

39



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

297242

CALIFICACION DE UNA TABLETEADORA
ROTATIVA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
JOSE ANTONIO LOPEZ GARCIA

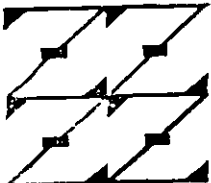
DIRECTOR DE TESIS:

QFB, MARTHA I. ROMERO M.

ASESOR DE TESIS:

QFB, MARTHA UGALDE HERNANDEZ

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO HUMANO EJE
DE NUESTRA REFLEXION

2001



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 esta 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.

AGRADECIMENTOS.

Gracias a Imelda García y Onofre López, mis padres, porque me dieron la oportunidad y las herramientas para desarrollarme profesionalmente. Esta es la consumación de muchos de los esfuerzos hechos hasta ahora, pero también es uno de los primeros pasos de todas las grandes cosas por venir.

Agradezco inmensamente a Importadora y Manufacturera Bruhuart S.A. por todas las facilidades brindadas para el desarrollo de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

Pág.

1. INTRODUCCIÓN.	3
2. GENERALIDADES.	4
3. CALIFICACION DE EQUIPO.	5
4. TABLETAS.	10
5. TABLETEADORAS.	11
6. TABLETEADORA ROTATIVA GEI COURTOY RF190/36.	26
7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	31
8. OBJETIVOS.	32
9. HIPOTESIS.	33
10. DIAGRAMA DE FLUJO.	34
11. INSTRUMENTOS Y EQUIPOS.	35
12. MATERIALES.	35
13. PROCEDIMIENTO.	36
14. CRITERIOS DE ACEPTACION.	40
15. RESULTADOS.	44
16. ANÁLISIS DE RESULTADOS.	74
17. CONCLUSIONES.	85
18. BIBLIOGRAFÍA.	87

1. INTRODUCCION.

El razonamiento básico detrás de los estudios de Validación de Procesos yace en el axioma, conocido por todos aquellos que laboran en la Industria Farmacéutica, que establece que la Calidad de un producto no puede asegurarse probando el producto terminado, sino que se construye a lo largo de todo el proceso de manufactura.

La Validación de Procesos es un esfuerzo continuo a través del cual el desempeño de un proceso es monitoreado y evaluado continuamente, es el punto culminante de una serie de actividades rutinarias, orientadas a asegurar la calidad de los productos farmacéuticos. Entre estas actividades, se encuentra la Calificación de equipos, que puede definirse como el establecimiento de evidencia documentada de que un equipo funciona de acuerdo a las intenciones de diseño del fabricante.

La Calificación de equipos es también el objetivo principal de este estudio, específicamente; la Calificación de una Tableteadora Rotativa con Sistema de Control Automático, recientemente adquirida por Importadora y Manufacturera Bruluart S.A., empresa de capital nacional dedicada a la producción de medicamentos y productos biológicos. Una vez instalado el equipo, se hizo patente, la necesidad de asegurar el correcto funcionamiento del equipo, así como de aprovechar al máximo las capacidades de operación del mismo, mediante la realización de pruebas que retaran su operación, es decir realizando la calificación de la tableteadora.

El proceso de Calificación de la Tableteadora, incluyó la Calificación de Instalación (IQ), en donde se verificaron los aspectos claves de la instalación del equipo, la Calificación de Operación (OQ) incluyó pruebas a las operaciones básicas empleadas durante la operación de rutina y al Sistema de Control Automático del equipo. Finalmente, la Calificación de Desempeño retó el funcionamiento del equipo mediante el uso de un placebo.

Las anteriores pruebas, permitieron establecer evidencia documentada de que la máquina Tableteadora cumple con las especificaciones de diseño del fabricante, así como la totalidad de las pruebas y retos realizados durante el proceso de Calificación de la misma.

2. GENERALIDADES.

La Validación de Procesos de manufactura es un componente esencial de las Prácticas Adecuadas de Manufactura (PAM's) y es una función de Aseguramiento de Calidad. La Validación de Procesos puede definirse como el establecimiento de evidencia documentada que provee un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico producirá de manera consistente un producto que cumpla con sus especificaciones predeterminadas. Es un esfuerzo continuo a través del cual el desempeño del proceso es monitoreado y evaluado continuamente. (1)

La Validación de Procesos es además un requisito legal. La FDA (Food and Drug Administration) ha establecido que las formas farmacéuticas fabricadas bajo condiciones que no estén de acuerdo con las Prácticas Adecuadas de Manufactura, se consideran adulteradas. (2) La legislación mexicana estipula que los procesos de producción para productos farmacéuticos deberán ser validados. (3)

Aún cuando el cumplimiento con estas regulaciones puede parecer una carga, realmente existen múltiples ventajas relacionadas con la adopción de un programa de Validación de Procesos. Un programa bien diseñado puede disminuir el número de lotes que se encuentran fuera de especificaciones, lo que a su vez disminuye el número de rechazos y retiros del mercado, esto equivale a hacer buenos negocios, pues hace que los procesos se vuelvan más redituables. La Validación de Procesos, además, juega un papel vital en asegurar la identidad, potencia, seguridad, calidad, pureza y estabilidad de los productos farmacéuticos. (4, 5)

Un programa de Validación de Procesos abarca diversos componentes dentro de una planta farmacéutica, que van desde el desarrollo del proceso y caracterización del producto, escalamiento y optimización del proceso. De la misma forma, comprende la totalidad de las actividades que se desarrollan diariamente dentro de una planta farmacéutica; métodos analíticos, sistemas críticos, calibraciones, validación de proveedores, personal y equipos involucrados en el proceso de manufactura. (4, 6)

3. CALIFICACION DE EQUIPO.

La Calificación de Equipo consiste en establecer evidencia documentada de que un equipo funciona de acuerdo a las intenciones de diseño. El proceso de Calificación de equipo consiste de tres partes:

1. Calificación de Instalación (IQ)
2. Calificación Operacional (OQ)
3. Calificación de Desempeño (PQ)

3.1 CALIFICACION DE INSTALACION (IQ).

La Calificación de Instalación es la verificación documentada de que todos los aspectos claves de la instalación se adhieren a las intenciones de diseño y que las recomendaciones del fabricante han sido consideradas. (7)

Se considera una buena práctica comenzar el proceso de Calificación de Instalación con una etapa de precalificación del equipo en las instalaciones del fabricante. Este esfuerzo proveerá la oportunidad de arreglar posibles discrepancias respecto al funcionamiento del equipo antes y después de que llegue a la planta.

Aquí se involucran los esfuerzos conjuntos del fabricante, el departamento operativo (dueño/comprador del equipo) y el equipo a cargo del proyecto de Calificación. (Figura 1)

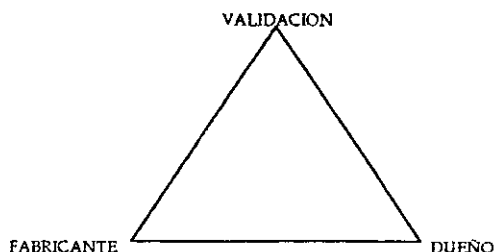


Figura 1. El proceso de Calificación de Equipos debe incluir los esfuerzos conjuntos del fabricante del equipo, un representante del departamento que adquiere el equipo y el responsable del proyecto de Calificación del mismo.

Cada uno de estos grupos contribuirá en las áreas que sean de su dominio. El vendedor deberá incluir además, representantes de cada uno de los grupos que tomaron parte en la fabricación del equipo, para proveer asistencia en caso de que existan dudas por parte del comprador.

Una vez concluida la precalificación, el equipo es trasladado a la planta para su instalación. Ya instalado el equipo, debe comenzarse una Calificación de Instalación extensiva. (8)

La precalificación y la Calificación de Instalación deben realizarse de acuerdo con pruebas preestablecidas en un protocolo debidamente aprobado. El protocolo debe indicar detalles de las pruebas que van a realizarse, variables a medir y datos que deberán ser registrados. La Calificación de Instalación debe incluir la identificación del equipo, una descripción del mismo, documentación, requisitos de instalación, adecuabilidad de los edificios, servicios, exactitud y calibración de los instrumentos, dispositivos de seguridad, materiales de construcción y lubricantes. (7 - 10)

- a. *IDENTIFICACION DEL EQUIPO.* Se registran: números de identificación, modelo, número de serie y localización del equipo. (7, 8)
- b. *DESCRIPCION DEL EQUIPO.* Debe realizarse una descripción del equipo que incluya: las especificaciones del fabricante, materiales de construcción de las partes en contacto directo con el producto, sistemas de seguridad, lista de refacciones y lubricantes, así como la instrumentación del equipo. (8)
- c. *DOCUMENTACION.* Se incluyen referencias a los manuales de operación, dibujos y Procedimientos Normalizados de Operación (PNOs), Limpieza y Mantenimiento del equipo, órdenes de compra, bitácoras de uso, mantenimiento, limpieza y sanitización. (8)
- d. *SERVICIOS.* Debe documentarse que cada uno de los servicios es provisto en la cantidad y calidad necesaria para el buen funcionamiento del equipo. En esta

categoría están comprendidos: electricidad, aire, iluminación, drenaje, vapor, vacío, etc. (8)

- e. **CALIBRACIONES.** Todos los instrumentos de medición involucrados en la operación, control y monitoreo del equipo, como sensores, manómetros, calibradores, balanzas, etc., deberán ser calibrados; debe incluirse información acerca del tipo de instrumento, fabricante, modelo, propósito del instrumento y localización. (8)

Una vez concluida la IQ, debe elaborarse un reporte. El reporte de la Calificación de Instalación deberá estar disponible para futuras evaluaciones por parte de las agencias reguladoras. Este documento puede elaborarse siguiendo cualquiera de dos enfoques principales: El primer acercamiento consiste en considerar a la IQ como una actividad independiente; de esta forma, el protocolo y reporte de IQ son documentos independientes, que serán referidos por otras partes del documento de validación. Este acercamiento ofrece la ventaja de que la IQ no está sujeta a ningún producto o validación de proceso específico. El segundo enfoque comprende la elaboración de un documento de validación completo, que incluye a la IQ como parte de este documento. Este enfoque, sin embargo, implica que la IQ deberá ser repetida para cada reporte de validación (10)

3.2 CALIFICACION OPERACIONAL (OQ).

La Calificación Operacional deberá establecer que el equipo puede operar dentro de las tolerancias y límites especificados por el fabricante. Esta evaluación debe realizarse con base en pruebas reales y no únicamente en las especificaciones del fabricante. (4)

La Calificación Operacional del equipo deberá realizarse siguiendo pruebas preestablecidas en un protocolo debidamente aprobado por Aseguramiento de Calidad, que incluye los detalles de las pruebas que van a realizarse al equipo, los formatos de

reporte para registrar los datos generados durante el desarrollo de las pruebas y la justificación para cada una de éstas.

La Calificación Operacional deberá incluir la identificación y descripción del equipo, calibraciones y operación del equipo.

- a. *IDENTIFICACIÓN DEL EQUIPO*. Se registran números de identificación, modelo, número de serie y localización del equipo. (7, 8)
- b. *DESCRIPCION DEL EQUIPO*. Debe realizarse una descripción del equipo que incluya las especificaciones del fabricante, sistemas de seguridad, e instrumentación del equipo. Debe además incluirse una descripción detallada de la forma en que se usará el equipo para procesar el producto. (8)
- c. *CALIBRACIONES*. Deberá registrarse la documentación relativa a la calibración de los instrumentos utilizados en el control y operación del equipo, así como los periodos de recalibración de los mismos. (7)
- d. *OPERACIÓN DEL EQUIPO*. Debe retarse el rango mecánico del equipo, además de las operaciones básicas que usará el operador. Además, se evalúa la operación del equipo sin la influencia de material (8, 10). Muchas de las pruebas realizadas, comprenden el uso de placebos y para ciertos equipos, como tableteadoras y llenadoras de parenterales este uso es esencial, por lo que deberán diseñarse planes de muestreo adecuados para evaluar el proceso del placebo. (8)

Una vez concluida la Calificación de Operación, deberá elaborarse un reporte. Los protocolos y reportes de Calificación Operacional, generalmente son documentos independientes y son referencia para muchos procesos de manufactura y reportes de Validación de Procesos. (10)

3.3 CALIFICACION DE DESEMPEÑO (PQ).

La Calificación de Desempeño evalúa la efectividad y reproducibilidad del proceso de manufactura. (1, 7) Esta actividad era llamada anteriormente Validación, sin embargo, el empleo del término Calificación de Desempeño para describir esta fase de prueba, ha cobrado auge, pues se elimina la confusión acerca de en que consiste un programa de Validación. (11)

La Calificación de Desempeño debe mostrar que el equipo se desempeña de manera confiable bajo las condiciones de operación de rutina. (1, 7). Deberán realizarse pruebas al proceso, incluyendo condiciones del peor caso. La Calificación de Desempeño debe considerar los siguientes aspectos:

- a. Instalaciones, servicios y equipos que van a utilizarse.
- b. Las variables de producto que puedan afectar la calidad del mismo.
- c. Rango de condiciones a evaluar para cada variable. Este intervalo debe extenderse más allá del rango operacional anticipado para el proceso (peor caso).
- d. Planes de muestreo, que deben incluir localización, tamaño, número y frecuencia de toma de muestra.
- e. Pruebas a realizar y la metodología que va a utilizarse.
- f. Número de veces que deberá realizarse el proceso
- g. Criterios de aceptación.
- h. Detalles de quien debe revisar los datos y en donde serán conservados para futura referencia. (4)

Al iniciar un programa de Calificación de Equipos, es necesario establecer prioridades, ya que, debido a limitaciones en los recursos, no siempre es posible calificar la totalidad de los equipos de producción de una compañía en una sola etapa. Una estrategia común, consiste en comenzar con los equipos involucrados en la fabricación de los productos más redituables.

Para la mayoría de las compañías farmacéuticas, un gran porcentaje del total de sus productos, está constituido por formas farmacéuticas sólidas orales, específicamente, comprimidos. Así, resulta lógico comenzar el proceso de Calificación de Equipos, con aquellos involucrados en la producción de comprimidos.

4. TABLETAS.

Los comprimidos o tabletas son formas farmacéuticas sólidas, que contienen sustancias medicinales con o sin diluentes. Las tabletas se preparan comprimiendo una formulación contenida en una matriz, entre dos punzones de acero. (12)

Los comprimidos abarcan del 50 al 60 % de las formas farmacéuticas, y alrededor del 75 % de las formas farmacéuticas orales (13) Además la vía de administración oral es, por mucho, la vía preferida cuando se desea lograr un efecto sistémico. (14)

Las razones de esta preferencia por los comprimidos son diversas: los comprimidos representan dosis unitarias exactas y el costo de su manufactura es el más bajo, principalmente cuando se emplean materiales para compresión directa. Los comprimidos son además las formas farmacéuticas más ligeras y compactas y su identificación es muy sencilla y económica, ya que utilizando punzones grabados, no se requieren de pasos adicionales para su identificación. Las tabletas se prestan para conseguir perfiles especiales de liberación, mediante la aplicación de recubrimientos que modifican estas características. Además, poseen las mejores propiedades combinadas de estabilidad química, mecánica y microbiológica de todas las formas farmacéuticas. (14)

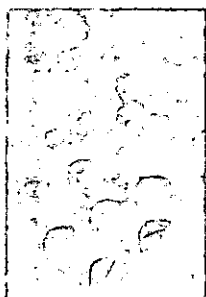


Figura 2. Los comprimidos constituyen la forma farmacéutica de uso más difundido.

5. TABLETEADORAS.

La manufactura de tabletas se consigue comprimiendo una formulación que contiene uno o más fármacos. Este proceso de compresión se realiza utilizando máquinas tableteadoras que pueden ser monopunzónicas o rotativas.

5.1 TABLETEADORAS MONOPUNZONICAS.

Las Tableteadoras Monopunzónicas poseen un juego único de punzones, por lo que en cada ciclo de compresión se produce una sola tableta. El ciclo de compresión de una Tableteadora monopunzónica inicia cuando el polvo fluye desde la tolva y a través de la zapata de alimentación, hacia una matriz única. La zapata entonces se mueve y el punzón superior descende y comprime el polvo. Posteriormente, ambos punzones se mueven hacia arriba, obligando a la tableta a salir de la matriz. Finalmente, la tolva regresa a la posición original y expulsa al mismo tiempo a la tableta hacia la rampa de salida. La capacidad de producción de una tableteadora monopunzónica es de hasta 100 comprimidos/ minuto (14, 15)

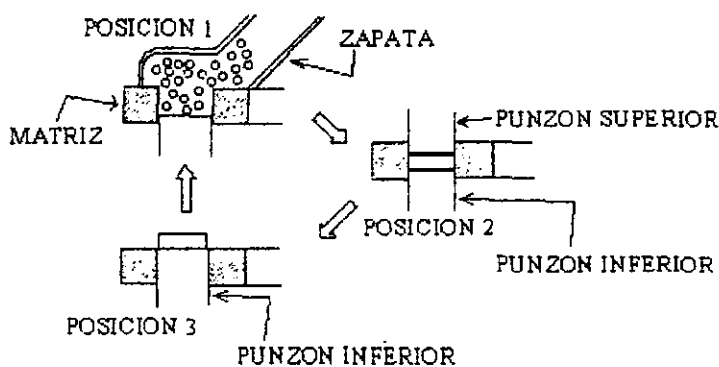


Figura 3. Ciclo de compresión de una tableteadora monopunzónica. (Tomado de Banker, G. S., Anderson, N. R., "Tablets" in: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy., Lachman., Lea & Febiger. USA)

5.2 TABLETEADORAS ROTATIVAS.

Las prensas rotativas, poseen varias matrices en un arreglo circular sobre una platina que gira (Fig. 4)

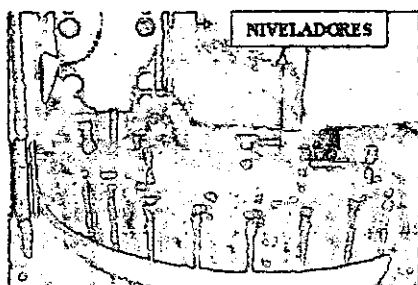


Figura 4. Arreglo circular de los punzones superiores en una tableteadora rotativa. (Tomada de Press Manual RF190. GEI COURTOY. Febrero 1998.)

El movimiento ascendente y descendente de los punzones es guiado por levas fijas, que controlan la secuencia de llenado, compresión y eyección durante el ciclo de compresión (Fig. 5 y 6)

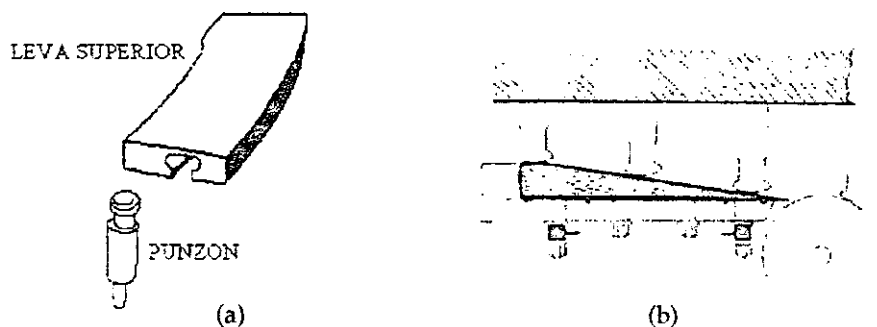


Figura 5. El movimiento de los punzones en las tableteadoras rotativas es guiado por levas. a) Leva superior. b) Leva de eyección. (Tomado de (a) Carstensen J., T., *Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena.*, Academic Press., 1980. (b) Banker, G. S., Anderson, N. R., "Tablets" in: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.*, Lachman., Lea & Febiger. USA)

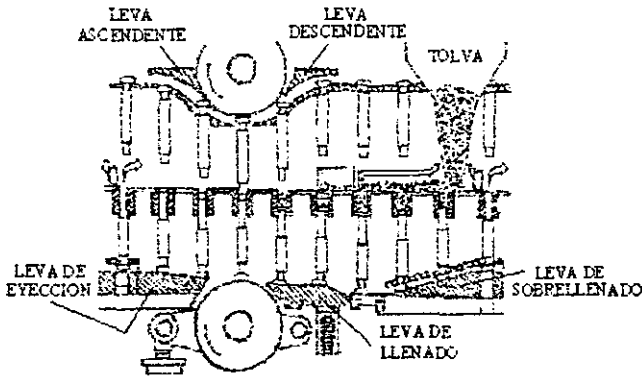


Figura 6. Diagrama evolutivo de un ciclo de compresión para una tableteadora rotativa, se destaca el movimiento ascendente y descendente de los punzones por medio de las levas. (Tomado de Carstensen J., T., *Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena.*, Academic Press., 1980)

Las tableteadoras rotativas más sencillas, poseen una tolva única y un número dado de estaciones (punzones) por lo que una revolución de la platina produce tantas tabletas como matrices hay en la máquina. Algunas situaciones más complicadas, incluyen el uso de dos tolvas, alimentadores, levas y rodillos de compresión adicionales, de tal forma que el ciclo de compresión se alcanza más de una vez con cada revolución de la torreta. (14, 15)

Los equipos modernos están contruidos siguiendo un enfoque modular, que brinda dos ventajas principales: se reduce la posibilidad de contaminación del producto con materiales de lubricación provenientes de los dispositivos mecánicos y se reduce el número de componentes expuestos al producto, por lo que el área que debe limpiarse en cada cambio de herramienta es menor y el tiempo de limpieza y montaje de la máquina disminuyen. (15, 16)

Durante el ciclo de compresión de una prensa rotativa (Fig. 7), el polvo proveniente de la tolva pasa hacia los alimentadores y éstos introducen el granulado a las matrices. El proceso de formación de los comprimidos sigue la secuencia de pasos descrita a continuación. (14, 17)

- a. *SOBRELLENADO*. El punzón inferior baja hacia el punto más profundo del ciclo, de modo que la matriz se llena con más polvo que el necesario para lograr el peso deseado.
- b. *LLENADO*. Aquí la cantidad de polvo es ajustada volumétricamente. El punzón inferior sube para eliminar el exceso de polvo y éste es eliminado por medio de un rasador.
- c. *LLENADO INFERIOR*. La leva de llenado inferior hace bajar al punzón inferior, para evitar que a la entrada del punzón superior en la matriz ocurra la expulsión del polvo y entonces el punzón superior entra en la matriz.
- d. *COMPRESION*. Los punzones pasan debajo de los rodillos de compresión y el polvo es comprimido para darle el espesor y la dureza final a la tableta.
- e. *EYECCION*. El punzón superior sale de la matriz y la leva de eyección hace subir al punzón inferior, de tal forma que el comprimido es expulsado.

Algunas máquinas incorporan una etapa de precompresión. El uso de un rodillo de precompresión permite reducir o eliminar los problemas de laminación durante la producción de los comprimidos. (13, 15)

5.2.1 SISTEMAS AUXILIARES.

Las máquinas Tableteadoras han experimentado diversas modificaciones mecánicas, sin embargo, la compactación de materiales entre dos punzones dentro de una matriz, permanece constante. La evolución de los equipos ha sido orientada principalmente hacia un incremento en la velocidad de producción, de tal forma que las tableteadoras rotativas modernas, permiten la obtención de más de un millón de comprimidos por hora.

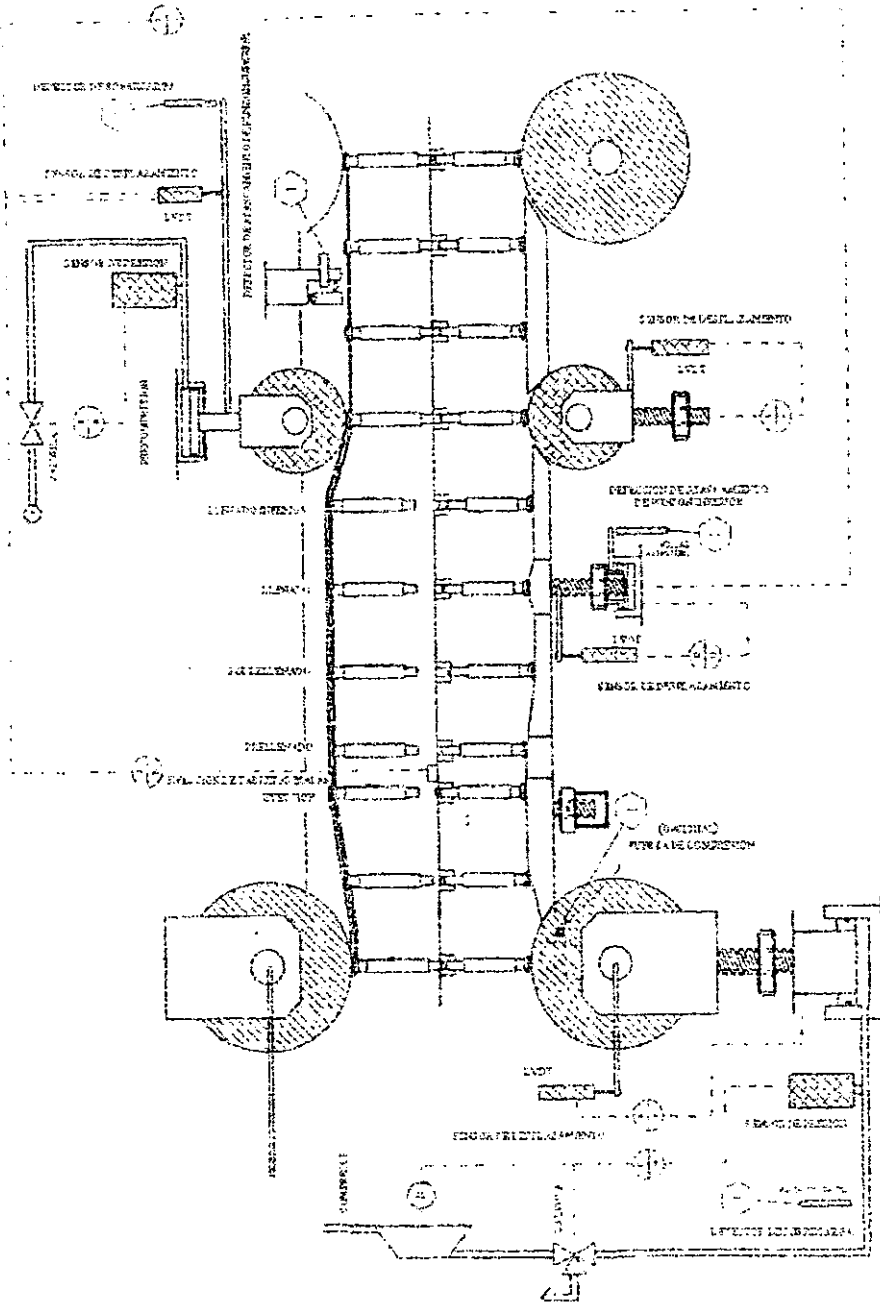


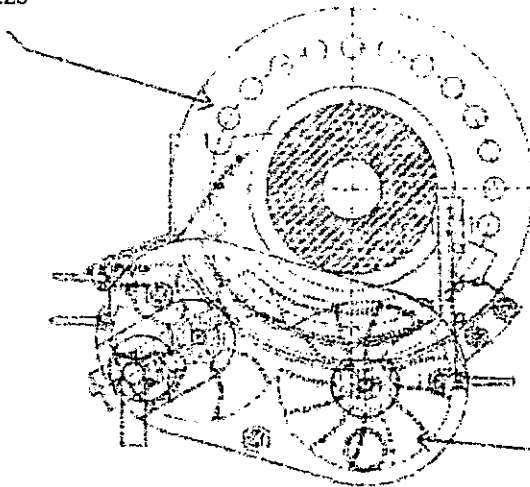
Figura 7. Ciclo de Compresión de una tableteadora rotativa. (Tomado de Users Manual RF190. GEI Courtoy. 1998)

Como consecuencia de este aumento en la velocidad de producción, las prensas rotativas modernas incorporan ciertos Sistemas Auxiliares, como la Alimentación Forzada y Sistemas de Control Automático de Peso. Estos sistemas incrementan la eficiencia del proceso de compresión.

5.2.1.1 ALIMENTACION FORZADA.

Tradicionalmente, la introducción del granulado a las matrices, se hacía utilizando un sistema de alimentación en el que el polvo proveniente de la tolva fluía a los alimentadores y matrices por acción de la gravedad. Este tipo de alimentadores está formado por una trama abierta de compartimentos que distribuyen el polvo sobre un área muy amplia sobre las matrices para permitir que éstas se llenen con el polvo. (14)

MATRICES



ALIMENTADOR
ROTATIVO

Figura 8. Sistema de Alimentación de una Tableteadora Rotativa de Alta Velocidad. El polvo es introducido en las matrices utilizando un alimentador rotativo de doble rasador. Los rasadores son accionados por motores independientes, para ajustarse a diferentes características de polvo. (Tomado de Press Manual RF190. GEI Courtoy. 1998)

Los equipos modernos, incorporan sistemas de alimentación forzada (Fig. 8) Estos son sistemas mecánicos que obligan al polvo hacia el interior de las matrices. El uso de este tipo de sistemas, permite optimizar las condiciones de llenado de las matrices. Comparado con el llenado por gravedad, el uso de alimentación forzada permite una mayor velocidad de producción, con una menor variación de peso. (14, 15, 18)

5.2.1.2 CONTROL AUTOMATICO DE PESO.

Como se mencionó anteriormente, la evolución de las tableteadoras ha sido dirigida hacia un aumento en la velocidad de producción, de tal forma que las tableteadoras modernas permiten la obtención de más de un millón de comprimidos por hora.

Las altas velocidades de producción de los equipos modernos, requieren que el peso de los comprimidos se verifique con mayor frecuencia e incluso de manera continua. Actualmente, sin embargo, no existe un sistema de pesado capaz de responder a la misma velocidad con la que se producen los comprimidos, por lo que es necesario monitorear el peso de los comprimidos de manera indirecta.

Existen dos métodos para determinar el peso de los comprimidos de manera indirecta; determinando la magnitud de la fuerza de compresión durante la etapa de compresión o midiendo el desplazamiento de la columna de polvo en la matriz cuando se aplica una fuerza constante durante la etapa de precompresión (19). La incorporación de Sistemas de Control Computarizado o un Controlador Lógico Programable (PLC), permite monitorear estos parámetros que están correlacionada con el peso de la tableta (14)

El empleo de Controladores de Proceso ofrece numerosas ventajas; disminución de la variación de peso y mayor consistencia en la calidad de los comprimidos. Estos sistemas verifican todas las tabletas producidas, rechazan las tabletas fuera de especificación y reaccionan a la variación de peso a velocidades humanamente imposibles, reaccionan de manera programada, consistente y repetitiva. Existe además una reducción en costos, menor riesgo a la salud por exposición al producto y mantienen una mayor uniformidad en la calidad del producto, limitando o eliminando al operador. (14, 19)

a. CONTROL DE PESO POR FUERZA DE COMPRESIÓN.

El control de peso por fuerza de compresión se basa en el hecho de que la presión o fuerza de compresión generada en cada estación, es dependiente de la cantidad de polvo presente en la matriz. La determinación de la magnitud de esta fuerza constituye una medida indirecta del peso del comprimido. En este método, los punzones superiores e inferiores son mantenidos con una separación constante durante la compresión, cuando el polvo es comprimido, la fuerza ejercida sobre los rodillos de compresión es medida. Mientras mayor sea la cantidad de material en la matriz, mayor será la fuerza de compresión medida y viceversa. (19 - 24)

Para medir la fuerza de compresión se utiliza un sensor de esfuerzo o un cristal piezoeléctrico. Un sensor de esfuerzo consiste en una bobina de alambre altamente resistente que presenta un cambio en su resistencia eléctrica cuando sufre un cambio en su longitud. Durante la compresión, la fuerza aplicada produce una pequeña deformación elástica en los punzones. Si se coloca un sensor de esfuerzo lo más cerca posible del sitio de compresión, éste se deformará al mismo tiempo que el punzón. Con la deformación, la resistencia eléctrica del alambre se ve modificada de manera proporcional, produciéndose así una señal que puede ser monitoreada. (21)

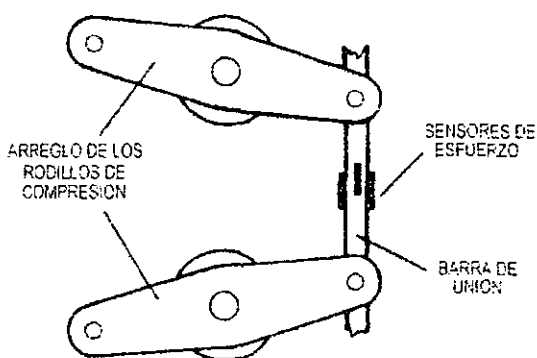


Figura 9. Arreglo de los rodillos de compresión de una tableteadora con sistema de control de peso por fuerza de compresión. (Tomado de Banker, G. S., Anderson, N. R., "Tablets" in: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy., Lachman., Lea & Febiger. USA)

El cristal piezoeléctrico consta de un cristal de cuarzo que desarrolla una carga eléctrica proporcional a la fuerza que se le aplica. El uso de éstos, sin embargo, presenta desventajas en comparación con los sensores de esfuerzo, ya que la carga desarrollada se disipa con el tiempo, haciendo que estos transductores no puedan utilizarse para mediciones estáticas. (21)

b. CONTROL DE PESO POR DESPLAZAMIENTO.

En el sistema de control de peso por desplazamiento (Figura 10), uno de los rodillos de precompresión es cargado por medio de un pistón de aire con una fuerza relativamente pequeña. Durante la precompresión, la columna de polvo en la matriz, es comprimida hasta que su densidad es constante con relación a la fuerza aplicada por el pistón de aire. En este punto el rodillo de precompresión se desplaza una distancia específica que está relacionada con un peso específico de la tableta (19, 25)

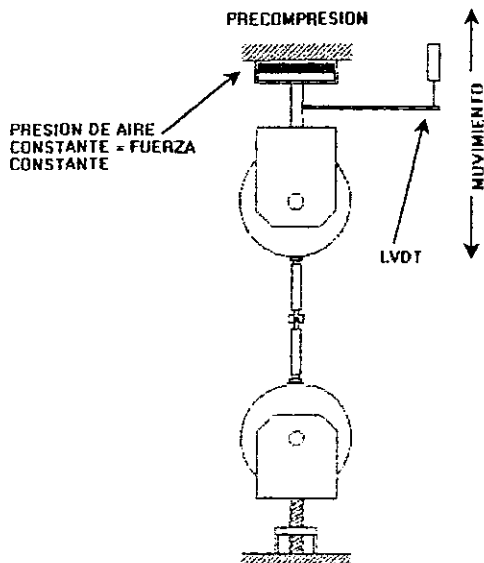


Figura 10. Sistema de Control de peso por desplazamiento de una tableteadora rotativa. (Tomado de Schaa, P. E. Hows and Whys of Tablets Press Automation., Pharm. Eng. (10) 1 (1990))

El control de peso por desplazamiento se basa en el hecho de que el desplazamiento generado en cada estación durante la precompresión, es proporcional a la cantidad de polvo presente en la matriz y la magnitud de este desplazamiento constituye una medida indirecta del peso del comprimido. El movimiento de desplazamiento del rodillo de precompresión es detectado por un Transformador Diferencial Lineal Variable (LVDT¹) (19)

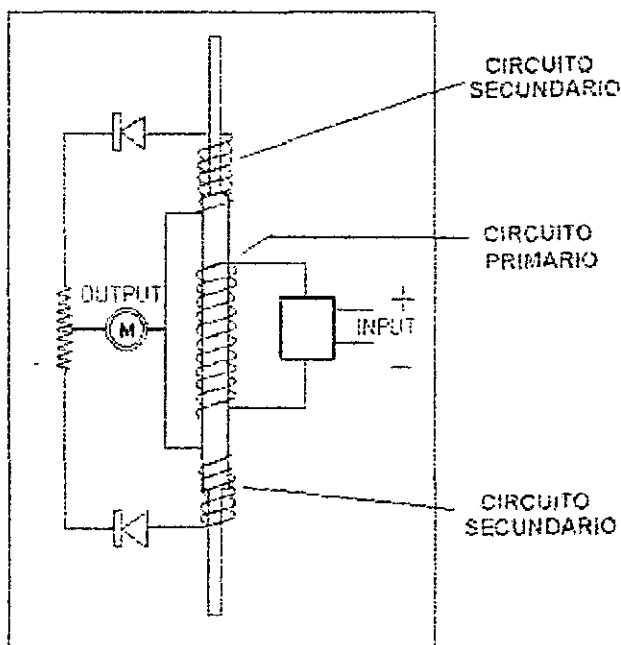


Figura 11. LVDT. Transformador Lineal Diferencial Variable. (Tomado de Marshall, K., "Compression and Consolidation of Powdered Solids" in: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy., Edited by Leon Lachman., LEA & FEBIGER., USA, 1986)

El LVDT es un transductor electromecánico que produce una señal eléctrica proporcional al desplazamiento de una coraza móvil. Este consiste de tres bobinas coaxiales montadas sobre un cilindro hueco y separadas simétricamente (Figura 11). Uno de los resortes está en la mitad del cuerpo y funciona como el circuito primario del

¹ LVDT. Linear Variable Differential Transformer

transformador. Los dos circuitos secundarios están colocados a ambos lados del primario. La coraza móvil del transformador está sujeta al rodillo de precompresión superior mediante una unión mecánica (Figura 10)

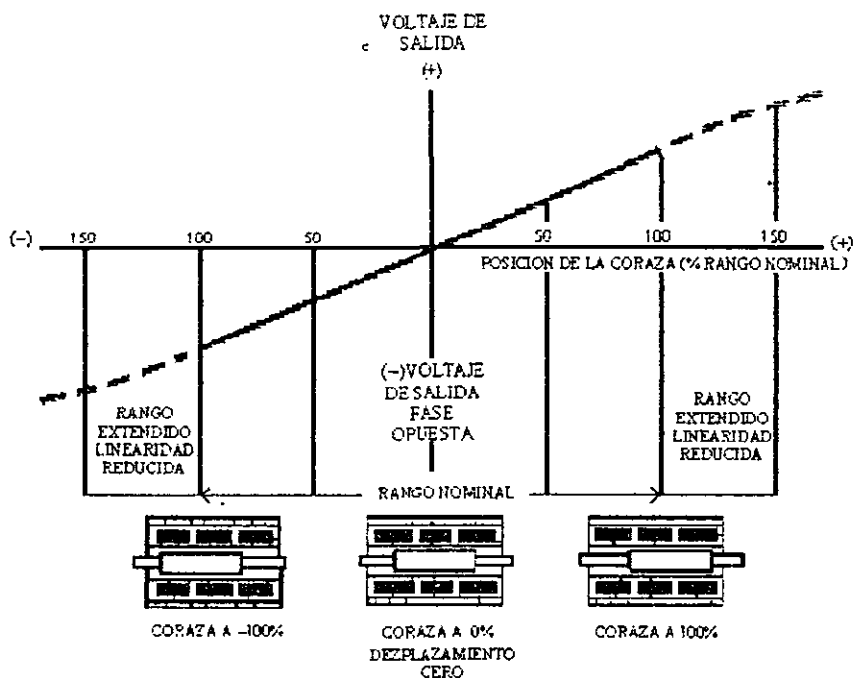


Figura 12. Voltaje de salida en función de la posición de la coraza móvil de un LVDT. Tomado de Schaevitz LVDT Technology, LVDT Functional Advantages and Operation Principles. www.schaevitz.com.

Cuando el circuito primario es energizado por una fuente AC externa, se induce un voltaje a través de los circuitos secundarios. Estos circuitos secundarios están conectados de manera opuesta y en serie por lo que los dos voltajes poseen polaridades opuestas y la salida neta de voltaje es cero cuando la coraza se encuentra en el centro o posición nula (Figura 11). Cuando la coraza se mueve de la posición nula, el voltaje inducido en la bobina hacia la cual se mueve la coraza se incrementa, mientras que el voltaje inducido en la bobina opuesta disminuye (Figura 12). Esta condición produce una diferencia de potencial que varía de manera lineal con el cambio de posición de la coraza. (23,26 - 28)

Independientemente del método empleado para controlar el peso de los comprimidos, (desplazamiento o fuerza de compresión), los sistemas de control modernos utilizan cualesquiera de dos algoritmos de control; Comparador Electrónico o el Sistema PID (Proportional Integral Derivative)

c. COMPARADOR ELECTRONICO. El Comparador Electrónico calcula límites de corrección y límites de rechazo alrededor del valor nominal de la señal monitoreada, es decir, alrededor del valor de desplazamiento o fuerza de compresión que corresponde al peso deseado de los comprimidos. El Sistema de Control entonces, calcula el valor promedio de la señal monitoreada para un número dado de estaciones y compara este promedio contra los límites de corrección (P máx y P mín, Figura 13). Cualquier valor de la señal monitoreada que se encuentre dentro de los límites de corrección, es considerado correcto por el Controlador (Sector A Figura 13)

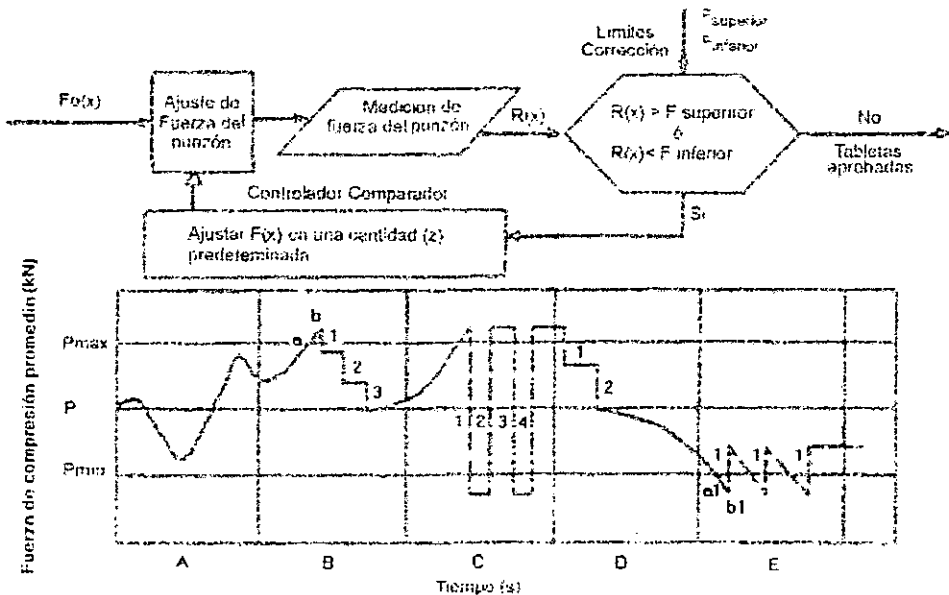


Figura 13. Funcionamiento del Comparador electrónico en un diagrama de fuerza de compresión versus tiempo. Se muestran las posibles fluctuaciones en este sistema. (Tomado de Martín, S. A., and Bogda, M. J., Evaluation and Selection of Tablet Compresión Equipment, *Pharm. Tech.* (12) 7 (1988))

Si la señal monitoreada aumenta por arriba del límite superior (punto a Figura 13) y alcanza el punto b, la prensa se detiene o el sistema de control calcula el número de pasos de una magnitud fija que son necesarios para regresar la señal monitoreada al interior de los límites $P_{\text{máx}}$ y $P_{\text{mín}}$ (sector B Figura 13) La desventaja principal de este sistema es que la magnitud de las correcciones es fija y si no ha sido correctamente ajustada, pueden ocurrir situaciones en las que la magnitud de la corrección es insuficiente o puede llevar a una sobrecorrección (sector E y C respectivamente Figura 13)

Una desventaja adicional consiste en el hecho de que el peso de los comprimidos elaborados puede caer en cualquier punto dentro del intervalo de corrección y por lo tanto están sujetos a una gran variación. (18, 29, 30)

d. PID (PROPORTIONAL INTEGRAL DERIVATIVE) El sistema de control PID, a diferencia del comparador electrónico, establece únicamente límites de rechazo. El controlador calcula el valor promedio de la señal monitoreada (fuerza de compresión o desplazamiento) para un número dado de estaciones. El valor promedio calculado es entonces comparado contra el valor nominal de la señal monitoreada. Si ocurre una pequeña desviación en el valor de la señal monitoreada, el controlador determina la magnitud del ajuste requerido para regresar la señal al valor nominal.

La figura 14 muestra el desempeño del Sistema PID. La sección F muestra valores reales y demuestra la ventaja del sistema PID. Cuando ocurre una pequeña desviación en el valor de la señal monitoreada, el controlador calcula el ajuste requerido para regresar la señal al valor nominal, es decir al valor de desplazamiento o fuerza de compresión que corresponde al peso deseado de los comprimidos. Este sistema es capaz de calcular el número de pasos requeridos para realizar la corrección, pero además también calcula la magnitud óptima para cada paso, de tal forma que la señal monitoreada siempre regresa al valor nominal y no ocurren sobrecorrecciones como con el Comparador electrónico (Sector I Figura 14) Cuando se utiliza el sistema PID, las desviaciones en la señal monitoreada generalmente son menores al 4 % y típicamente la variación de peso es menor al 1 %.

El sistema PID permite además conocer el valor de la desviación estándar para la señal monitoreada, información que permite optimizar las condiciones de llenado de las matrices. (18, 28, 30)

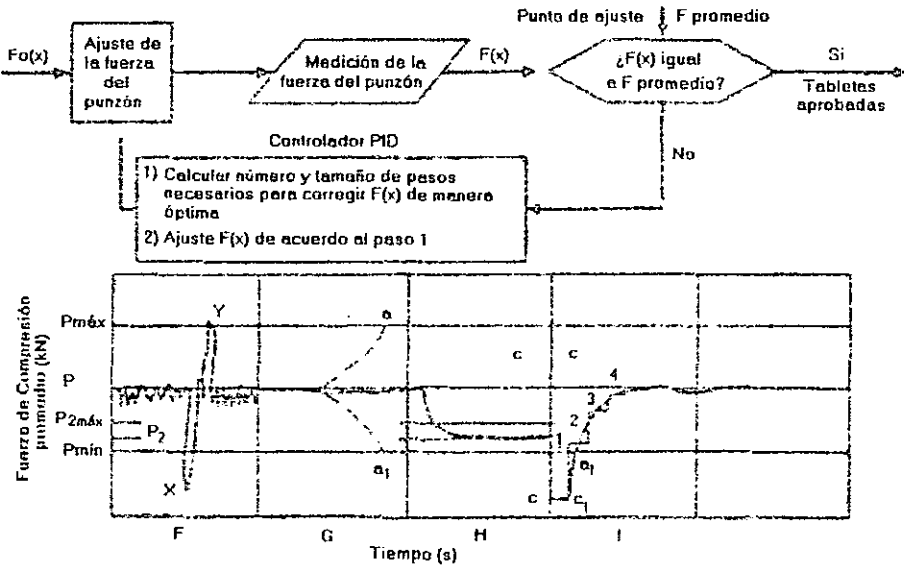


Figura 14. Sistema de Control PID para una tableteadora rotativa. El diagrama muestra las posibles fluctuaciones en este sistema. (Tomado de Martín, S. A., and Bogda, M. J., Evaluation and Selection of Tablet Compresión Equipment., *Pharm. Tech.* (12) 7 (1988))

La determinación indirecta del peso, por cualquiera de los métodos descritos, se basa en el hecho de que la densidad del polvo permanezca constante. Esta suposición no es siempre correcta, por lo que se debe calibrar regularmente la relación entre el peso de los comprimidos y la señal monitoreada. Este sistema de control secundario se utiliza para verificar que el valor nominal de fuerza de compresión o desplazamiento que se está utilizando, esté relacionado correctamente con el peso deseado de la tableta. El control de peso directo se realiza tomando automáticamente una muestra al azar de tabletas a intervalos predeterminados y pesando estas tabletas en un Sistema de Pesado Automático (SPA). Este valor promedio es alimentado al Controlador, y se usa para reajustar los valores y límites de los parámetros de control en caso de ser necesario (Figura 15)

Este sistema permite realizar ajustes por fluctuaciones menores en las características del granulado, por ejemplo, densidad del material, distribución del tamaño de partícula, etc. El Sistema de Pesaje Automático determina además los pesos individuales y la desviación estándar de los pesos, de tal forma que si la desviación estándar es excesiva la prensa se detiene sin importar el valor promedio de la muestra. (20)

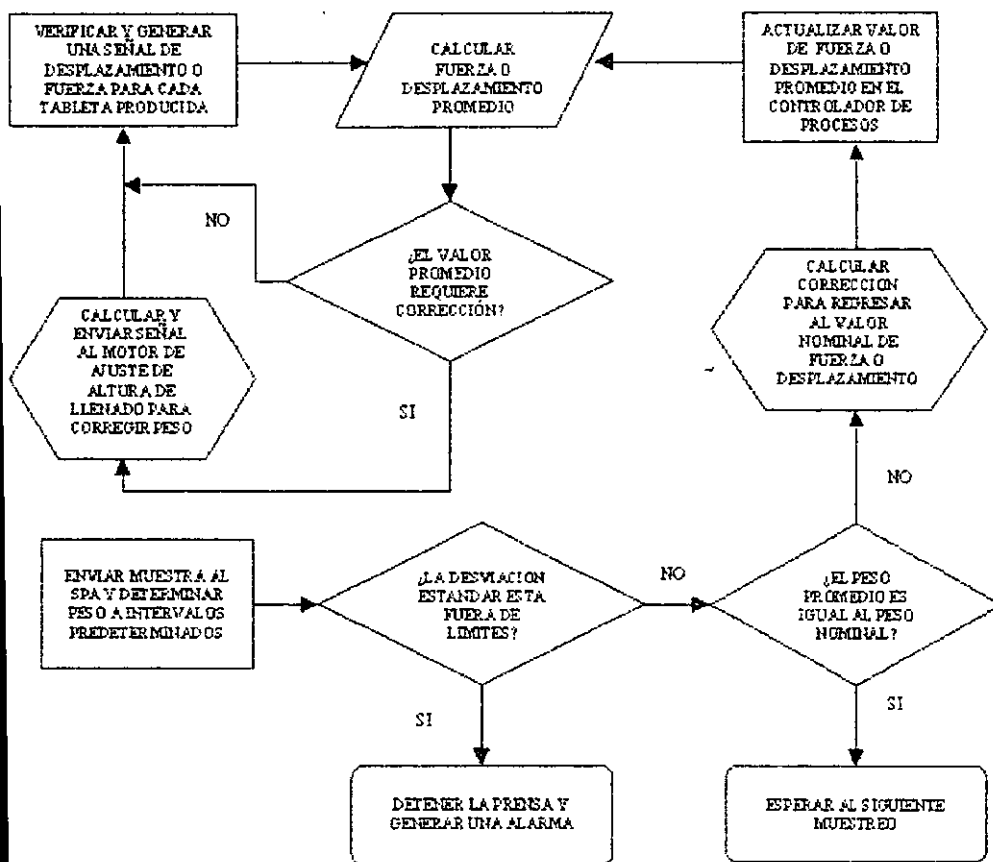


Figura 15. Diagrama de flujo para el Sistema de Control Automático de Peso de una tableteadora rotativa. (Tomado de Schaa, Paul E., Villée, Freddy. Hows and Whys of Tablet Press Automation., *Pharm. Eng.*, (10)1(1990))

6. TABLETEADORA ROTATIVA GEI COURTOY RF190/36.

La empresa Gei Courtoy forma una de las divisiones del grupo Gei International, que produce y comercializa equipos de producción para diversas aplicaciones. Este grupo, a través de sus múltiples divisiones, comercializa equipos que van desde contenedores IBC (Intermediate Bulk Containers), máquinas encartonadoras, líneas de transporte y maquinaria para envoltura en línea, hasta mezcladores y máquinas tableteadoras. (23)

La división Gei Courtoy, con sede en Bruselas, Bélgica, produce máquinas tableteadoras, que cubren diversas aplicaciones, entre las que se incluyen, la producción de cerámicas, metalurgia, baterías, componentes electrónicos, componentes automotrices, núcleos electromagnéticos y combustible nuclear, además de la elaboración de comprimidos en la Industria Farmacéutica. (31)

6.1 CONSTRUCCION MODULAR.

La Tableteadora GEI COURTOY RF190/36 es una prensa rotativa de alta velocidad con 36 estaciones, la capacidad de producción máxima es de 4,400 comprimidos por minuto (264,000 comprimidos/hora). El equipo está construido de acuerdo a un enfoque modular y consta de cuatro módulos principales; el Módulo Base, Módulo Inferior, Módulo de Compresión, y el Módulo Superior. (16)

6.1.1 MODULO BASE.

El módulo base es el hogar del motor principal, los sistemas de lubricación, y los circuitos eléctricos y electrónicos.

- a. MOTOR PRINCIPAL. El motor y sus engranes multiplicadores están localizados en el módulo base para reducir las vibraciones, el motor es estándar con invertidor de frecuencias, lo que permite obtener un amplio rango de velocidades

- b. **SISTEMAS DE LUBRICACION.** El sistema de lubricación central provee lubricación a la prensa a intervalos predeterminados. Los punzones inferiores y superiores por otro lado, son lubricados a través de un sistema conocido como UNIMIST¹, que mezcla aire y aceite para formar una fina microneblá que cubre lugares específicos del cuerpo de los punzones.
- c. **CIRCUITOS ELECTRICOS Y ELECTRONICOS.** Aquí se incluyen todos los circuitos responsables de controlar la operación del equipo, entre estos destaca el PLC (Programmable Logic Controller), que constituye la parte central del control automático de peso.

6.1.2 MODULO INFERIOR.

El módulo inferior del equipo alberga las levas inferiores y los rodillos de compresión y precompresión inferiores.

- a. **LEVAS INFERIORES.** Las levas constituyen guías que controlan el movimiento ascendente y descendente de los punzones durante el ciclo de compresión. El equipo posee diversas levas, conectadas a servomotores que permiten ajustar la posición de las mismas.
- b. **RODILLOS DE PRECOMPRESION.** La incorporación de rodillos de precompresión a la prensa permite reducir o eliminar los problemas de laminado. Los rodillos de precompresión de la prensa están equipados con sensores de desplazamiento y la fuerza de precompresión máxima que puede proveer la prensa es de 10 kN.

¹MIST. Del inglés Niebla

- c. *RODILLOS DE COMPRESION*. Los rodillos de compresión aplican la fuerza que da a los comprimidos su espesor y dureza finales. La fuerza máxima que pueden aplicar es de 100 kN.

6.1.3 MODULO DE COMPRESION.

El módulo de compresión alberga las matrices, punzones superiores e inferiores y los alimentadores (16, 32)

- a. *MATRICES*. La prensa posee un juego de matrices con un diámetro interno de 12 mm.
- b. *PUNZONES*. Los punzones poseen una longitud de 133.55 mm. Los punzones inferiores tienen la cara lisa y los punzones superiores poseen una cuña, para producir comprimidos bisectados.
- c. *ALIMENTADORES*. La prensa está equipada con un sistema de alimentación forzada, es decir que obliga al polvo a entrar en las matrices. Los alimentadores consisten de dos ruedas de paletas que giran de manera independiente. Cuando el polvo de la tolva cae sobre la primera rueda, ésta empuja el polvo al interior de las matrices, la segunda rueda recupera el polvo que cayó fuera y lo regresa al primer alimentador. (16, 32)

6.1.4 MODULO SUPERIOR.

El módulo superior incluye los rodillos de compresión y precompresión superior, la leva superior y el sistema de Nivel Constante.

- a. *NIVEL CONSTANTE*. El sistema de Nivel Constante está formado por una estrella montada de manera vertical, directamente por debajo de la tolva (Figura 16) Un switch

de nivel acciona un motor que hace girar la estrella del Nivel Constante cuando la cantidad de polvo cae por debajo de un nivel preestablecido. Al girar la estrella, más polvo proveniente de la tolva cae sobre los alimentadores que llenan las matrices. (16, 32)

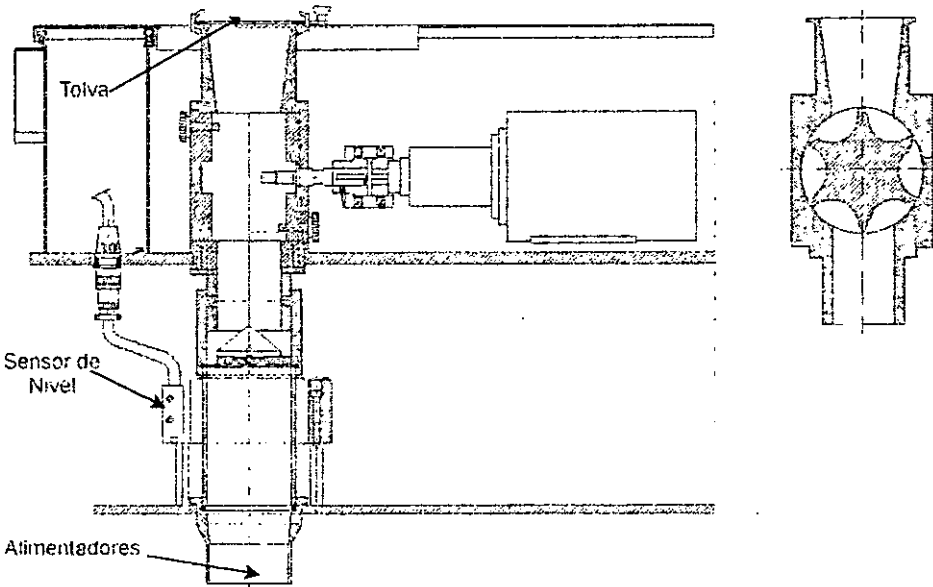


Figura 16. Sistema de Nivel Constante de la Tableteadora Rotativa Gei Courtoy RF190/36. (Tomado de Press Manual RF190. GEI Courtoy. 1998)

6.2 CONTROL AUTOMATICO DE PESO.

La prensa está equipada con sensores LVDT (Linear Variable Differential Transformer) que miden el desplazamiento del rodillo de precompresión durante la etapa de compresión preliminar. La magnitud de este desplazamiento constituye una medida indirecta del peso del comprimido.

Un PLC (Programmable Logic Controller) integrado a la prensa, monitorea los valores de desplazamiento de cada comprimido producido e integra las funciones de operación, control y ajuste del equipo. El equipo, además, es capaz de detectar los comprimidos

fuera de especificaciones. Una vez que un comprimido malo ha sido detectado, es separado y expulsado de la producción. (25)

6.3 DISPOSITIVOS DE SEGURIDAD.

El equipo posee varios sistemas de seguridad, entre los que se encuentran, un botón de paro de emergencia y seguros en las puertas del Módulo de Compresión y Módulo Base, que detienen el equipo cuando son retiradas. (32)

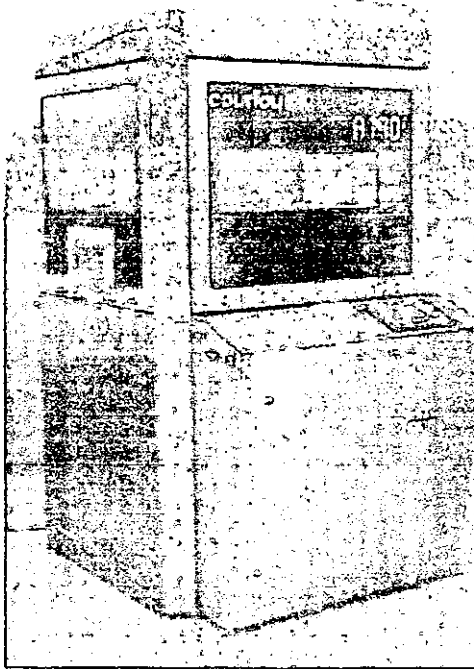


Figura 17. Tableteadora Rotativa Gei Courtoy RF190/36. La prensa está equipada con 36 punzones y su velocidad de producción es de hasta 4400 comp. / min. El equipo además posee un Sistema de Control de Peso por desplazamiento que es controlado por un PLC.

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El principal objetivo de todo el personal dentro de una Planta Farmacéutica es la elaboración de productos que cumplan con la calidad esperada, al menor costo posible. De esta forma, el desarrollo de los equipos modernos ha sido orientado principalmente hacia un incremento en la velocidad de producción y la incorporación de Sistemas de Control Computarizados, que monitorean, controlan y ajustan el proceso de manufactura de manera automática.

La incorporación de Sistemas de Control Automático a los equipos de producción ofrece diversas ventajas; eliminan o limitan la intervención del operario, permiten una mejor uniformidad y reproducibilidad de los procesos y los registros de los lotes se ven simplificados. La automatización de estos equipos permite además su operación por períodos de tiempo prolongados, sin necesidad de supervisión. Las ventajas que brinda la incorporación de estos sistemas, se traducen finalmente en una reducción de costos, pues el número de inspecciones durante el proceso se ve reducido y se eliminan los errores durante el proceso.

Recientemente, Importadora y Manufacturera Bruluart, empresa de capital nacional, dedicada a la producción de medicamentos y productos biológicos, realizó la adquisición de una máquina tableteadora rotativa de alta velocidad marca Gei Courtoy. El equipo fue instalado en el área de producción de formas farmacéuticas sólidas y como parte de las políticas de Aseguramiento de Calidad, la tableteadora fue incluida en el programa de Calificación de equipos.

Con la finalidad de aprovechar al máximo las capacidades de operación de la Tableteadora, es necesario sin embargo, asegurar el correcto funcionamiento del equipo, mediante la realización de pruebas que reten la operación y el desempeño del equipo y que permitan generar evidencia documentada de que la tableteadora opera de acuerdo a las especificaciones de diseño del fabricante del equipo.

8. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

1. Llevar a cabo la calificación de una Tableteadora Rotativa Gei Courtoy RF190/36.

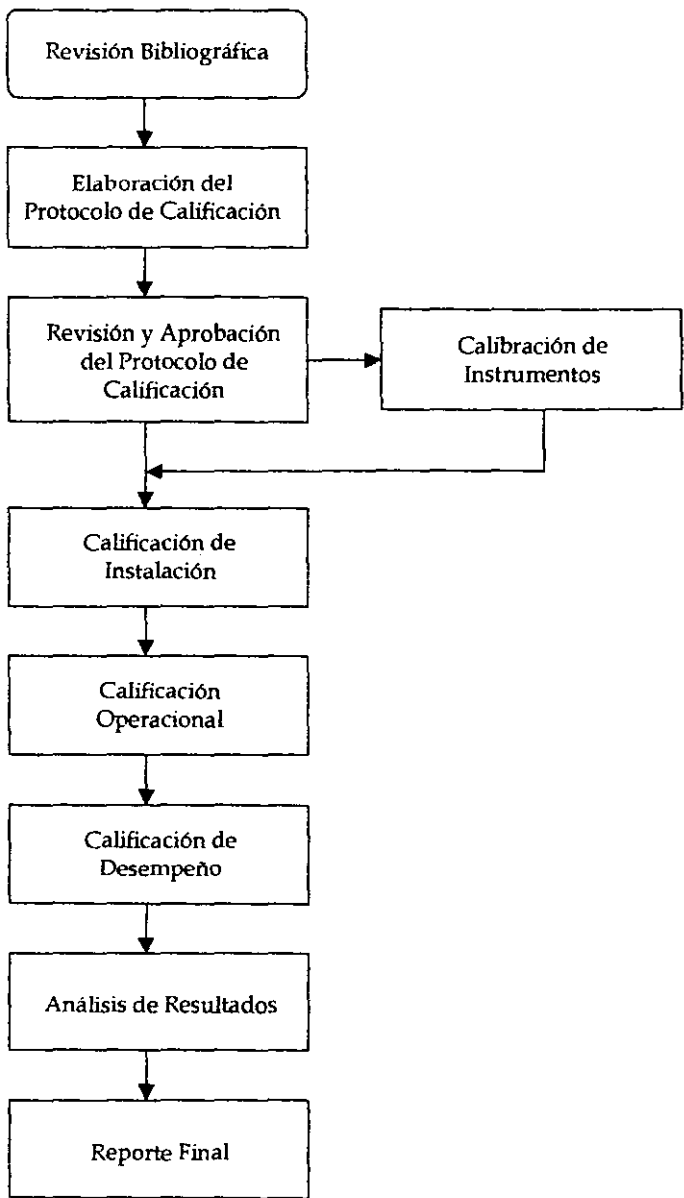
OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Verificar que la instalación de la Tableteadora Gei Courtoy RF190/36 se adhiere a las especificaciones de diseño.
2. Demostrar que la Tableteadora Gei Courtoy RF190/36 opera de acuerdo a las especificaciones de diseño.
3. Demostrar que la Tableteadora Gei Courtoy RF190/36 se desempeña de manera adecuada durante el proceso de producción de comprimidos.

9. HIPOTESIS.

La realización de pruebas que reten las funciones básicas y operación de la Tableteadora Rotativa Gei Courtoy RF190/36, permitirá establecer evidencia documentada de que el equipo es capaz de producir de manera consistente, comprimidos que cumplan con las especificaciones de calidad predeterminadas.

10. DIAGRAMA DE FLUJO.



11. INSTRUMENTOS Y EQUIPOS.

Termómetro. Marca Brannan. Intervalo de - 20 a 110 °C.

Termohigrómetro digital. Marca Dwyer Mod 485. 0 a 100 % HR

Manómetro. Marca Metron. Intervalo de 0 a 11 kg / cm²

Voltamperímetro. Marca Fluke. Mod. 30. Intervalo de 0 a 600 V y 0 a 400 A.

Calibrador digital. Marca Mitutoyo. Mod. CD-8°C. Intervalo de 0 a 200 mm.

Calibrador digital. Marca Mitutoyo. Mod. CD-6°C. Intervalo de 0 a 150 mm.

Tacómetro digital. Marca Dynapar. Mod HT-50. Intervalo de 0 a 30,000 rpm

Balanza analítica. Marca Sartorius. Mod. BP2215. Intervalo de 0 a 220 g

Durómetro. Marca Vankel. Mod. VK 40-2000. Intervalo de 0 a 32 Kg/cm²

Friabilizador. Marca Vankel Mod. 45-2100

Desintegrador. Marca Vankel. Mod. VK100

12. MATERIALES.

Para el proceso de Calificación se utilizó un placebo de compresión directa con la siguiente composición:

Lactosa DCL-11

Avicel PH 102

Estearato de Magnesio

Aerosil

Talco

13. PROCEDIMIENTO.

13.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

13.1.1 Se realizó una revisión bibliográfica de las publicaciones periódicas que se listan a continuación, editadas durante el periodo de 1990 a 1999:

Pharmaceutical Technology

Pharmaceutical Engineering

Drug Development and Industrial Pharmacy

13.1.2 Se realizó una revisión bibliográfica de libros cuyos tópicos estuvieran relacionados con Tecnología Farmacéutica y Aseguramiento de Calidad.

13.2 ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN.

13.2.1 Se elaboró el Protocolo de Calificación para la Tableteadora Gei Courtoy RF190/36. Este protocolo incluyó:

1. OBJETIVOS.

1.1 RESPONSABILIDADES.

1.2 IDENTIFICACIÓN DEL EQUIPO.

1.3 DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO.

1.4 DOCUMENTACIÓN.

1.5 CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN.

1.5.1 Calibraciones.

1.5.2 Evaluación de la adecuabilidad de los Servicios.

1.6 CALIFICACIÓN OPERACIONAL

1.6.1 Calibraciones.

1.6.2 Evaluación de la Operación del Equipo.

1.7 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

1.7.1 METODOLOGÍA.

- 1.7.1.1 Número de replicaciones del proceso que habrán de realizarse.
- 1.7.1.2 Rango de condiciones a evaluar para cada variable.
- 1.7.1.3 Planes de muestreo, que deben incluir; lugar de toma de muestra, tamaño, número y frecuencia.

1.8 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

13.3 REVISIÓN Y APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN.

- 13.3.1 Se sometió a revisión el Protocolo de Calificación, por parte de: Gerencia de Producción, Gerencia de Garantía de Calidad y Jefatura de Validación de Procesos.
- 13.3.2 Se sometió a aprobación el Protocolo de Calificación, por parte de la Dirección de Operaciones.

13.4 CALIBRACIÓN DE INSTRUMENTOS.

- 13.4.1 Se realizó la calibración y se obtuvo una copia de los Certificados de Calibración de los instrumentos de medición involucrados en la Calificación del Equipo.

13.5 CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.

- 13.5.1 Se registró la temperatura del área, utilizando un termómetro calibrado.
- 13.5.2 Se registró el % Humedad Relativa utilizando un termohigrómetro calibrado.
- 13.5.3 Se registró la Presión de aire comprimido en la línea que alimenta al equipo, con ayuda de un manómetro calibrado.
- 13.5.4 Se registró el voltaje que alimenta al equipo utilizando un voltímetro calibrado.

13.6 CALIFICACIÓN OPERACIONAL.

13.6.1 Se determinaron las dimensiones de longitud, diámetro del cuerpo y diámetro de la punta, para los punzones superiores e inferiores, utilizando un vernier calibrado.

13.6.2 Se determinaron las dimensiones de altura, diámetro externo y diámetro interno de cada una de las matrices, utilizando un vernier calibrado.

13.6.3 Se comprobó el funcionamiento de los controles del equipo.

13.6.4 Se documentaron los valores máximos y mínimos para cada uno de los parámetros de operación del equipo: Velocidad de producción, Velocidad de giro de los alimentadores 1 y 2, Altura de llenado, Altura de Precompresión, Fuerza de Precompresión, Altura de Compresión y Fuerza de Compresión.

13.6.5 Se verificó el funcionamiento de los dispositivos de seguridad.

13.6.6 Se verificó el funcionamiento del Sistema de Control Automático del equipo.

13.6.6.1 Producción de Comprimidos dentro de Especificaciones.

- a) Se ajustaron los parámetros del equipo para obtener comprimidos con peso de 500 mg y 3.6 mm de espesor, manteniendo el equipo en operación durante 30 minutos en modo automático. Se colectaron muestras no menores a 40 comprimidos a intervalos de 5 minutos.
- b) Se determinó el peso individual de los comprimidos de cada una de las muestras.
- c) Se determinó la variación de peso para cada una de las muestras colectadas.
- d) Se determinó el espesor de los comprimidos para cada una de las muestras.
- e) Se determinó el diámetro de los comprimidos en cada una de las muestras.
- f) Se determinó la friabilidad de los comprimidos en cada una de las muestras.
- g) Se determinó la dureza para cada una de las muestra.
- h) Se determinó el tiempo de desintegración.

13.6.6.2 Situaciones fuera de Control y Paro del Equipo.

- a) Se ajustaron las condiciones de operación para obtener comprimidos con peso de 500 mg y 3.6 mm de espesor y mantener operando el equipo en modo automático por 1 a 2 minutos.
- b) Se simularon las siguientes situaciones fuera de control:
 - Producción de 3 comprimidos con peso alto en una revolución completa de la torreta del equipo.
 - Producción de 3 comprimidos con peso bajo en una revolución completa de la torreta del equipo.
 - Producción de 3 comprimidos con peso alto, producidos por un mismo punzón.

13.6.6.3 Memoria del equipo.

- a) Condición 1. Se ajustaron las condiciones de operación para obtener comprimidos con peso de 500 mg y 3.6 mm de espesor. Se registraron las condiciones de operación y se almacenaron los parámetros en la memoria. Se mantuvo operando el equipo en modo automático por 1 a 2 minutos y se tomó una muestra no menor a 20 comprimidos. Se detuvo el equipo.
- b) Condición 2. Se ajustaron las condiciones de operación para obtener comprimidos con peso de 520 mg y 3.8 mm de espesor. Se registraron las condiciones de operación y se almacenaron los parámetros en la memoria. Se mantuvo operando el equipo en modo automático por 1 a 2 minutos y se tomó una muestra no menor a 20 comprimidos. Se detuvo el equipo.
- c) Condición 3. Se recuperaron de la memoria del equipo las condiciones de operación para obtener comprimidos con peso de 500 mg y 3.6 mm de espesor. Se registraron las condiciones de operación y se mantuvo operando el equipo en modo automático por 1 a 2 minutos. Se tomó una muestra no menor a 20 comprimidos y se detuvo el equipo.

13.7 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

- 13.7.1 Se ajustaron las condiciones de operación del equipo, para obtener comprimidos con peso de 500 mg y 3.6 mm de espesor, se registraron los parámetros de operación y se mantuvo el equipo operando por 30 minutos.
- 13.7.2 Se tomaron muestras no menores a 40 comprimidos a intervalos de 5 minutos.
- 13.7.3 Se determinó el peso promedio de las muestras colectadas.
- 13.7.4 Se determinó la variación de peso de las muestras colectadas.
- 13.7.5 Se determinó la dureza de las muestras colectadas.
- 13.7.6 Se determinó el diámetro de los comprimidos en las muestras colectadas.
- 13.7.7 Se determinó el espesor de los comprimidos en las muestras colectadas.
- 13.7.8 Se determinó friabilidad de los comprimidos en las muestras colectadas.
- 13.7.9 Se determinó el tiempo de desintegración para las muestras colectadas.

13.8 ELABORACIÓN DEL REPORTE.

- 13.8.1 Se elaboró el reporte de Calificación del Equipo, que incluyó:
 - a. Copia del Protocolo de Calificación aprobado.
 - b. Copia de los Certificados de Calibración de los Instrumentos de Medición involucrados en la Calificación del equipo.

14. CRITERIOS DE ACEPTACION.

14.1 CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.

- 14.1.1 Las condiciones ambientales son las adecuadas para permitir el correcto funcionamiento del equipo:

Temperatura: 15 a 40 ° C

Humedad Relativa: No mayor a 80 %

13.7 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

- 13.7.1 Se ajustaron las condiciones de operación del equipo, para obtener comprimidos con peso de 500 mg y 3.6 mm de espesor, se registraron los parámetros de operación y se mantuvo el equipo operando por 30 minutos.
- 13.7.2 Se tomaron muestras no menores a 40 comprimidos a intervalos de 5 minutos.
- 13.7.3 Se determinó el peso promedio de las muestras colectadas.
- 13.7.4 Se determinó la variación de peso de las muestras colectadas.
- 13.7.5 Se determinó la dureza de las muestras colectadas.
- 13.7.6 Se determinó el diámetro de los comprimidos en las muestras colectadas.
- 13.7.7 Se determinó el espesor de los comprimidos en las muestras colectadas.
- 13.7.8 Se determinó friabilidad de los comprimidos en las muestras colectadas.
- 13.7.9 Se determinó el tiempo de desintegración para las muestras colectadas.

13.8 ELABORACIÓN DEL REPORTE.

- 13.8.1 Se elaboró el reporte de Calificación del Equipo, que incluyó:
 - a. Copia del Protocolo de Calificación aprobado.
 - b. Copia de los Certificados de Calibración de los Instrumentos de Medición involucrados en la Calificación del equipo.

14. CRITERIOS DE ACEPTACION.

14.1 CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.

- 14.1.1 Las condiciones ambientales son las adecuadas para permitir el correcto funcionamiento del equipo:

Temperatura: 15 a 40 ° C

Humedad Relativa: No mayor a 80 %

14.1.2 Los servicios son provistos con la cantidad y calidad necesarias para el correcto funcionamiento del equipo:

Presión de Aire comprimido: 6 a 8 bars

Energía eléctrica: 220 V

14.2 CALIFICACIÓN OPERACIONAL.

14.2.1 Las dimensiones de los punzones superiores e inferiores están dentro de ± 0.2 mm del valor nominal.

14.2.2 Las dimensiones de las matrices están dentro de ± 0.2 mm del valor nominal.

14.2.3 Los controladores del equipo deben operar de acuerdo a las intenciones de diseño.

14.2.4 Valores máximos y mínimos de los parámetros del equipo: Velocidad de producción, Velocidad de giro de los alimentadores 1 y 2, Altura de llenado, Altura de Precompresión, Fuerza de Precompresión, Altura de Compresión y Fuerza de Compresión. Solo para Información.

14.2.5 Los dispositivos de seguridad deben funcionar de acuerdo a las intenciones de diseño.

14.2.6 Sistema de Control.

14.2.6.1 Producción de Comprimidos dentro de especificaciones. El Sistema de Control debe ser capaz de producir comprimidos que cumplan con las siguientes especificaciones:

Peso: 500.0 mg \pm 5.0 %

Variación de Peso: \pm 5.0 %

Dureza: No menor a 3.0 kp

Espesor: 3.6 \pm 0.2 mm

Diámetro: 12.0 \pm 0.2 mm

Tiempo de Desintegración: No mayor a 15 minutos.

Friabilidad: No mayor a 1.0 %

14.2.6.2 Situaciones Fuera de Control y Paro del Equipo. El Sistema de Control debe ser capaz de detectar las siguientes tres situaciones que pueden producir que la producción se salga de especificaciones.

- a) Producción de 3 comprimidos con peso alto en una revolución completa de la torreta del equipo. El Sistema de Control debe identificar los tres comprimidos con peso alto y detener el equipo, antes de completar una revolución de la torreta.
- b) Producción de 3 comprimidos con peso bajo en una revolución completa de la torreta del equipo. El Sistema de Control debe identificar los tres comprimidos con peso bajo y detener el equipo, antes de completar una revolución de la torreta.
- c) Producción de 3 comprimidos con peso alto producidos por un mismo punzón. El Sistema de Control debe detectar los tres comprimidos con peso alto y detener el equipo, antes de completar cuatro revoluciones de la torreta.

14.2.7 Memoria del Equipo.

- a) Los parámetros de operación de la Condición 1 y la Condición 3 son iguales.
- b) Los parámetros de operación de la Condición 2 son diferentes de la Condición 1 y la Condición 3.
- c) Los pesos individuales y peso promedio de los comprimidos elaborados con la Condición 1 son iguales a los elaborados con la Condición 3.
- d) Los pesos individuales y peso promedio de los comprimidos elaborados con la Condición 2 son diferentes a los elaborados con las Condiciones 1 y 3.
- e) El espesor de los comprimidos elaborados con la Condiciones 1 es igual a los elaborados con la Condición 3.
- f) El espesor de los comprimidos elaborados con la Condición 2 es diferente a los elaborados con las Condiciones 1 y 3.

14.3 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

1. Los comprimidos producidos deben cumplir con las siguientes especificaciones:

Peso: $500 \text{ mg} \pm 5.0 \%$	Dureza: No menor a 3.0 kp
Variación de Peso: $\pm 5.0 \%$	Friabilidad: No mayor a 1.0 %
Espesor: $3.6 \pm 0.2 \text{ mm}$	Desintegración: No mayor a 15 min
Diámetro: $12.0 \pm 0.2 \text{ mm}$	

15. RESULTADOS.

15.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN.

Previo al inicio de la Calificación de la Tableteadora, se realizó una revisión bibliográfica que comprendió diversas fuentes, tanto bibliográficas como hemerográficas. Una vez completada la revisión bibliográfica, se procedió al desarrollo del Protocolo de Calificación, que fue sometido a revisión por parte de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, Gerencia de Producción y la Jefatura de Validación de Procesos, y aprobación por parte de la Dirección de Operaciones.

15.2 CALIBRACIÓN DE INSTRUMENTOS.

Se realizó la calibración de todos los instrumentos involucrados en el proceso de calificación del equipo:

Termómetro. Marca Brannan. Intervalo de -20 a 110 ± 1 °C.

Termohigrómetro digital. Marca Dwyer Mod 485. Intervalo de 0 a 100 ± 4 %HR

Manómetro. Marca Metron. Intervalo de 0 a $11 \text{ kg} / \text{cm}^2 \pm 4$ %

Voltamperímetro. Marca Fluke. Mod. 30. Intervalo de 0 a 600 V y 0 a $400 \text{ A} \pm 1$ %

Calibrador digital. Marca Mitutoyo. Mod. CD-8" C. Intervalo de 0 a $200 \text{ mm} \pm 0.3 \text{ mm}$.

Calibrador digital. Marca Mitutoyo. Mod. CD-6" C. Intervalo de 0 a $150 \text{ mm} \pm 0.3 \text{ mm}$.

Tacómetro digital. Marca Dynapar. Mod HT-50. Intervalo de 0 a $30,000 \text{ rpm}$

Balanza analítica. Marca Sartorius. Mod. BP2215. Intervalo de 0 a $220 \pm 0.01 \text{ g}$

Durómetro. Marca Vankel. Mod. VK 40-2000. Intervalo de 0 a $32 \text{ Kg}/\text{cm}^2 \pm 2$ %

Friabilizador. Marca Vankel. Mod. 45-2100

Desintegrador. Marca Vankel. Mod. VK100

15.3 CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.

15.3.1 Identificación del Equipo.

A continuación se muestran los datos de identificación del equipo.

EQUIPO:	Tableteadora Rotativa de Alta Velocidad
MARCA:	Gei Courtoy.
MODELO:	R190F/36
No. SERIE:	CBR19001
EQUIPO No:	STC-21
INTERFACE:	Panel View
MARCA:	Allen Bradley
MODELO:	Panel View 500
TIPO DE CONTROLADOR:	PLC (Programmable Logic Controller)
SISTEMA DE CONTROL:	Comparador electrónico
LOCALIZACION:	Área de Tabletas.
ALIMENTACION ELECTRICA:	220 V
ALIMENTACION NEUMATICA:	Aire comprimido a 6 a 8 bar.

15.3.2 Área.

Utilizando un termómetro calibrado verifique que la temperatura del área este dentro de 15 a 40°C.



NO

Registre No. Termómetro: 3DF-01	Registre la Temperatura: 32 °C
---------------------------------	--------------------------------

Fecha de calibración: Ago 09, 2000	Próxima calibración: Ago 09, 2001
------------------------------------	-----------------------------------

Utilice un Termohigrómetro calibrado y verifique que la Humedad relativa sea menor a 80.0 %







NO

Registre No. de Termohigrómetro: 8CP-01	Registre % Humedad Relativa: 36.0 %
--	--

Fecha de calibración: Jul 18, 2000	Fecha próxima calibración: Ene 18, 2001
---------------------------------------	--



15.3.3 Aire comprimido.

Inspeccione visualmente la tubería de aire comprimido, esta se encuentra en buen estado y esta libre de fugas.	
Utilizando un manómetro calibrado verifique que el sistema de aire comprimido provea una presión de 6 a 8 bar al equipo.	
Al colocar un trozo de papel absorbente en la salida de aire comprimido, este permanece limpio y seco (El sistema de aire provee aire seco y libre de aceite)	
La tubería del aire comprimido posee un manómetro calibrado	
Registre No. Manómetro: 4SO-01	Registre la Presión: 7.65 bar
Fecha de calibración: Agosto 04, 2000	Próxima calibración: Feb 04, 2001

	NO
	NO
	NO
	NO

15.3.4 Electricidad.

Inspeccione visualmente los cables de la instalación eléctrica, éstos se encuentran en buen estado, no están rotos ni tienen los cables expuestos.	
Utilice un voltímetro calibrado para verificar que la red de energía eléctrica suministra 220 V al equipo.	
Registre No. Voltímetro: 10VE-01	Registre el voltaje: 226 V
Fecha de calibración: Abr 24, 2000	Próxima calibración: Abr 24, 2001

	NO
	NO

Realizado por: J. Antonio López García	Verificado por: Supervisor Control en Proceso	Revisado por: Gerencia Garantía Calidad
Fecha: Oct 09, 2000	Fecha: Oct 09, 2000	Fecha: Ene 15, 2001

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Se cumplen satisfactoriamente todos los criterios de la Calificación de Instalación

El manómetro utilizado presenta escala en Kg/cm² y se registra una lectura de 7.8 Kg/cm² este valor es equivalente a 7.65 bars.

Factor de equivalencia: 1 Kg/cm² = 0.9806 bar

15.4 CALIFICACIÓN OPERACIONAL.

Se determinó el estado y las dimensiones de los punzones superiores, punzones inferiores y matrices, para asegurar que las posibles variaciones en las características de los comprimidos, no son debidas a que los punzones y matrices poseen dimensiones diferentes.

15.4.1 Matrices.

Inspeccione visualmente las matrices, están se encuentran libres de golpes y rayones.	<input checked="" type="checkbox"/>	NO
Mida la altura de cada una de las matrices, utilizando un Vernier calibrado. Registre los resultados en el Formato 1. Dimensiones de Matrices.		
Mida el diámetro interno de cada una de las matrices, utilizando un Vernier calibrado. Registre los resultados en el Formato 1. Dimensiones de Matrices.		
Mida el diámetro externo de cada una de las matrices, utilizando un Vernier calibrado. Registre los resultados en el Formato 1. Dimensiones de Matrices.		
Examine visualmente los prisioneros de las matrices. Estos se encuentran en buen estado, i.e., la cuerda no presenta muescas.	<input checked="" type="checkbox"/>	NO
Coloque las matrices en las cavidades correspondientes y ajuste los prisioneros, estos giran libremente.	<input checked="" type="checkbox"/>	NO
Una vez colocadas las matrices, la superficie de estas coincide con la superficie de la platina.	<input checked="" type="checkbox"/>	NO

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

FORMATO 1. DIMENSIONES DE MATRICES.

Altura de matrices (22.22 ± 0.2 mm)					
22.24	22.22	22.22	22.22	22.23	22.23
22.23	22.23	22.22	22.22	22.21	22.23
22.22	22.21	22.22	22.22	22.22	22.22
22.23	22.23	22.22	22.22	22.22	22.23
22.21	22.22	22.22	22.22	22.23	22.23
22.22	22.23	22.21	22.23	22.23	22.23
X = 22.22 mm		SD = 0.007		CV = 0.03%	





Diámetro interno de matrices (12.00 ± 0.2 mm)					
12.01	11.97	12.00	12.01	11.99	12.00
11.99	12.01	11.99	11.99	11.99	12.01
11.98	12.00	11.99	12.00	11.99	11.99
11.98	12.01	12.00	11.99	11.98	11.99
11.99	12.01	11.99	12.01	11.99	12.00
11.97	12.01	12.00	12.01	11.99	12.00
X = 12.00 mm		SD = 0.011		CV = 0.09%	

Diámetro externo de matrices (24.00 ± 0.2 mm)					
23.99	23.99	23.99	24.00	24.01	24.01
24.01	24.01	24.01	24.00	23.99	24.00
24.01	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
23.99	23.99	24.01	24.01	24.00	24.00
23.99	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
24.00	24.00	24.01	24.00	24.00	24.01
X = 24.00 mm		SD = 0.007		CV = 0.03%	

Registre No. Vernier: 9CP-04	
Fecha Calibración: Ago 05, 2000	
Fecha Próxima Calibración: Feb 05, 2001	
Realizó: JALG	Fecha: Oct 09, 2000
Verificó: Control en Proceso	Fecha: Oct 09, 2000
Revisó: Garantía de Calidad	Fecha: Ene 15, 2001

15.4.2 Punzones superiores.

Examine visualmente la superficie de los punzones, ésta se encuentra libre de golpes o ralladuras.

	NO
	NO
	NO
	NO

Examine visualmente la punta de los punzones, ésta posee acabado espejo.

Examine visualmente la punta de los punzones, ésta se encuentra libre de muescas o desgaste.

Examine visualmente los punzones, éstos presentan una cuña que esta libre de muescas o desgaste.

Mida la longitud de cada uno de los punzones superiores, utilizando un Vernier calibrado. Registre los resultados en el Formato 2. Dimensiones de Punzones Superiores

Mida el diámetro del cuerpo de cada uno de los punzones superiores con un Vernier calibrado. Registre los resultados en el Formato 2. Registro de Dimensiones de Punzones Superiores.

Mida el diámetro de la punta de cada uno de los punzones superiores con un Vernier calibrado. Registre los resultados en el Formato 2. Registro de Dimensiones de Punzones Superiores.

Coloque los punzones superiores en las cavidades correspondientes, éstos de mueven libremente.

	NO
---	----

FORMATO 2. DIMENSIONES DE PUNZONES SUPERIORES.

Longitud de punzones superiores (133.60 ± 0.2 mm)					
133.57	133.58	133.57	133.58	133.58	133.58
133.58	133.57	133.58	133.58	133.57	133.58
133.57	133.57	133.57	133.58	133.58	133.57
133.58	133.58	133.57	133.58	133.58	133.57
133.58	133.58	133.59	133.58	133.57	133.58
133.59	133.58	133.57	133.58	133.58	133.57
X = 133.58 mm		SD = 0.006		CV = 0.004%	

Diámetro punta punzones superiores (12.00 ± 0.2 mm)					
11.94	11.96	11.96	11.95	11.94	11.95
11.94	11.95	11.95	11.96	11.95	11.94
11.94	11.94	11.93	11.95	11.94	11.93
11.94	11.93	11.93	11.94	11.95	11.94
11.93	11.94	11.94	11.94	11.95	11.96
11.95	11.93	11.93	11.93	11.93	11.95
X = 11.94 mm		SD = 0.010		CV = 0.08%	

Diámetro caja de punzones superiores (19.00 ± 0.2 mm)					
18.96	18.96	18.95	19.00	19.02	18.85
18.83	18.72	18.86	18.78	18.91	18.83
18.82	18.78	18.84	18.75	18.83	18.78
18.85	18.76	18.89	18.84	18.92	18.97
18.86	18.96	18.89	18.86	18.84	18.91
18.89	18.91	18.88	18.86	18.87	18.90
X = 18.87 mm		SD = 0.07		CV = 0.37%	

Registre No. Vernier: 9CP-04	
Fecha Calibración: Ago 05, 2000	
Fecha Próxima Calibración: Feb 05, 2001	
Realizó: JALG	Fecha: Oct 09, 2000
Verificó: Control en Proceso	Fecha: Oct 09, 2000
Revisó: Garantía de Calidad	Fecha: Ene 15, 2001

15.4.3 Punzones inferiores.

Examine visualmente la superficie de los punzones, ésta se encuentra libre de golpes o ralladuras.

Inspeccione visualmente la punta de los punzones, ésta posee acabado espejo.

Examine visualmente la punta de los punzones, ésta se encuentra libre de muescas o desgaste.

En el punto de expulsión, los punzones inferiores quedan al ras con la platina.

Mida la longitud de cada uno de los punzones inferiores utilizando un Vernier calibrado. Registre los resultados en el Formato 3. Dimensiones de Punzones Inferiores.

Mida el diámetro del cuerpo de cada uno de los punzones inferiores con un Vernier calibrado. Registre los resultados en el Formato 3. Dimensiones de Punzones Inferiores.

Mida el diámetro de la punta de cada uno de los punzones inferiores con un Vernier calibrado. Registre los resultados en el Formato 3. Dimensiones de Punzones Inferiores.

<input checked="" type="checkbox"/>	NO
<input checked="" type="checkbox"/>	NO
<input checked="" type="checkbox"/>	NO
<input checked="" type="checkbox"/>	NO

FORMATO 3. DIMENSIONES DE PUNZONES INFERIORES.

Longitud de punzones inferiores (133.66 ± 0.2 mm)					
33.56	133.47	133.52	133.55	133.46	133.49
33.55	133.53	133.45	133.54	133.49	133.52
33.55	133.48	133.49	133.52	133.51	133.51
33.48	133.54	133.52	133.47	133.54	133.51
33.53	133.51	133.49	133.54	133.52	133.50
33.53	133.52	133.52	133.52	133.53	133.49
X = 133.51 mm		SD = 0.03	CV = 0.02%		

Diámetro punta del punzón inferior (12.00 ± 0.2 mm)					
11.96	11.98	11.97	11.91	11.93	11.90
11.91	11.92	11.95	11.91	11.93	11.97
11.97	11.91	11.97	11.90	11.91	11.91
11.92	11.91	11.95	11.93	11.90	11.97
11.93	11.97	11.92	11.97	11.94	11.94
11.91	11.90	11.93	11.94	11.96	11.94
X = 11.93 mm		SD = 0.02	CV = 0.21%		

Diámetro caja punzones inferiores (19.00 ± 0.2 mm)					
18.97	18.94	18.95	18.92	18.94	18.97
18.90	19.00	18.94	18.95	18.98	18.96
18.96	18.98	18.96	18.96	18.94	18.94
18.97	18.96	18.95	18.99	18.97	18.98
18.98	18.96	18.96	18.97	18.98	18.96
18.98	18.94	18.96	18.99	18.96	18.95
X = 18.96 mm		SD = 0.02	CV = 0.11%		

Registre No. Vernier: 9CP-01	
Fecha Calibración: Ago 05, 2000	
Fecha Próxima Calibración: Feb 05, 2001	
Realizó: JALG	Fecha: Oct 09, 2000
Verificó: Control en Proceso	Fecha: Oct 09, 2000
Revisó: Garantía de Calidad	Fecha: Ene 15, 2001

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

El estado de las matrices, punzones superiores e inferiores es satisfactorio, éstos se observan en buen estado. Las dimensiones además están dentro de las tolerancias.
















CRITERIOS DE ACEPTACION.

Marque con una paloma (✓) en el recuadro "SI" para indicar que un criterio se cumple satisfactoriamente. Utilice una cruz (X) para marcar en el recuadro "NO" cuando el criterio no sea satisfecho. En caso de criterios no satisfechos evalúe el impacto de la no-conformidad sobre la calidad del producto e incluya esta evaluación en el reporte de Calificación del equipo.

15.4.4 Operaciones básicas.

Las pruebas descritas a continuación evalúan las operaciones básicas que se utilizan durante la operación del equipo, con la finalidad de verificar que funcionen de acuerdo a las especificaciones de diseño.

1. Gire el interruptor principal a la posición de encendido. El equipo enciende.
2. Gire el interruptor principal a la posición de apagado. El equipo se apaga.
3. Encienda el equipo. Presione la tecla MOTOR. Se enciende el motor principal y aparece el icono de un motor en la pantalla.
4. Presione la tecla EMBRAGUE, el equipo comienza a funcionar.
5. Presione nuevamente la tecla EMBRAGUE, el equipo se detiene.
6. Gire la llave de seguridad a la posición JOGGING. Presione simultáneamente los dos botones de color verde en los paneles laterales (marcha lenta). El equipo comienza a funcionar.
7. Libere los botones de marcha lenta. La Tableteadora se detiene.
8. Levante la puerta superior delantera. Presione los botones de marcha lenta. La máquina comienza a funcionar.
9. Presione únicamente el botón de color verde en el panel izquierdo. El equipo permanece detenido.
10. Presione únicamente el botón de color verde en el panel derecho. El equipo permanece detenido.
11. Presione la tecla EMBRAGUE, el equipo permanece detenido.
12. Cierre la puerta superior y gire la llave de seguridad al modo NORMAL. Presione la tecla MENÚ, aparece el menú principal en la pantalla.
13. Presione la tecla ▲ El cursor en la pantalla se mueve hacia arriba.
14. Presione la tecla ▼ El cursor en la pantalla se mueve hacia abajo.

	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO

15. En la pantalla del Menú Principal, seleccione DEFINICION DEL PRODUCTO.

16. Presione la tecla ▶ El cursor en la pantalla se mueve hacia la derecha.

17. Presione la tecla ◀ El cursor en la pantalla se mueve hacia la izquierda.

18. En la pantalla DEFINICIÓN DEL PRODUCTO. Seleccione la opción NÚMERO DE PRODUCTO. Presione las teclas 1, 2, 3, 4, 5. La pantalla muestra la misma secuencia introducida.

19. Presione la tecla ←, los caracteres en la pantalla desaparecen.

20. Presione las teclas 6, 7, 8, 9, 0. La pantalla muestra la misma secuencia introducida.

21. Introduzca la clave del producto 106 y número de lote 1109. Presione VALOR TEORICO en la pantalla. Aparece la pantalla de valores teóricos. (La pantalla responde al tacto)

22. Toque COMENZAR REGLAJE AUTOMATICO en la pantalla. La máquina realiza los ajustes automáticamente.

23. Presione EMBRAGUE, el equipo comienza a funcionar.

24. En la pantalla OPCIONES, BOTON PRUEBA, CONTADORES. Presione PRUEBA ALIMENTADOR 1. El alimentador No. 1 comienza a girar.

25. En la pantalla OPCIONES, BOTON PRUEBA, CONTADORES. Presione PRUEBA ALIMENTADOR 2. El alimentador No. 2 comienza a girar.

26. Presione PBA. NEBL. ACEITE INF. Coloque un trozo de papel absorbente frente al spray de lubricación de los punzones inferiores. Se forma un círculo de aceite en el papel.

27. Presione PBA. NEBL. ACEITE SUP. Coloque un trozo de papel absorbente frente al spray de lubricación de los punzones superiores. Se forma un círculo de aceite en el papel.

28. Presione PBA. NIVEL CONSTANTE. La estrella del nivel constante comienza a girar.



NO



NO



NO



NO



NO



NO



NO



NO



NO



NO



NO



NO



NO

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Se cumplen satisfactoriamente todos los criterios para las operaciones básicas del equipo.

15.4.5 Rango operacional.

El objetivo de estas pruebas es conocer el Rango Operativo de la Tableteadora, es decir determinar los valores máximos y mínimos para cada uno de los parámetros del equipo.

1. En la pantalla REGLAJE DE LA MAQUINA. Seleccione PRODUCCION. Utilizando las teclas + y - determine los valores máximo y mínimo para este parámetro. Registre los valores en el Formato 4. Valores Máximos y Mínimos para el Reglaje de la Máquina.
2. En la pantalla REGLAJE DE LA MAQUINA. Seleccione ALIMENTADOR 1 Utilizando las teclas + y - determine los valores máximo y mínimo para este parámetro. Registre los valores en el Formato 4. Valores Máximos y Mínimos para el Reglaje de la Máquina.
3. En la pantalla REGLAJE DE LA MAQUINA. Seleccione ALIMENTADOR 2. Utilizando las teclas + y - determine los valores máximo y mínimo para este parámetro Registre los valores en el Formato 4. Valores Máximos y Mínimos para el Reglaje de la Máquina.
4. En la pantalla REGLAJE DE LA MAQUINA. Seleccione ALTURA DE LLENADO Utilizando las teclas + y - determine los valores máximo y mínimo para este parámetro. Registre los valores en el Formato 4. Valores Máximos y Mínimos para el Reglaje de la Máquina.
5. En la pantalla REGLAJE DE LA MAQUINA. Seleccione ALTURA DE PRECOMPRESION. Utilizando las teclas + y - determine los valores máximo y mínimo para este parámetro. Registre los valores en el Formato 4. Valores Máximos y Mínimos para el Reglaje de la Máquina.
6. En la pantalla REGLAJE DE LA MAQUINA. Seleccione ALTURA DE COMPRESION Utilizando las teclas + y - determine los valores máximo y mínimo para este parámetro. Registre los valores en el Formato 4. Valores Máximos y Mínimos para el Reglaje de la Máquina.
7. En la pantalla REGLAJE DE LA MAQUINA. Seleccione FUERZA DE PRECOMPRESION. Utilizando las teclas + y - determine los valores máximo y mínimo para este parámetro. Registre los valores en el Formato 4. Valores Máximos y Mínimos para el Reglaje de la Máquina.
8. En la pantalla REGLAJE DE LA MAQUINA. Seleccione FUERZA DE COMPRESION. Utilizando las teclas + y - determine los valores máximo y mínimo para este parámetro. Registre los valores en el Formato 4. Valores Máximos y Mínimos para el Reglaje de la Máquina.
9. Mida por triplicado las revoluciones del alimentador 1 utilizando un Tacómetro. Registre los resultados en el Formato 5. Velocidad de Rotación de los alimentadores.
10. Mida por triplicado las revoluciones del alimentador 2 utilizando un Tacómetro. Registre los resultados en el Formato 5. Velocidad de Rotación de los alimentadores.

FORMATO 4. VALORES MAXIMOS Y MINIMOS PARA EL REGLAJE DE LA MAQUINA

PARÁMETRO	MINIMO	MAXIMO	Realizó: JALG
Producción (Comp/min)	846 comp/min	4400 comp/min	Fecha: Oct 09, 2000
Alimentador 1 (rpm)	0 rpm	49.74 rpm	Verificó: Control en Proceso
Alimentador 2 (rpm)	0 rpm	49.74 rpm	Fecha: Oct 09, 2000
Altura de llenado (mm)	1.95 mm	11.29 mm	Revisó: Garantía de Calidad
Altura de precompresión (mm)	2.78 mm	11.03 mm	Fecha: Ene 15, 2001
Altura de compresión (mm)	0.43 mm	7.39 mm	
Fuerza de precompresión (daN)	Ver Observaciones		
Fuerza de compresión (daN)	Ver Observaciones		

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

1. Por razones de seguridad para el equipo, no se determinaron los valores de Fuerza de Compresión y Fuerza de Precompresión, ya que representan condiciones extremas de operación del mismo. El fabricante del mismo sin embargo nos informa que los valores son de 0 a 287 Kg. para la Fuerza de precompresión y de 0 a 10,000 Kg. para la Fuerza de Compresión. (33)

FORMATO 5. VELOCIDAD DE ROTACION DE LOS ALIMENTADORES.

ALIMENTADOR 1				
Teórico	20 rpm	30 rpm	40 rpm	50 rpm
1	22.0	34.4	45.8	53.9
2	22.0	34.1	46.0	54.1
3	22.0	34.3	46.2	53.8
Promedio	22.0	34.3	46.0	53.9
SD	0.00	0.15	0.20	0.15
CV	0.00	0.45	0.43	0.28

ALIMENTADOR 2				
Teórico	20 rpm	30 rpm	40 rpm	50 rpm
1	21.0	31.4	42.7	50.1
2	20.0	31.5	42.7	50.6
3	20.0	31.5	42.7	50.4
Promedio	20.3	31.5	42.7	50.4
SD	0.58	0.06	0.00	0.25
CV	2.84	0.18	0.00	0.50

Registre el No. de Tacómetro: 17VE-01	
Fecha de calibración: Marzo 17, 2000	Fecha de próxima calibración: Marzo 17, 2001
Realizó: JALG	Fecha: Oct 09, 2000
Verificó: Supervisor Control en Proceso	Fecha: Oct 09, 2000
Revisó: Gerencia Garantía de Calidad	Fecha: Ene 15, 2001













CRITERIO DE ACEPTACION.

1. Informativo.

15.4.6 Dispositivos de seguridad.

El objetivo de estas pruebas es verificar que los Dispositivos de Seguridad funcionen correctamente.

1. Con el equipo funcionando, presione el BOTÓN DE PARO DE EMERGENCIA. La máquina se detiene.
2. Presione la tecla EMBRAGUE, el equipo deberá permanecer detenido.
3. Libere el PARO DE EMERGENCIA y haga funcionar el equipo. Abra la puerta superior delantera. La máquina se detiene y la pantalla muestra un mensaje de ALARMA.
4. Presione la tecla EMBRAGUE, el equipo deberá permanecer detenido.
5. Cierre la puerta superior delantera y haga funcionar el equipo. Abra la puerta superior izquierda. La máquina se detiene y la pantalla muestra un mensaje de ALARMA.
6. Presione la tecla EMBRAGUE, el equipo deberá permanecer detenido.
7. Cierre la puerta superior izquierda y haga funcionar el equipo. Abra la puerta superior derecha. La máquina se detiene y la pantalla muestra un mensaje de ALARMA.
8. Presione la tecla EMBRAGUE, el equipo deberá permanecer detenido.
9. Cierre la puerta superior derecha y haga funcionar el equipo. Abra la puerta superior trasera. La máquina se detiene y la pantalla muestra un mensaje de ALARMA.
10. Presione la tecla EMBRAGUE, el equipo deberá permanecer detenido.
11. Cierre la puerta superior trasera y haga funcionar el equipo. Retire la cubierta del panel inferior izquierdo. El equipo se detiene.
12. Presione la tecla EMBRAGUE, el equipo deberá permanecer detenido.
13. Coloque el panel inferior izquierdo en su lugar y haga funcionar el equipo. Retire la cubierta del panel inferior derecho. El equipo se detiene.
14. Presione la tecla EMBRAGUE, el equipo deberá permanecer detenido.

	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO
	NO

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Los dispositivos de seguridad de la Tableteadora funcionan correctamente.

15.4.7 Control automático.

a. Producción de comprimidos de placebo dentro de especificaciones.

Esta prueba está diseñada para evaluar la capacidad de la Tableteadora para producir comprimidos que cumplan con especificaciones. Para esta evaluación se utilizó un placebo de un granulado, y se simuló un proceso de compresión.

1. Alimente la tolva del equipo con el placebo y ajuste las condiciones del equipo para obtener comprimidos con peso de 500 mg y 3.6 mm de espesor.
2. Ajuste la velocidad de compresión a 2800 comprimidos/mín.
3. Entre al modo automático, ajustando la tolerancia a un valor cercano a 4.0 %
4. Registre el Reglaje de la Máquina en el Formato 6. Reglaje para Control Automático.
5. Opere el equipo durante 30 minutos.
6. Tome una muestra no menor a 40 comprimidos a intervalos de 5 minutos.
7. Determine el peso individual de los comprimidos de cada una de las muestras, peso promedio y variación de peso. Registre los resultados en el Formato 7. Peso de comprimidos dentro de especificaciones.
8. Determine el espesor de los comprimidos y registre los valores obtenidos en el Formato 8. Espesor de comprimidos dentro de especificaciones.
9. Determine la dureza de los comprimidos y registre los valores obtenidos en el Formato 9. Dureza de comprimidos dentro de especificaciones.
10. Determine el diámetro de los comprimidos y registre los valores obtenidos en el Formato 10. Friabilidad de los comprimidos dentro de especificaciones.
11. Determine la friabilidad de los comprimidos y registre los valores obtenidos en el Formato 11. Friabilidad de los comprimidos dentro de especificaciones.
12. Determine el tiempo de desintegración de los comprimidos y registre los valores obtenidos en el Formato 12. Tiempo de Desintegración

FORMATO 6. REGLAJE PARA CONTROL AUTOMATICO.

Producción (Comp/min)	2804	Fuerza de precompresión (daN)	270.9	Realizo: JALG
Alimentador 1 (rpm)	45.3	Fuerza de compresión (daN)	4641	Fecha: Oct 16, 2000
Alimentador 2 (rpm)	49.11	Desplazamiento (mm)	0.255	Verifico: Control Proceso
Altura de llenado (mm)	8.92	Tolerancia (%)	3.6	Fecha: Oct 16, 2000
Altura precompresión (mm)	3.35	Sigma %	0.42-0.6	Reviso: Garantía Calidad
Altura compresión (mm)	3.9			Fecha: Ene 15, 2001

FORMATO 7. REGISTRO DE PESO DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO

	Inicio		5 min.		10 min.		15 min.		20 min.		25 min.		30 min.	
1	494	501	494	502	491	501	492	501	493	504	498	504	495	502
2	495	502	496	503	495	502	492	503	496	504	498	504	496	503
3	497	502	496	503	496	502	493	503	498	504	499	504	496	503
4	498	503	499	503	496	502	497	503	498	504	500	504	498	504
5	498	503	500	504	497	503	497	504	498	505	500	504	499	505
6	498	504	500	506	497	504	498	504	499	506	500	506	500	505
7	498	505	501	506	499	505	499	505	502	506	503	506	500	506
8	498	506	501	507	499	506	499	505	502	507	503	507	500	507
9	499	508	502	508	500	506	500	506	502	508	503	507	501	507
10	500	510	502	511	500	507	500	508	503	508	503	508	501	508
Suma	10019		10044		10008		10009		10047		10061		10036	
Promedio	501.0		502.2		500.4		500.5		502.4		503.1		501.8	
SD	4.24		4.20		4.22		4.63		4.15		3.02		3.87	
CV	0.85		0.84		0.84		0.92		0.83		0.60		0.77	
Variación de peso %	1.8		1.75		1.88		1.70		1.87		1.01		1.36	
Rango	16		17		16		16		15		10		13	
Gran promedio : 501.6 mg							Rango promedio : 14.7 mg							
Límite Inferior de Control: 497.1 mg							Límite Superior de Control: 506.1 mg							
Registre No. Balanza: 1CP-01			Fecha Calibración: Jun 06, 2000				Próxima Calibración: Dic 06, 2000							
Realizó: JALG			Verificó: Supervisor Control en Proceso				Revisó: Gerencia Garantía Calidad							
Fecha: Oct 16, 2000			Fecha : Oct 16, 2000				Fecha: Ene 15, 2001							

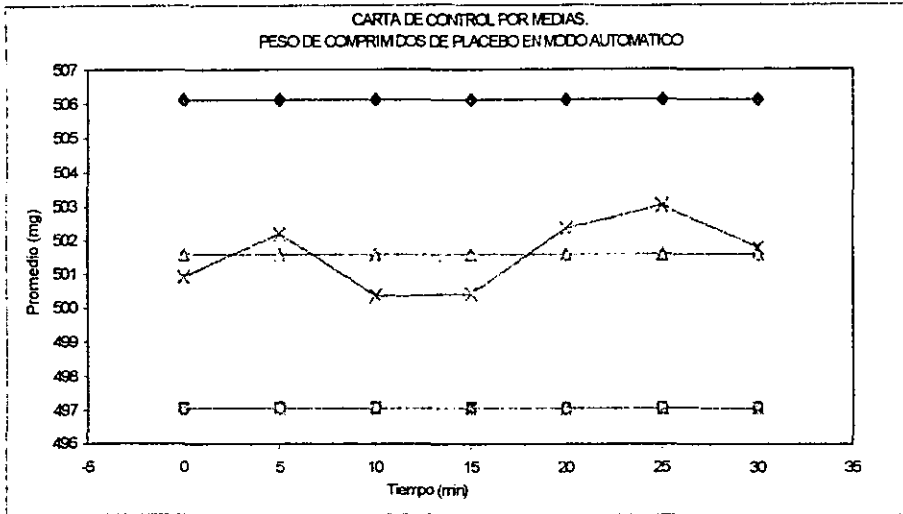
CRITERIOS DE ACEPTACION.

1. Los pesos individuales y peso promedio de los comprimidos es de 500 mg \pm 5.0 %.
2. La Variación de peso es menor o igual a \pm 5.0 %.

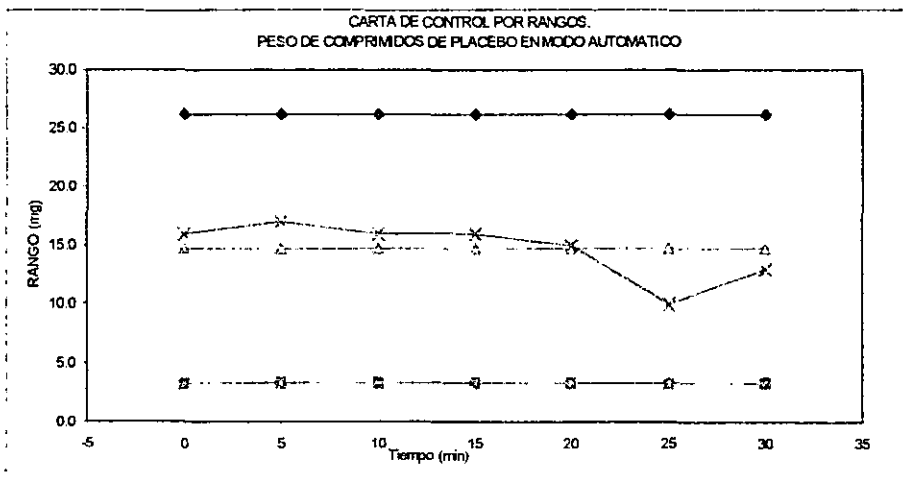
OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Los criterios se cumplen satisfactoriamente, todos los valores individuales de peso, así como el valor promedio se encuentran dentro del intervalo de 475 a 525 mg (500 mg \pm 5.0 %) y la variación de peso es menor al \pm 5.0 %

CARTA DE CONTROL POR MEDIAS PARA PESO DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO.



CARTA DE CONTROL POR RANGOS PARA PESO DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO.



FORMATO 8. REGISTRO DE ESPESOR DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO

	Inicio		5 min.		10 min.		15 min.		20 min.		25 min.		30 min.	
1	3.65	3.72	3.60	3.69	3.61	3.69	3.63	3.69	3.61	3.69	3.59	3.68	3.54	3.68
2	3.69	3.73	3.62	3.70	3.61	3.69	3.64	3.69	3.65	3.69	3.63	3.68	3.66	3.68
3	3.69	3.73	3.68	3.71	3.62	3.69	3.66	3.70	3.66	3.69	3.66	3.68	3.66	3.68
4	3.70	3.73	3.68	3.71	3.65	3.69	3.68	3.71	3.66	3.69	3.66	3.69	3.66	3.68
5	3.71	3.74	3.68	3.71	3.66	3.69	3.67	3.71	3.67	3.69	3.67	3.69	3.66	3.69
6	3.71	3.74	3.68	3.73	3.66	3.69	3.67	3.71	3.67	3.69	3.67	3.69	3.66	3.69
7	3.71	3.74	3.68	3.74	3.67	3.70	3.68	3.71	3.67	3.69	3.67	3.70	3.67	3.70
8	3.71	3.74	3.69	3.74	3.68	3.71	3.68	3.72	3.68	3.70	3.67	3.73	3.67	3.70
9	3.71	3.75	3.69	3.75	3.68	3.72	3.68	3.73	3.68	3.72	3.68	3.75	3.67	3.71
10	3.72	3.77	3.69	3.76	3.68	3.72	3.68	3.74	3.69	3.72	3.68	3.76	3.67	3.71
Suma	74.39		73.93		73.51		73.76		73.61		73.63		73.44	
Promedio	3.72		3.70		3.68		3.69		3.68		3.68		3.67	
SD	0.03		0.04		0.03		0.03		0.02		0.04		0.04	
CV	0.70		1.06		0.88		0.78		0.66		1.01		0.96	
Rango	0.12		0.16		0.11		0.11		0.11		0.17		0.17	
Gran promedio: 3.69 mm							Rango promedio: 0.14 mm							
Límite Inferior de Control: 3.65 mm							Límite Superior de Control: 3.73 mm							
Registre No. Vernier: 9CP-05			Fecha Calibración: Ago 05, 2000				Próxima Calibración: Feb 05, 2001							
Realizó: JALG			Verificó: Supervisor Control en Proceso				Revisó: Gerencia Garantía Calidad							
Fecha: Oct 16, 2000			Fecha: Oct 16, 2000				Fecha: Ene 15, 2001							

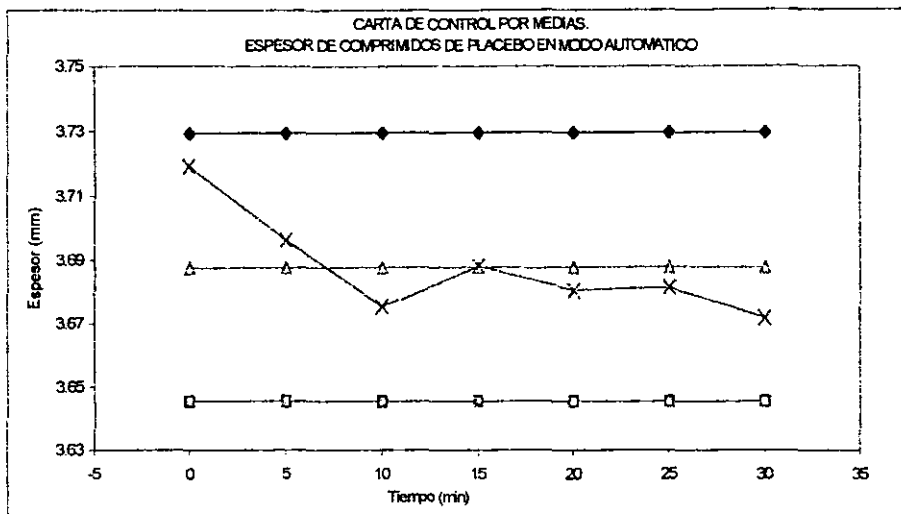
CRITERIOS DE ACEPTACION.

1. Los valores individuales y el valor promedio de espesor están en 3.6 ± 0.2 mm

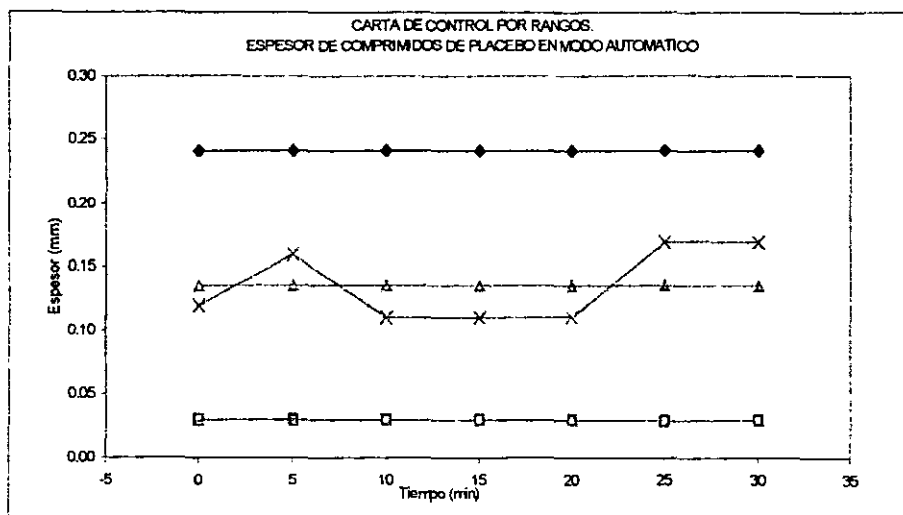
OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Los criterios se cumplen satisfactoriamente, todos los valores individuales de espesor, así como el valor promedio se encuentran dentro del intervalo de 3.4 a 3.8 mm (3.6 ± 0.2 mm)

CARTA DE CONTROL POR MEDIAS PARA ESPESOR DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO.



CARTA DE CONTROL POR RANGOS PARA ESPESOR DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO.



FORMATO 9. REGISTRO DE DUREZA DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO

	Inicio		5 min.		10 min.		15 min.		20 min.		25 min.		30 min.	
1	9.5	11.3	10.2	11.2	11.0	11.9	10.5	11.6	10.4	12.2	10.8	12.0	10.8	12.2
2	9.7	11.4	10.5	11.3	11.2	11.9	10.9	11.7	10.8	12.4	11.0	12.0	11.3	12.2
3	10.3	11.7	10.6	11.4	11.2	12.0	11.0	11.8	10.9	12.4	11.1	12.1	11.4	12.3
4	10.5	11.7	10.6	11.4	11.4	12.3	11.1	11.9	11.1	12.5	11.3	12.4	11.4	12.3
5	10.5	11.9	10.7	11.4	11.4	12.4	11.1	11.9	11.2	12.5	11.4	12.5	11.8	12.6
6	10.6	12.0	10.9	11.7	11.4	12.4	11.2	12.2	11.3	12.9	11.6	12.8	11.9	12.6
7	10.8	12.2	11.0	11.7	11.5	12.5	11.3	12.2	11.5	13.0	11.8	12.8	11.9	12.8
8	11.1	12.5	11.0	11.7	11.7	12.6	11.4	12.4	11.5	13.1	11.8	12.9	12.0	13.4
9	11.1	12.6	11.1	11.7	11.8	13.0	11.5	12.5	11.8	13.8	11.9	12.9	12.1	13.6
10	11.2	12.9	11.2	12.2	11.8	13.0	11.5	14.0	11.9	14.2	11.9	13.1	12.1	13.6
Suma	225.5		223.5		238.4		233.7		241.4		240.1		244.3	
Promedio	11.28		11.18		11.92		11.69		12.07		12.01		12.22	
SD	0.93		0.50		0.59		0.76		1.01		0.68		0.74	
CV	8.28		4.48		4.98		6.48		8.41		5.70		6.09	
Rango	3.40		2.00		2.00		3.50		3.80		2.30		2.80	
Gran promedio: 11.8							Rango promedio: 2.8							
Límite Inferior de Control: 10.9							Límite Superior de Control: 12.6							
Registre No. Durómetro: 14CP-01			Fecha Calibración: Jul 20, 2000				Próxima Calibración: Ene 20, 2001							
Realizó: JALG			Verificó: Supervisor Control en Proceso				Revisó: Gerencia Garantía Calidad							
Fecha: Oct 16, 2000			Fecha: Oct 16, 2000				Fecha: Ene 15, 2001							

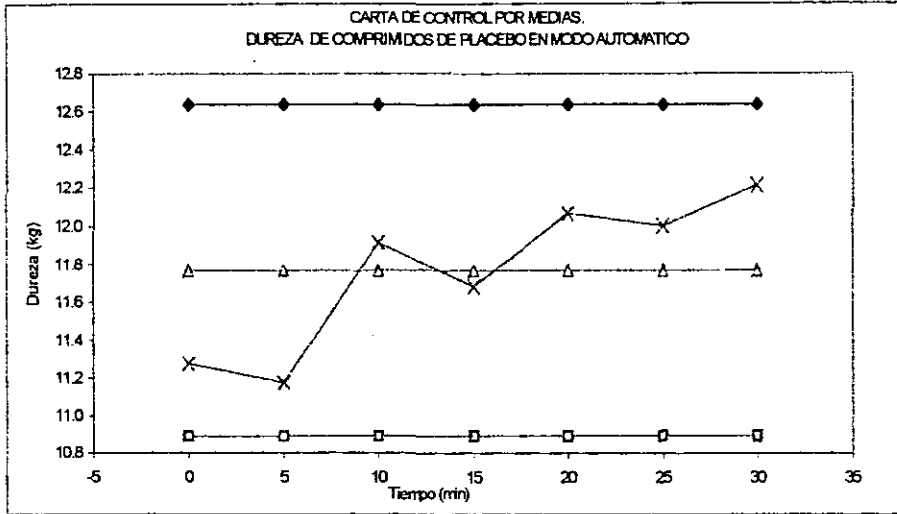
CRITERIOS DE ACEPTACION.

1. La dureza de los comprimidos es mayor o igual a 3.0 Kp.

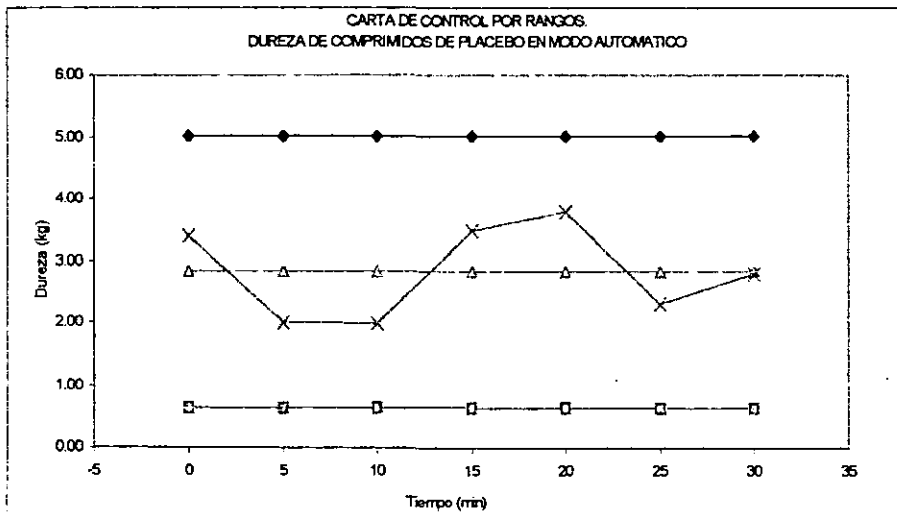
OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Los criterios se cumplen satisfactoriamente, todos los valores individuales de dureza, así como el valor promedio son mayores a 3.0 Kp

CARTA DE CONTROL POR MEDIAS PARA DUREZA DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO.



CARTA DE CONTROL POR RANGOS PARA DUREZA DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO.



FORMATO 10. DIAMETRO DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO

	Inicio		5 min.		10 min.		15 min.		20 min.		25 min.		30 min.	
1	12.07	12.08	12.05	12.07	12.05	12.07	12.05	12.08	12.02	12.07	12.05	12.08	12.05	12.07
2	12.08	12.08	12.05	12.08	12.06	12.08	12.05	12.08	12.06	12.08	12.06	12.08	12.05	12.07
3	12.08	12.09	12.06	12.08	12.06	12.08	12.06	12.08	12.07	12.08	12.06	12.08	12.05	12.08
4	12.08	12.09	12.06	12.08	12.06	12.08	12.06	12.08	12.07	12.08	12.06	12.08	12.06	12.08
5	12.08	12.09	12.07	12.08	12.07	12.08	12.07	12.08	12.07	12.08	12.06	12.08	12.06	12.08
6	12.08	12.09	12.07	12.08	12.07	12.08	12.07	12.08	12.07	12.08	12.06	12.08	12.06	12.08
7	12.08	12.09	12.07	12.08	12.07	12.08	12.07	12.09	12.07	12.08	12.07	12.08	12.06	12.08
8	12.08	12.09	12.07	12.08	12.07	12.08	12.07	12.09	12.07	12.08	12.07	12.09	12.06	12.08
9	12.08	12.09	12.07	12.09	12.07	12.08	12.07	12.09	12.07	12.08	12.07	12.09	12.07	12.08
10	12.08	12.09	12.07	12.09	12.07	12.08	12.07	12.09	12.07	12.08	12.07	12.09	12.07	12.08
Suma	241.67		241.45		241.44		241.48		241.43		241.46		241.37	
Promedio	12.08		12.07		12.07		12.07		12.07		12.07		12.07	
SD	0.01		0.01		0.01		0.01		0.01		0.01		0.01	
CV	0.05		0.09		0.07		0.10		0.11		0.10		0.09	
Rango	0.02		0.04		0.03		0.04		0.06		0.04		0.03	
Gran promedio: 12.07 mm							Rango promedio: 0.04 mm							
Límite Inferior de Control: 12.06 mm							Límite Superior de Control: 12.09 mm							
Registre No. Vernier: 9CP-05			Fecha Calibración: Ago 05, 2000					Próxima Calibración: Feb 05, 2001						
Realizó: JALG			Verificó: Supervisor Control en Proceso					Revisó: Gerencia Garantía Calidad						
Fecha: Oct 16, 2000			Fecha: Oct 16, 2000					Fecha: Ene 15, 2001						

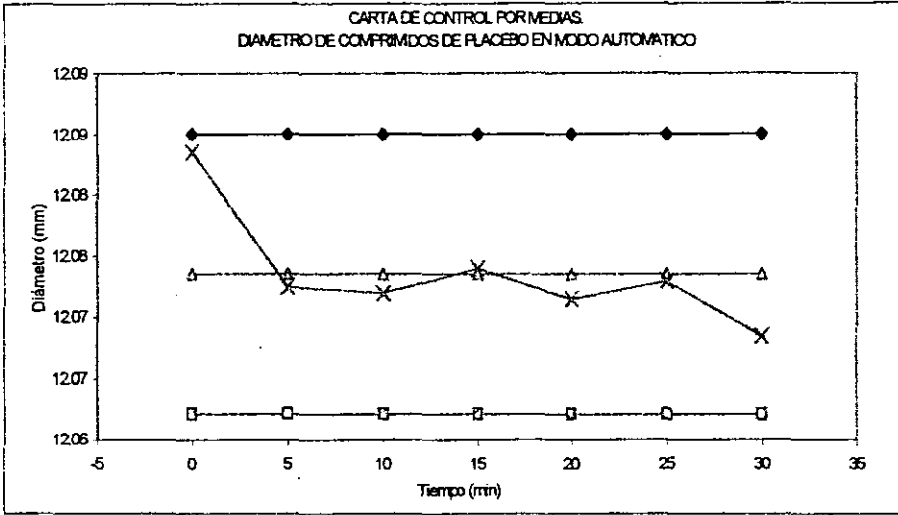
CRITERIOS DE ACEPTACION.

1. Los valores individuales y promedio de diámetro de los comprimidos están en 12.0 ± 0.2 mm.

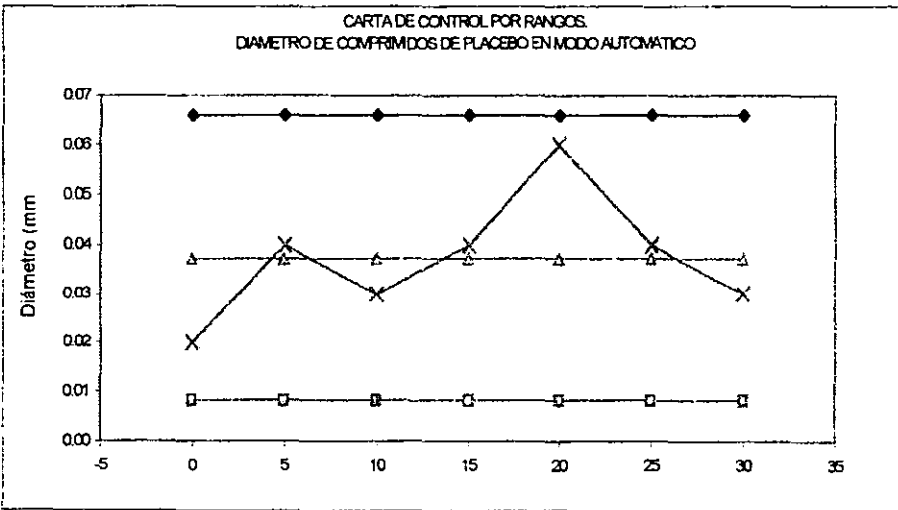
OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Los criterios se cumplen satisfactoriamente, todos los valores individuales de diámetro, así como el valor promedio están en 11.8 a 12.2 mm (12.0 ± 0.2 mm)

CARTA DE CONTROL POR MEDIAS PARA DIAMETRO DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO.



CARTA DE CONTROL POR RANGOS PARA DIAMETRO DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO



FORMATO 11. FRIABILIDAD DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO.

INICIO	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
0.04%	0.02%	0.04%	0.08%	0.02%	0.02%	0.04%
X = 0.04 %		SD = 0.021			CV = 57.56 %	

Registre No. Friabilizador: 15CP-01	Realizado por: JALG	Fecha: Oct 16, 2000
Fecha Calibración: May, 15, 2000	Verificado por: Control en Proceso	Fecha: Oct 16, 2000
Próxima Calibración: Nov 15, 2000	Revisado por: Garantía de Calidad	Fecha: Ene 15, 2001

CRITERIO DE ACEPTACIÓN.

1. La friabilidad de los comprimidos debe ser menor al 1.0 %

FORMATO 12. TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN DE COMPRIMIDOS EN MODO AUTOMATICO.

INICIO	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
1.50 min	2.0 min	1.3 min	2.0 min	1.15 min	1.17 min	1.6 min
X = 1.53 min		SD = 0.36			CV = 23.46 %	

No. Desintegrador: 13 CP-01	Realizado por: JALG	Fecha: Oct 16, 2000
Fecha Calibración: Jun 28, 2000	Verificado por: Control en Proceso	Fecha: Oct 16, 2000
Próxima Calibración: Dic 28, 2000	Revisado por: Garantía de Calidad	Fecha: Ene 15, 2001

CRITERIO DE ACEPTACIÓN.

1. El tiempo de desintegración de los comprimidos es menor o igual a 15 minutos.

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

1. Los criterios de Friabilidad para los comprimidos se cumplen satisfactoriamente, ya que todos los valores son menores al 1.0 %
2. Los criterios de Tiempo de desintegración para los comprimidos se cumplen satisfactoriamente, ya que todos los valores son menores a 15 minutos.

15.4.8 Comprimidos fuera de peso y paro del equipo.

a. Peso alto y paro por producción fuera de escala.

Esta prueba evalúa la habilidad del Controlador para detectar una situación fuera de control durante la producción, y para detener la prensa cuando esta situación se alcanza. Aquí se utilizó un placebo y se simuló la producción de tres comprimidos con peso alto en una sola revolución de la torreta, situación que el controlador identifica como PRODUCCION FUERA DE ESCALA.

1. Alimente la tolva del equipo con el placebo y ajuste las condiciones de operación para obtener comprimidos con peso de 500 mg y 3.6 mm de espesor.
2. Ajuste la velocidad a 2800 comprimidos / min.
3. Ajuste la altura de precompresión de forma tal que el valor de desplazamiento sea de alrededor de 0.25
4. Opere el equipo en modo automático y manténgalo funcionando por 1 a 2 minutos.
5. Detenga el equipo, sin salir del modo automático y retire tres punzones superiores consecutivos.
6. Previamente, recorte círculos de papel, de un diámetro aproximado 11 mm.
7. Pegue pequeños círculos de papel de aproximadamente 11 mm uno sobre otro, de manera tal que se forme una columna de aproximadamente 0.1 mm de altura.
8. Adhiera la columna de papel a la cara de cada uno de los punzones superiores.
9. Coloque los punzones superiores en su lugar.
10. Arranque el equipo en modo automático.
12. El equipo se detiene después de una vuelta de la torreta. NO
13. Imprima una copia del Reporte de Revolución Simple y anéxela al Reporte de Calificación Operacional.

Realizado por: JALG	Fecha: Oct 16, 2000
Verificado por: Supervisor de Control en Proceso	Fecha: Oct 16, 2000
Revisado por: Gerencia de Garantía de Calidad	Fecha: Ene 15, 2001

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Los criterios se cumplen de manera satisfactoria.

b. Peso bajo y paro por producción fuera de escala.

Esta prueba evalúa la habilidad del Controlador para detectar una situación fuera de control durante la producción, y para detener la prensa cuando esta situación se alcanza. Aquí se utilizó un placebo y se simuló la producción de tres comprimidos con peso bajo en una sola revolución de la torreta, situación que el controlador identifica como PRODUCCION FUERA DE ESCALA.

1. Alimente la tolva del equipo con el placebo y ajuste las condiciones de operación para obtener comprimidos con peso de 500 mg y 3.6 mm de espesor.
2. Ajuste la velocidad a 2800 comprimidos / min.
3. Opere el equipo en modo automático y manténgalo funcionando por 1 a 2 minutos.
4. Detenga el equipo, sin salir del modo automático.
5. Limpie el área alrededor de las matrices 1, 2 y 3.
6. Retire los punzones inferiores 1, 2 y 3.
7. Limpie perfectamente los punzones y el interior de las matrices 1, 2 y 3.
8. Coloque nuevamente los punzones inferiores en su lugar.
9. Introduzca 450 mg del placebo en cada una de las matrices. Coloque un cuadrado de papel cebolla de aproximadamente 15 mm de lado, sobre la cavidad de cada una de las matrices
10. Fije los trozos de papel a la platina, utilizando cinta adhesiva. Asegúrese de que queden bien sujetos y sin pliegues.
11. Arranque el equipo en modo automático.
13. El equipo se detiene después de una vuelta de la torreta. NO
14. Imprima el reporte de Revolución Simple y anéxelo al Reporte de Calificación Operacional.

Realizado por: JALG	Fecha: Oct 16, 2000
Verificado por: Supervisor de Control en Proceso	Fecha: Oct 16, 2000
Revisado por: Gerencia de Garantía de Calidad	Fecha: Ene 15, 2001

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Los criterios se cumplen de manera satisfactoria.

c. Peso alto y paro por fallo de posición.

Esta prueba evalúa la habilidad del Controlador para detectar una situación fuera de control durante la producción, y para detener la prensa cuando esta situación se alcanza. Aquí se utilizó un placebo y se simuló la producción de tres comprimidos con peso alto, producidos por un mismo punzón, situación que el controlador identifica como FALLO DE POSICION.

1. Alimente la tolva con el placebo.
2. Ajuste las condiciones de operación para obtener comprimidos con peso de 500 mg y 3.6 mm de espesor.
3. Ajuste la velocidad a 2800 comprimidos / min.
4. Ajuste la altura de precompresión de forma tal que el valor de desplazamiento sea de alrededor de 0.25
5. Opere el equipo en modo automático y manténgalo funcionando por un periodo de 1 a 2 minutos.
6. Detenga el equipo, sin salir del modo automático.
7. Retire el punzón superior número 1.
8. Previamente, recorte círculos de papel cebolla, de un diámetro aproximado 11 mm.
9. Pegue los círculos uno sobre otro, de manera tal que se forme una columna de aproximadamente 0.1 mm de altura.
10. Adhiera la columna de papel a la cara del punzón superior.
11. Coloque el punzón superior en su lugar.
12. Arranque el equipo en modo automático.
12. El equipo se detiene después de cuatro vueltas de la torreta.



Realizado por: JALG	Fecha: Oct 16, 2000
Verificado por: Supervisor de Control en Proceso	Fecha: Oct 16, 2000
Revisado por: Gerencia de Garantía de Calidad	Fecha: Ene 15, 2001

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Los criterios se cumplen de manera satisfactoria.

15.4.9 Memoria del Equipo.

La memoria del equipo posee la capacidad de almacenar los parámetros de operación para diversos productos. Esta prueba tiene el objetivo de verificar la habilidad del equipo para almacenar y recuperar información de manera exacta. Inicialmente se almacenó un grupo de condiciones en la memoria y se operó la máquina con éstas. Posteriormente se almacenó un segundo grupo de condiciones en la memoria y se operó nuevamente la máquina. Finalmente, se recuperaron de la memoria del equipo las condiciones iniciales.

REGLAJE No. 1

1. Ajuste el reglaje para obtener comprimidos con peso de 500 mg y 3.6 mm de espesor.
2. Ajuste la velocidad a 2800 comprimidos / min.
3. Opere el equipo en modo automático y manténgalo funcionando por un periodo de 1 minuto.
4. Registre el Reglaje de la Máquina en el Formato 13. Reglaje para Memoria del Equipo.
5. Tome una muestra no menor a 40 comprimidos. Detenga la prensa.

REGLAJE No. 2.

1. Ajuste el reglaje para obtener comprimidos con peso de 530 mg y 3.8 mm de espesor.
2. Ajuste la velocidad a 2800 comprimidos / min.
3. Opere el equipo en modo automático y manténgalo funcionando por un periodo de 1 minuto.
4. Registre el Reglaje de la Máquina en el Formato 13. Reglaje para Memoria del Equipo.
5. Tome una muestra no menor a 40 comprimidos. Detenga la prensa.

REGLAJE No. 3.

1. Recupere de la memoria el reglaje para los comprimidos de 500 mg de peso y 3.6 mm de espesor, y realice el ajuste automático.
2. Opere el equipo en modo automático y manténgalo funcionando por un periodo de 1 minuto.
3. Registre el Reglaje de la Máquina en el Formato 13. Reglaje para Memoria del Equipo.
4. Tome una muestra no menor a 40 comprimidos.
5. Detenga la prensa.
6. Determine los pesos individuales y peso promedio para las muestras colectadas y registre los resultados en el Formato 14. Registro de Peso para Memoria del Equipo.

7. Determine el espesor para las muestras colectadas y registre los resultados en el Formato 15.
 Registro de Espesor para Memoria del Equipo.

FORMATO 13. REGLAJE PARA MEMORIA DEL EQUIPO.

	REGLAJE No. 1 (500 mg, 3.6 mm)	REGLAJE No. 2 (530 mg, 3.8 mm)	REGLAJE No. 3 (500 mg, 3.6 mm)
Producción (Comp/min)	2804	2804	2804
Alimentador 1 (rpm)	45.340	45.340	45.340
Alimentador 2 (rpm)	49.112	49.112	49.112
Altura de llenado (mm)	8.880	9.480	8.850
Altura de precompresión (mm)	3.440	3.720	3.430
Altura de compresión (mm)	3.920	3.750	3.820
Fuerza de precompresión (daN)	230.8	230.9	230.9
Fuerza de compresión (daN)	4632.8	4634.1	4636.7

Realizado por: JALG	Fecha: Oct 16, 2000
Verificado por: Supervisor de Control en Proceso	Fecha: Oct 16, 2000
Revisado por: Gerencia de Garantía de Calidad	Fecha: Ene 15, 2001

CRITERIOS DE ACEPTACION.

1. El reglaje No. 1 es igual al Reglaje No. 3
2. El reglaje No. 2 es diferente a los reglajes No.1 y No.3

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Conforme. Puede observarse que los reglajes No. 1 y No. 3 son similares y el reglaje No. 2 es diferente de estos.

FORMATO 14. REGISTRO DE PESO PARA MEMORIA DEL EQUIPO.

REGLAJE No. 1 Registro de Peso (500 mg)			
499	499	497	498
500	501	494	499
503	502	508	503
495	508	501	502
498	506	503	497
X = 500.6 mg		SD = 3.68	CV = 0.73 %

REGLAJE No. 2 Registro de Peso (530 mg)			
538	528	522	530
531	534	537	524
529	532	533	530
530	536	530	526
527	523	535	532
X = 530.4 mg		SD = 4.50	CV = 0.85 %

REGLAJE No. 3 Registro de Peso (500 mg)			
497	508	497	492
497	499	504	498
501	491	501	502
499	502	498	495
495	506	501	495
X = 498.9 mg		SD = 4.35	CV = 0.87 %

Registre No. Balanza: 1CP-01	Fecha Calibración: Jun 06, 2000	Próxima calibración: Dic 06, 2000
Realizado por: JALG	Verificado por: Supervisor de Control en Proceso	Revisado por: Gerencia de Garantía de Calidad
Fecha: Oct 16, 2000	Fecha: Oct 16, 2000	Fecha: Ene 15, 2001

CRITERIOS DE ACEPTACION.

1. El peso de los comprimidos elaborados con el Reglaje No.1 es igual al peso de los comprimidos elaborados con el Reglaje No.3
2. El peso de los comprimidos elaborados con el Reglaje No.2 es diferente al peso de los comprimidos elaborados con los Reglajes No.1 y No.3

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Los valores de peso para los comprimidos obtenidos con el reglaje No. 1 son similares a los que se obtuvieron con el reglaje No. 3 y los valores de peso obtenidos con el reglaje No.2 son diferentes, por lo que el resultado de esta prueba se considera satisfactorio.

FORMATO 15. REGISTRO DE ESPESOR PARA MEMORIA DEL EQUIPO.

REGLAJE No. 1 Registro de Espesor (3.6 mm)			
3.63	3.69	3.67	3.71
3.67	3.67	3.64	3.64
3.62	3.65	3.67	3.64
3.65	3.66	3.67	3.66
3.67	3.66	3.66	3.67
X = 3.66 mm		SD = 0.02	CV = 0.56 %

REGLAJE No. 2 Registro de Espesor (3.8 mm)			
3.85	3.82	3.87	3.87
3.83	3.83	3.81	3.85
3.81	3.87	3.84	3.84
3.86	3.80	3.81	3.82
3.85	3.77	3.84	3.86
X = 3.84 mm		SD = 0.03	CV = 0.70 %

REGLAJE No. 3 Registro de Espesor (3.6 mm)			
3.67	3.68	3.665	3.72
3.69	3.69	3.61	3.68
3.69	3.73	3.68	3.70
3.66	3.67	3.66	3.66
3.69	3.68	3.69	3.67
X = 3.68 mm		SD = 0.02	CV = 0.67 %

Registre No. Balanza: 1CP-01	Fecha Calibración: Jun 06, 2000	Próxima calibración: Dic 06, 2000
Realizado por: JALG	Verificado por: Supervisor de Control en Proceso	Revisado por: Gerencia de Garantía de Calidad
Fecha: Oct 16, 2000	Fecha: Oct 16, 2000	Fecha: Ene 15, 2001

CRITERIOS DE ACEPTACION.

1. El espesor de los comprimidos elaborados con el Reglaje No.1 es igual al espesor de los comprimidos elaborados con el Reglaje No.3
2. El espesor de los comprimidos elaborados con el Reglaje No.2 es diferente al espesor de los comprimidos elaborados con los Reglajes No.1 y No.3

OBSERVACIONES (Anexar hojas en caso de ser necesario)

Los valores de espesor para los comprimidos obtenidos con el reglaje No. 1 son similares a los que se obtuvieron con el reglaje No. 3 y los valores de espesor obtenidos con el reglaje No.2 son diferentes, lo que el resultado de esta prueba se considera satisfactorio.

15.5 CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

Esta prueba está diseñada para evaluar el desempeño de la Tableteadora bajo condiciones de operación de rutina. Las condiciones de operación utilizadas durante esta prueba son idénticas a las empleadas en la sección 14.4.7 "Control automático. Producción de comprimidos de placebo dentro de especificaciones" de la Calificación Operacional, por lo que se utilizarán los datos generados durante esta prueba.

1. Registre el Reglaje de la Máquina en el Formato 16. Reglaje de la Máquina para Calificación de Desempeño.
2. Registre los resultados de las pruebas fisicoquímicas a los comprimidos en el formato 17. Valores promedio para las pruebas fisicoquímicas de los comprimidos de placebo.

FORMATO 16. REGLA DE LA MAQUINA PARA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO.

Producción (Comp/min)	2804	Fuerza de precompresión (daN)	270.9	Realizo: JALG
Alimentador 1 (rpm)	45.3	Fuerza de compresión (daN)	4641	Fecha: Oct 16, 2000
Alimentador 2 (rpm)	49.11	Desplazamiento (mm)	0.255	Verifico: Control Proceso
Altura de llenado (mm)	8.92	Tolerancia (%)	3.6	Fecha: Oct 16, 2000
Altura precompresión (mm)	3.35	Sigma %	0.42-0.6	Reviso: Garantía Calidad
Altura compresión (mm)	3.9			Fecha: Ene 15, 2001

Tabla 8. Valores promedio para las pruebas fisicoquímicas de los comprimidos de placebo.

Prueba	Peso	Variación de peso	Espesor	Dureza	Diámetro	Friabilidad	Tiempo de desintegración
Criterio de Aceptación	500 mg ± 5.0 %	5.0 %	3.6 ± 0.2 mm	No menor a 3.0 Kp	12.0 ± 0.2 mm	No mayor a 1.0 %	No mayor a 15 minutos
Resultado	501.6 mg	1.62 %	3.69 mm	11.8 Kp	12.07 mm	0.04 %	1.53 min

16. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

La sección 14 representa una copia del protocolo utilizado durante la calificación de la Tableteadora Gei Courtoy RF190/36. Este se encuentra dividida en tres secciones principales; Calificación de Instalación, Calificación de Operación y Calificación de Desempeño.

16.1 CALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ).

La Calificación de Instalación debe demostrar que los servicios requeridos para el funcionamiento del equipo son abastecidos con la cantidad y calidad requeridos para el correcto funcionamiento del mismo. Durante la IQ se encontró que todas las recomendaciones del fabricante son satisfechas correctamente.

El fabricante especifica el uso de aire comprimido a una presión de 6 a 8 bars y una corriente eléctrica de 220 V (32) La presión de aire se determinó con el equipo en operación y se utilizó un Manómetro calibrado marca Metron con intervalo de 0 a 11 Kg / cm², registrándose una presión de 7.8 kg / cm², equivalente a 7.65 bars. La corriente eléctrica fue medida con ayuda de un Voltamperímetro digital calibrado marca Fluke Mod. 30 con intervalo de 0 a 600 V y se registro una lectura de 220 V.

El fabricante del equipo especifica además la operación del equipo bajo ciertas condiciones ambientales; 15 a 40 °C de temperatura y una humedad relativa menor al 80 % (32)

La temperatura del área se determinó con un Termómetro de mercurio, marca Brannan con intervalo de -20 a 110 °C y se registró una temperatura de 32 °C. La determinación de humedad relativa se realizó con un Termohigrómetro digital, marca Dwyer Mod. 485 con intervalo de 0 a 100% HR y se registró una porcentaje de humedad relativa del 36.0 %

A partir de los resultados anteriores puede verse que todos los requerimientos de instalación de la Tableteadora se cumplen correctamente, por lo que la Calificación de Instalación se considera satisfactoria.

16.2 CALIFICACION OPERACIONAL (OQ).

La Calificación Operacional debe demostrar que el equipo puede operar dentro de las tolerancias y límites especificados por el fabricante (4) El protocolo de Calificación divide a la OQ en nueve partes principales; matrices, punzones superiores, punzones inferiores, operaciones básicas, rango operacional, dispositivos de seguridad, control automático, detección de comprimidos fuera de peso y memoria del equipo.

16.2.1 Matrices.

La normatividad mexicana vigente requiere que se lleven a cabo inspecciones a los punzones y matrices empleados en la elaboración de comprimidos, con la finalidad de asegurar que cumplen con especificaciones (3) Para esto, se determinaron las dimensiones de altura, diámetro externo y diámetro interno de las matrices.

Tabla 1. Dimensiones de Matrices.			
	Especificación	Promedio	CV
Altura de matrices	22.22 ± 0.2 mm	22.22 mm	0.03 %
Diámetro interno matrices	12.00 ± 0.2 mm	12.00 mm	0.09 %
Diámetro externo matrices	24.00 ± 0.2 mm	24.00 mm	0.03 %

La tabla 1 muestra las especificaciones para las matrices y los valores promedio para las 36 matrices. Todas las dimensiones se encuentran dentro de las especificaciones del fabricante.

Además se examinó el estado general de las matrices en busca de golpes o rayones, observándose que estas se encuentran en buen estado y no presentan señales de deterioro. La sección 13.4.1 Matrices, describe los detalles de esta prueba y el formato 1 muestra los valores individuales para las dimensiones de las matrices.

16.2.2 Punzones superiores.

Los punzones superiores fueron inspeccionados visualmente en busca de rayones o muescas, y se observó que estos se encuentran en buen estado y que la punta de estos presenta acabado espejo.

Se determinaron las dimensiones de longitud, diámetro de la punta y diámetro de la caja de los punzones, con ayuda de un calibrador digital marca Mitutoyo. Mod. CD-8" C con intervalo de 0 a 200 mm. La tabla 2 muestra las especificaciones del fabricante y los valores promedio para cada una de estas dimensiones.

Tabla 2. Dimensiones de Punzones Superiores.

	Especificación	Promedio	CV
Longitud de punzones	133.60 ± 0.2 mm	133.58 mm	0.004 %
Diámetro de la punta	12.00 ± 0.2 mm	12.00 mm	0.08 %
Diámetro del cuerpo	19.00 ± 0.2 mm	18.87 mm	0.37 %

De los resultados en la tabla 2 puede verse que todas las dimensiones se encuentran dentro de las especificaciones del fabricante.

16.2.3 Punzones Inferiores.

Se inspeccionaron visualmente los punzones inferiores en busca de rayones o muescas, y se observó que estos se encuentran en buen estado y que la punta de estos presenta acabado espejo.

Se determinaron las dimensiones de longitud, diámetro de la punta y diámetro de la caja de los punzones, con ayuda de un calibrador digital marca Mitutoyo. Mod. CD-8" C con intervalo de 0 a 200 mm. La tabla 3 muestra las especificaciones del fabricante y los valores promedio para cada una de estas dimensiones.

Tabla 3. Dimensiones de Punzones Inferiores.

Dimensión	Especificación	Promedio	CV
Longitud de punzones	133.60 ± 0.2 mm	133.51 mm	0.02 %
Diámetro de la punta	12.00 ± 0.2 mm	11.93 mm	0.21 %
Diámetro del cuerpo	19.00 ± 0.2 mm	18.96 mm	0.11 %

De los resultados en la tabla 2 puede verse que todas las dimensiones se encuentran dentro de las especificaciones del fabricante.

Los resultados obtenidos además de demostrar que matrices y punzones se encuentran dentro de especificaciones, permiten establecer un punto de comparación para futuras evaluaciones, que permitirá determinar de manera objetiva el momento en el que cualquiera de estos elementos presente señales de desgaste, y que por lo tanto sea necesario retirarlo para evitar posibles problemas durante la elaboración de comprimidos.

16.2.4 Operaciones básicas.

En la OQ deben retarse las operaciones básicas que usará el operador durante las operaciones de rutina, con la finalidad de verificar su correcto funcionamiento. Aquí se probaron todos los controles de la Tableteadora y se documentó su funcionamiento. La sección 14.4.4 "Operaciones básicas" del protocolo de Calificación muestra los detalles de estas pruebas. Los resultados obtenidos son satisfactorios de acuerdo a las intenciones de diseño del fabricante.

16.2.5 Rango operacional.

Estas pruebas se desarrollaron con la finalidad de determinar los rangos de operación de cada uno de los parámetros de compresión de la máquina y se determinaron y

documentaron los valores máximos y mínimos de cada uno de estos. La tabla 4 muestra estos valores.

PARAMETRO	MINIMO	MÁXIMO
Velocidad producción (comp. / min.)	846 comp. / min.	4400 comp. / min.
Velocidad de giro Alimentador 1 (rpm)	0 rpm	49.74 rpm
Velocidad de giro Alimentador 2 (rpm)	0 rpm	49.74 rpm
Altura de llenado (mm)	1.95 mm	11.29 mm
Altura de precompresión (mm)	2.78 mm	11.03 mm
Altura de compresión (mm)	0.43 mm	7.39 mm
Fuerza de precompresión (daN)	0 Kg	287 Kg
Fuerza de compresión (daN)	0 Kg	10,000 Kg

Se determinó además la velocidad de giro de los alimentadores, con ayuda de un tacómetro digital calibrado, marca Dynapar Mod. HT-50 con intervalo de 0 a 30,000 rpm. La tabla 5 muestra las velocidades de giro de los alimentadores.

Velocidad nominal	Alimentador 1	Alimentador 2
20 rpm	22.0 rpm	20.3 rpm
30 rpm	34.3 rpm	31.5 rpm
40 rpm	46.0 rpm	42.7 rpm
50 rpm	53.9 rpm	50.4 rpm

De la tabla 5 puede verse que existe una pequeña diferencia en las velocidades determinadas, con respecto al valor nominal. Dado el hecho de que el fabricante del equipo no establece una tolerancia para estos valores, y a que esta desviación no contribuye de manera negativa a la operación del equipo ni representa un riesgo para la calidad del producto, los resultados obtenidos se consideran satisfactorios.

16.2.6 Dispositivos de Seguridad.

Durante la Calificación Operacional se retaron también los dispositivos de seguridad de la máquina tableteadora, con la finalidad de verificar su correcto funcionamiento. La sección 14.4.6 "Dispositivos de Seguridad" del protocolo de Calificación muestra los detalles de estas pruebas. Los resultados obtenidos son satisfactorios de acuerdo a las intenciones de diseño del fabricante.

16.2.7 Control automático.

Las pruebas realizadas al Sistema de Control de la Tableteadora involucraron la operación del equipo con un placebo de compresión directa. En esta prueba se reto al Sistema de Control Automático de peso incorporado a la máquina. Se establecieron especificaciones para los comprimidos a producir y se operó el equipo en modo automático durante 30 minutos, realizando muestreos a intervalos de 5 minutos.

Los formatos 7 al 11 del protocolo de Calificación muestran los valores individuales de peso, espesor, dureza, diámetro, friabilidad y tiempo de desintegración para cada tiempo de muestreo y la tabla 6 muestra los valores promedio para cada tiempo de muestreo, el promedio general y los criterios de aceptación para cada característica.

Puede observarse de los resultados de la tabla 6, que todas las características fisicoquímicas de los comprimidos cumplen con los criterios de aceptación. Debe notarse además que los resultados de peso de los comprimidos son muy cercanos al peso teórico de 500.0 mg y la variación de peso es inferior al 5.0 %

La sección 14.4.7 "Control Automático" del Protocolo de Calificación incluye cartas de control por medias y rangos para el peso, espesor, dureza y diámetro de los comprimidos. Puede verse que todos los resultados caen muy por adentro de las especificaciones de los comprimidos y que no se observa ningún punto fuera de los límites de control.

ESTA TESIS NO SALIÓ
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 6. Resultado de las pruebas fisicoquímicas a los comprimidos de placebo.

Prueba	Criterio	Tiempo de muestreo								X	SD	CV
		Inicio	5 min.	10 min.	15 min.	20 min.	25 min.	30 min.				
Peso (mg)	525 mg \pm 5-0 %	501.0	502.2	500.4	500.5	502.4	503.1	501.8	501.6	1.02	0.20	
Variación de peso (%)	5.0 %	1.80	1.75	1.88	1.70	1.87	1.01	1.36	1.62	0.323	19.93	
Espesor (mm)	3.6 \pm 0.2 mm	3.72	3.70	3.68	3.69	3.68	3.68	3.67	3.69	0.017	0.45	
Dureza (kpa)	No menor a 3.0 Kp	11.28	11.18	11.92	11.69	12.07	12.01	12.22	11.8	0.401	3.40	
Diámetro (mm)	12.0 \pm 0.2 mm	12.08	12.07	12.07	12.07	12.07	12.07	12.07	12.07	0.004	0.03	
Friabilidad (%)	No mayor al 1.0 %	0.04	0.02	0.04	0.08	0.02	0.02	0.04	0.04	0.021	53.45	
Tiempo desintegración (min)	No mayor a 15 min.	1.5	2.0	1.3	2.0	1.15	1.17	1.6	1.53	0.33	21.72	
n = 140												

Para la determinación de las características fisicoquímicas se utilizaron los siguientes instrumentos y equipos de medición:

Balanza analítica. Marca Sartorius. Mod. BP2215. Intervalo de 0 a 220 g

Calibrador digital. Marca Mitutoyo. Mod. CD-6"C. Intervalo de 0 a 150 mm

Durómetro. Marca Vankel. Mod. 45-200. Intervalo de 0 a 32 Kg/ cm²

Friabilizador. Marca Vankel. Mod 45-2100.

Desintegrador. Marca Vankel. Modelo VK100.

Con base en los resultados obtenidos, se considera que el Sistema de Control de la Tableteadora opera correctamente y cumple de manera satisfactoria los criterios de la prueba.

16.2.8 Detección de comprimidos fuera de peso.

El Sistema de Control de la Tableteadora es capaz de detectar la producción de comprimidos fuera de peso, es decir con peso alto o peso bajo. Existen cuatro condiciones por las cuáles el Sistema de Control rechaza un comprimido y detiene la tableteadora para evitar que la producción se salga de especificaciones (25):

- a. Cuando en una sola revolución de la torreta, se producen tres comprimidos con peso alto.
- b. Cuando en una sola revolución de la torreta, se producen tres comprimidos con peso bajo.
- c. Cuando en cuatro revoluciones, un mismo punzón produce tres comprimidos con peso alto.
- d. Cuando en cuatro revoluciones, un mismo punzón produce tres comprimidos con peso bajo.

Durante el desarrollo de esta prueba, se simularon las tres primeras condiciones para verificar que el Sistema de Control es capaz de detectar estos eventos, que de lo contrario podrían producir una situación fuera de control.

La sección 14.4.8 del Protocolo de Calificación describe los detalles de estas pruebas en las que el Sistema de Control identificó oportunamente las siguientes situaciones fuera de control:

- Producción de tres comprimidos con peso alto en una sola revolución de la torreta.
- Producción de tres comprimidos con peso bajo en una sola revolución de la torreta
- Producción de tres comprimidos con peso alto producidos por un mismo punzón en cuatro revoluciones de la torreta.

La cuarta condición de paro del equipo, es decir, la producción de tres comprimidos con peso bajo producidos por un mismo punzón en cuatro revoluciones de la torreta, no fue evaluada debido a la imposibilidad para simularla.

A partir de estos resultados se considera que el Sistema de Control cumple satisfactoriamente con las especificaciones del fabricante del equipo.

16.2.9 Memoria del Equipo.

La Tableteadora posee un sistema de memoria que permite almacenar los parámetros de operación de la máquina para diversos productos. La memoria permite a su vez recuperar los parámetros almacenados cuando sea necesario. En esta prueba se evaluó la habilidad del equipo para almacenar y recuperar información de manera exacta.

Se simuló la producción de comprimidos con 500 mg de peso y 3.6 mm de espesor, almacenando los parámetros de compresión en una de las memorias del equipo (reglaje 1) Posteriormente se simuló la producción de un producto diferente con peso de 530 mg y 3.8 mm de espesor, estas condiciones se almacenaron en una memoria diferente (reglaje 2)

Finalmente, a partir de la memoria se recuperaron los parámetros de operación de la condición 1, es decir los parámetros de operación de la máquina para producir comprimidos de 500 mg de peso y 3.6 mm de espesor, a esta condición se le dio el nombre de reglaje 3.

Durante la operación de la máquina bajo cada reglaje se tomó una muestra de comprimidos a los que se determinó peso y espesor. Los parámetros del reglaje 1 debían ser iguales a los del reglaje 3, pero diferentes del reglaje 2. De la misma forma, los comprimidos producidos con el reglaje 1 (500 mg y 3.6 mm) debían ser iguales a los producidos con el reglaje 3, pero diferentes de los producidos con el reglaje 2 (530 mg y 3.8 mm) La tabla 7, muestra los parámetros de operación y los resultados de peso y espesor de los comprimidos producidos con cada una de las tres condiciones.

Tabla 7. Parámetros de Operación de la Tableteadora.

	REGLAJE 1 (500 mg, 3.6 mm)	REGLAJE 2 (530 mg, 3.6 mm)	REGLAJE 3 (500 mg, 3.6 mm)
Producción (comp/min)	2804	2804	2804
Alimentador 1 (rpm)	45.340	45.340	45.340
Alimentador 2 (rpm)	49.112	49.112	49.112
Altura de llenado (mm)	8.880	9.480	8.850
Altura de precompresión (mm)	3.440	3.720	3.430
Altura de compresión (mm)	3.920	3.750	3.820
Fuerza de precompresión (daN)	230.8	230.9	230.9
Fuerza de compresión (daN)	4632.8	4634.1	4636.7
Peso de los comprimidos (mg)	500.5	530.3	498.9
Espesor de los comprimidos (mm)	3.66	3.83	3.68

Puede observarse de los resultados en la tabla 7 que la memoria del equipo es capaz de almacenar y recuperar correctamente los parámetros de operación para diferentes productos.

Las pruebas de reto realizadas como parte de la Calificación Operacional de la máquina Tableteadora Gei Courtoy RF190/36, produjeron resultados que demuestran que el equipo opera dentro de las tolerancias y límites especificados por el fabricante.

16.3 Calificación de Desempeño.

La Calificación de Desempeño, involucró la producción de comprimidos a partir de un placebo de compresión directa. Esta prueba hace uso de los mismos datos generados durante la prueba al Sistema de Control Automático (sección 14.4.7 del Protocolo de Calificación) Se ajustaron las condiciones de operación del equipo para producir comprimidos con un peso de 500.0 mg y 3.6 mm de espesor y se mantuvo operando al equipo en modo automático, durante 30 minutos. Se realizaron muestreos a intervalos

de 5 minutos y se determinó peso, variación de peso, espesor, dureza, diámetro, friabilidad y tiempo de desintegración de las muestras.

Los formatos 7 al 11 del protocolo de Calificación muestran los valores individuales de peso, espesor, dureza, diámetro, friabilidad y tiempo de desintegración para cada tiempo de muestreo. La tabla 8 muestra los promedios generales para cada característica.

Tabla 8. Valores promedio para las pruebas fisicoquímica de los comprimidos de placebo.

Prueba	Peso	Variación de peso	Espesor	Dureza	Diámetro	Friabilidad	Tiempo de desintegración
Criterio de Aceptación	500 mg ± 5.0 %	5.0 %	3.6 ± 0.2 mm	No menor a 3.0 Kp	12.0 ± 0.2 mm	No mayor a 1.0 %	No mayor a 15 minutos
Resultado	501.6 mg	1.62 %	3.69 mm	11.8 Kp	12.07 mm	0.04 %	1.53 min.

Los formatos 7 al 11 incluyen además, cartas de control para peso, espesor, dureza y diámetro. Puede verse que todos los resultados se encuentran dentro de las especificaciones de los comprimidos y que no se observa ningún punto fuera de los límites de control en las cartas de control. Estos datos permiten considerar satisfactorios los resultados de la Calificación de Desempeño.

17. CONCLUSIONES.

La Calificación de equipos constituye un componente esencial de cualquier programa de Validación.

Mediante la Calificación de los equipos involucrados en la producción de las diferentes formas farmacéuticas, puede establecerse evidencia documentada de que la operación de estos ocurre de manera confiable y de acuerdo a las intenciones de diseño del fabricante del equipo. Además se verifica que la operación de los equipos no provoque un detrimento en la calidad de los productos farmacéuticos procesados en los mismos, por ejemplo, por contaminación con materiales de enfriamiento o lubricación o la producción de comprimidos laminados por punzones en mal estado.

Por medio de las pruebas y retos desarrollados durante la Calificación de la Tableteadora Gei Courtoy RF190/36, se generó información que permitió un mejor conocimiento del equipo, se verificaron las condiciones de instalación, comparándolas con los requerimientos establecidos por el fabricante del equipo, se verificó el funcionamiento de los sistemas de control automático de peso, dispositivos de seguridad, operaciones básicas, etc. Se establecieron además puntos de comparación para futuras evaluaciones de la máquina y se demostró que la Tableteadora es capaz de producir comprimidos que cumplen de manera consistente con sus especificaciones de calidad.

Cabe sugerir sin embargo, la realización de pruebas de desempeño de la máquina con cada uno de los productos a procesar con el equipo, ya que en la Calificación de Desempeño debe evaluarse la efectividad y reproducibilidad del proceso de manufactura, así como el desempeño del equipo bajo las condiciones de operación de rutina (1, 7) La legislación mexicana además requiere que los equipos sean calificados por producto (3), como se mencionó anteriormente, la Calificación de Instalación y la Calificación Operacional pueden realizarse de manera independiente, con la ventaja de que no están ligadas a ningún producto específico y pueden ser referencia para múltiples productos y procesos de manufactura, sin embargo, la Calificación de Desempeño deberá realizarse por cada producto.

Con base en lo anterior puede concluirse que la Tableteadora satisface las especificaciones de diseño del fabricante, así como la totalidad de las pruebas y retos realizados durante el proceso de Calificación de la misma. Se establece de esta forma, que la Tableteadora Rotativa de Alta Velocidad Gei Courtoy RF190/36 con número de serie CBR19001 está calificada para la producción de comprimidos.

18. BIBLIOGRAFIA.

1. Murthy, K.S., Bozzone, S., Maximos, A.S., Process Validation of Solid Oral Dosage Forms., Pharmaceutical Engineering., (16) 5 (1996) pp. 42-58.
2. Guide to the Inspections of Dosage Form Drug Manufacture-CGMP'S. FDA.
3. NOM-059-SSA1-1993. Buena Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos., SSA.
4. Dream, R.F., Qualification-Validation in Perspective., Pharmaceutical Engineering ., (14) 5 (1994) pp. 74-84.
5. Rudolph, J.S., Validation of Solid Dosage Forms in: Drugs and The Pharmaceutical Sciences. Volume 23., edited by Bernard T. Loftus., Marcel Dekker., USA., 1984. P. 100.
6. Kieger, R. G., Why Validation? in: Validation of Pharmaceutical Processes., edited by Frederick J. Carleton., James P. Agalloco., Marcel Dekker, Inc., USA., 1986. pp. 1-9.
7. Cloud, P. A., Validation of a Small Batch Mixer: A case study., Pharmaceutical Technology., (21) 4 (1997) pp. 100-106.
8. Ferenc, B. M., Kot, L., Thomas, R., Equipment Validation in: Drugs and The Pharmaceutical Sciences Volume 57., Pharmaceutical Process Validation., 2nd edition., edited by Ira R. Berry, Robert A. Nash., Marcel Dekker, Inc., USA., 1993. pp. 351-368.

9. Jeater, J. P., Organizing for Validation In: Drugs and The Pharmaceutical Sciences Volume 23., Pharmaceutical Process Validation., edited by Bernard T. Loftus and Robert A. Nash., Marcel Dekker, Inc., USA., 1984. pp. 17, 23.
10. Rifino, C. B. Process Validation and Quality Assurance in: Drugs and The Pharmaceutical Sciences Volume 57., Pharmaceutical Process Validation., 2nd edition., edited by Ira R. Berry and Robert A. Nash., Marcel Dekker, Inc. USA., 1993. pp. 204-211.
11. Agalloco, J., Testing during the Start-up and Performance Qualification of Computerized Process Control Systems., Pharmaceutical Technology, (19) 3, Marzo 1995. pp. 114-122.
12. The United States Pharmacopoeia 24., The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Printed by Rand McNally. 2000. pp. 2117.
13. Doelker E., Editorial., European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, (44) 3 (1997) p. 227.
14. Banker, G. S., Anderson, N. R., Tablets in: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy., 3rd ed., Lachman., Lea & Febiger. USA, 1986. pp. 293-294, 303-311
15. Carstensen J., T., Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena., Academic Press., 1980, pp 174-182
16. Cotización de Equipo. Tableteadora Rotativa Gei Courtoy MOD. R190F/36., 1998.
17. I.T.S. Users Manual. Version 1.12. GEI COURTOY. Febrero 1998. Pags.36

18. Martin., S.A., Bogda, M.J., Evaluation and Selection of Tablet Compression Equipment., Pharmaceutical Technology., (12) 7 (1988) pp. 28-31, 38-40.
19. Schaa, Paul E., Villée, Freddy. Hows and Whys of Tablet Press Automation., Pharmaceutical Engineering., (10) 1 (1990) pp. 11-12.
20. Peck, Anderson, Banker., Principles of Improved Tablet Production in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 3., edited by Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, B., 2nd edition., Marcel Dekker, Inc., USA., 1990., pp 40 -45.
21. Schwartz, J. B., "The Instrumented Tablet Press: Uses in Research and Production" in: Automation of Pharmaceutical Operations., edited by David J. Fraade., Pharmaceutical Technology Publications., USA., 1983., pp 229 -240.
22. Murray, F. J., Tablet Press Automation: A modular approach to fully integrated production., Drug Development and Industrial Pharmacy., (22) 1 (1996) pp 36 - 37.
23. Parrot, E. L., "Compression" in: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 2., 2nd edition., edited by Lieberman, H. A., Lachman, L., Schwartz, J. B., Marcel Dekker, Inc., USA., 1990., pp 221 - 225.
24. Murray, F. J., Automation and Validation: The State of The Art in Tablet Press Technology - Part 1. <http://news.pharmaceuticalonline.com/feature-articles/19990622-6147.html>
25. Maintenance Manual. Version 1.12. GEI COURTOY. Febrero 1998. Pags.44-45.
26. Magnus, P., Información Técnica Gei Courtoy, Septiembre 07, 1999.

27. Schaevitz LVDT Technology., LVDT Functional Advantages and Operatios Principles., www.schaevitz.com
28. Marshall, K., "Compression and Consolidation of Powdered Solids" in: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy., Edited by Leon Lachman., LEA & Febiger., USA., 1986., p 92.
29. Korsch, W., A computer-controlled monitoring device for rotatory presses in Automation of Pharmaceutical Operations. Edited by David. J. Fraade., Pharmaceutical Technology Publications., USA.,1983. pp. 223-227.
30. Murray, F. J., Tablet Press Automation: A Modular Approach to Fully Integrated Production., Drug Development and Industrial Pharmacy., (22)1(1996) pp. 36-37.
31. www.gei-int.com
32. Press Manual RF190. GEI COURTOY. Febrero 1998. pp. 7, 41-42.
33. Vogeeler, J., Información Técnica Gei Courtoy., Julio 14, 1999.