando hidrocarburos, partículas, humedad, etc...
5. Llevar a cabo una evaluación para comparar operarios con máquinas y turnos utilizados así como comparar lotes y analista.
6. Realizar la calificación de más equipos para incrementar la versatilidad del proceso.
7. Desarrollar programas de auditorias para la evaluación de cada una de las etapas de validación.
8. Desarrollar un programa de capacitación para todo el personal operativo.
9. Realizar un monitoreo de rendimientos y productividad del proceso con el fin de detectar desviaciones a tiempo.

ANEXO 1

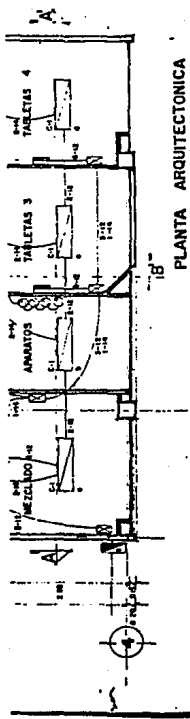


CORTE B-B'

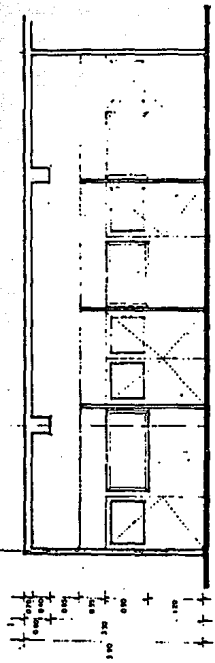
CUADRO DE CARGAS	
CARGA	AMPERES
CARGA DE ALUMBRADO	10.20
CARGA DE CONTACTOS, A 127	10.00

SIMBOLOGIA	
	TABLERO EXISTENTE
	TABLERO DE CARGA 440
	APRANCADOR 440
	INTERRUPTOR DE NAVAJAS
	ESTACION DE BOTONES
	MICRO SWITCH
	CAJA DE MEDIDO
	LAMPARA 25 W
	SPOT
	CONTACTO TRIFASICO
	SALIDA DE APAGADOR 1 POLO
	SALIDA DE APAGADO DE ESCALERA
	SALIDA DE CONTACTO 127 V
	TUBERIA DE LOSA Y BORDO
	TUBERIA DE PISO
	ALIMENTACION ELECTRICA

OBRA:		CLAVE PLANO: IE-1
UBICACION:		
EDIFICIO: AREA DE TABLETAS		
PLANO: INSTALACION ELECTRICA		
ESCALA: 1:50	DISEÑADO: ALC J. RAMOS	REVISIONES:
	DIBUJADO: MAYA J. VIVY	PERIODO:

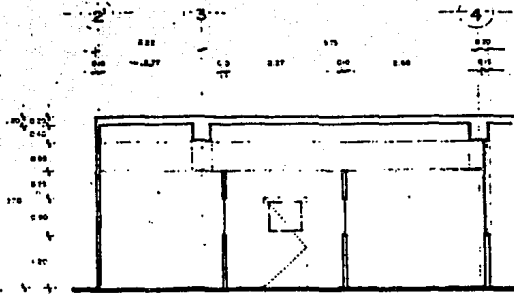


PLANTA ARQUITECTONICA



CORTA A-A

PLANO 101



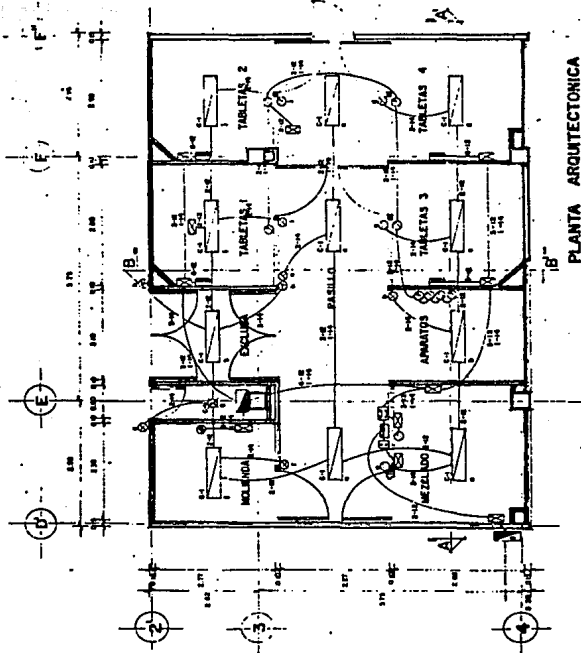
CORTE B-B'

CUADRO DE CARGAS	
CARGA	AMPERES
CARGA DE ALUMBRADO	10.00
CARGA DE CONTACTOS A 127	16.00

SIMBOLOGIA	
	TABLERO EXISTENTE
	TABLERO DE CARGA 400
	ARRANCADOR 400
	INTERRUPTOR DE BOMBAS
	ESTACION DE BOTONES
	MICRO SWITCH
	CAJA DE BOMBEO
	LAMPARA 2x36
	SPOT
	CONTACTO TEMPORAL
	SALIDA DE APAGADOR 1 POLO
	SALIDA DE APAGADOR DE ESCALERA
	SALIDA DE CONTACTO NET 1
	TUBERIA DE LIGA Y BUNDA
	TUBERIA DE PISO
	ALIMENTACION ELECTRICA

OBRA:		IE-1
UBICACION:		
DISEÑO:		
AREA DE TABLETAS		
PLANO:		IE-1
INSTALACION ELECTRICA		
AGO 7 1962		
BOCAL:	DIBUJO:	REVISIONES:
	MAIO 1962	

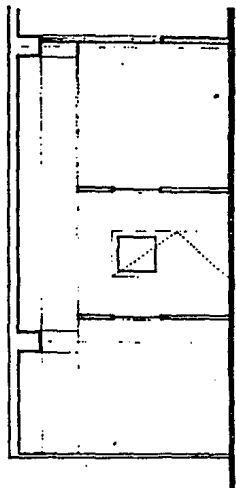
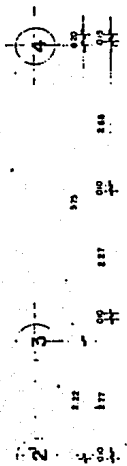
12



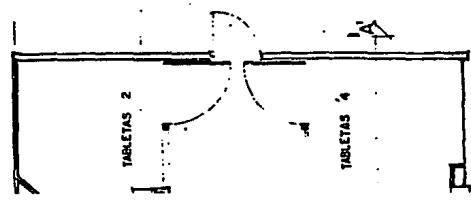
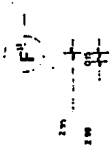
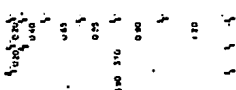
PLANTA ARQUITECTONICA

PLANO 12.1

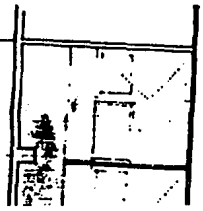
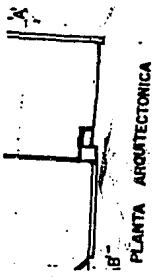
12



CORTE B-B'



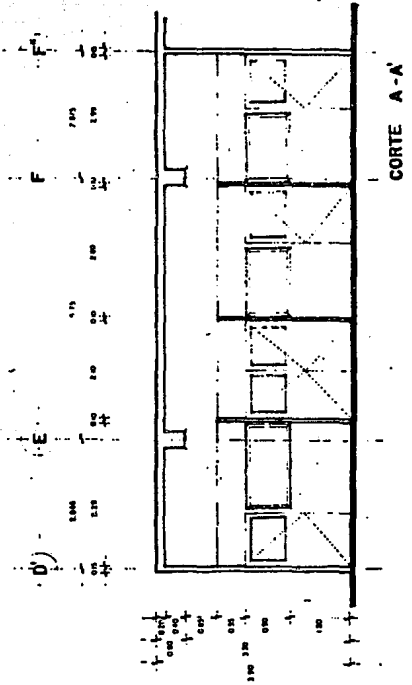
UTECTONICA



OBRA:		CLAVE PLANT	
UBICACION:			
EDIFICIO: AREA DE TABLETAS		A-1	
PLANO: ARQUITECTONICO			
ESCALA: 1:50	CONJUNTO: ANO: J. BAUTSCH RECIBI: MARZO / 1989	REVISIONES:	PREPITO:
Vn. No.:			REPRO:

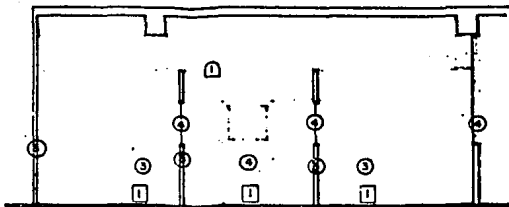


PLANTA ARQUITECTONICA



CORTE A-A

Plano 4-1



CORTE B - B'

SIMBOLOGIA

PISOS

- ① FIRME DE CONCRETO PULIDO ACABADO CON LOSETA VINILICA DE 3mm DE ESPESOR
- MUROS**
- ① MURO DE TABICON APLANADO CON MEZCLA CEM-ARENA, PULIDO CON YESO Y PINTADO CON PINTURA EPOXICA.
- ② LAMBRIN DE TABLARROCA, PINTURA EPOXICA, COLOR BLANCO.
- ③ MURO DE TABLARROCA CALAFATEADO CON PERFACINTA Y REDIMIX, PINTURA EPOXICA
- ④ CANCELERIA DE ALUMINO ANODIZADO NATURAL CON CRISTAL FLOTADO CLARO 5mm.
- TECHOS**
- ① FALSO PLAFOND DE T.B. CALAFATEADO Y PINTADO CON PINTURA EPOXICA.

OBRA:		CLAVE PLANO:
UBICACION:		
EDIFICIO: AREA DE TABLETAS		A-3
PLANO: ACABADOS		
ESCALA: 1:50	REVISIONES:	
DISEÑO:		PERITO:

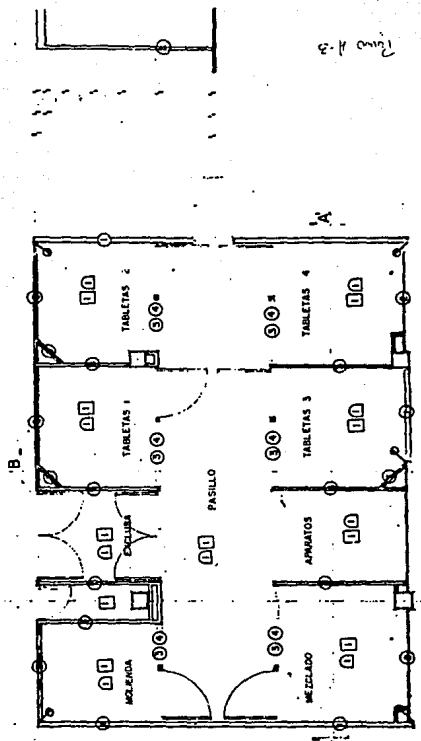
SI PI FF MI MU DO LA MU TIC CA TE FA

□ ○ ● ⊙ ⊖ ⊕

2.4 cm

2P 2

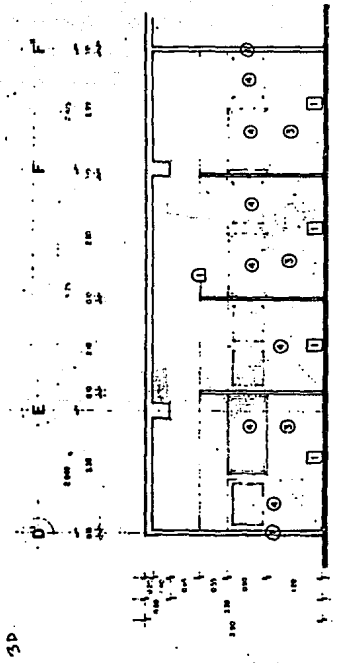
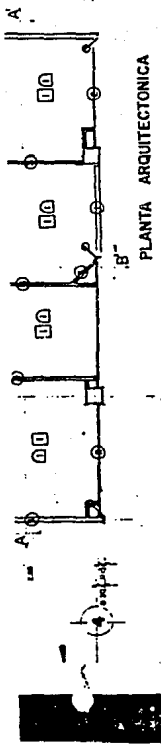
F 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100



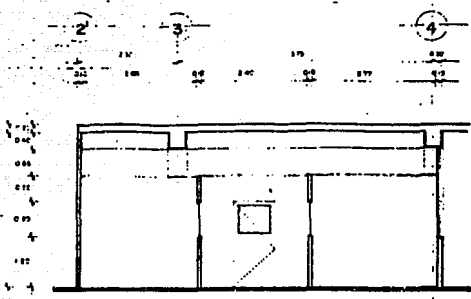
PLANTA ARQUITECTONICA

F 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

Plano A-3



3D



CORTE B-B'

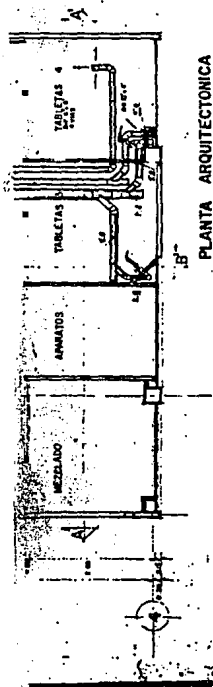
LEYENDA:

- AS AIRE DE SUMINISTRO
- AR AIRE DE RETORNO
- CP COLECCION DE POLVOS
- V VALVULA DE COMPUERTA 3°
- MANIF. FLEXIBLE 2°

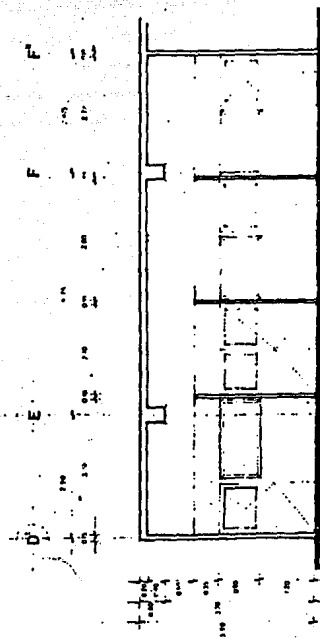
PLANO ARQUITECTONICO.
ESCALA 1:50

INSTALACION DE EXTENSION
DE AIRE.

OBRA:		USPO / IENP
UBICACION:	ARQ. F. DAUTSCH	IEA*1
		GLAVE PLANO:



PLANTA ARQUITECTONICA



CORTE A-A

Plano 1E4-1

BIBLIOGRAFIA

PMA's Validation Advisory Committee

"Process Validation Concepts for Drug Products"

Pharmaceutical Tech. Sept. 1985

Vol. 9 Num. 9, 78. 1985

R.G. Kieffer

"Porqué Validar?"

Berry I.R.

"Process Validation of Pharmaceuticals: Raw Materials"

Pharmaceutical Tech.

Feb. 1981

Berry I.R.

"Process Validation of Pharmaceuticals Products"

Drug & Cosm.

Vol. 139, No. 3, 36, Sept. 1986

Fry E.M.

"General Principles of Process Validation"

Pharmaceutical Eng.

Mayo-Junio 1984

Alperin George

"Validation Considerations in Pharmaceutical Process and Plant Design"

Pharmaceutical Eng.

Mayo-Junio, 15, 1984

Berry, I.R.

"Process Validation for Drugs: Bulk preparation and storage"

Drug & Cosm.

Ind. No. 1981

Nash, R.A.

"A Validation Experiment in Solids Blending"

Pharmaceutical Eng.

Vol. 5 No. 4 págs. 28-32 Agosto 1985

Simmons Paul L.

"Solid Process Validation"

Pharmaceutical Eng.

Págs. 38-41 Agosto-Octubre 1981

A.P. Green

"Consolidation of Excipients"

Searle de México, S.A. de C.V.

"Validación de Procesos Farmacéuticos no estériles"

Mc Cabe W.L., Smith J.C.

"Unit Operations of Chemical Engineering"

Mc Graw Hill

Tercera Edición, 1976

Asociación Farmacéutica Politécnica
"Apuntes de Actualización de Tecnología Farmacéutica"
E.N.C.B. IPN

Curiel B.D.
"Validación de Procesos Farmacéuticos"
Asociación Farmacéutica Mexicana
1982

Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura
"Guía de Procedimientos Adecuados de Manufactura Farmacéutica"
Segunda Edición, 1986

Carstensen J.T.
"Theory of Pharmaceutical Systems"
Academic Press
Vol. I y II, 1972

Carstensen J.T.
"Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms"
John Wiley & Sons
1977

C.J. Geankoplis
"Procesos de Transporte y Operaciones Unitarias"
CECSA
Primera edición, 1986