

10524  
14



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

U. N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**



Departamento 66  
Exámenes Profesionales

**"DESARROLLO Y VALIDACION DE PROCESOS  
FARMACEUTICOS: VALIDACION PROSPECTIVA DE UN  
PROCESO FARMACEUTICO EMPLEADO PARA LA  
FABRICACION DE UNA SUSPENSION EN POLVO PARA  
RECONSTRUIR DE AMPICILINA TRIHIDRATO"**

**EL INFORME DE SERVICIO SOCIAL-TITULACION  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A :  
CESAR CHORA HERNANDEZ**

ASESOR: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO

A



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

**DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO**  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos:

El informe de Servicio Social: Desarrollo y Validación de procesos farmacéuticos: "Validación prospectiva de un proceso farmacéutico Empleado para la Fabricación de una suspensión, en polvo para reconstituir: Ampicilina Trihidrato"  
que presenta el pasante: Cesar Chora Hernández  
con número de cuenta: 0910250320 para obtener el título de:  
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**A T E N T A M E N T E**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ÉSPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Junio de 2002

PRESIDENTE	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
VOCAL	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>	
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Guadalupe Rebollar Barrera</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Q.F.B. Hector Coss Garduño</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.B.P. Martha E. García Corrales</u>	

B

## OBJETIVOS

Objetivo general.

Validar el proceso de fabricación de una suspensión, en polvo para reconstituir, de Ampicilina trihidratada, con el fin de sustentar su calidad a través de la aplicación de las herramientas de control estadístico de proceso, y así facilitar a los estudiantes de la carrera de Q.F.B. la integración de los conocimientos adquiridos en las asignaturas relacionadas con el paquete terminal de control de calidad.

C

Objetivos particulares.

1. Elaborar un plan maestro para validar el proceso de fabricación de la suspensión, de Ampicilina trihidratada.
2. Elaborar protocolos para calificar:
  - a) Las áreas implicadas en el proceso de fabricación.
  - b) La instalación y operación de los equipos implicados en el proceso de fabricación.
  - c) El desempeño de las etapas críticas implicadas en el proceso de fabricación.
3. Analizar los resultados y elaborar un reporte por cada etapa involucrada en el proceso de fabricación de la suspensión de Ampicilina trihidratada.

D

## INDICE

Índice de figuras	I
Índice de tablas	II
Objetivos:	III
Objetivo general.	
Objetivos particulares.	
1) Antecedentes	1
2) Plan maestro de la validación prospectiva	28
2.1 Protocolos de calificación:	
2.1.1.    Protocolo para la calificación de las áreas, de mezclado y llenado, implicadas en el proceso de fabricación de la suspensión pediátrica de Ampicilina trihidratada.	49
2.1.2.    Protocolo para la calificación de instalación (I.Q.) y operación (O.Q.) del mezclador de rombo.	64
2.1.3.    Protocolo para la calificación de instalación (I.Q.) y operación (O.Q.) de la llenadora de polvos ALL-FILL.	74
2.1.4.    Protocolo para la calificación del desempeño (P.Q.) de la etapa de mezclado en el proceso de fabricación de la suspensión pediátrica de Ampicilina trihidratada.	97
2.1.5.    Protocolo para la calificación del desempeño (P.Q.) de la etapa de llenado en el proceso de fabricación de la suspensión pediátrica de Ampicilina trihidratada.	104

F

2.2	Reporte de resultados por cada etapa implicada en la validación del proceso de fabricación de la suspensión pediátrica de Ampicilina trihidratada	
2.2.1.	Reporte de la calificación de las áreas, de mezclado y de llenado, implicadas en el proceso de fabricación de la suspensión pediátrica de Ampicilina trihidratada.	109
2.2.2.	Reporte de la calificación de instalación (I.Q.) y operación (O.Q.) del mezclador de rombo.	137
2.2.3.	Reporte de la calificación de instalación (I.Q.) y operación (O.Q.) de la llenadora de polvos ALL-FILL.	144
2.2.4.	Reporte de la calificación del desempeño (P.Q.) de la etapa de mezclado en el proceso de fabricación de la suspensión pediátrica de Ampicilina trihidratada.	156
2.2.5.	Reporte de la calificación del desempeño (P.Q.) de la etapa de llenado en el proceso de fabricación de la suspensión pediátrica de Ampicilina trihidratada.	170
3)	Conclusión general	188
4)	Bibliografía	189

F

INDICE DE TABLAS

PAGINA

**2.1.1. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE AREAS**

Tabla 1. Aspectos generales para la evaluación del área de mezclado	52
Tabla 2. Aspectos evaluados de acuerdo a las especificaciones y necesidades del proceso	55
Tabla 3. Registro de los datos del área de mezclado sin personal	56
Tabla 4. Registro de los datos del área de mezclado con personal	56
Tabla 5. Aspectos generales para la evaluación del área de suspensiones	58
Tabla 6. Aspectos evaluados de acuerdo a las especificaciones y necesidades del proceso	61
Tabla 7. Registro de los datos del área de mezclado sin personal	62
Tabla 8. Registro de los datos del área de mezclado con personal	62

**2.1.2. PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DE MEZCLADOR ROMBO**

Tabla 1. Datos de identificación del mezclador rombo	68
Tabla 2. Documentación del mezclador rombo	68
Tabla 3. Instalación del mezclador rombo	69
Tabla 4. Resultados de la prueba de encendido/apagado	69
Tabla 5. Materiales de construcción del mezclador	70
Tabla 6. Refacciones del mezclador	70
Tabla 7. Datos del motor del mezclador	71
Tabla 8. Velocidad del mezclador	71
Tabla 9. Aspecto y condiciones de los cables	72
Tabla 10. Datos de operación del mezclador	73

### 2.1.3. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN PARA LA LLENADORA ALL-FILL

Tabla 1. Datos de identificación de la llenadora ALL-FILL	78
Tabla 2. Tipo de controlador	78
Tabla 3. Documentación de la llenadora	79
Tabla 4. Requisitos de instalación	79
Tabla 5. Condiciones del área en que se encuentra instalada	80
Tabla 6. Instalación de la llenadora	80
Tabla 7. Materiales de construcción de la llenadora	81
Tabla 8. Refacciones de la llenadora	81
Tabla 9. Datos del motor	82
Tabla 10. Aspecto y condiciones de los cables	82
Tabla 11. Datos de operación	83
Tabla 12. Resultados de la prueba para boton POWER	84
Tabla 13. Resultados de la prueba de control de dosificación	86
Tabla 14. Resultados de la prueba de SET Y ENT	87
Tabla 15. Resultados de la prueba de RECYCLE TIME	89
Tabla 16. Resultados de la prueba de RECYCLE TIME	90
Tabla 17. Resultados de la prueba para función AGIT	92
Tabla 18. Resultados de la prueba para función CLUTCH	94
Tabla 19. Resultados de la prueba para función OPER	95

### 2.1.5. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE LA ETAPA DE LLENADO

Tabla 1. Resultados de la prueba de variación de peso	107
---	-----

### 2.2.1. REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE AREAS

Tabla 1. Aspectos generales para la evaluación del área de mezclado	109
Tabla 2. Aspectos evaluados de acuerdo a las especificaciones y necesidades del proceso	112
Tabla 3, 3A, 3B. Registro de humedad del área de mezclado	112
Tabla 4, 4A, 4B. Registro de temperatura del área de mezclado	117

++

Tabla 5. Aspectos generales para la evaluación del área de llenado	122
Tabla 6. Aspectos evaluados de acuerdo a las especificaciones y necesidades del proceso	125
Tabla 7, 7A, 7B . Registro de humedad del área de mezclado	125
Tabla 8, 8A, 8B. Registro temperaturas del área de mezclado con personal	131

### 2.2.2. REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DEL MEZCLADOR ROMBO

Tabla 1. Datos de identificación del mezclador rombo	137
Tabla 2. Documentación del mezclador rombo	137
Tabla 3. Instalación del mezclador rombo	138
Tabla 4. Resultados de la prueba de encendido/apagado	138
Tabla 5. Materiales de construcción del mezclador	139
Tabla 6. Refacciones del mezclador	140
Tabla 7. Datos del motor del mezclador	140
Tabla 8. Velocidad del mezclador	141
Tabla 9. Aspecto y condiciones de los cables	141
Tabla 10. Datos de operación del mezclador	142

### 2.2.3. REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE LA LLENADORA ALL-FILL

Tabla 1. Datos de identificación de la llenadora ALL-FILL	144
Tabla 2. Tipo de controlador	144
Tabla 3. Documentación de la llenadora	145
Tabla 4. Requisitos de instalación	145
Tabla 5. Condiciones del área en que se encuentra instalada	145
Tabla 6. Instalación de la llenadora	146
Tabla 7. Materiales de construcción de la llenadora	146
Tabla 8. Refacciones de la llenadora	147
Tabla 9. Datos del motor	147
Tabla 10. Aspecto y condiciones de los cables	148
Tabla 11. Datos de operación	148

I

Tabla 12. Resultados de la prueba para boton POWER	149
Tabla 13. Resultados de la prueba de control de dosificación	149
Tabla 14. Resultados de la prueba de SET Y ENT	150
Tabla 15. Resultados de la prueba de RECYCLE TIME	150
Tabla 16. Resultados de la prueba de recycle TIME	151
Tabla 17. Resultados de la prueba para función AGIT	152
Tabla 18. Resultados de la prueba para función CLUTCH	153
Tabla 19. Resultados de la prueba para función OPER'	154

#### 2.2.4. REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO PARA LA ETAPA DE MEZCLADO

Tabla 1 Resultados de porcentaje de Ampicilina lote 01	156
Tabla 2. Resultados de porcentaje de Ampicilina lote 02	156
Tabla 3. Resultados de porcentaje de Ampicilina lote 03	157
Tabla 4. Análisis estadístico	157
Tabla 5. Resultados de porcentaje de colorante lote 01	163
Tabla 6. Resultados de porcentaje de colorante lote 02	164
Tabla 7. Resultados de porcentaje de colorante lote 03	164
Tabla 8. Análisis estadístico	165

#### 2.2.5. REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO PARA LA ETAPA DE LLENADO

Tabla 1. Determinación de ampicilina en los tres lotes	170
Tabla 2. Datos estadísticos de uniformidad	176
Tabla 3. Resultados de variación de peso en lote 01	177
Tabla 4. Resultados de variación de peso en lote 02	178
Tabla 5. Resultados de variación de peso en lote 03	179
Tabla 6. Cifras de dosificación	180
Tabla 7. Datos de frascos	181

I

## INDICE DE FIGURAS

	PAGINA
<b>ANTECEDENTES</b>	
Figura 1. Histograma de los datos	13
Figura 2. Curva de distribución normal	14
Figura 3. Proceso inestable	15
Figura 4. Proceso estable	15
Figura 5. Capacidad del proceso	16
<b>2) PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN</b>	
Diagrama de flujo del proceso de fabricación	43
Diagrama de causa y efecto	44
<b>2.1.1. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE AREAS</b>	
FIGURA 1. Área de mezclado	57
FIGURA 2. Área de llenado	63
<b>2.1.2. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DEL MEZCLADOR ROMBO</b>	
FIGURA 1. Punto de referencia	72
<b>2.1.3. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA LLENADORA ALL-FILL</b>	
FIGURA 1. Controlador de la llenadora	96
<b>2.1.4. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE LA ETAPA DE MEZCLADO</b>	
FIGURA 2 Contenedor rombo	102
FIGURA 2A Puntos de muestreo	103
FIGURA 3. Identificación de muestras	103

K

### 2.2.1. REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE AREAS

Carta de control de humedad durante el mezclado lote 01	114
Carta de control de humedad durante el mezclado lote 02	115
Carta de control de humedad durante el mezclado lote 03	116
Carta de control de temperatura durante el mezclado lote 01	119
Carta de control de temperatura durante el mezclado lote 02	120
Carta de control de temperatura durante el mezclado lote 03	121
Carta de control de humedad durante el llenado lote 01	128
Carta de control de humedad durante el llenado lote 02	129
Carta de control de humedad durante el llenado lote 03	130
Carta de control de temperatura durante el llenado lote 01	133
Carta de control de temperatura durante el llenado lote 02	134
Carta de control de temperatura durante el llenado lote 03	135

### 2.2.4. REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE LA ETAPA DE MEZCLADO

Distribución de activo lote 01	159
Distribución de activo lote 02	160
Distribución de activo lote 03	161
Distribución de activo en lotes 01, 02, 03	162
Distribución de colorante lote 01	166
Distribución de colorante lote 02	167
Distribución de colorante lote 03	168

### 2.2.5. REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO DE LA ETAPA DE LLENADO

Uniformidad de contenido lote 01	172
Uniformidad de contenido lote 02	173
Uniformidad de contenido lote 03	174
Uniformidad de contenido lote 01, 02, 03	175

## ANTECEDENTES.

### VALIDACIÓN

En 1987 FDA (Food & Drug Administration) definió el término validación como "El establecimiento de la evidencia documentada que proporciona garantía de que un proceso fabrica consistentemente un producto dentro de sus especificaciones y atributos de calidad predeterminadas" (1).

En la Norma Oficial Mexicana - 059 - SSA -1993 se da la siguiente definición:

Acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control puede lograr y logra los resultados para los cuales se destina, y la obtención y documentación de evidencia para demostrar la confiabilidad de un método de producir el resultado esperado dentro de los límites definidos. (2)

Los tres componentes de ambas definiciones son: evidencia documentada, consistencia y especificaciones predeterminadas. La evidencia documentada incluye los experimentos, datos y resultados analíticos que sustenten la fórmula maestra del producto, las especificaciones de producto en proceso así como terminado y los procesos archivados.

Para juzgar la consistencia, varios lotes deben haber sido fabricados, usando el tamaño de lote comercial, para demostrar que el producto cumple con sus pruebas de consistencia. Los últimos tres lotes son utilizados para demostrar la consistencia (1).

Tres grandes fases de la validación pueden ser consideradas; desarrollo del producto, diseño de los protocolos de validación y las corridas de demostración (validación) del equipo y procesos involucrados en la fabricación de lotes productivos comerciales (1).

El desarrollo de un producto, sus especificaciones y proceso de fabricación, el diseño de los protocolos de validación y las corridas de demostración requieren de un juicio científico basado en datos científicos.

#### DESARROLLO DE UN PRODUCTO.

##### *A. Reportes del desarrollo de un producto.*

No existe un formato definido para los reportes de desarrollo de un producto, sin embargo el formato debe satisfacer las necesidades de la empresa y por tanto se puede elaborar un Procedimiento Normalizado de Operación que asegure la disposición de información adecuada y que sustente la formula maestra, las especificaciones y procesos archivados.

Generalmente los reportes deben incluir los siguientes puntos:

1. Caracterización del principio activo. La caracterización de las propiedades químicas y físicas del principio activo es una etapa muy importante en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas. Dentro de las características químicas, la identificación de impurezas es muy importante, las propiedades físicas tales como la solubilidad, polimorfismo, higroscopicidad, tamaño de partícula, densidad, etc. también deben ser cuidadosas. (3)

El control de las características físicas de los excipientes también es muy importante porque las variaciones en sus características pueden afectar el desempeño de la forma farmacéutica. Cambios en el tamaño de partícula de algunos excipientes pueden afectar la uniformidad de contenido y en otros casos cambiar el proveedor de un lubricante puede modificar la disolución o biodisponibilidad.

Validar los procesos de fabricación de principios activos y excipientes garantiza la utilización de materiales estandarizados que facilitan estudiar los problemas de un proceso. (4).

El control de los tiempos de mezclado y las características físicas de todos los ingredientes es crítico para lograr la validación de todas las formulaciones y procesos. (1)

2. Procedimientos de fabricación. Los procedimientos utilizados para la fabricación de lotes de desarrollo, deben ser específicos y bien documentados, para poder realizar el escalamiento del producto y la consecuente comparación de los procesos comerciales.

3. Pruebas de producto en proceso. Se requieren especificaciones particulares para controlar el proceso de fabricación que será establecido y justificado.

Una vez que se establecieron los controles de proceso la siguiente etapa es determinar como hacer a estos controles efectivos y en que situaciones deben ser evaluados. (5)

4. Pruebas de producto terminado. Las pruebas de la monografía del producto, por ejemplo uniformidad de contenido, valoración, disolución y otras, son esenciales.

5. Perfil de disolución. Los perfiles de disolución para los lotes de uso clínico deben ser evaluados en el reporte de desarrollo del producto, y debe haber buena correlación entre los resultados de los perfiles de disolución en los lotes de uso clínico y los lotes de tamaño comercial.

6. Estabilidad. El reporte debe contener los datos de la evaluación de estabilidad obtenidos.

El concepto de validación se puede entender como el establecimiento de una evidencia documentada, la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados (1).

## PROTOCOLOS DE VALIDACIÓN

Los protocolos de validación son elaborados de la información obtenida durante el desarrollo del producto. Los protocolos enlistan los procesos de fabricación y las especificaciones que deben ser probadas durante las corridas de demostración. Los protocolos de validación no son requeridos en la inspección de pre-aprobación pero sí en la de post-aprobación.

Los procesos clave y las especificaciones de control deben ser establecidas durante el desarrollo del producto y deben ser cuidadosamente enlistadas en el protocolo de validación.

### CORRIDAS DE DEMOSTRACIÓN

#### *A. Relación entre lotes de prueba*

Un proceso validado debe proporcionar una forma farmacéutica en la cual su equivalencia, eficacia y seguridad sean determinados. Estos son usualmente los lotes de prueba. Por lo tanto se comparan los procedimientos utilizados para fabricar los lotes de prueba con los utilizados para fabricar rutinariamente los lotes de escala productiva. Esos procesos y especificaciones deben ser equivalentes. Comúnmente el control de los lotes de prueba incluye, entre otros, caracterización del principio activo, análisis de tamaño de partícula, uniformidad de dosis y perfiles de disolución

#### *B. Inspección post-aprobatoria de la validación prospectiva*

En la post-aprobación y fase de "pre-marketing", debemos revisar el protocolo y reporte de la validación.

Varios parámetros deben ser considerados durante la evaluación de la validación de los procesos de fabricación de formas farmacéuticas sólidas. Aquí se muestran los 7 puntos más importantes que deben ser considerados e incluidos:

- > Materias primas
- > Procedimientos de fabricación y equipos
- > Análisis del mezclado y granulometría
- > Controles en proceso
- > Resultados de pruebas con métodos validados
- > Investigación de productos rechazados
- > Revisión de la situación

1. **Materias primas.** Las características físicas de las materias primas pueden variar entre los fabricantes y en ocasiones pueden existir diferencias entre lotes de un mismo fabricante.

Las inspecciones deben contemplar los datos que la empresa estableció como especificaciones físicas para el principio activo, si no están establecidas las especificaciones o son muy imprecisas se deben demostrar que los perfiles de disolución y uniformidad de contenido son satisfactorios a pesar de haber varios rangos de tamaño de partícula, por ejemplo.

2. **Procedimientos de fabricación y equipos.** Una detallada fórmula maestra con directivas de fabricación definidas y con especificaciones deben ser elaboradas antes de tener realizados los protocolos de validación y antes de que comience la validación del proceso.

La importancia de escribir directivas definidas y sus especificaciones no debe tomarse a la ligera, ya que pueden presentarse problemas como los descritos a continuación:

- > No especificar la cantidad de solución aglutinante, puede ocasionar una excesiva humectación y un rechazo en la disolución.

> No especificar la máquina encapsuladora y los parámetros de operación, tales como discos de dosificación, puede ocasionar rechazo de la variación de peso.

> No especificar las máquinas de compresión y los parámetros de operación, puede ocasionar el rechazo en uniformidad de contenido.

Aunado a lo anterior, los equipos presentan una serie de problemas únicos, que deben ser considerados en el control de la fabricación y en la validación de procesos.

Lo que sigue es una descripción de algunos casos asociados con los equipos:

a. Mezcladores.

Generalmente se consideran dos tipos de mezcladores, de baja energía y de alta energía. Los mezcladores de baja energía representan los tipos más clásicos, tales como los mezcladores de listones, los de volteo y los planetarios. Los mezcladores de alta energía incluyen la base de algunos mezcladores de los anteriores, pero con algún tipo de paletas de alta velocidad, comúnmente llamadas barras intensificadoras o cuchillas.

1. Tipo planetario. Este mezclador es históricamente usado para granulaciones húmedas, porque se puede abrir la marmita y adicionar los agentes aglutinantes, tales como pasta de almidón, ya comenzado el mezclado. Este tipo de operación genera mucho polvo y puede ocasionar problemas de contaminación cruzada.

2. Mezclador de listones. En este tipo de mezcladores los polvos son mezclados vertical y horizontalmente. Durante la operación de carga se genera polvo, sin embargo, durante el mezclado permanece cerrado, lo que limita la cantidad de polvos generados al ambiente. Uno de los principales problemas son los puntos muertos, como el caso de la válvula de descarga en algunos mezcladores, para compensar este problema se remueve el polvo de los puntos muertos durante alguna

etapa del mezclado. Se debe verificar que este punto sea mencionado en las directivas de manufactura.

3. Mezcladores de volteo. En los mezcladores de este tipo se incluyen el de pantalón y el de doble cono. Estos mezcladores ejercen una suave acción de mezclado. Como resultado de esta suave acción los aglomerados del polvo no son fracturados y por lo tanto no son mezclados. Los polvos también pueden aglomerarse por cargas estáticas y la segregación puede ocurrir. Una baja humedad puede contribuir al problema. Se ha encontrado que en mezclados realizados en condiciones de baja humedad, se generan cargas y por ende segregación. En este tipo de mezcladores no se debe exceder del 60-65 % del volumen total del mezclador.

4. Mezcladores de alta cizalla (alta energía). En este tipo de mezcladores se incluye el Diosna y Littleford. Este tipo de mezcladores son muy adecuados para granulaciones húmedas, son muy eficientes, pero se debe cuidar la cantidad y velocidad de adición del solvente ya que debido a su alta eficiencia, algunos activos se pueden solubilizar parcialmente y recrystalizar en diferente forma física. Uno de los principales problemas asociados a este tipo de mezcladores es la transferencia del producto de los mezcladores convencionales a este tipo de equipos. Los tiempos de mezclado son muy diferentes, así como las características físicas del mezclado.

Una barra intensificadora en el centro del mezclador que rota a velocidades muy altas rompe los pequeños y duros aglomerados. Pero una de las más grandes desventajas es que, la velocidad extrema de la barra intensificadora genera un gran calor que puede caramelizar algunos azúcares en la base del mezclado.

5. Bolsas de plástico. Ninguna discusión sobre mezcladores puede concluir sin antes mencionar las bolsas de plástico. Algunos fabricantes han recurrido al mezclado o trituración en bolsas de plástico. Obviamente, es muy difícil reproducir tales procesos, y se tiene una importante pérdida de polvo por la manipulación del mismo. El uso de una bolsa de plástico no está justificado en la fabricación de un medicamento.

## b. Secadores.

Existen básicamente dos tipos de secadores. Uno es el horno de secado, en el cual, el granulado húmedo es extendido sobre charolas y secado en el horno. El segundo secador es un horno de lecho fluido, en el cual, el granulado húmedo es "fluidizado" o suspendido en el aire. Generalmente, un horno de lecho fluidizado da como resultado un granulado más uniforme con partículas esféricas. Sin embargo, esto puede ocasionar problemas de compactación, se puede requerir fuerza de compresión adicional. Es usual ver que los fabricantes cambien del horno de charolas a hornos de lecho fluidizado. Sin embargo, tales cambios deben ser examinados por equivalencia en pruebas in-vitro, como dureza, desintegración y disolución comparativa así como pruebas de estabilidad.

Otros aspectos relacionados con el secado son la uniformidad de la humedad y la contaminación cruzada. Los hornos de charolas presentan más problemas con la uniformidad de la humedad del granulado. Obviamente, a un horno de secado se le debe calificar la uniformidad de la distribución de calor y se debe realizar un programa que asegure la uniformidad del secado en el granulado en el punto final. Con respecto a los hornos de lecho fluidizado, los problemas de humedad se pueden presentar si el granulado no es fluidizado completamente.

Considerando la contaminación cruzada, los hornos de charolas, particularmente en los que se recircula el aire, presentan contaminación cruzada, pues el aire es recirculado a través de un filtro y ductería común. Para los hornos de lecho fluidizado, los filtros bolsa presentan problemas de contaminación cruzada. Para minimizar el problema, los fabricantes usan filtros bolsa exclusivos para un solo producto.

## C. Tableteadoras y Encapsuladoras.

Otra importante variable en los procesos de fabricación es la máquina tableteadora o encapsuladora. Los nuevos equipos requieren granulados con buenas

características de flujo y uniformidad, controlan la variación de peso, fuerza de compresión y requieren un granulado uniforme para funcionar correctamente.

Diferentes tableteadoras pueden causar problemas de uniformidad de dosis, de peso y problemas de dureza. Por ejemplo, la vibración ejercida durante el tableteado puede ocasionar segregación del granulado en el gusano de alimentación. La velocidad de la maquina puede afectar el llenado y por ende el peso de la tableta.

Recordando las operaciones de encapsulado, por la naturaleza higroscópica de las cápsulas y algunos granulados, se requiere control de humedad durante el almacenamiento y el llenado. El escalamiento de productos encapsulados presenta algunos problemas por las diferencias en los equipos de encapsulado. Los viejos equipos que operan con el llenado a gravedad, tales como las maquinas Lilly y Parke Davis, son comúnmente utilizadas en áreas de fabricación. Cuando la formulación es escalada a equipos de encapsulado de alta velocidad, se presentan problemas de flujo y variación de peso. Aumentando los problemas, algunos de los nuevos equipos provocan la formación de un taquete de polvo que impacta sobre la disolución.

#### d. Equipos de recubrimiento

Muchas tabletas son recubiertas con una película acuosa que es usualmente muy soluble. El volumen de la solución de recubrimiento, la velocidad y la temperatura pueden ser controladas como una operación automatizada. Sin embargo, muchos recubrimientos de azúcar, capas entéricas y productos de liberación retardada son realizados manualmente.

El numero de aplicaciones de las capas, el volumen de la solución de recubrimiento en una aplicación específica, y la temperatura de la solución durante las aplicaciones son todos los parámetros que deben ser contemplados. Por ejemplo, se ha encontrado que la temperatura durante las aplicaciones y la temperatura del horno durante el secado causan rechazo en disolución de tabletas almacenadas por un cierto periodo de tiempo.

Otro problema asociado con los procesos de recubrimiento es el calor aplicado a productos que son sensibles a la temperatura. Por ejemplo, se ha encontrado que las tabletas de estrógenos son sensibles a la temperatura y muestran problemas de estabilidad. Por esto, es importante controlar esta fase del proceso.

**3. Análisis del mezclado y granulometría.** Un paso crítico en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas es el mezclado del granulado final. Si la uniformidad no es alcanzada en esta etapa, se debe asumir que no cumplirá con los requisitos de uniformidad. La ventaja más importante del análisis del mezclado es que se identifican las áreas del mezclador que presentan el mayor riesgo de no ser uniformes al hacer un muestreo. Esto es particularmente cierto en el caso de los mezcladores de listones y planetarios.

Cuando se utilizan mezcladores de volteo de gran tamaño, puede ser poco práctico hacer un muestreo directamente en el contenedor. En tales casos se puede tomar la muestra cuando se está descargando el producto.

El sentido común y el criterio científico dictan que los tamaños de las muestras deben ser aproximadamente equivalentes al peso de la unidad de dosificación y que deben haber sido muestreadas en orden para estudiar la uniformidad

Sumado al análisis del mezclado para uniformidad de dosificación y valoración de activo, se le mide al mezclado las características físicas. El parámetro físico más importante para demostrar la equivalencia entre lotes es el perfil del tamaño de partícula.

Los perfiles de tamaño de partícula son muy importantes para las tabletas preparadas por un proceso de granulación húmeda. El tamaño y la uniformidad del tipo de granulo puede afectar el tamaño de poro en una tableta provocando diferencias en la disolución .

Otra prueba realizada a un granulado, especialmente cuando proviene de una granulación húmeda es la pérdida al secado o también llamada contenido de

humedad. Al utilizar solventes orgánicos el residual no es determinado. En la validación de un proceso de secado, el contenido de humedad se realiza antes, durante y después para poder determinar tiempos y niveles. Como variables del proceso, los niveles (especificaciones) son establecidas en la fase de desarrollo y la fase de validación nos confirma lo adecuado del proceso.

4. **Controles en proceso.** Los controles en proceso son las pruebas realizadas durante las etapas de compresión o encapsulado, para asegurar la consistencia a lo largo de estas etapas. Para tabletas se evalúan pesos individuales, dureza y desintegración. Para cápsulas se evalúa el peso.

5. **Resultados de las pruebas.** En el análisis del producto terminado, particularmente la valoración, uniformidad de contenido y disolución deben ser evaluados.

6. **Investigación de productos rechazados.** La ejecución de la validación, tiene el objetivo de demostrar que un proceso es satisfactorio. Desgraciadamente, algunos procesos no lo son y muchas veces los resultados obtenidos son inaceptables. Sin embargo, es importante que sean revisados, discutidos y evaluados todos los resultados del reporte final, incluyendo los resultados rechazados.

7. **revisión de la situación.** Cuando se revisa un reporte de validación, se deben evaluar las bases para concluir que un proceso es satisfactorio, sobre todo en aquellos con resultados de rechazo.

#### **MÉTODOS Y HERRAMIENTAS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCESOS**

Son muchas las herramientas que pueden ser utilizadas como parte de la validación. Cartas de control, Estudios de capacidad, diseños experimentales, análisis de tolerancias, diseño de métodos, análisis de causas y efectos, planes de muestreo. Cada una de las herramientas debe ser resumida y sus aplicaciones deben estar descritas para la validación.(6)

Validación requiere documentar la evidencia de que un proceso cumple consistentemente sus especificaciones. Es por lo anterior que, primero se debe establecer si un proceso es consistente con sus especificaciones y que al realizar las corridas de estudio este demostrándose que es el caso. Las herramientas estadísticas pueden ayudar en ambas labores. Los incumplimientos a menudo ocurren por los errores cometidos y por variaciones excesivas. Un proceso que demuestra ser consistente con sus especificaciones, requiere un enfoque balanceado utilizando las herramientas de "a prueba de fallos" y "reducción de variaciones".

Cuando un rechazo ocurre por causa de un error, se deben emplear "métodos a prueba de fallos", dichos métodos intentan hacer imposible que un error ocurra o que ocurra lo menos posible.

Sin embargo, muchos incumplimientos no son resultado de lo errores, son resultado de las variaciones excesivas que presenta un proceso fuera de control. Se requiere reducir la variación implementando un mejor control para identificar los insumos que son variables clave y así establecer controles para esos insumos, garantizando de esta manera, que la producción cumpla con sus especificaciones.

Una herramienta clave que ayuda a demostrar que un proceso es capaz de cumplir consistentemente con sus especificaciones, es el "estudio de capacidad". Es conveniente para medir las características de los incumplimientos que son parte de las condiciones de "fuera de control". El análisis debe realizarse bajo condiciones normales y bajo la condición del "peor caso". En los eventos con errores potenciales, las pruebas de cambio deben realizarse para demostrar que los métodos "a prueba de fallos" diseñados para detectar o prevenir tales errores funcionan. Los planes de muestreo aprobados pueden ser utilizados para optimizar el número de muestras a ser analizadas y para demostrar el cumplimiento de la especificación estudiada.

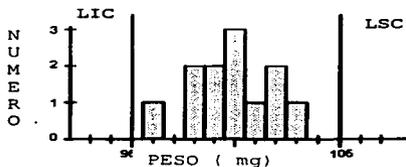
Dependiendo de las circunstancias, no todas las herramientas necesitan ser utilizadas, otras pueden ser utilizadas en su lugar y las aplicaciones pueden variar.

## ESTRATEGIAS Y HERRAMIENTAS PARA REDUCIR LA VARIACIÓN Y REALIZAR LA OPTIMIZACIÓN

Cada producto como unidad difiere en un grado mínimo del resto de las unidades. Esas diferencias, no importa que tan pequeñas sean, son consideradas como variación. La variación puede ser caracterizada al medir una muestra del producto y dibujar un histograma. Por ejemplo, consideremos una tableteadora que debe producir comprimidos con un peso de 100 mg y la tolerancia es de +/- 5 mg. Una muestra de 10 tabletas es seleccionada y se tabulan los resultados obtenidos:

98.7	99.3	100.4	97.6	100.5
100.2	96.4	103.4	102.0	102.0

Se elabora un histograma con estos datos. La distancia del histograma representa la variación



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

figura 1. Histograma de los datos

El interés primordial es saber si el histograma esta bien centrado y si es lo suficientemente angosto para ajustarlo fácilmente dentro de sus límites de aceptación. El centro del histograma es estimado calculando el promedio de las 10 tabletas. El promedio es 99.99 mg. El ancho del histograma es estimado calculando el rango y la desviación estándar. El rango es de 7.0 mg y la

desviación estándar es de 2.06 mg, esta última medida representa la distancia que existe entre el valor de una unidad con respecto al promedio. Aproximadamente la mitad de las unidades están dentro de  $\pm 1$  desviación estándar del promedio y la otra mitad más allá. Por otro lado el rango representa el intervalo que contiene todas las unidades y es generalmente de 3 a 6 veces la desviación estándar, dependiendo del tamaño de muestra.

Frecuentemente los histogramas trazados en forma de campana aparecen nombradas como curva de distribución normal. Para la curva de distribución normal el 99.73% de los datos están dentro de  $\pm 3$  desviaciones estándar con respecto al promedio.

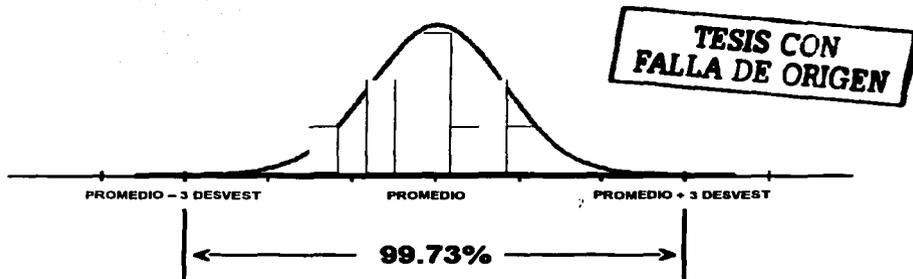
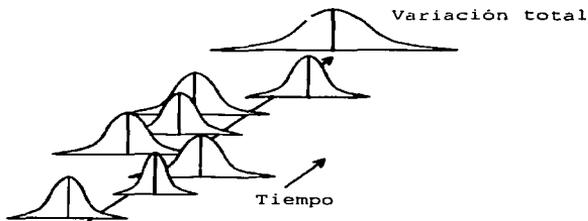


figura 2. Curva de distribución normal de los datos

Para las características que se pueden medir como, contenido de principio activo, peso, espesor, dureza, entre otras, el objetivo es optimizar el promedio y reducir la variación. En todos los casos, la disminución de la variación es necesaria para que todas las unidades se encuentren dentro de sus límites de aceptación. El reducir la variación significa que se logra tener un proceso estable y capaz.

La figura de abajo muestra un proceso inestable, esta en constante cambio, el promedio se mueve hacia arriba y hacia abajo, la variación disminuye y aumenta, y la variación total aumenta debido a estos cambios.

### PROCESO INESTABLE



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

figura 3. Proceso inestable

A su vez abajo se muestra el proceso estable deseado. El cual tiene un nivel de desempeño muy consistente, la variación es muy poca, permitiendo que sea más predecible.

### PROCESO ESTABLE

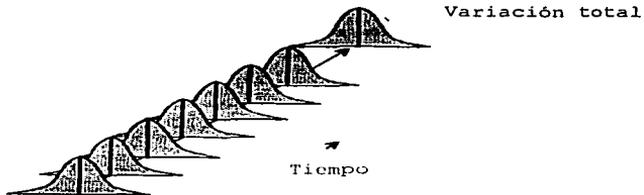


figura 4. proceso estable

Sin embargo, no solo es la estabilidad lo que se quiere, una vez que el proceso se desempeña de manera consistente, la variación restante debe ser calculada para asegurar que se encuentra dentro de los límites especificados. Un proceso con esta característica es llamado estable y capaz, del cual puede esperarse consistentemente, la obtención de un buen producto.

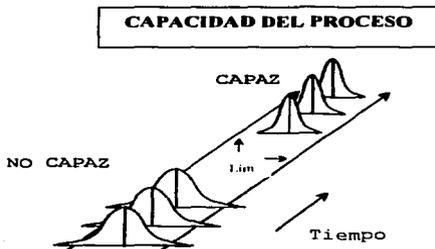


figura 5. Capacidad del proceso

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

#### CAPACIDAD DE PROCESO

Este estudio es utilizado para determinar cuando un proceso es estable y capaz, esto involucra la recolección de muestras en un cierto periodo de tiempo. Se calcula el promedio y la desviación estándar de cada periodo y se grafican en forma de carta de control. Esas cartas son empleadas para determinar si un proceso es estable, si es así, los datos pueden ser colocados en un histograma para determinar si este es capaz.

Para ayudar a determinar si un proceso es capaz, varios índices de capacidad son utilizados, al igual que el histograma, para medir si esta dentro de los límites especificados, un índice llamado  $C_p$  se utiliza para medir la variación, otro

llamado  $C_{pk}$  es usado para evaluar si el proceso esta centrado. Los valores requeridos para pasar dependen de la gravedad del defecto (menor, mayor, critico), que el fabricante considere aceptable.

#### DESCRIPCIÓN DE LAS HERRAMIENTAS DE APOYO PARA LA VALIDACIÓN

- a. Plan de muestreo aceptado. Es utilizado para tomar una decisión de aceptación o rechazo. Los planes de muestreo son utilizados generalmente para decidir la aceptación o rechazo de los lotes fabricados de algún producto, sin embargo, también pueden utilizarse durante la validación para decidir la aceptación o rechazo del proceso. Siguiendo la aceptación por medio de un plan de muestreo, se puede plantear una estimación como: "con un 95% de confianza, se tiene una razón del defecto menor al 1%".
- b. Análisis de varianza. Es el estudio estadístico que ayuda a determinar la magnitud de las diferencias que existen entre equipos, instrumentos, operadores, etc.
- c. Análisis de medias. Es el estudio estadístico empleado para determinar si existe una diferencia significativa entre equipos, instrumentos, etc.
- d. Estudio de capacidad. Es realizado para evaluar la habilidad de un proceso de mantenerse consistente dentro de sus especificaciones. Un estudio es realizado, seleccionando un pequeño numero de unidades dentro de un periodo de tiempo. cada periodo es llamado subgrupo, del cual se calcula el promedio y rango, que posteriormente son graficados en una carta de control y así determinar si el proceso se encuentra estable o consistente con respecto al tiempo.
- e. Carta de control. Es utilizada para detectar cambios en el proceso. Una muestra, comúnmente formada por 5 unidades consecutivas, es seleccionada periódicamente. El promedio y rango de cada muestra son calculados y graficados.

- f. Diseño experimental. El termino "diseño experimental", significa generalmente experimentos selectivos, estudios de superficie respuesta y análisis de varianza. En general un diseño experimental implica cambiar uno o más factores y medir el efecto sobre la producción.
- g. Modos de falla y análisis de efectos. Implica la identificación de los diferentes modos de falla, determinando las causas potenciales y sus consecuencias, así como el análisis del riesgo asociado. Esto incluye un registro de acciones correctivas o cambios que se implementan como resultado de un plan de control bien detallado.
- h. Estudios de superficie-respuesta. Es un diseño experimental especial que tiene el objetivo de representar la relación que existe entre las variables clave que afectan al proceso y sus consecuencias sobre el producto. Realizar un estudio de superficie-repuesta implica realizar varias corridas de un proceso con diferentes niveles en las variables que lo afectan, esto se llama ensayos, y medir los resultados sobre la producción. Con los datos se puede obtener una ecuación que nos indica numéricamente la manera en que una variable afecta las condiciones de fabricación El numero de ensayos requeridos se incrementa exponencialmente con el numero de variables a estudiar. Para asegurar que serán estudiadas solo las variables importantes, se debe realizar un experimento selectivo.
- i. Experimento selectivo. Es un tipo especial de diseño experimental, que tiene el objetivo de identificar las variables clave. Realizar un experimento de este tipo, involucra realizar varios ensayos que permitan descubrir cuales son las variables que en verdad afectan al proceso. Generalmente se deben realizar dos ensayos por cada variable. Por ejemplo, 8 variables implican 16 ensayos.

## **BENEFICIOS Y TIPOS DE LA VALIDACIÓN.**

Se debe entender que la validación de un proceso, sistema, método, etc. tiene como objetivo mejorar y optimizar todas las etapas que involucra la fabricación y comercialización de un producto, y más importante aún, asegurar las características de identidad, potencia y seguridad que un medicamento debe brindar al paciente como consumidor, por otro lado se cubre el requisito legal requerido por la institución gubernamental encargada de vigilar el sistema de salud en el ámbito nacional o mundial, según sea el caso.

Se pueden mencionar de manera resumida los beneficios asociados a la validación:

- Reducción de costos
- Optimización del proceso
- Aseguramiento de la calidad
- Cumplimiento de las normas legales.

### **TIPOS DE VALIDACIÓN:**

#### **VALIDACIÓN PROSPECTIVA**

La validación Prospectiva es un enfoque más razonable, que hace de la validación una parte integral de la cuidadosa planificación de un programa lógico para el desarrollo del proceso / producto. Se utiliza cuando aun no se realiza la producción a alta escala o cuando el proceso sufre cambios significativos.

#### **VALIDACIÓN RETROSPECTIVA.**

Este tipo de validación se emplea cuando se tiene un proceso que no ha sufrido cambios significativos durante un determinado periodo de tiempo y se realiza a partir de una revisión histórica del proceso.

## VALIDACIÓN CONCURRENTE.

Este tipo de validación es usual en situaciones excepcionales, tales como el escalamiento de un proceso de fabricación en lotes de reproceso, lotes únicos, primer lote comercial y en operaciones tempranas de un proceso continuo. Es decir, que se utiliza en lotes pequeños, generalmente cuando se evalúan pruebas piloto.

El desarrollo de un protocolo de validación constituye el primer paso en cualquier proceso de validación. Es absolutamente esencial establecer por adelantado el programa definiendo que es lo que se va hacer, porque se va hacer, quien lo va hacer y como lo va hacer.

## PROTOCOLOS PARA LA VALIDACIÓN

Los protocolos de validación incluyen tres tipos mayores de evaluación: Calificación de la Instalación (I.Q.), Calificación de la operación (O.Q.) y calificación del desempeño (P.Q.). La validación es terminada sólo cuando las tres calificaciones hayan sido completadas en orden, y que todo este dentro de los criterios de aceptación.

Los protocolos de validación deben contener los siguientes elementos:

- Identificación de los procesos a validar
- Identificación de los productos que serán fabricados utilizando estos procesos
- Objetivos y criterios de medición para una validación exitosa
- Alcance y duración de la medición
- Recursos, operadores y equipos que serán utilizados durante la validación
- Identificación y características de las áreas donde se ubican los equipos de fabricación
- Identificación de los operadores y la capacitación que necesitan

- Descripción completa del proceso
- Especificaciones importantes para el producto, materias primas, etc.
- Controles especiales o condiciones que deben ser colocados durante la validación
- Variables del proceso que deben ser monitoreados y métodos para controlar y monitorear
- Características del producto que deben monitorearse y los métodos para hacerlo
- Criterios subjetivos usados para evaluar el producto
- Definición de porque se rechaza una evaluación y un criterio subjetivo
- Métodos estadísticos para colección y análisis de datos
- Consideraciones para reparar y mantener los equipos de fabricación
- Criterios para revalidar

Para las tres fases, IQ, OQ Y PQ, se debe contemplar lo siguiente (3):

- Definir que se verifica o mide
- Definir como se verifica o mide
- Definir cuando se verifica o mide
- Definir criterios de aceptación o rechazo
- Determinar la documentación rechazada

#### CALIFICACIÓN DE INSTALACION (IQ)

Es un plan documentado y detallado, empleado para verificar características específicas en la instalación de servicios, sistemas, instrumentos y equipos, confirmando que se apeguen a las especificaciones originales del fabricante o de un diseño vigente que haya sido previamente aprobado (9)

Las tres categorías de información del equipo o instrumentos que son consideradas en la calificación de la instalación son:

Información de identificación del equipo, incluyen cualquier número de identificación del equipo, el modelo y el número de serie, tamaño del equipo, dimensiones, peso, capacidad y localización.

Requerimientos utilizados por el equipo. Incluyen todos los servicios como agua, luz; indica la calidad de la fuente, y cualquier cantidad o volumen requerido; así como la composición de algún aditamento necesario.

Equipo de seguridad del equipo. Como válvulas de alivio de presión, alarmas; así también la temperatura del área, tamaño de la línea de descarga, etc.

#### CALIFICACIÓN OPERACIONAL (OQ)

Es un plan documentado y detallado de pruebas empleadas para demostrar que un equipo, instrumento o sistema opera de manera estable dentro de los niveles propios de operación (especificaciones del diseño), (9).

Las cuatro categorías de información que deben considerarse en una calificación operacional son:

Requisitos de calibración. Indica como los parámetros pueden ser medidos y monitoreados, cual es el rango de aceptación o límite. Si un sensor sirve para controlar una función dentro de la unidad, describe como debe ser monitoreado a través de un ciclo.

Actividades de preoperación. Estas actividades incluyen limpieza y sanitización de sistemas.

Criterios de operación.

Criterios de aceptación.

#### CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO (PQ).

Es la evidencia documentada de que un proceso, un sistema total integrado, o un método analítico funciona como fue diseñado y que produce consistentemente, material en proceso, producto terminado o resultados de pruebas dentro, de las

especificaciones apropiadas y de los requerimientos definidos en el protocolo. Es necesario establecer criterios de aceptación específicos para cada parámetro crítico.

Todo lo que anteriormente se ha descrito puede ser trabajado dentro de un plan global denominado plan maestro de validación, el cual se describe a continuación.

#### **PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN**

El planteamiento de un plan maestro de validación es organizado en cuatro etapas. primero, debe ser bien definido ¿qué es un plan maestro de validación, segundo ¿cómo se debe elaborar un plan maestro de validación?, tercero, se debe plantear el "formato del plan maestro de validación" y cuarto, cual es el potencial de impacto del plan maestro de validación.(10)

#### **DEFINICIÓN DE UN PLAN MAESTRO.**

El término "plan maestro de validación", algunas veces llamado "plan de validación", es, en forma simple, un documento aprobado que resume las intenciones y métodos de una empresa, para establecer de manera adecuada como serán validados equipos, sistemas y controles o procesos. la preparación de un plan maestro de validación debe contemplar todos los proyectos sin importar complejidad o tamaño físico. Es un documento que se aplica, se actualiza y se corrige durante la vida de un proyecto.

Un plan bien pensado y escrito refleja mucho sobre el programa de calidad total de una empresa. Describe en términos claros y concisos, la filosofía de toda la corporación y los aspectos que serán seguidos durante la validación. También define en términos generales la naturaleza de las pruebas que deberán realizarse; identifica los sistemas, equipo, controles, sistemas de computo y procesos que serán validados.

Identifica en que nivel se realizaran las pruebas y cómo deberán ser realizadas. Es probable que no detalle sobre la especificación de alguna prueba, pero, da la referencia, los protocolos o procedimientos donde se encuentra.

El plan maestro de validación puede ser usado como una guía para la ejecución del proyecto y también como una herramienta administrativa para concluir exitosamente el proyecto de validación. El plan no debe ser complejo, debe detallar y definir adecuadamente las tareas en el programa. En todos los casos debe ser aprobado por todos los departamentos del grupo.

#### *EN QUE MOMENTO SE DEBE PLANTEAR EL PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.*

Es un documento que se debe realizar durante las etapas iniciales del diseño de nuevas instalaciones, en la etapa de desarrollo de un nuevo producto, durante la planeación de modificaciones a la planta o a los productos.

#### *FORMATO DE UN PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.*

El formato es independiente de su contenido, puede haber un sinnúmero de formatos y estilos revisados y aprobados alrededor del mundo. Es conveniente que cada empresa establezca un formato común para el plan maestro de validación de todos sus proyectos. Para que se faciliten las revisiones y auditorías cuando se tienen plantas en otros países. Esta filosofía puede ser aplicada para protocolos y procedimientos, y de esta manera realizar un plan global de calidad.

Para elaborar un formato se debe recordar lo siguiente:

El formato puede variar, pero siempre debe explicar claramente todo el esquema de la validación.

Debe contener tablas de resumen, organigrama y responsabilidades. Esta forma de comunicación ayuda a un completo entendimiento para todas las personas involucradas en el proyecto.

Las tablas de resumen pueden enlistar todo lo referente al equipo que será calificado o validado, en que parte del edificio se localiza y los criterios de aceptación para las pruebas, etc. el organigrama muestra la interrelación y función de los departamentos involucrados.

En general el contenido debe estar bien definido y debe detallar los siguientes puntos:

#### **INTRODUCCIÓN.**

Un resumen del programa total que incluya el objetivo del programa de validación, este es el primer paso de la plataforma donde se delimitan las funciones.

#### **OBJETIVO**

Se establece de manera clara y concisa, el objetivo debe estar completamente entendido y debe asegurar que todas las áreas involucradas estén enteradas.

#### **APROBACIÓN.**

La aprobación del proyecto de validación es importante para definir y aclarar el objetivo de la tarea.

#### **ALCANCE.**

Otro punto importante es definir y aclarar que es lo que se validara y hasta que nivel será validado. Considerando la calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño para definir actividades, el plan maestro de validación debe enlistar en una columna el equipo y tipo de sistema y en otra columna la clase de pruebas requeridas. Esto proporciona una imagen visual del nivel de prueba requerido por todos los puntos considerados en la validación.

### ***CRITERIO DE ACEPTACIÓN.***

Se debe elaborar una lista que contemple todos los criterios de aceptación para la validación y definir así cuando la tarea de validar esta concluida. Si es posible en esta etapa del proyecto se deben plantear los criterios de aceptación específicos para cada unidad a ser validada. El criterio de aceptación debe asegurar que la tarea o manejo no sean excesivos (muy abiertos o muy restrictivos).

### ***CUERPO DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACION.***

De manera general se contempla lo siguiente:

- **INTRODUCCIÓN**
  - Objetivo
  - Alcance total de la validación
  
- **DEFINICIÓN DE LOS CONCEPTOS DE VALIDACIÓN**
  - Validación prospectiva/concurrente
  - Sistema que requiere validación
  - Niveles de la validación
  - Definición de IQ, OQ, PQ
  
- **DESCRIPCIÓN DEL PROCESO**
  - Criterios del diseño
  - Descripción del proceso
  - Diagramas de flujo
  - Balance de materiales
  - Instrumentos de control del proceso
  - Resumen de herramientas

- DESCRIPCIÓN DE LAS INSTALACIONES
  - Clasificación de las áreas de acuerdo al hvac
  - Diagramas de flujo del personal
  - Diagrama de flujo de equipo y materiales
  - Requisitos para construir el hvac
  
- ALCANCE DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN
  - Sistemas del proceso
  - Sistemas críticos utilizados
  - Sistemas no críticos utilizados
  - Calibración de instrumentos
  - Automatización de sistemas
  - Desarrollo de los PNO's
  
- APROBACIÓN DE LA VALIDACIÓN
  - Criterio de aceptación para cada sistema
  - Secuencia de actividades y sistemas
  - Procedimientos para aprobación de protocolos, resultados y reportes
  - Detalles de la validación (numero de corridas, cambios, etc.)
  
- INSUMOS DE LA VALIDACIÓN
  - Calificación de equipo
  - Calibración de equipo
  - Pruebas de laboratorio

(2)

92-4

**PLAN MAESTRO DE LA VALIDACION  
PROSPECTIVA**

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 1 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

**CONTENIDO**

**1. OBJETIVOS**

**2. ALCANCE**

**3. RESPONSABILIDADES**

- PRODUCCIÓN
- CALIBRACIONES
- CONTROL DE CALIDAD
- VALIDACIÓN
- MANTENIMIENTO

**4. FRECUENCIA CON QUE SE REALIZA LA VALIDACIÓN**

**5. INTRODUCCIÓN**

**6. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO**

- FORMULACIÓN
- DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/ 5 ml
- DIAGRAMA DE CAUSA Y EFECTO PARA EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/ 5 ml

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 2 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE  
FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

**7. MODULOS GENERALES PARA LA VALIDACION**

- a. PROTOCOLOS PARA CALIFICACION DE AREAS
- b. PROTOCOLOS PARA CALIFICACION DE INSTALACION (I.Q.)
- c. PROTOCOLOS PARA CALIFICACION OPERACIONAL (O.Q.)
- d. PROTOCOLOS PARA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.)

**8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 3 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

**1. OBJETIVO GENERAL.**

Validar el proceso de fabricación de una suspensión de Ampicilina trihidratada , con el fin de asegurar su calidad a través de la aplicación de las herramientas de control estadístico de proceso.

**OBJETIVOS PARTICULARES.**

1. Elaborar un plan maestro para validar prospectivamente el proceso de fabricación de una suspensión de Ampicilina trihidratada.

2. Elaborar protocolos para calificar:

a) Las áreas implicadas en el proceso de fabricación de la suspensión de Ampicilina trihidratada.

b) La instalación y operación de los equipos implicados en el proceso de fabricación de la suspensión pediátrica de Ampicilina trihidratada.

c) El desempeño de las etapas críticas implicadas en el proceso de fabricación de la suspensión de Ampicilina trihidratada.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 4 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE  
FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml

3. Analizar los resultados y elaborar un reporte por cada etapa involucrada en el proceso de fabricación de la suspensión de Ampicilina trihidratada.
4. Elaborar una conclusión general sobre la validación del proceso de fabricación de la suspensión de Ampicilina trihidratada.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 5 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

<b>PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml</b>
---

**2. ALCANCE.**

La validación se aplica únicamente para el proceso de fabricación de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg/5 ml.

Las calificaciones, de instalación, operación y áreas son contempladas únicamente para los equipos y áreas de producción involucrados con el proceso de fabricación de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg/5 ml.

**3. RESPONSABILIDADES.**

3.1. Es responsabilidad del departamento de producción verificar que áreas, sistemas y equipos se encuentren en buen funcionamiento al inicio de la validación.

3.2. Es responsabilidad del área de calibraciones mantener calibrados o certificados los aparatos de medición al momento de iniciar la validación.

3.3. Es responsabilidad del departamento de control de calidad proporcionar todas las especificaciones en cuanto a materias primas, material de empaque, producto terminado, métodos analíticos químicos y microbiológicos que sean necesarios para el desarrollo de la validación.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 6 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE  
FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

3.4. Es responsabilidad del área de validación llevar a cabo y concluir la validación, así como el emitir un informe final.

3.5. Es responsabilidad del departamento de mantenimiento facilitar los manuales, e información solicitada para el desarrollo de la validación

**4. FRECUENCIA.**

4.1. La validación se considera vigente por tres años, a partir de la ultima fecha en que sea realizada.

4.2. Si ocurren cambios importantes que alteren la calidad del producto, será motivo de revalidación.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 7 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

**5. INTRODUCCIÓN.**

**PLAN MAESTRO DE VALIDACION**

El planteamiento de un plan maestro de validación es organizado en cuatro etapas. primero, debe ser bien definido ¿qué es un plan maestro de validación, segundo ¿cómo se debe elaborar un plan maestro de validación?, tercero, se debe plantear el "formato del plan maestro de validación" y cuarto, cual es el potencial de impacto del plan maestro de validación.

*DEFINICIÓN DE UN PLAN MAESTRO.*

El termino "plan maestro de validación", algunas veces llamado "plan de validación", es, en forma simple, un documento aprobado que resume las intenciones y metodos de una empresa, para establecer de manera adecuada como serán validados equipos, sistemas y controles o procesos. la preparación de un plan maestro de validación debe contemplar todos los proyectos sin importar complejidad o tamaño físico. es un documento que se aplica, se actualiza y se corrige durante la vida de un proyecto.

Un plan bien pensado y escrito refleja mucho sobre el programa de calidad total de una empresa. describe en términos claros y concisos, la filosofía de toda la corporación y los aspectos que serán seguidos durante la validación. también define en términos generales la

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 8 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

naturaleza de las pruebas que deberán realizarse; identifica los sistemas, equipo, controles, sistemas de computo y procesos que serán validados.

El plan maestro de validación identifica en que nivel se realizaran las pruebas y cómo deberán ser realizadas. es probable que no detalle sobre la especificación de alguna prueba, pero, da la referencia, los protocolos o procedimientos donde se encuentra.

El plan maestro de validación puede ser usado como una guía para la ejecución del proyecto y también como una herramienta administrativa para concluir el proyecto de validación. el plan no debe ser complejo, debe detallar y definir adecuadamente las tareas en el programa. en todos los casos el plan maestro debe ser aprobado por todos los departamentos del grupo.

**EN QUE MOMENTO SE DEBE PLANTEAR EL PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.**

Es un documento que se debe desarrollar durante: las etapas iniciales del diseño de nuevas instalaciones, en la etapa de desarrollo de un nuevo producto, durante la planeación de modificaciones a la planta o a los productos.

**FORMATO DE UN PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN.**

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 9 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

El formato de un plan maestro de validación es independiente de su contenido, puede haber un sinnúmero de formatos y estilos revisados y aprobados alrededor del mundo. es conveniente que cada empresa establezca un formato común para el plan maestro de validación de todos sus proyectos. para que se faciliten las revisiones y auditorias cuando se tienen plantas en otros países. esta filosofía puede ser aplicada para protocolos y procedimientos, y de está manera realizar un plan global de calidad.

Para elaborar un formato se debe recordar lo siguiente:

El formato de un plan maestro de validación puede variar, pero siempre debe explicar claramente todo el esquema de la validación.

Debe contener tablas de resumen, organigrama y responsabilidades. esta forma de comunicación ayuda a un completo entendimiento para todas las personas involucradas en el proyecto.

Las tablas de resumen pueden enlistar todo lo referente al equipo que será calificado o validado, en que parte del edificio se localiza y los criterios de aceptación para las pruebas, etc. el organigrama muestra la interrelación y función de los departamentos involucrados.

En general el contenido debe estar bien definido y debe detallar los siguientes puntos:

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 10 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

**INTRODUCCION.**

Un resumen del programa total que incluya el objetivo del programa de validación, este es el primer paso de la plataforma donde se delimitan las funciones.

**OBJETIVO**

Se establece de manera clara y consistente, el objetivo debe estar completamente entendido y debe asegurar que todas las áreas involucradas estén enteradas.

**APROBACION.**

La aprobación del proyecto de validación es importante para definir y aclarar el objetivo de la tarea.

**ALCANCE.**

Otro punto importante es definir y aclarar que es lo que se validara y hasta que nivel será validado. considerando la calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño para definir actividades, el plan maestro de validación debe enlistar en una columna el equipo y tipo de sistema y en otra columna la clase de pruebas requeridas. esto proporciona una imagen visual del nivel de prueba requerido por todos los puntos considerados en la validación.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 11 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

**CRITERIO DE ACEPTACION.**

Se debe elaborar una lista que contemple todos los criterios de aceptacion para la validacion y definir asi cuando la tarea de validar esta concluida. si es posible en esta etapa del proyecto se deben plantear los criterios de aceptacion especificos para cada unidad a ser validada. el criterio de aceptacion debe asegurar que la tarea o manejo no sean excesivos (muy abiertos o muy restrictivos).

**CUERPO DEL PLAN MAESTRO DE VALIDACION.**

De manera general se contempla lo siguiente:

- **Introducción**
  - Objetivo
  - Alcance total de la validación
- **Definición de los conceptos de validación**
  - Validación prospectiva/concurrente
  - Sistema que requiere validación
  - Niveles de la validación
  - Definición de iq, oq, pq
- **Descripción del proceso**
  - criterios del diseño

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 13 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE  
FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

- Procedimientos para aprobación de protocolos, resultados y reportes
- Detalles de la validación (numero de corridas, cambios, etc.)
- Insumos de la validación
  - Calificación de equipo
  - Calibración de equipo
  - Pruebas de laboratorio
- Organización del equipo de validación
- Protocolos de muestreo

**VALIDACION**

El concepto de validación se puede entender como el establecimiento de una evidencia documentada, la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

La validación es un procedimiento esencial que demuestra que un proceso de fabricación, opera bajo condiciones estándares definidas, es capaz de producir coherentemente un producto del cual se conocen las especificaciones establecidas (2).

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 12 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

- Descripción del proceso
- Diagramas de flujo
- Balance de materiales
- Instrumentos de control del proceso
- Resumen de herramientas
  
- Descripción de las instalaciones
  - Clasificación de las áreas de acuerdo al hvac
  - Diagramas de flujo del personal
  - Diagrama de flujo de equipo y materiales
  - Requisitos para construir el HVAC
  
- Alcance de las actividades de validación
  - Sistemas del proceso
  - Sistemas críticos utilizados
  - Sistemas no críticos utilizados
  - Calibración de instrumentos
  - Automatización de sistemas
  - Desarrollo de los PNO'S
  
- Aprobación de la validación
  - Criterio de aceptación para cada sistema
  - Secuencia de actividades y sistemas

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 14 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE  
FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

Beneficios de la validación.

- a) Reducción de costos
- b) Optimización del proceso
- c) Aseguramiento de la calidad
- d) Cumplimiento de las normas legales.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 15 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE  
FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

**6. DESCRIPCION DEL PROCESO**

**FÓRMULA:**

Hecha la mezcla cada 100 ml contiene:

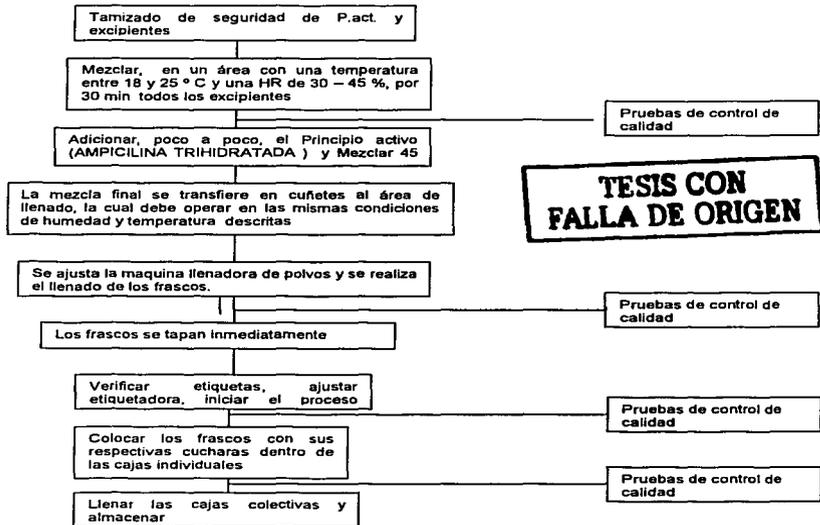
Ampicilina trihidratada equivalente a 5.00 g de Ampicilina

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 16 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

**DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL PROCESO DE MANUFACTURA DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/ 5 ml :**

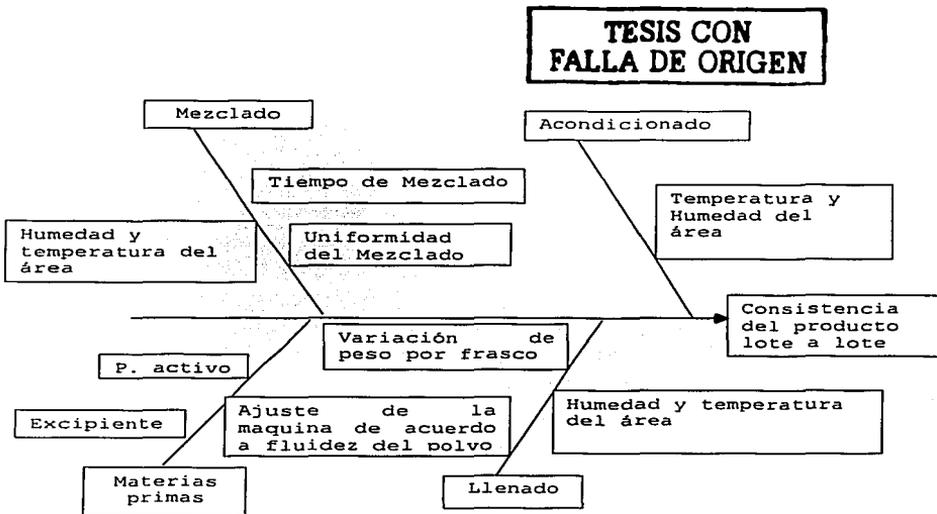


ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 17 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

DIAGRAMA DE CAUSA Y EFECTO QUE MUESTRA LAS VARIABLES EN CADA PASO DEL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/ 5 ml.



ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 18 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

**7. MODULOS GENERALES DE LA VALIDACION**

Los pasos a seguir durante la validación se muestran en el diagrama siguiente:

Actividades de validación

Plan maestro de validación

Desarrollo del protocolo

Calificación de instalación (IQ)

Calificación de operación (OQ) y  
desempeño (PQ)

Actividades de soporte

Validación producto/proceso

Elaboración de procedimientos  
De operación, limpieza

Reportes y conclusion

Elaboración de procedimientos de mantenimiento

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 19 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

<b>PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml</b>
---

**8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. JIMÉNEZ DÍAZ, JUAN RICARDO. MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN UN SISTEMA MULTIMEDIA. TESIS, FESC, UNAM, CUAUTITLAN IZCALLI, EDO.MÉX., 1998
2. NASH, ROBERT A. PHARMACEUTICAL PROCESS VALIDATION. 2\*. EDITION, MARCEL DEKKER, INC., USA, 1993
3. AGALLOCO, JAMES P. VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES. , MARCEL DEKKER, INC., USA, 1986
4. WILLIG, SIDNEY H. GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICALS . A PLAN FOR TOTAL QUALITY CONTROL. 4\*. EDITION, MARCEL DEKKER, INC., USA, 1997
5. RAFAEL MONSALVO, MIGUEL ANGEL. PROYECTO DE MEZCLADO. SISTEMA MULTIMEDIA PARA APOYAR LA ENSEÑANZA DE LA TECNOLOGIA FARMACÉUTICA. TESIS, FESC, UNAM, CUAUTITLAN IZCALLI, EDO.MÉX., 1997
6. MAYNARD, DAVID W. VALIDATION MASTER PLANNING. JOURNAL OF PARENTERAL SCIENCE & TECHNOLOGY. VOL. 47, N° 2 , MARCH-APRIL 1993.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 20 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml**

7. GARCIA MONTOYA, E. PROBLEMS INVOLVED IN THE MANUFACTURE OF PENICILLIN PRODUCTS. DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY. VOL.22, N° 6, 1996
8. CLOUD, PHILLIP A. VALIDATION OF A SMALL BATCH MEXER: A CASE STUDY. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. VOL. 21, N° 4, APRIL 1994
9. AGALLOCO, JAMES. QUALIFICATION AND VALIDATION OF ENVIRONMENTAL CONTROL SYSTEMS. PDA JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE & TECHNOLOGY. VOL.50, N° 5, SEPTEMBER-OCTOBER 1996.
10. KENNETH LOVEJOY, C. VALIDATION AND FACILITY DESIGN. VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES. MARCEL DEKKER, 1986, USA.
11. LOPEZ, ORLANDO. AUTOMATED PROCESS CONTROL SYSTEMS VERIFICATION AND VALIDATION. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, SEPTEMBER 1997
12. TORBECK, LYNN AND BRANNING, RONALD. DESIGNED EXPERIMENTS A VITAL ROLE IN VALIDATION. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, JUNE 1996
13. DESAIN, CAROL AND VERCIMAK S., CHARMAINE. PROCESS DEVELOPMENT THAT SUPPORTS PROCESS VALIDATION. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, OCTOBER 1995
14. SHARP, JOHN. VALIDATION - HOW MUCH IS REQUIRED?. PDA JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE & TECHNOLOGY, VOL.49, N° 3, JUNE 1995

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 21 DE: 21	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

<p align="center"><b>PLAN MAESTRO PARA LA VALIDACION PROSPECTIVA DEL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml</b></p>
---

15. LAZAR, MAX. CONCEPTS FOR THE PROCESS VALIDATION OF BULK PHARMACEUTICAL CHEMICALS. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, DECEMBER 1993
16. CHAPMAN, K.G, et al. PROTECTION OF WATER TREATMENT SYSTEMS, PART III: VALIDATION AND CONTROL. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, SEPTEMBER 1984.
17. CARREON ZEPEDA, JAIME. VALIDACION DE PROCESOS DE FABRICACION DE PRODUCTOS NO ESTERILES. VALIDACION DE PROCESOS FARMACEUTICOS, ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, 1982
18. YLLA CATALA, MIGUEL. VALIDACION DE PROCESOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA. REVISTA MEXCANA DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, MÉXICO 1994
19. THIESSET, JEAN PIERRE. FACILITY VALIDATION. JOURNAL OF VALIDATION TECHNOLOGY, MARCH, 1997
20. VINCENT W., DAVID. VALIDATING AND ESTABLISHING A ROUTINE ENVIRONMENTAL MONITORING PROGRAM FOR CRITICAL UTILITY SYSTEMS. JOURNAL OF VALIDATION TECHNOLOGY, MARCH, 1995

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

(2.1)

480 A

# PROTOCOLOS DE CALIFICACION

(2.1.1)

48  
R

**PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION  
DE AREAS DE MEZCLADO Y LLENADO**

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 1 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.**

**1. OBJETIVO.**

Determinar si el área de mezclado y el área de llenado cumplen con las buenas practicas de fabricación (NOM-059-SSA-1993)

**2. ALCANCE.**

La calificación de áreas se aplica solamente para las áreas de mezclado y llenado de suspensiones ubicadas en la planta de beta-lactamicos

**3. RESPONSABILIDADES.**

- 3.1.** Es responsabilidad del departamento de producción verificar que áreas, sistemas y equipos se encuentren en buen funcionamiento al inicio de las calificaciones.
- 3.2.** Es responsabilidad del área de calibraciones mantener calibrados o certificados los aparatos de medición al momento de iniciar las calificaciones.
- 3.3.** Es responsabilidad del departamento de control de calidad proporcionar todas las especificaciones en cuanto a materias primas, material de empaque, producto terminado, métodos analíticos que sean necesarios para el desarrollo de las

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 2 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

calificaciones.

- 3.4. Es responsabilidad del área de validación llevar a cabo y concluir las calificaciones, así como el emitir un informe final.
- 3.5. Es responsabilidad del departamento de mantenimiento apoyar en la información requerida para el desarrollo de las calificaciones.
4. FRECUENCIA.
- 4.1. Cada vez que se realice algún cambio que pueda afectar directamente la calidad del producto.
- 4.2. De acuerdo al programa de recalificaciones

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 3 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

## 5. INTRODUCCIÓN

Las áreas utilizadas para el llenado de polvos y líquidos probablemente representan lo complejo dentro del área de producción. Durante el diseño y construcción de las instalaciones se tiene que pensar en muchos aspectos, ubicación, costo, versatilidad, etc., sin embargo, los muros, pisos y techos deben ser cuidadosamente estructurados para una fácil limpieza y sanitización.

Un buen diseño que permita una fácil limpieza, que proporcione aire de una determinada calidad en donde quiera que el producto o sus componentes sean expuestos, el adecuado control de la temperatura y humedad para confort del personal proporciona un sin fin de ventajas, algunas son:

Disminución del riesgo de contaminación cruzada.

Disminución del riesgo de contaminación por partículas externas.

Adecuado flujo de materiales y personal.

Disminución del riesgo de accidentes.

Es por ello la importancia de calificar las áreas de fabricación.

En estas calificaciones se tomaron en cuenta la nom-059-ssa. y las buenas practicas de manufactura, con el fin de realizar una evaluación que proporcione un alto grado de confianza en cuanto al cumplimiento con la normatividad establecida.

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 4 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

### 6. EVALUACIÓN PARA EL ÁREA DE MEZCLADO

USO DEL ÁREA:

UBICACIÓN:

DIMENSIONES:

#### CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE MEZCLADO

TABLA 1. Aspectos generales para la evaluación del área de mezclado

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
El edificio donde se encuentra el área de mezclado debe ser completamente independiente			
El sistema de aire del edificio donde se encuentra el área de mezclado es totalmente independiente			
El área debe contar con el tamaño y diseño para permitir el flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de los productos			
El área cuenta con el tamaño necesario para efectuar la etapa de mezclado			

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 5 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 1. Aspectos generales para la evaluación del área de mezclado

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
Las uniones entre el techo y los muros deben contar con acabados sanitarios			
Las uniones entre los muros y los pisos deben contar con acabados sanitarios			
Los muros están recubiertos de un material no adsorbente que no suelta partículas contaminantes y que da un acabado liso a los muros			
Los pisos están recubiertos de un material no adsorbente que no suelta partículas contaminantes y que da un acabado liso			
El material que recubre los pisos debe resistir que se este lavando continuamente			
Las ventanas están selladas herméticamente			

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 6 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 1. Aspectos generales para la evaluación del área de mezclado

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
El área se encuentra iluminada y ventilada			
Las lamparas deben evitar la acumulación de polvo			
No se deben observar líneas de energía eléctrica o de agua dentro del área de producción			
Las lamparas deben contar con cubierta protectora lisa			
Las condiciones de humedad, temperatura y ruido, no afectan directa o indirectamente al operador o al producto			
El área cuenta con sistema de ventilación y extracción que impiden el ingreso de contaminación externa			
Debe haber presión diferencial de aire balanceada en el área de producción para evitar cualquier tipo de contaminación			

ELABORÓ: QUIMICO DE VALIDACION	REVISÓ: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 7 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 2. Aspectos evaluados de acuerdo a las especificaciones y necesidades del proceso

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
Se tiene una temperatura controlada entre 18-25° c			
Se cuenta con una humedad relativa controlada entre 30-45 %			

Determinación de la temperatura y humedad relativa en el área de mezclado

1. Empleando un instrumento, con fecha de calibración o certificación vigente, realizar la medición de las condiciones en 5 puntos alrededor del mezclador, ver figura 1, llenando las tablas 3 y 4.

2. La humedad relativa se debe determinar con el área sin personal y con el número de personal que habitualmente labora dentro

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 8 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 3. Registro de los datos del área de mezclado sin personal

SITIO	TEMPERATURA			PORCIENTO DE HUMEDAD RELATIVA (% HR)		
	1	2	3	1	2	3
1						
2						
3						
4						
5						

TABLA 4. Registro de los datos con personal dentro del área de mezclado

SITIO	TEMPERATURA			PORCIENTO DE HUMEDAD RELATIVA (% HR)		
	1	2	3	1	2	3
1						
2						
3						
4						
5						

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 9 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

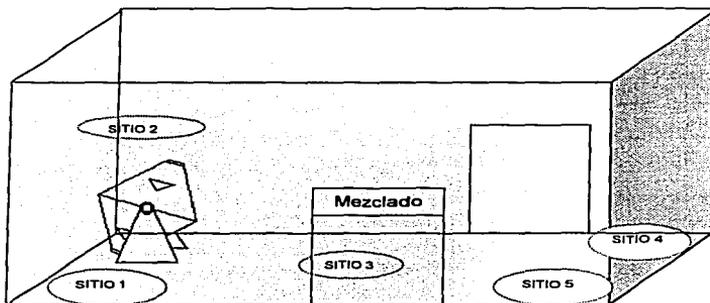


Figura 1. Diagrama del área de mezclado que muestra la ubicación del mezclador de rombo y los puntos en que se mide la humedad relativa y la temperatura.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 10 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

#### 6. EVALUACIÓN PARA EL ÁREA DE LLENADO DE SUSPENSIONES

USO DEL ÁREA:

UBICACIÓN:

DIMENSIONES:

#### CALIFICACIÓN DEL ÁREA DE LLENADO DE SUSPENSIONES

TABLA 5. Aspectos generales para la evaluación del área de suspensiones

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
El edificio donde se encuentra el área de pediátricos debe ser completamente independiente			
El sistema de aire del edificio donde se encuentra el área de pediátricos es totalmente independiente			
El área debe contar con el tamaño y diseño para permitir el flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de los productos			

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 11 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

PROTOKOLO DE CALIFICACION DE LAS AREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION DE 250 mg/5 ml.

TABLA 5. Aspectos generales para la evaluacion del area de pediaticos

EVALUACION	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SI	NO	
El area cuenta con el tamaño necesario para efectuar la etapa de llenado y acondicionamiento del producto			
Las uniones entre el techo y los muros deben contar con acabados sanitarios			
Las uniones entre los muros y los pisos deben contar con acabados sanitarios			
Los muros están recubiertos de un material no adsorbente que no suelta partículas contaminantes y que da un acabado liso a los muros			
Los pisos están recubiertos de un material no adsorbente que no suelta partículas contaminantes y que da un acabado liso			
El material que recubre los pisos debe resistir que sea lavado continuamente			
Las ventanas están selladas herméticamente			

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 12 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 5. Aspectos generales para la evaluación del área de pediátricos

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
El área se encuentra iluminada y ventilada			
Las lamparas deben evitar la acumulación de polvo			
No se deben observar líneas de energía eléctrica o de agua dentro del área de producción			
Las lamparas deben contar con cubierta protectora lisa			
Las condiciones de humedad, temperatura y ruido, no afectan directa o indirectamente al operador o al producto			
El área cuenta con sistema de ventilación y extracción que impiden el ingreso de contaminación externa			
Debe haber presión diferencial de aire balanceada en el área de producción para evitar cualquier tipo de contaminación			

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 13 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 6. Aspectos evaluados de acuerdo a las especificaciones y necesidades del proceso

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
Se tiene una temperatura controlada entre 18-25° C			
Se cuenta con una humedad relativa controlada entre 30-45 %			
El área cuenta con el tamaño necesario para efectuar la etapa de llenado y acondicionamiento			

Determinación de la temperatura y humedad relativa en el área de suspensiones

1. Empleando un instrumento, con fecha de calibración o certificación vigente, realizar la medición de las condiciones en 5 puntos alrededor de la llenadora, ver figura 2, llenando las tablas 7 y 8.
2. La humedad relativa se debe determinar con el área sin personal y con el número de personal que habitualmente labora dentro

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 14 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 7. Registro de los datos del área de llenado de suspensiones sin personal

SITIO	TEMPERATURA			PORCIENTO DE HUMEDAD RELATIVA (% HR)		
	1	2	3	1	2	3
1						
2						
3						
4						
5						

TABLA 8. Registro de los datos del área de llenado de suspensiones con personal

SITIO	TEMPERATURA			PORCIENTO DE HUMEDAD RELATIVA (% HR)		
	1	2	3	1	2	3
1						
2						
3						
4						
5						

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 15 DE: 15	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACION DE LAS AREAS DE MEZCLADO Y DE LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION DE 250 mg/5 ml.

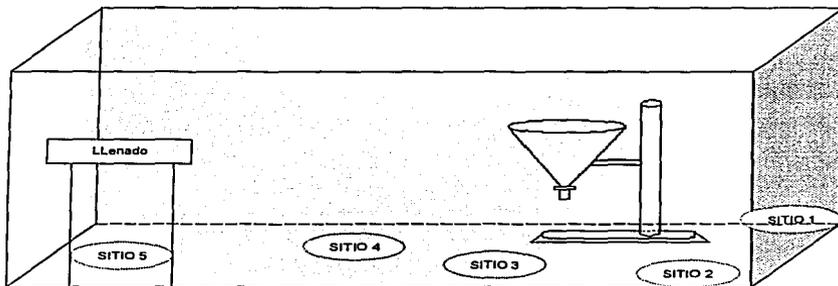


Figura 2. Diagrama que muestra la ubicación de la llenadora ALL-FILL y los puntos de muestreo para humedad relativa y temperatura.

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

(2.1.2)

634

**PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION  
DE INSTALACION (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) DEL MEZCLADOR DE ROMBO.**

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 1 DE: 10	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

<b>PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.</b>
---

**1. OBJETIVO.**

Establecer si el mezclador de rombo se encuentra instalado y es operado de acuerdo a las especificaciones preestablecidas.

**2. ALCANCE.**

Está calificación de instalación/operación es aplicada solamente para el mezclador de rombo, ubicado en el área de antibióticos.

**3. RESPONSABILIDADES.**

3.1. Es responsabilidad del departamento de producción verificar que áreas, sistemas y equipos se encuentren en buen funcionamiento al inicio de las calificaciones.

3.2. Es responsabilidad del área de calibraciones mantener calibrados o certificados los aparatos de medición al momento de iniciar las calificaciones.

3.3. Es responsabilidad del departamento de control de calidad proporcionar todas las especificaciones en cuanto a materias primas, material de empaque, métodos analíticos que sean necesarios para el desarrollo de las calificaciones.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 2 DE: 10	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACION (I.Q.) Y  
OPERACION (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.**

3.4. Es responsabilidad del área de validación llevar a cabo y concluir las calificaciones, así como el emitir un informe final.

3.5. Es responsabilidad del departamento de mantenimiento facilitar los manuales, e información solicitada para el desarrollo de las calificaciones.

**4. FRECUENCIA.**

4.1. Cuando ocurra un cambio importante en el equipo o de acuerdo al programa de recalificaciones.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 3 DE: 10	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.**

**5. INTRODUCCIÓN**

**CALIFICACIÓN DE INSTALACION.**

Es un plan documentado y detallado, empleado para verificar características específicas en la instalación de servicios, sistemas, instrumentos y equipos, confirmando que se apeguen a las especificaciones originales del fabricante o de un diseño vigente que haya sido previamente aprobado.

Las tres categorías de información del equipo o instrumentos que son consideradas en la calificación de la instalación son:

- Información de identificación del equipo, incluyen cualquier número de identificación del equipo, el modelo y el número de serie, tamaño del equipo, dimensiones, peso, capacidad y localización.
- Requerimientos utilizados por el equipo. incluyen todos los servicios como agua, luz; indica la calidad de la fuente, y cualquier cantidad o volumen requerido; así como la composición de algún aditamento necesario.
- Equipo de seguridad del equipo. como válvulas de alivio de presión, alarmas; así también la temperatura del área, tamaño de la línea de descarga, etc.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 4 DE: 10	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.**

**CALIFICACIÓN OPERACIONAL.**

Es un plan documentado y detallado de pruebas empleadas para demostrar que un equipo, instrumento o sistema opera de manera estable dentro de los niveles propios de operación (especificaciones del diseño), (1).

Las cuatro categorías de información que deben considerarse en una calificación operacional son:

- Requisitos de calibración. indica como los parámetros pueden ser medidos y monitoreados, cual es el rango de aceptación o limite. si un sensor sirve para controlar una función dentro de la unidad, describe como debe ser monitoreado a través de un ciclo.
- Actividades de preoperación. estas actividades incluyen limpieza y sanitización de sistemas.
- Criterios de operación.
- Criterios de aceptación.

**CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO.**

Es la evidencia documentada de que un proceso, un sistema total integrado, o un método analítico funciona como fue diseñado y que produce consistentemente, material en proceso, producto terminado o resultados de pruebas dentro, de las especificaciones apropiadas y de los requerimientos definidos en el protocolo. es necesario establecer criterios de aceptación específicos para cada parámetro crítico.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 5 DE: 10	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.**

**6. PLAN EXPERIMENTAL**

1. Realizar el llenado de las siguientes tablas:

tabla 1. Datos de identificación del mezclador rombo

DATO	
Nombre del equipo	
Operación que realiza	
Localización	
Fabricante	
Modelo	
Serie	
Diseño	

TABLA 2. Documentación del mezclador rombo

DOCUMENTO	SÍ	NO
Procedimiento normalizado de operación para su manejo		
Procedimiento normalizado de operación para limpieza		
Procedimiento normalizado de operación para sanitización		

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 6 DE: 10	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.**

2. Utilizando un voltímetro, medir la corriente a la cual se encuentra conectado el mezclador e inspeccionar si esta conectado a tierra.

TABLA 3. Instalación del mezclador rombo

RUEBA	ESPECIFICACIÓN	VALOR DETERMINADO				
Voltaje	200 Volts					
Tierra	Coraza					

3. Realizar la prueba de encendido y apagado como sigue:
- a. Presionar el botón de encendido y observar si el contenedor comienza a girar
  - b. Presionar el botón de apagado y observar si el contenedor deja de girar
  - c.

4. Llenar la siguiente tabla con la información del punto anterior:

TABLA 4. Resultados de la prueba de encendido/apagado

OPERACIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBSERVADO	CUMPLE	
			SÍ	NO
Encendido	Al oprimir el botón para esta operación, el contenedor del mezclador comienza a girar			
Apagado	El contenedor del mezclador deja de girar			

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 7 DE: 10	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.**

5. Empleando un micrómetro ó calibrador llevar a cabo la medición del material de construcción

**TABLA 5. Materiales de construcción del mezclador rombo**

COMPONENTE	MATERIAL DE CONSTRUCCIÓN	MEDIDAS
Contenedor		
Deflectores		
Espátula		
Tapa superior		
Tapa inferior		
Base		
Ejes		

6. Solicitar al departamento de mantenimiento las respectivas refacciones, observar que se cuentan con ellas y llenar la siguiente tabla:

**TABLA 6. Refacciones del mezclador rombo**

COMPONENTE	DISPONIBLE AL MOMENTO DE SOLICITARLA		TIEMPO EN QUE SE TIENE DISPONIBLE LA REFACCIÓN
	SÍ	NO	
Motor			
Deflectores			
Tapa superior			
Tapa inferior			

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 8 DE: 10	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.**

7. Revisar la placa de identificación del motor y llenar la siguiente tabla

TABLA 7. Datos del motor del mezclador rombo

DATO	
Ubicación	
Modelo	
Serie	
Fabricante	
Tipo	
Velocidad	

8. Ubicarse enfrente del mezclador, con un punto de vista horizontal, (ver figura 1).
9. Con un cronometro, medir el número de vueltas por minuto que realiza el mezclador.
10. Llenar la siguiente tabla

TABLA 8. Velocidad del mezclador

COMPONENTE	ESPECIFICACIÓN (RPM)	VALOR REGISTRADO				
		1	2	3	4	5
Contenedor	37/49					

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 9 DE: 10	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.**

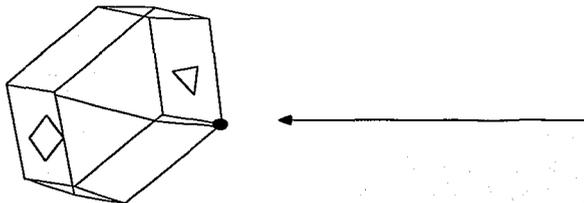


FIGURA 1. Vista horizontal de un punto de referencia, para medir la velocidad del contenedor rombo

11. Revisar los cables de la conexión eléctrica del mezclador y llenar la siguiente tabla:

TABLA 9. Aspecto y condiciones de los cables

ASPECTOS EVALUADOS	OBSERVACIONES
Numero de cables	
Condiciones de los cables	

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISIÓN:	REEMPLAZA A:	HOJA: 10 DE: 10	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.**

12. REALIZAR EL LLENADO DE LA SIGUIENTE TABLA:

TABLA 10. DATOS DE OPERACIÓN DEL MEZCLADOR ROMBO

OPERACIÓN	SÍ	NO	OBSERVACIONES
El manejo del mezclador se lleva a cabo de acuerdo al PNO correspondiente			
La limpieza del mezclador se realiza de acuerdo al PNO correspondiente			
La sanitización del mezclador se realiza de acuerdo al PNO correspondiente			
El mantenimiento del mezclador se lleva a cabo de acuerdo a un plan establecido			

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISOR: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

(2.1.3)

73-4  
**PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION  
DE INSTALACION (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) DE LA LLENADORA DE POLVOS  
ALL-FILL.**

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 1 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

**1. OBJETIVO.**

Establecer si la llenadora de polvos ALL-FILL se encuentra instalada y es operada de acuerdo a sus especificaciones preestablecidas.

**2. ALCANCE**

Esta calificación de instalación y operación aplica para la llenadora ALL-FILL, ubicada en el área de antibióticos y en el área de polvos.

**3. RESPONSABILIDADES.**

3.1. Es responsabilidad del departamento de producción verificar que áreas, sistemas y equipos se encuentren en buen funcionamiento al inicio de las calificaciones.

3.2. Es responsabilidad del área de calibraciones mantener calibrados o certificados los aparatos de medición al momento de iniciar las calificaciones.

3.3. Es responsabilidad del departamento de control de calidad proporcionar todas las especificaciones en cuanto a materias primas, material de empaque, producto terminado métodos analíticos químicos que sean necesarios para el desarrollo de las calificaciones.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 2 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

3.4. Es responsabilidad del área de validación llevar a cabo y concluir las calificaciones, así como el emitir un informe final.

3.5. Es responsabilidad del departamento de mantenimiento facilitar los manuales, e información solicitada para el desarrollo de las calificaciones.

**4. FRECUENCIA.**

4.1. Cuando haya cambios importantes en el equipo ó de acuerdo al programa de recalificaciones

**5. INTRODUCCIÓN**

Calificación de instalación.

ES un plan documentado y detallado, empleado para verificar características específicas en la instalación de servicios, sistemas, instrumentos y equipos, confirmando que se apeguen a las especificaciones originales del fabricante o de un diseño vigente que haya sido previamente aprobado.

las tres categorías de información del equipo o instrumentos que son consideradas en la calificación de la instalación son:

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 3 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

- Información de identificación del equipo, incluyen cualquier número de identificación del equipo, el modelo y el número de serie, tamaño del equipo, dimensiones, peso, capacidad y localización.
- Requerimientos utilizados por el equipo. Incluyen todos los servicios como agua, luz; indica la calidad de la fuente, y cualquier cantidad o volumen requerido; así como la composición de algún aditamento necesario.
- Equipo de seguridad del equipo. como válvulas de alivio de presión, alarmas; así también la temperatura del área, tamaño de la línea de descarga, etc.

**Calificación operacional.**

es un plan documentado y detallado de pruebas empleadas para demostrar que un equipo, instrumento o sistema opera de manera estable dentro de los niveles propios de operación (especificaciones del diseño)

las cuatro categorías de información que deben considerarse en una calificación operacional son:

- Requisitos de calibración. Indica como los parámetros pueden ser medidos y monitoreados, cual es el rango de aceptación o limite. si un sensor sirve para controlar una función dentro de la unidad, describe como debe ser monitoreado a través de un ciclo.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 4 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

- Actividades de preoperación. Estas actividades incluyen limpieza y sanitización de sistemas.
- Criterios de operación.
- Criterios de aceptación.

**CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO.**

Es la evidencia documentada de que un proceso, un sistema total integrado, o un método analítico funciona como fue diseñado y que produce consistentemente, material en proceso, producto terminado o resultados de pruebas dentro, de las especificaciones apropiadas y de los requerimientos definidos en el protocolo. Es necesario establecer criterios de aceptación específicos para cada parámetro crítico.

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 5 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

**6. PLAN EXPERIMENTAL**

1. Realizar el llenado de las siguientes tablas:

**TABLA 1. Datos de identificación de la llenadora ALL-FILL**

DATO	
Nombre del equipo	
operación que realiza	
Localización	
Fabricante	
Modelo	
Serie	

**TABLA 2. Tipo de controlador de la llenadora ALL-FILL**

CONTROLADOR ESPECIFICADO	CONTROLADOR QUE SE UTILIZA
Eagle cx 200 series counter timer	
ALL-FILL Micro-counter controller panel	
ALL-FILL Cerebus II microcomputer system	
Custom or field-supplied control equipment	
Otro	

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 6 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 3. Documentación de la llenadora de polvos ALL-FILL

DOCUMENTO	SÍ	NO	OBSERVACIÓN
Procedimiento normalizado de operación para su manejo			
Procedimiento normalizado de operación para limpieza			
Procedimiento normalizado de operación para sanitización			

TABLA 4. Requisitos del sitio de instalación de la llenadora de polvos ALL-FILL

ASPECTOS	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
La superficie debe ser sólida			
La superficie debe ser estable			
La llenadora debe estar en posición vertical			

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 7 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 5. Condiciones del área en que se encuentra instalada la llenadora de polvos

ASPECTOS	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SI	NO	
Temperatura de 0-50° C			
Porciento de humedad relativa 5-100			

2. Utilizando un voltímetro medir la corriente eléctrica a la cual se encuentra conectada la llenadora de polvos ALL-FILL, e inspeccionar si esta conectada a tierra.

TABLA 6. Instalación de la llenadora de polvos ALL-FILL

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	VALORES DETERMINADOS				
		1	2	3	4	5
VOLTAJE	200 VOLTS					
TIERRA	CORAZA					

3. Empleando un micrómetro o calibrador, llevar a cabo la medición del material de construcción

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 8 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

**TABLA 7. MATERIALES DE CONSTRUCCIÓN DE LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

COMPONENTE	MATERIAL DE CONSTRUCCIÓN	MEDIDAS
Tolva		
Deflector		
Gusano sinfin		
Tapa superior		
Boquilla de llenado		
Base		

4. Solicitar al departamento de mantenimiento las respectivas refacciones, observar que se cuentan con ellas y llenar la siguiente tabla:

**TABLA 8. REFACCIONES DE LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

COMPONENTE	DISPONIBLE AL MOMENTO DE SOLICITARLA		TIEMPO EN QUE SE TIENE DISPONIBLE LA REFACCIÓN
	SÍ	NO	
Motor			
Deflector			
Tapa superior			
Tapa inferior			
Boquilla			

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 9 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

5. Revisar la placa de identificación del motor y llenar la siguiente tabla

**TABLA 9. Datos del motor de la llenadora de polvos ALL-FILL**

DATO	
Modelo	
Serie	
Fabricante	
Tipo	
Velocidad	

6. Revisar los cables de la conexión eléctrica y llenar la siguiente tabla:

**TABLA 10. Aspecto y condiciones de los cables**

ASPECTOS EVALUADOS	OBSERVACIONES
Numero de cables	
Condiciones de los cables	

7. Realizar el llenado de la siguiente tabla:

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 10 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

**TABLA 11. Datos de operación de la llenadora de polvos ALL-FILL**

OPERACIÓN	SÍ	NO	OBSERVACIONES
El manejo del mezclador se lleva a cabo de acuerdo al PNO correspondiente			
La limpieza del mezclador se realiza de acuerdo al PNO correspondiente			
La sanitización del mezclador se realiza de acuerdo al PNO correspondiente			
El mantenimiento del mezclador se lleva a cabo de acuerdo a un plan establecido			

Pruebas para el controlador electrónico de dosificación de polvos de la llenadora ALL-FILL

a. Prueba para el botón POWER (ver figura 1).

1. Colocar el dispositivo del botón POWER en la posición on (ver figura 1), y verificar que el motor de la llenadora se active.
2. Una vez que se verifico el paso anterior colocar el dispositivo en posición off, y verificar que el motor de la llenadora se apague.
3. Con lo anterior llenar la siguiente tabla:

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 11 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL

TABLA 12. Resultados de la prueba para el botón POWER.

POSICIÓN DEL DISPOSITIVO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	CUMPLE	
		SÍ	NO
ON	Al colocar el dispositivo en la posición indicada el motor se debe accionar inmediatamente		
OFF	Al colocar el dispositivo en la posición indicada el motor se debe apagar inmediatamente		

- b. Prueba para el controlador de dosificación de polvo (ver figura 1).
4. Llenar la tolva de la llenadora a la capacidad que se maneja de manera rutinaria
  5. Tomar 5 frascos vacíos, rotularlos y pesarlos, anotando su peso.
  6. Elegir una cifra que aparezca en la pantalla del controlador (ver figura 1), llenar uno de los frascos y anotar su peso

ELABORÓ: QUIMICO DE VALIDACION	REVISÓ: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 12 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

7. Oprimir El Botón Con La Leyenda Set, Y Presionando Cualquier Botón Con El Símbolo ▲, Modificar El Valor Que Aparece En La Pantalla, De Tal Manera Que La Cantidad De Polvo A Dosificar Aumente
8. Una vez que se haya elegido la cifra en la pantalla, oprimir el botón ENT, llenar otro de los frascos y anotar su peso.
9. Verificar que la cifra de la pantalla electrónica no se modifique al oprimir cualquier botón con el símbolo ▲ o ▼
10. Repetir del paso 7 al 9
11. Oprimir el botón con la leyenda SET y presionando cualquier botón con el símbolo ▼ modificar el valor que aparece en la pantalla, de tal manera que la cantidad de polvo a dosificar disminuya por debajo de la cantidad elegida al inicio de la prueba
12. Una vez que se haya elegido la cifra en la pantalla, oprimir el botón con la leyenda ENT, llenar otro de los frascos y anotar su peso.
13. Verificar que la cifra de la pantalla electrónica no se modifique al oprimir cualquier botón con el símbolo ▲ o ▼
14. Repetir del paso 11 al 14

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 13 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

**TABLA 13. Resultados de la prueba de control de dosificación de polvo**

N° DE FRASCO	PESO DEL FRASCO VACÍO (g)	CIFRA QUE APARECE EN LA PANTALLA ELECTRÓNICA	PESO DEL FRASCO LLENO (g)	PESO DE POLVO DOSIFICADO (g)
1				
2				
3				
4				
5				

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 14 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 14. Resultados de las pruebas a las funciones set y ent del controlador

FUNCIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBSERVADO	CUMPLE	
			SÍ	NO
SET	Cuando se oprime el botón de esta función se puede modificar la cantidad de polvo a dosificar presionando cualquier botón con el símbolo ▲ ○ ▼			
ENT	Cuando se oprime el botón de esta función no se puede modificar la cantidad de polvo a dosificar presionando los botones con el símbolo ▲ ○ ▼			

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 15 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL

C. Prueba para la función RECYCLE TIME (ver figura 1).

Desconectar el sistema de pistones de la llenadora para utilizarla de forma manual, y seguir el procedimiento.

15. Colocar el dispositivo del botón OPER en la posición off
16. Girar el botón de RECYCLE TIME hasta la mitad de su rango de giro
17. Elegir una cifra en la pantalla digital que dosifique una determinada cantidad de polvo
18. Formar varios frascos vacíos bajo la boquilla de llenado
19. Accionar el llenado colocando el botón CLUTCH en función run y el botón OPER en posición recycle. en este punto se mide, con un cronómetro, el tiempo de descanso de la llenadora entre cada dosificación
20. Detener el llenado y girar el botón RECYCLE TIME en el sentido de las manecillas del reloj, hasta que el botón ya no gire
21. Tomar otros frascos vacíos y formarlos bajo la boquilla de llenado

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICC DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 16 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

22. Accionar el llenado como en el punto 19 y medir el tiempo de descanso entre cada dosificación de polvo
23. Detener el llenado y girar el botón RECYCLE TIME en sentido contrario a las manecillas del reloj
24. Repetir lo expuesto en el paso 22
25. Con lo anterior llenar las siguientes tablas

**TABLA 15. Resultados de la prueba del botón RECYCLE TIME**

GIRO DEL BOTÓN RECYCLE TIME	TIEMPO DE DESCANSO ENTRE DOSIFICACIÓN (SEG.)				
En posición central					
En sentido de las manecillas del reloj					
En sentido contrario de las manecillas del reloj					

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 17 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 16. Resultados de la prueba del botor. RECYCLE TIME

BOTÓN	FUNCIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBSERVADO	CUMPLE	
				SÍ	NO
OPER	RECYCLE	Cuando se utiliza esta función la llenadora dosifica polvo en ciclos que se repiten			
RECYCLE TIME	Girando en sentido de las manecillas del reloj	En esta función el tiempo de descanso de la llenadora aumenta, es decir, el tiempo entre el fin y el inicio de otra dosificación aumenta			
RECYCLE TIME	Girando en sentido contrario de las manecillas del reloj	En esta función el tiempo de descanso de la llenadora disminuye, es decir, el tiempo entre el fin y el inicio de otra dosificación disminuye			
RECYCLE TIME	A la mitad del rango de giro	En esta función el tiempo de descanso de la llenadora es intermedio con respecto a los dos primeros			

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 18 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

D. Prueba para el botón AGIT (ver figura 1).

Accionar el sistema automatico de llenado y seguir el procedimiento

26. Colocar el dispositivo del botón agit en la posición cont y verificar que se active el deflector interno de la tolva

27. Mover el dispositivo del botón agit a la posición whit-fill y verificar que el deflector interno de la tolva funcione sólo cuando sé este realizando el llenado de cada frasco, desactivándose una vez que termine el llenado.

28. Llenar la siguiente tabla:

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 19 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 17. Resultados de la prueba para el botón AGIT

FUNCIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBSERVADO	CUMPLE	
			SI	NO
CONT	Al colocar el dispositivo en esta posición se activa inmediatamente el deflector interno de la tolva			
WITH-FILL	Al mover el dispositivo a esta posición el deflector se activa únicamente al estarse llenando el frasco, desactivándose al terminar el llenado.			

**E. PRUEBA PARA EL BOTÓN OPER Y CLUTCH (VER FIGURA 1)**

29. Colocar el dispositivo del botón OPER en posición FOOTSWICH

30. A su vez mover el dispositivo del botón CLUTCH a la posición run y verificar que el llenado de frascos se realice de manera normal

31. Colocar el dispositivo del botón OPER en la posición off y verificar que el llenado de los frascos se detenga

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 20 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

32. Mover el dispositivo del botón OPER a la posición recycle y verificar que los frascos se dosifiquen de manera normal

33. Una vez verificado el paso 32, mover el dispositivo del botón CLUTCH, a la posición off y verificar que siga trabajando la llenadora, pero sin dosificar polvo a los frascos

34. colocar el dispositivo del botón CLUTCH en posición jog, sujetarlo en esa posición para que no se baje y verificar:

- a) Que el polvo se dosifique sin detenerse
- b) Que al soltar el dispositivo el polvo deje de caer

34. Llenar la siguiente tabla:

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 21 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 18. Resultados de la prueba para el botón CLUTCH

FUNCIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBSERVADO	CUMPLE	
			SÍ	NO
RUN	Cuando el dispositivo del botón CLUTCH se coloca en la función descrita, el llenado de polvos se realiza de manera normal			
OFF	El controlador trabaja normal, los frascos se detienen debajo de la boquilla de llenado y después avanzan, pero, el llenado no se lleva a cabo			
JOG	Al sostener el dispositivo en esta posición, el polvo debe caer sin detenerse y al soltarlo el polvo deja de caer			

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 22 DE: 23	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y  
OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL

TABLA 19. Resultados de las pruebas para el botón OPER

FUNCIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBSERVADO	CUMPLE	
			SI	NO
Footswitch	Al tener el dispositivo en esta función el llenado de los frascos se debe dar de manera normal, en conjunto con lo especificado para el botón CLUTCH			
Off	En esta función no debe haber llenado de frascos			
Recycle	Con esta función los frascos deben ser llenados de manera normal			

NOTA: El dispositivo del botón OPER en la función recycle se prueba con el botón RECYCLE TIME

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 23	AREA:
			DE: 23	

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL

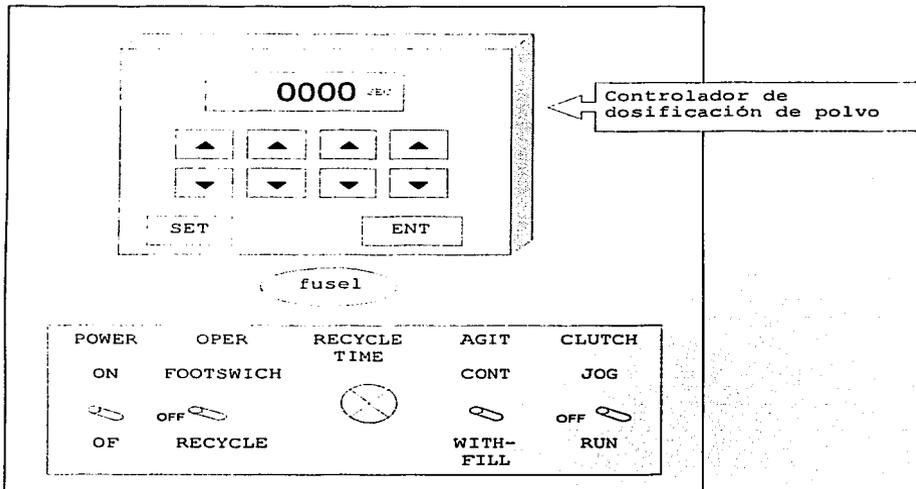


Figura 1. controlador electrónico del dosificador de polvos de la llenadora ALL-FILL

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

(2.1.4)

96-A

**PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION  
DEL DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA  
DE MEZCLADO.**

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 1 DE: 7	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

**PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml.**

**1. OBJETIVO.**

Realizar el estudio de la etapa de mezclado involucrada en el proceso de fabricación de Ampicilina trihidratada suspensión, bajo condiciones de operación rutinarias, para demostrar la reproducibilidad y confiabilidad de esta etapa de lote a lote.

**2. ALCANCE.**

Está calificación de desempeño (PQ) es aplicada solamente para el mezclado involucrado en el proceso de fabricación de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg/5 ml.

**3. RESPONSABILIDADES.**

- 3.1. Es responsabilidad del departamento de producción verificar que áreas, sistemas y equipos se encuentren en buen funcionamiento al inicio de la calificación.
- 3.2. Es responsabilidad del área de calibraciones mantener calibradas las balanzas analíticas al momento de iniciar la calificación
- 3.3. Es responsabilidad del departamento de control de calidad proporcionar todas las especificaciones en cuanto a materias primas, material de empaque, producto terminado, métodos analíticos que sean necesarios para el desarrollo de la calificación.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA.
-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 2 DE: 7	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml.

3.4. Es responsabilidad del área de validación llevar a cabo y concluir la calificación, así como el emitir un informe final.

3.5. Es responsabilidad del departamento de mantenimiento apoyar en la información requerida para el desarrollo de la calificación.

#### 4. FRECUENCIA.

4.1. Cada vez que se realice algún cambio, en la formulación o en el equipo, que pueda afectar directamente la calidad del producto final.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA.
-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 3 DE: 7	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml.

## 5. INTRODUCCIÓN.

El mezclado de sólidos, específicamente de polvos, es una operación ampliamente utilizada en actividades industriales (la química, la cerámica y la metalúrgica) como una etapa preliminar y necesaria para muchas reacciones químicas. la industria farmacéutica también incorpora esta operación unitaria dentro de sus procesos con un objetivo claro: el mezclado de polvos es una etapa necesaria en la formulación de múltiples formas farmacéuticas (tabletas, grageas, granulados, etc.) donde se pretende que cada una de estas formas farmacéuticas contenga la misma cantidad de principio activo en forma homogénea.

Se esperaría que el resultado de mezclar polvos de dos componentes fuera el obtener una mezcla en donde una partícula de uno de los componente tuviera por vecina a partículas del otro componente. a esto se le conoce como mezcla ideal o mezcla perfecta y también se le puede definir como "cualquier grupo de partículas que, tomadas de cualquier posición de la mezcla, presentaría una proporción de los componentes equivalente a la proporción que presentaría la mezcla como un todo". en la practica, la probabilidad de encontrar la mezcla perfecta es muy reducida, por lo que siempre sé tendera a alcanzar una alternativa a este tipo de mezcla.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA.
-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 4 DE: 7	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml.

Una de ellas es la mezcla aleatorizada, que deberá entenderse como "aquella mezcla donde la probabilidad de encontrar una partícula de uno de los componentes es la misma en cualquiera de los puntos de la mezcla.

El termino de mezcla ordenada surge con la observación de que los polvos con propiedades cohesivas presentan un comportamiento diferente al que se esperaría de una mezcla aleatorizada. una mezcla se define como aquella compuesta por unidades ordenadas que serán la muestra más pequeña de la mezcla y tendrán una composición idéntica o muy semejante al resto de las unidades que integren la mezcla. se considera que la mezcla ordenada es lo más próximo a la mezcla perfecta y suele aplicarse a aquellos polvos que presentan propiedades de cohesión o adhesión entre ellas.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA.
-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 5 DE: 7	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml.

6. PLAN EXPERIMENTAL.

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO Y COLORANTE.

1. Se deberá llenar el mezclador de rombo con los ingredientes, de acuerdo a su carga de polvos habitual, en el orden que indica el procedimiento o directiva de manufactura.
2. Una vez que el principio activo sea adicionado, el mezclado será efectuado en el tiempo que marca la directiva de manufactura
3. Se determina el contenido de principio activo de cada muestra utilizando el método químico o microbiológico empleado por el departamento de control de calidad.
4. A su vez será determinado el contenido de colorante en cada muestra, mediante el método químico correspondiente.
5. Realizar un estudio estadístico que involucre el análisis de varianza a fin de evaluar el grado de diferencia que existe entre los lotes estudiados.

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA.

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 6 DE: 7	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml.

PROCEDIMIENTO DE MUESTREO.

Con la bayoneta de tres niveles tomar muestras en las cuatro esquinas del mezclador, así como en el centro del mismo (ver figura 2 y 2a).

Utilizar bolsas de plástico, rotuladas con el sitio y tiempo de muestreo, para guardar en ellas las muestras (ver figura 3).

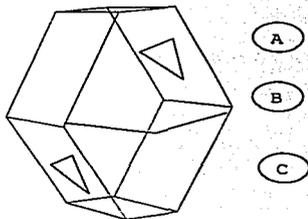


FIGURA 2. Diagrama del contenedor rombo que muestra los tres niveles que son muestreados.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA.
-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 7 DE: 7	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml.

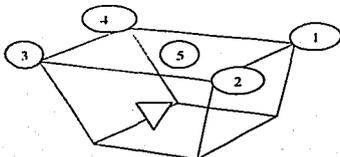


FIGURA 2A. Diagrama del mezclador de rombo que muestra los cinco puntos que son muestreados dentro del contenedor.

FECHA:
PRODUCTO:
LOTE:
CODIGO DE MUESTRA:
TIEMPO:

FIGURA 3. Forma en que se rotulan las bolsas para guardar las muestras

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA.

(2.1.5)

1034  
**PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION  
DEL DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA  
DE LLENADO.**

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 1 DE: 5	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

PROCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

**1. OBJETIVO.**

Realizar el estudio de la etapa de llenado involucrada en el proceso de fabricación de Ampicilina trihidratada suspensión, bajo condiciones de operación rutinarias, para demostrar la reproducibilidad y confiabilidad de esta etapa de lote a lote.

**2. ALCANCE.**

Está calificación de desempeño (PQ) es aplicada solamente para la etapa de llenado involucrada en el proceso de fabricación de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg/5 ml.

**3. RESPONSABILIDADES.**

- 3.1. Es responsabilidad del departamento de producción verificar que áreas, sistemas y equipos se encuentren en buen funcionamiento al inicio del estudio.
- 3.2. Es responsabilidad del área de calibraciones mantener calibrados o certificados los aparatos de medición al momento de iniciar el estudio.
- 3.3. Es responsabilidad del departamento de control de calidad proporcionar todas las especificaciones en cuanto a materias primas, material de empaque, producto terminado, métodos analíticos que sean necesarios para el desarrollo del proyecto.

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	GERENTE DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 2 DE: 5	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml**

- 3.4. Es responsabilidad del área de validación llevar a cabo y concluir el estudio, así como el emitir un informe final.
- 3.5. Es responsabilidad del departamento de mantenimiento apoyar en la información requerida para el desarrollo del proyecto.

**4. FRECUENCIA.**

4.2. Cada vez que se realice algún cambio de los ingredientes que pueda afectar directamente la composición de la mezcla y las características de calidad del producto final.

**5. INTRODUCCIÓN**

LA finalidad de éste estudio es establecer la confiabilidad de la etapa de llenado así como de la llenadora de polvos como parte de un sistema semiautomatizado de dosificación de frascos, que mejora y aumenta la velocidad de producción.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: GERENTE DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 3 DE: 5	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

6. PLAN EXPERIMENTAL

DE acuerdo a tablas militar estándar el tamaño de muestra para un lote de 5200 frascos (estimación de un lote normal de producción) es:

200 Piezas durante todo el proceso de llenado de frascos. sin embargo se tomara un total de 224 frascos

PROCEDIMIENTO PARA EVALUAR VARIACIÓN DEL PESO DE POLVO DOSIFICADO:

1. Una vez que la operadora haya ajustado la llenadora, tomar 8 frascos, pesar vacío cada frasco y anotar su peso en la tabla 1. posteriormente llenarlos
2. anotar su peso y la cifra marcada en la pantalla digital, anotar en la tabla 1
3. Cada hora tomar 8 frascos, llenarlos y anotar su peso, así como la cifra que aparece en la pantalla digital
4. Analizar los datos, y determinar el coeficiente de variación del peso dosificado

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	GERENTE DE PLANTA



DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 5 DE: 5	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

1. Estimar el tiempo total que dura la etapa de llenado.
2. Dividir el tiempo entre 25 y este será el intervalo de tiempo para tomar un frasco lleno.
3. Determinar el contenido de Ampicilina trihidratada a los 25 frascos y realizar un estudio estadístico que involucre un análisis de varianza para determinar el grado de diferencia existente entre los tres lotes del estudio

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	GERENTE DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 1 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO  
INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN  
DE 250 mg/5 ml.

EVALUACIÓN PARA EL ÁREA DE MEZCLADO

FECHA DE LA CALIFICACIÓN: Julio 2001

USO DEL ÁREA: Mezclado de polvos para suspensiones

UBICACIÓN: Planta de medicamentos betalactamicos

MEDIDAS: 6X6 M<sup>2</sup>

TABLA 1. Aspectos generales para la evaluación del área de mezclado

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
El edificio donde se encuentra el área de mezclado debe ser completamente independiente	X		
El sistema de aire del edificio donde se encuentra el área de mezclado es totalmente independiente	X		
El área debe contar con el tamaño y diseño para permitir el flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de los productos	X		

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

(2.2)

**REPORTES DE RESULTADOS POR  
CADA ETAPA**

10-9-01

(2.2.1)

**REPORTE DE LA CALIFICACION DE  
AREAS DE MEZCLADO Y LLENADO**

109-B-

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 2 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 1. Aspectos generales para la evaluación del área de mezclado

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
Las uniones entre el techo y los muros deben contar con acabados sanitarios	X		
Las uniones entre los muros y los pisos deben contar con acabados sanitarios	X		
Los muros están recubiertos de un material no adsorbente que no suelta partículas contaminantes y que da un acabado liso a los muros	X		
Los pisos están recubiertos de un material no adsorbente que no suelta partículas contaminantes y que da un acabado liso	X		
El material que recubre los pisos debe resistir que se este lavando continuamente	X		
Las ventanas están selladas herméticamente	X		

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 3 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 1. ASPECTOS GENERALES PARA LA EVALUACIÓN DEL ÁREA DE MEZCLADO

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
El área se encuentra iluminada y ventilada	X		
Las lamparas deben evitar la acumulación de polvo	X		
No se deben observar líneas de energía eléctrica o de agua dentro del área de producción	X		
Las lamparas deben contar con cubierta protectora lisa		X	
Las condiciones de humedad, temperatura y ruido, no afectan directa o indirectamente al operador o al producto	X		
El área cuenta con sistema de ventilación y extracción que impiden el ingreso de contaminación externa	X		
Debe haber presión diferencial de aire balanceada en el área de producción para evitar cualquier tipo de contaminación	X		

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 4 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 2. Aspectos evaluados de acuerdo a las especificaciones y necesidades del proceso

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
se tiene una temperatura controlada entre 18-25° c	X		
se cuenta con una humedad relativa controlada entre 30-45 %	X		

TABLA 3. Resultados del monitoreo de % de humedad relativa durante la etapa de mezclado de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg / 5 ml.

HORA (MINUTOS)	% HR				
	SITIO 1	SITIO 2	SITIO 3	SITIO 4	SITIO 5
0	32.4	32.0	31.5	31.9	30.8
30	31.8	31.6	32.8	31.2	31.9
50	31.4	31.4	31.2	30.7	31.2
70	33.2	32.8	31.9	31.6	31.5

Monitoreo realizado en el área de mezclado con el lote 01  
 nota: cero minutos se refiere al tiempo antes de comenzar el mezclado y sin personal dentro del área

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 5 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.**

TABLA 3A. Resultados del monitoreo de % de humedad relativa durante la etapa de mezclado de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg / 5 ml.

HORA (MINUTOS)	%HR				
	SITIO 1	SITIO 2	SITIO 3	SITIO 4	SITIO 5
15	30.8	31.1	30.8	30.6	31
50	31.5	31.7	31.5	31.3	31.4
70	31.9	31.9	32	31.9	31.9

Monitoreo realizado en el área de mezclado con el lote 02

TABLA 3B. Resultados del monitoreo de % de humedad relativa durante la etapa de mezclado de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg / 5 ml.

HORA (MINUTOS)	%HR				
	SITIO 1	SITIO 2	SITIO 3	SITIO 4	SITIO 5
15	31.4	30.5	31.1	30.4	30.8
50	30.8	30.5	30.6	31.1	30.2
70	32.4	31.1	32	30.8	31.5

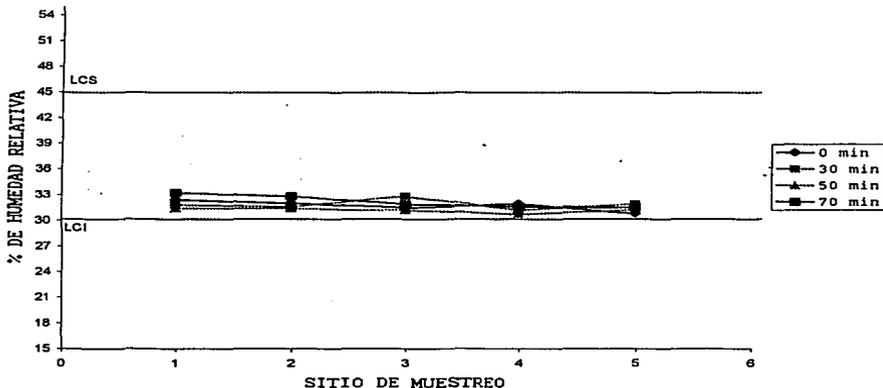
Monitoreo realizado en el área de mezclado con el lote 03

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 6 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

CARTA DE CONTROL DE % DE HUMEDAD RELATIVA DURANTE EL MEZCLADO DEL LOTE 01



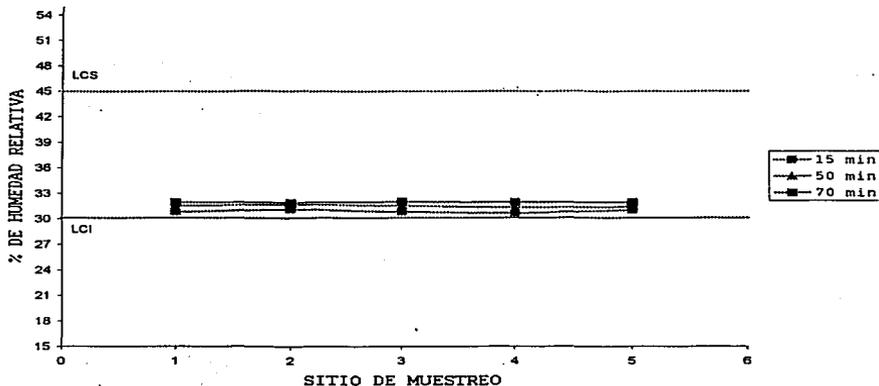
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 7 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml .

CARTA DE CONTROL DE % DE HUMEDAD RELATIVA DURANTE EL MEZCLADO DEL LOTE 02



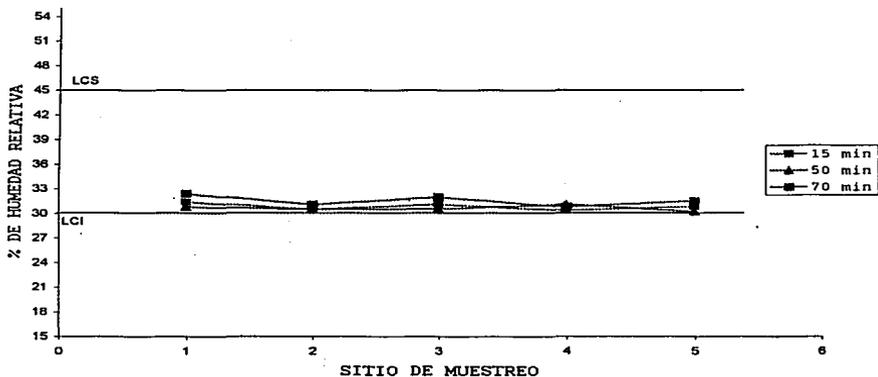
**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 8 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

CARTA DE CONTROL DE % DE HUMEDAD RELATIVA DURANTE EL MEZCLADO DEL LOTE 03



**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 9 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 4. Resultados del monitoreo de temperatura durante la etapa de mezclado de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg / 5 ml.

HORA (MINUTOS )	TEMPERATURA (°C)				
	SITIO 1	SITIO 2	SITIO 3	SITIO 4	SITIO 5
0	18.3	18.6	19.0	18.6	18.3
30	18.0	18.1	18.4	18.4	18.4
50	20.3	20.3	20.5	20.6	20.8
70	21.1	21.2	20.9	20.9	21.1

Monitoreo realizado en el área de mezclado con el lote 01

NOTA: Cero minutos se refiere al tiempo antes de comenzar el mezclado y sin personal dentro del área

TABLA 4A. Resultados del monitoreo de temperatura durante la etapa de mezclado de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg / 5 ml.

HORA (MINUTOS )	TEMPERATURA (°C)				
	SITIO 1	SITIO 2	SITIO 3	SITIO 4	SITIO 5
15	20	20	20	20	20
50	19.6	19.6	19.6	19.4	19.4
70	19.6	19.6	19.7	19.8	19.7

Monitoreo realizado en el área de mezclado con el lote 02

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 10 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 4B. Resultados del monitoreo de temperatura durante la etapa de mezclado de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg / 5 ml.

HORA (MINUTOS )	TEMPERATURA (°C)				
	SITIO 1	SITIO 2	SITIO 3	SITIO 4	SITIO 5
15	23.8	24.1	24.5	24.6	24.6
50	21.4	21.8	22.1	22.4	22.6
70	23.5	23.7	24.1	24.2	24.3

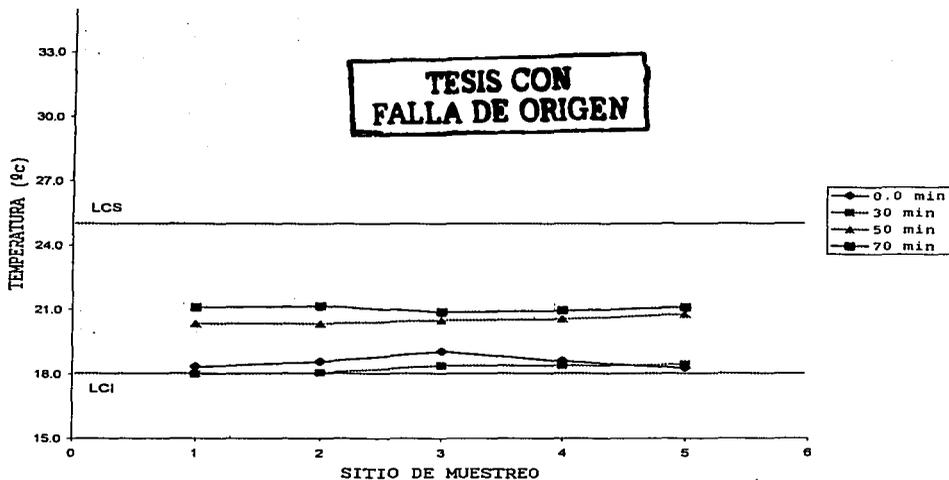
Monitoreo realizado en el área de mezclado con el lote 03

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 11 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACION DE LAS AREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION DE 250 mg/5 ml.

CARTA DE CONTROL DE TEMPERATURA DURANTE EL MEZCLADO DEL LOTE 01

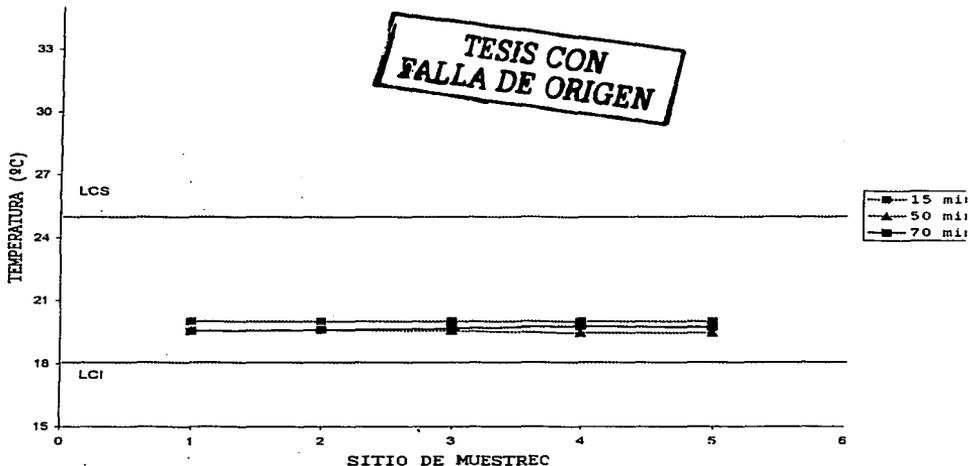


ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 12 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACION DE LAS AREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION DE 250 mg/5 ml.

CARTA DE CONTROL DE TEMPERATURA DURANTE EL MEZCLADO DEL LOTE 02

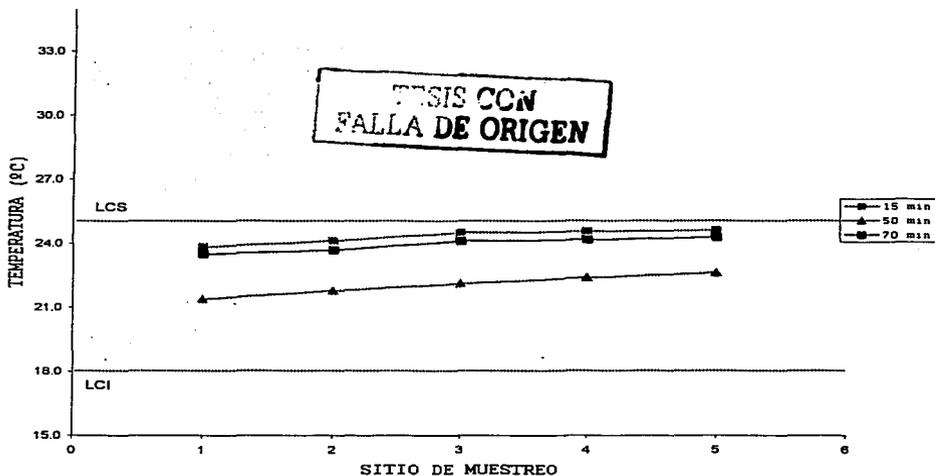


ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 13 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

CARTA DE CONTROL DE TEMPERATURA DURANTE EL MEZCLADO DEL LOTE 03



ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 14 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

EVALUACIÓN DEL ÁREA DE LLENADO

FECHA DE LA CALIFICACIÓN: Julio 2001

USO DEL ÁREA: Llenado de frascos

UBICACIÓN: Planta de medicamentos betalactamicos

MEDIDAS: 6X9 m<sup>2</sup>

TABLA 5. ASpectos generales para la evaluación del área de llenado

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
El edificio donde se encuentra el área de suspensiones debe ser completamente independiente	X		
El sistema de aire del edificio donde se encuentra el área de suspensiones es totalmente independiente	X		
El área debe contar con el tamaño y diseño para permitir el flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de los productos	X		
Las uniones entre el techo y los muros deben contar con acabados sanitarios	X		

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 15 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 5. Aspectos generales para la evaluación del área de llenado

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SI	NO	
Las uniones entre los muros y los pisos deben contar con acabados sanitarios	X		
Los muros están recubiertos de un material no adsorbente que no suelta partículas contaminantes y que da un acabado liso a los muros	X		
Los pisos están recubiertos de un material no adsorbente que no suelta partículas contaminantes y que da un acabado liso	X		
El material que recubre los pisos debe resistir que sea lavando continuamente	X		
Las ventanas están selladas herméticamente	X		
El área se encuentra iluminada y ventilada	X		
Las lamparas deben evitar la acumulación de polvo	X		
No se deben observar líneas de energía eléctrica o de agua dentro del área de producción	X		

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 16 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 5. Aspectos generales para la evaluación del área de llenado

EVALUACIÓN	CÚMPLA		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
Las lamparas deben contar con cubierta protectora lisa		X	
Las condiciones de humedad, temperatura y ruido, no afectan directa o indirectamente al operador o al producto	X		
El área cuenta con sistema de ventilación y extracción que impiden el ingreso de contaminación externa	X		
Debe haber presión diferencial de aire balanceada en el área de producción para evitar cualquier tipo de contaminación	X		

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 17 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 6. Aspectos evaluados de acuerdo a las especificaciones y necesidades del proceso

EVALUACIÓN	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
Se tiene una temperatura controlada entre 18-25° c	X		
Se cuenta con una humedad relativa controlada entre 30-45 %	X		
El área cuenta con el tamaño necesario para efectuar la etapa de llenado y acondicionamiento	X		

TABLA 7. Resultados del monitoreo de % de humedad relativa durante la etapa de llenado.

N° DE PERSONAS	FECHA	HORA	%HR				
			SITIO 1	SITIO 2	SITIO 3	SITIO 4	SITIO 5
6	JULIO-01	10:00 AM	32.3	30.9	30.8	30.9	30.5
6	JULIO-01	11:20 AM	37	34	35.1	37	35.7
6	JULIO-01	15:00 PM	37.6	34.7	34.6	35.6	34.6
6	JULIO-01	10:00 AM	33.4	32.2	31.4	32.2	31.6
6	JULIO-01	11:20 AM	35.5	31.6	32.3	33	32.9

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 18 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 7A. Resultados del monitoreo de % de humedad relativa durante la etapa de llenado de ampicilina trihidratada suspensión 250 mg / 5 ml.

N° DE PERSONA S	FECHA	HORA	%HR				
			SITIO 1	SITIO 2	SITIO 3	SITIO 4	SITIO5
6	JULIO-01	13:PM	30.5	30.6	32	31	31.1
7	JULIO-01	16:30 PM	33.3	33.4	32.6	32.6	33.9
7	JULIO-01	19:00PM	34.3	34.2	34	35.2	34.5
7	JULIO-01	21:30 PM	31.8	31.2	31.8	31.6	32.1
7	JULIO-01	9:00 AM	35.8	36	36.4	36.6	36.6
7	JULIO-01	9:45 AM	32.4	32.8	33	33.1	33.5

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 19 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

MONITOREO REALIZADO EN EL ÁREA DE SUSPENSIONES DURANTE EL LLENADO DEL LOTE 02

TABLA 7B. Resultados del monitoreo de % de humedad relativa durante la etapa de llenado de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg / 5 ml.

N° DE PERSONAS	FECHA	HORA	%HR				
			SITIO 1	SITIO 2	SITIO 3	SITIO 4	SITIO 5
10	JULIO-01	9:40 AM	30.8	31	30.7	30.7	31
6	JULIO-01	11:40 AM	31.4	32.2	32.3	31.8	31.4
7	JULIO-01	13:50PM	32.5	32	31.6	32.6	31.4
7	JULIO-01	7:00 PM	33.7	33	33.6	33.2	32.4

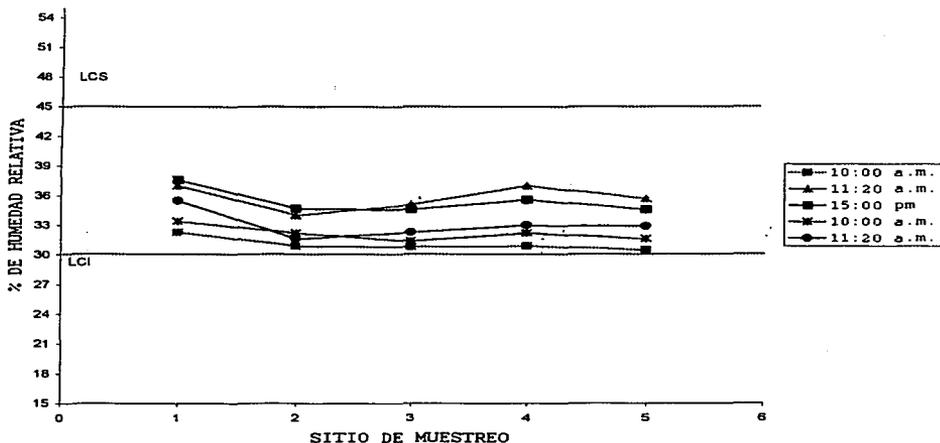
MONITOREO REALIZADO EN EL ÁREA DE SUSPENSIONES DURANTE EL LLENADO DEL LOTE 03

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 20	AREA:
			DE: 28	

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

CARTA DE CONTROL DE % DE HUMEDAD RELATIVA DURANTE EL LLENADO DEL LOTE 01



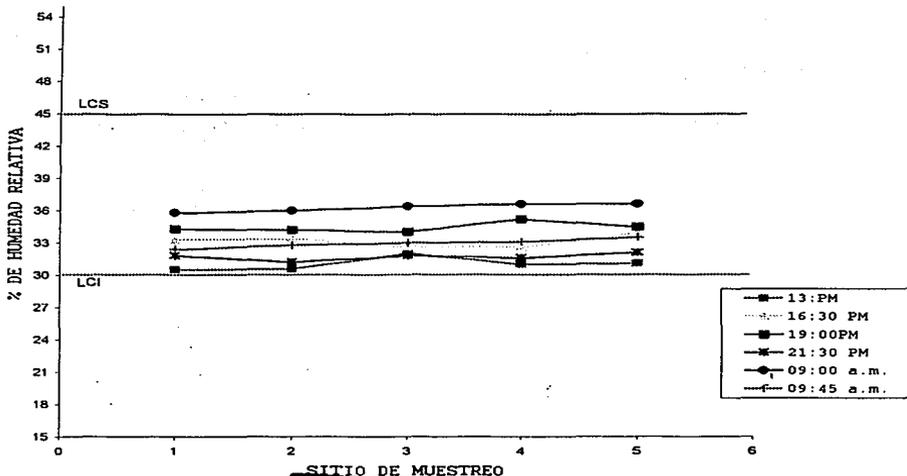
**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	AFROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 21 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

CARTA DE CONTROL DE % DE HUMEDAD RELATIVA DURANTE EL LLENADO DEL LOTE 02



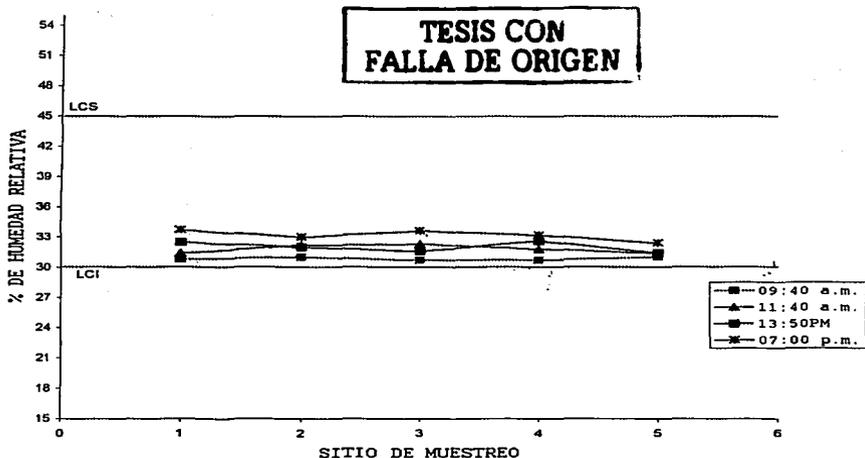
**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 22	AREA:
			DE: 28	

REPORTE DE CALIFICACION DE LAS AREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION DE 250 mg/5 ml.

CARTA DE CONTROL DE % DE HUMEDAD RELATIVA DURANTE EL LLENADO DEL LOTE 03



ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 23 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

TABLA 8. Resultados del monitoreo de temperatura durante la etapa de llenado de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg/ 5 ml.

N° DE PERSONAS	FECHA	HORA	TEMPERATURA (°C)				
			SITIO 1	SITIO 2	SITIO 3	SITIO 4	SITIO 5
6	JULIO-01	10:00 AM	23.9	24.5	24.6	24.3	24.2
6	JULIO-01	11:20 AM	23.6	24.8	24.4	23.8	23.7
6	JULIO-01	15:30 PM	23.5	24.8	25.0	23.9	24.0
6	JULIO-01	10:00 AM	24.3	24.0	24.5	24.4	24.6
6	JULIO-01	11:20 AM	24.5	23.9	24.4	24.0	23.8

Monitoreo realizado en el área de suspensiones durante el llenado del lote 01

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 24 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.**

TABLA 8A. Resultados del monitoreo de temperatura durante la etapa de llenado de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg/ 5 ml.

N° DE PERSONAS	FECHA	HORA	TEMPERATURA (°C)				
			SITIO 1	SITIO 2	SITIO 3	SITIO 4	SITIO 5
6	JULIO-01	13:PM	23.8	23.9	23.6	22.5	23.1
7	JULIO-01	16:30 PM	24.2	24.6	24.8	24.3	24.5
7	JULIO-01	19:00PM	24.3	24.5	24.7	24.6	24.1
7	JULIO-01	21:30 PM	23.7	23.8	23.3	23.5	23.4
7	JULIO-01	9:00 AM	23.1	23.6	23.4	23.8	23.7
7	JULIO-01	9:45 AM	23.2	23.5	23.7	23.9	23.9

Monitoreo realizado en el área de suspensiones durante el llenado del lote 02

TABLA 8B. Resultados del monitoreo de temperatura durante la etapa de llenado de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg/ 5 ml.

N° DE PERSONAS	FECHA	HORA	TEMPERATURA (°C)				
			SITIO 1	SITIO 2	SITIO 3	SITIO 4	SITIO 5
10	JULIO-01	9:40 AM	24.3	24.2	24.4	24.6	24.6
6	JULIO-01	11:40 AM	23.8	24.7	24.2	24.8	24.1
7	JULIO-01	13:50PM	24.2	24.5	23.8	24.1	24.5
7	JULIO-01	7:00 PM	24.6	23.9	24.7	23.6	24.8

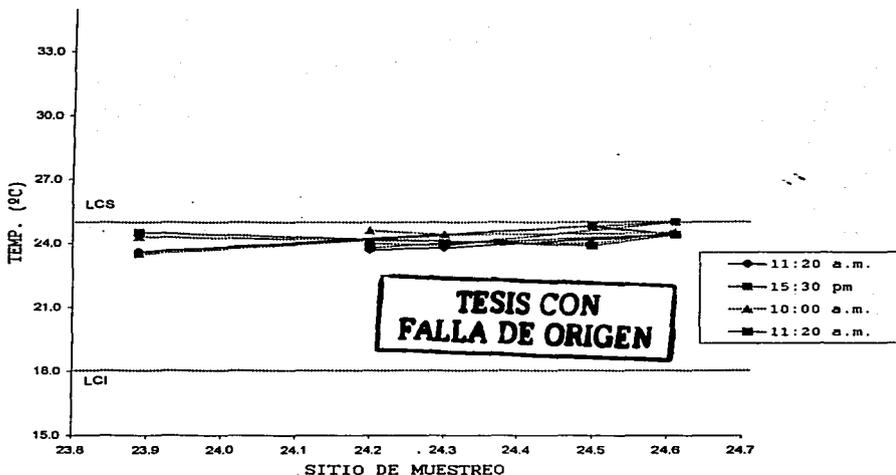
Monitoreo realizado en el área de suspensiones durante el llenado del lote 03

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 25 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACION DE LAS AREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION DE 250 mg/5 ml.

CARTA DE CONTROL DE TEMPERATURA DURANTE EL LLENADO DEL LOTE 01

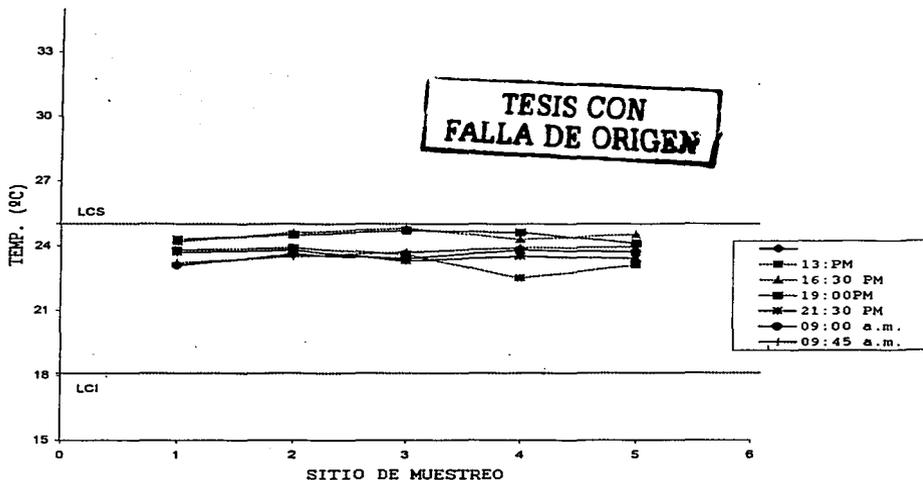


ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 26	AREA:
			DE: 28	

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

CARTA DE CONTROL DE TEMPERATURA DURANTE EL LLENADO DEL LOTE 02

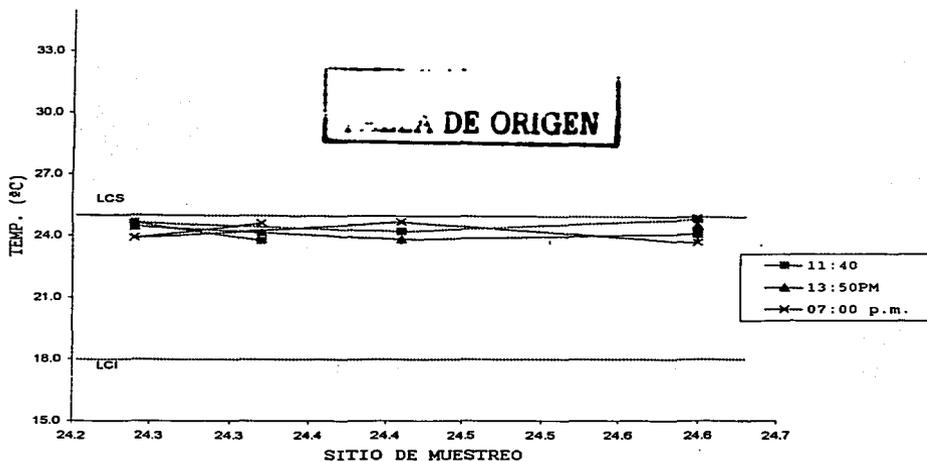


ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 27 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

CARTA DE CONTROL DE TEMPERATURA DURANTE EL LLENADO DEL LOTE 03



ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 28 DE: 28	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE MEZCLADO Y LLENADO INVOLUCRADAS EN LA FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5 ml.

CONCLUSIONES:

El cambio de tapas de las lamparas fue realizado.

De acuerdo a los resultados de las calificaciones realizadas, se concluye que las áreas evaluadas cumplen los requisitos de las buenas practicas de fabricación (NOM-059-SSA-1993) y por tanto, pueden ser utilizadas para las actividades que se les ha designado.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

(2.2.2)

1362  
**REPORTE DE LA CALIFICACION DE  
INSTALACION (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) DEL MEZCLADOR DE ROMBO.**

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 1 DE: 7	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.

RESULTADOS

TABLA 1. Datos de identificación del mezclador rombo.

DATO	
nombre del equipo	Mezclador forma de rombo
operación que realiza	Mezclado de polvos para suspensiones y cápsulas de antibióticos
localización	Planta de antibióticos
fabricante	Asea
modelo	112 mb - 67 abo 250
serie	94818

TABLA 2. Documentación del mezclador rombo.

DOCUMENTO	SI	NO
Procedimiento normalizado de operación para su manejo	X	
Procedimiento normalizado de operación para limpieza	X	
Procedimiento normalizado de operación para sanitización	X	

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA.
-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISIÓN:	REEMPLAZA A:	HOJA: 2 DE: 7	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.

TABLA 3. Instalación del mezclador rombo.

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	VALOR DETERMINADO (VOLTS)				
		VOLTAJE	220 VOLTS	216	216	216
TIERRA	CORAZA	El mezclador si esta conectado a tierra				

NOTA: El voltaje se midió durante 5 minutos y se anoto el valor de voltaje cada minuto.

TABLA 4. Resultados de la prueba de encendido/apagado.

OPERACIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBSERVADO	CUMPLE	
			SI	NO
ENCENDIDO	Al oprimir el botón para está operación, el contenedor del mezclador comienza a girar	Se apega al criterio	X	
APAGADO	Al oprimir el botón para está operación, el contenedor del mezclador deja de girar	Se apega al criterio	X	

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	AFROBO: DIRECTOR DE PLANTA.
-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 3 DE: 7	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN (O.Q.)  
PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.

TABLA 5. Materiales de construcción del mezclador rombo.

COMPONENTE	MATERIAL DE CONSTRUCCIÓN	MEDIDAS
Contenedor	Acero inoxidable	ESPEJOR =4.07 mm
Deflectores	Acero inoxidable	ESPEJOR =1.83 mm
Espátula	Acero inoxidable	PALETA: ESPEJOR =3.22 mm; TUBO: DIÁMETRO EXTERNO =31.94 mm
Tapa superior	Acero inoxidable	ESPEJOR =9.63 mm
Tapa inferior	Acero inoxidable	ESPEJOR =9.06 mm
Base	Acero al carbón	ESPEJOR =2.13 mm
Ejes	Acero al carbón	Diámetro externo = 49.37 mm
Malla de protección	Acero al carbón	N/A

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA.
-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 4	AREA:
			DE: 7	

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.

TABLA 6. Refacciones del mezclador rombo.

COMPONENTE	DISPONIBLE AL MOMENTO DE SOLICITARLA		Tiempo en que se tiene disponible la refacción
	SÍ	NO	
Motor		X	Se estima de acuerdo a dos razones: 1. La pieza se puede reparar. 2. La pieza tiene que sustituirse totalmente.
Deflectores		X	
Tapa superior		X	
Tapa inferior		X	

TABLA 7. Datos del motor del mezclador rombo.

DATO	
Ubicación	Planta de antibioticos
Modelo	N/A
Serie	94818
Fabricante	ASEA
Tipo	MM 12 MB 6/UABD - 250
Velocidad	37/44 R.P.M.

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA.

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 5	AREA:
			DE: 7	

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN (O.Q.) PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.

TABLA 8. Velocidad del mezclador.

COMPONENTE	ESPECIFICACIÓN (R.P.M.)	VALOR REGISTRADO (MINUTOS)				
		1	2	3	4	5
Contenedor	37/49	17	17	17	17	17

NOTA: Se considera aceptable pues el motor cuenta con un reductor que disminuye las rpm.

TABLA 9. Aspecto y condiciones de los cables

ASPECTOS EVALUADOS	OBSERVACIONES
Numero de cables	Un cable uso rudo 4/12 (500 V)
Condiciones de los cables	Se encuentra en buen estado

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA.

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 6 DE: 7	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN (O.Q.)  
PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.

TABLA 10. DATOS DE OPERACIÓN DEL MEZCLADOR ROMBO

OPERACIÓN	SI	NO	OBSERVACIONES
El manejo del mezclador se lleva a cabo de acuerdo al pno correspondiente	X		
La limpieza del mezclador se realiza de acuerdo al pno correspondiente	X		
La sanitización del mezclador se realiza de acuerdo al pno correspondiente	X		
El mantenimiento del mezclador se lleva a cabo de acuerdo a un plan establecido	X		El mantenimiento correctivo de algún equipo se realiza de acuerdo a una solicitud de trabajo.  Las reparaciones de algún equipo se registran en un libro de reparaciones

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA.
-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 7	AREA:
			DE: 7	

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN (O.Q.)  
PARA EL MEZCLADOR DE ROMBO.**

**CONCLUSION:**

De acuerdo a los resultados de la calificación se concluye que el mezclador de rombo esta instalado de acuerdo a sus especificaciones, esta construido, junto con sus aditamentos, del material necesario para su utilización en la fabricación de medicamentos de consumo humano y es operado de manera adecuada, por lo cual, es apto para el uso que se ha designado (mezclado de polvos para suspensión), cumpliendo con las buenas practicas de fabricación.

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA.

(2.2.3)

**143-a**

**REPORTE DE LA CALIFICACION DE  
INSTALACION (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) DE LA LLENADORA DE POLVOS  
ALL-FILL.**

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 1 DE: 12	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

**RESULTADOS**

**TABLA 1. Datos de identificación de la llenadora All-Fill**

DATO	
Nombre del equipo	Llenadora de polvos
Operación que realiza	Dosificado de polvos
Localización	Planta de beta-lactamicos
Fabricante	ALL-FILL exton p.a.
Modelo	B-100
Serie	22088

**TABLA 2. Tipo de controlador de la llenadora ALL-FILL**

CONTROLADOR ESPECIFICADO	CONTROLADOR QUE SE UTILIZA
Eagle CX 200 Series counter timer	X
ALL-FILL micro-counter controller panel	
ALL-FILL cerebus ii microcomputer system	
Custom or field-supplied control equipment	
Otro	

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 2 DE: 12	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

**TABLA 3. Documentación de la llenadora de polvos ALL-FILL**

DOCUMENTO	CUMPLE		OBSERVACIÓN
	SÍ	NO	
Procedimiento normalizado de operación para su manejo	X		
Procedimiento normalizado de operación para limpieza	X		Ambas actividades pertenecen a un solo procedimiento normalizado de operación (PNO AP 016)
Procedimiento normalizado de operación para sanitización	X		

**TABLA 4. Requisitos del sitio de instalación de la llenadora de polvos ALL-FILL**

ASPECTOS	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
LA SUPERFICIE DEBE SER SÓLIDA	X		
LA SUPERFICIE DEBE SER ESTABLE	X		
LA LLENADORA DEBE ESTAR EN POSICIÓN VERTICAL	X		

**TABLA 5. Condiciones del área en que se encuentra instalada la llenadora de polvos**

ASPECTOS	CUMPLE		OBSERVACIONES
	SÍ	NO	
Temperatura de 0-50° C	X		Se evaluaron durante la calificación de áreas
Porciento de humedad relativa 5-100	X		

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 3	AREA:
			DE: 12	

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 6. Instalación de la llenadora de polvos ALL-FILL

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	VALORES DETERMINADOS				
		1	2	3	4	5
Voltaje	200 Volts	219	216	216	215	216
Tierra	Coraza	La llenadora si esta conectada a tierra				

NOTA: El voltaje se midió durante 5 minutos y se anotó el valor de voltaje cada minuto.

TABLA 7. Materiales de construcción de la llenadora de polvos ALL-FILL

COMPONENTE	MATERIAL DE CONSTRUCCIÓN	MEDIDAS
Tolva	Acero inoxidable	Espesor =16.102 mm
Deflector	Acero inoxidable	Base: espesor =9.85 mm; anchura =22.8 mm.
Gusano sinfín	Acero inoxidable	Diámetro externo =16.55 mm.
Tapa superior	Acero inoxidable	ESPESOR =1.78 mm.
Boquilla de llenado	Acero inoxidable	Diámetro superior externo =37.64 mm. Diámetro superior interno =31.9 mm. Diámetro inferior externo =21.52 mm. Diámetro inferior interno = 18.97 mm.

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 4 DE: 12	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 8. Refacciones de la llenadora de polvos ALL-FILL

COMPONENTE	DISPONIBLE AL MOMENTO DE SOLICITARLA		TIEMPO EN QUE SE TIENE DISPONIBLE LA REFACCIÓN
	SÍ	NO	
Motor		X	24 HRS.
Deflector		X	El tiempo se estima de acuerdo a dos razones: 1. La pieza se puede reparar (soldar, cortar, colocar empaques, etc.). 2. La pieza tiene que sustituirse totalmente.
Tapa Superior		X	
Tapa inferior		X	
Boquilla		X	

TABLA 9. Datos del motor de la llenadora de polvos ALL-FILL

DATO	
Modelo	M3557T
Serie	F-389
Fabricante	BALDOR
Tipo	N/A
Velocidad	1140

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 5 DE: 12	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 10. Aspecto y condiciones de los cables

ASPECTOS EVALUADOS	OBSERVACIONES
Numero de cables	2 Cables uso rudo 4X12 anti flama. 4 CABLES USO RUDO 3X2.022 MM.
Condiciones de los cables	Todos en buen estado

TABLA 11. Datos de operación de la llenadora de polvos ALL-FILL

OPERACIÓN	SÍ	NO	OBSERVACIONES
El manejo de la llenadora se lleva a cabo de acuerdo al PNO correspondiente	X		
La limpieza de la llenadora se realiza de acuerdo al PNO correspondiente	X		
La sanitización de la llenadora se realiza de acuerdo al PNO correspondiente	X		
El mantenimiento de la llenadora se lleva a cabo de acuerdo a un plan establecido	X		El mantenimiento correctivo de algún equipo se realiza de acuerdo a una solicitud de trabajo. las reparaciones de algún equipo se registran en una bitacora de reparaciones

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA, A:	HOJA: 6 DE: 12	AREA:
------------	-------------------	---------------	-------------------	-------

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

Pruebas para el controlador electrónico de dosificación de polvos de la llenadora ALL-FILL

TABLA 12. Resultados de la prueba para el botón POWER.

POSICIÓN DEL DISPOSITIVO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	CUMPLE	
		SÍ	NO
ON	Al colocar el dispositivo en la posición indicada el motor se debe accionar inmediatamente	X	
OFF	Al colocar el dispositivo en la posición indicada el motor se debe apagar inmediatamente	X	

TABLA 13. Resultados de la prueba de control de dosificación de polvo

N° DE FRASCO	PESO DEL FRASCO VACÍO (g)	CIFRA QUE APARECE EN LA PANTALLA ELECTRÓNICA	PESO DEL FRASCO LLENO (g)	PESO DE POLVO DOSIFICADO (g)
1	14.7	2320	70.6	55.9
2	14.7	2320	71.0	56.3
3	14.4	2020	66.1	51.1
4	13.7	1820	59.6	45.9
5	14.7	1620	55.8	41.1

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 7 DE: 12	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 14. Resultados de las pruebas a las funciones SET Y ENT del controlador

FUNCIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBSERVADO	CUMPE	
			SÍ	NO
SET	Cuando se oprime el botón de esta función se puede modificar la cantidad de polvo a dosificar presionando cualquier botón con el símbolo ▲ O ▼	Se apega al criterio	X	
ENT	Cuando se oprime el botón de esta función no se puede modificar la cantidad de polvo a dosificar presionando los botones con el símbolo ▲ O ▼	Se apega al criterio	X	

TABLA 15. Resultados de la prueba del botón RECYCLE TIME

GIRO DEL BOTÓN RECYCLE TIME	TIEMPO DE DESCANSO ENTRE DOSIFICACIÓN (SEG.)				
	En posición central	6	6	6	6
En sentido de las manecillas del reloj	5	5	5	5	5
En sentido contrario de las manecillas del reloj	No medible por el instrumento				

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 8 DE: 12	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 16. Resultados de la prueba del RECYCLE TIME

BOTÓN	FUNCIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBSERVADO	CUMPLE	
				SÍ	NO
OPER	Recycle	Quando se utiliza esta función la llenadora dosifica polvo en ciclos que se repiten	Se apeg al criterio	X	
RECYCLE TIME	Girando en sentido de las manecillas del reloj	En esta función el tiempo de descanso de la llenadora aumenta, es decir, el tiempo entre el fin y el inicio de otra dosificación aumenta	Se apeg al criterio	X	
RECYCLE TIME	Girando en sentido contrario de las manecillas del reloj	En esta función el tiempo de descanso de la llenadora disminuye, es decir, el tiempo entre el fin y el inicio de otra dosificación disminuye	Se apeg al criterio	X	
RECYCLE TIME	A la mitad del rango de giro	En esta función el tiempo de descanso de la llenadora es intermedio con respecto a los dos primeros	Se apeg al criterio	X	

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 9 DE: 12	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN (O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

**TABLA 17. RESULTADOS DE LA PRUEBA PARA EL BOTÓN AGIT**

FUNCIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBSERVADO	CUMPLE	
			SI	NO
CONT	Al colocar el dispositivo en esta posición se activa inmediatamente el deflector interno de la tolva	Se apega al criterio	X	
WITH-FILL	Al mover el dispositivo a esta posición el deflector se activa únicamente al estarse llenando el frasco, desactivándose al terminar el llenado	Se apega al criterio	X	

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 10 DE: 12	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 18. Resultados de la prueba para el botón CLUTCH

FUNCIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBSERVADO	CUMPLE	
			SÍ	NO
RUN	Cuando el dispositivo del botón clutch se coloca en la función descrita, el llenado de polvos se realiza de manera normal	Se apega al criterio	x	
OFF	El controlador trabaja normal, los frascos se detienen debajo de la boquilla de llenado y después avanzan, pero, el llenado no se lleva a cabo	Se apega al criterio	x	
JOG	Al sostener el dispositivo en esta posición, el polvo debe caer sin detenerse y al soltarlo el polvo deja de caer	Se apega al criterio	x	

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 11 DE: 12	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

TABLA 19. Resultados de las pruebas para el botón OPER

FUNCIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBSERVADO	CUMPLE	
			SÍ	NO
FOOTSWICH	Al tener el dispositivo en esta función el llenado de los frascos se debe dar de manera normal, en conjunto con lo especificado para el botón CLUTCH	Se apega al criterio	X	
OFF	En esta función no debe haber llenado de frascos	Se apega al criterio	X	
RECYCLE	Con esta función los frascos deben ser llenados de manera normal.	Se apega al criterio	X	

NOTA: El dispositivo del botón OPER en la función RECYCLE se prueba con el botón RECYCLE TIME

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 12 DE: 12	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

**REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN (I.Q.) Y OPERACIÓN  
(O.Q.) PARA LA LLENADORA DE POLVOS ALL-FILL**

**Conclusión:**

De acuerdo a los resultados de la calificación se concluye que la llenadora de polvos ha sido instalada de acuerdo a sus especificaciones y es operada de manera adecuada por lo cual, es apta para el uso que se le ha designado (llenado de frascos). por otra parte se demuestra que se cumple con los requisitos de las buenas practicas de fabricación.

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

(2.2.4)

**ISSA**  
**REPORTE DE LA CALIFICACION DEL  
DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE  
MEZCLADO.**

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 1 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml.

Uniformidad de contenido de principio activo.

El interior del mezclador fue muestreado al termino de los 45 minutos de mezclado en tres lotes y los resultados son los siguientes:

TABLA 1. resultados del porcentaje de Ampicilina trihidratada valorada en cada sitio de muestreo en el lote 01

SITIO DE MUESTREO	NIVEL DEL MEZCLADOR		
	A (%)	B (%)	C (%)
1	97.8	99.9	98.0
2	98.7	99.2	102.6
3	98.9	99.8	99.8
4	97.9	98.9	98.9
5	98.9	98.8	98.2

TABLA 2. Resultados del porcentaje de Ampicilina trihidratada valorada en cada sitio de muestreo en el lote 02

SITIO DE MUESTREO	NIVEL DEL MEZCLADOR		
	A (%)	B (%)	C (%)
1	101.3	100.1	98.0
2	99.8	99.9	100.1
3	98.2	99.0	98.5
4	97.9	100.8	100.0
5	100.3	101.0	99.8

ELABORO:	REVISO:	APROBO:
QUIMICO DE VALIDACION	GERENTE DE VALIDACION	DIRECTOR DE PLANTA

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 2 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml.

TABLA 3. Resultados del porcentaje de Ampicilina trihidratada valorada en cada sitio de muestreo en el lote 03

SITIO DE MUESTREO	NIVEL DEL MEZCLADOR		
	A (%)	B (%)	C (%)
1	99.9	101.0	98.2
2	100.2	100.2	100
3	99.0	99.9	99.8
4	100.3	100.5	100.8
5	100	99.8	100

TABLA 4. Resultados del analisis estadístico para cada lote de estudio

LOTE	MEDIA	D.E.	C.V	Cpk
01	99.09	1.18	1.19	2.57
02	99.65	1.09	1.09	2.95
03	99.97	0.68	0.68	4.92

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 3 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml.

Analisis de varianza para determinar la diferencia entre los lotes de estudio:

$H_0$  = No existe diferencia significativa entre los lotes de estudio

$H_a$  = Existe diferencia significativa entre los lotes estudiados

Criterio de aceptación:

Si  $F_{cal} \geq F_{tab}$  no se acepta  $H_0$

Como  $F_{cal} (2.98) < F_{TAB} (3.21)$  se acepta  $H_0$

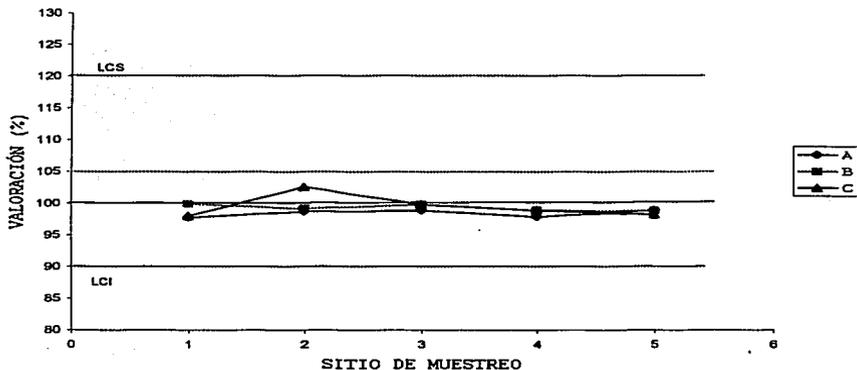
∴ No existe diferencia significativa entre los lotes de estudio.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 4 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml.

DISTRIBUCIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO DURANTE EL MEZCLADO DE AMPICILINA SUSP. 250 MG/ 5 ML, LOTE 01



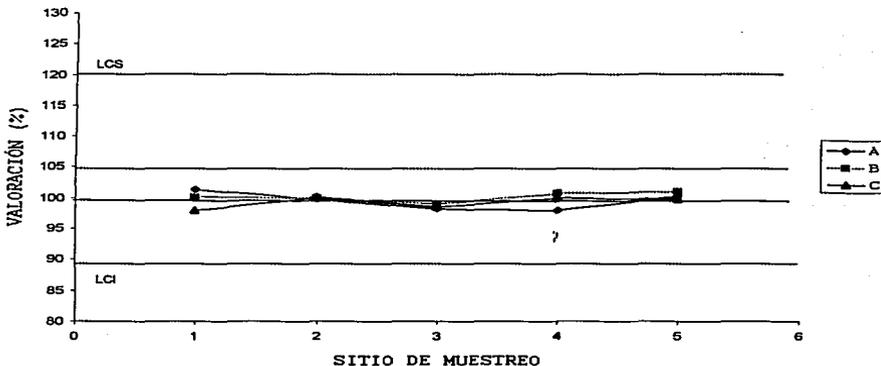
**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 5 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml.

DISTRIBUCION DE PRINCIPIO ACTIVO DURANTE EL MEZCLADO DE AMPICILINA SUSP. 250 MG/ 5 ML, LOTE 02



**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 6 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml.

DISTRIBUCION DE PRINCIPIO ACTIVO DURANTE EL MEZCLADO DE AMPICILINA SUSP. 250 MG/ 5 ML, LOTE 03



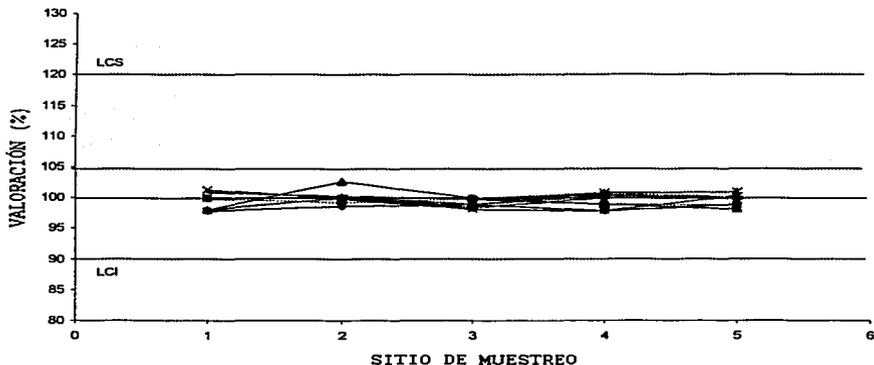
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 7 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml.

DISTRIBUCIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO EN LOS TRES LOTES MONITRIADOS DE AMPICILINA SUSP. 250 MG/ 5 ML



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 8 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml.

#### UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE COLORANTE

El interior del mezclador fue muestreado al termino de los 45 minutos de mezclado en tres lotes de Ampicilina trihidratada suspension y los resultados son los siguientes:

TABLA 5. Resultados del % de colorante / gramo de muestra en cada sitio de muestreo en el lote 01

SITIO DE MUESTREO	NIVEL DEL MEZCLADOR		
	A (%)	B (%)	C (%)
1	0.004337	0.004183	0.004560
2	0.003744	0.004367	0.004089
3	0.004508	0.004690	0.004523
4	0.004440	0.004675	0.004717
5	0.004467	0.004285	0.004177

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 9 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml.

TABLA 6. Resultados del % de colorante / gramo de muestra en cada sitio de muestreo en el lote 02

SITIO DE MUESTREO	NIVEL DEL MEZCLADOR		
	A (%)	B (%)	C (%)
1	0.004228	0.004627	0.004255
2	0.004279	0.004370	0.004525
3	0.004239	0.004346	0.004573
4	0.004467	0.004782	0.004239
5	0.004739	0.005192	0.004639

TABLA 7. Resultados del % de colorante / gramo de muestra en cada sitio de muestreo en el lote 03

SITIO DE MUESTREO	NIVEL DEL MEZCLADOR		
	A (%)	B (%)	C (%)
1	0.004053	0.004405	0.004539
2	0.004143	0.004876	0.004119
3	0.004310	0.004118	0.004107
4	0.004301	0.004418	0.004316
5	0.004061	0.004684	0.004366

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 10 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml.

TABLA 8. Resultados del análisis estadístico para cada lote de estudio

LOTE	MEDIA	D.E.	C.V
01	0.004320	0.000288	6.669841
02	0.004366	0.000144	3.290854
03	0.004312	0.000266	6.163390

Análisis de varianza para determinar la diferencia entre los lotes de estudio:

$H_0$  = No existe diferencia significativa entre los lotes de estudio

$H_1$  = Existe diferencia significativa entre los lotes estudiados

Criterio de aceptación:

Si  $F_{cal} \geq F_{tab}$  no se acepta  $H_0$

Como  $F_{cal} (5.79) > F_{tab} (3.06)$  no se acepta  $H_0$

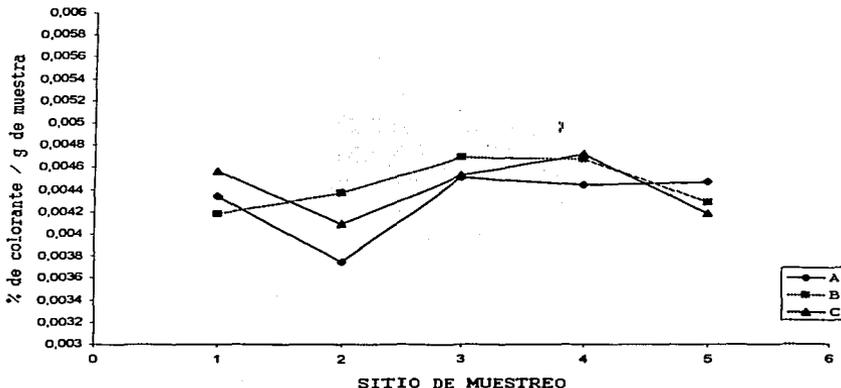
∴ Existe diferencia significativa entre los lotes de estudio.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 11 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml.

DISTRIBUCION DEL COLORANTE EN LA MEZCLA DEL LOTE 01



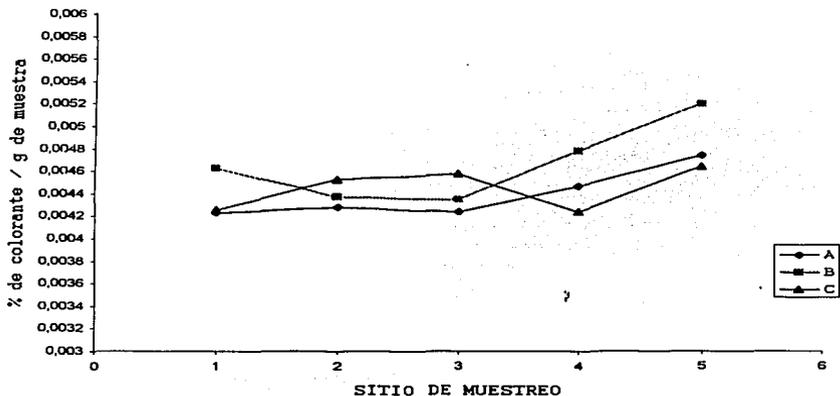
**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 12 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml.

DISTRIBUCIÓN DEL COLORANTE EN LA MEZCLA DEL LOTE 02



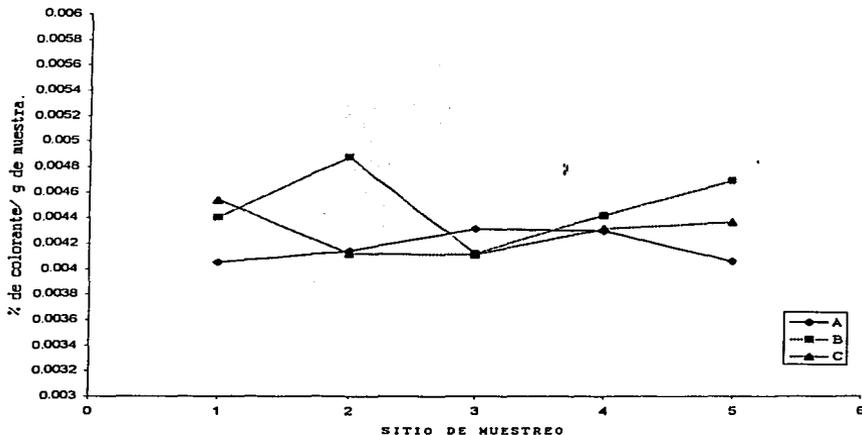
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 13 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACION DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION 250 mg/5 ml.

DISTRIBUCION DEL COLORANTE EN LA MEZCLA DEL LOTE 03



**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 14 DE: 14	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE MEZCLADO EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg/5 ml.

#### DISCUSION DE RESULTADOS

De acuerdo a la tabla 4. se observa que el promedio del porcentaje de Ampicilina trihidratada valorada por lote esta dentro de los limites de aceptación preestablecidos, además se determino que no existe diferencia significativa entre los lotes estudiados por lo cual es de esperar que la etapa de mezclado será reproducible y confiable. el contenido de colorante presenta una diferencia significativa entre los lotes de estudio, pero a pesar de lo antes escrito no se considera como una desviación critica la diferencia entre los lotes de estudio.

#### CONCLUSION.

La etapa de mezclado, en la fabricacion de Ampicilina trihidratada suspension 250 mg/5 ml, es controlada dentro de sus limites de operacion, implicando que sea confiable y reproducible para aquellos lotes que sean fabricados bajo las mismas condiciones que marca el procedimiento de manufactura que actualmente aplica.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

(2.2.5)

159  
#  
**REPORTE DE LA CALIFICACION DEL  
DESEMPEÑO (P.Q.) DE LA ETAPA DE  
LLENADO.**

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 1 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

TABLA 1. Resultados de la determinación de Ampicilina trihidratada en los tres lotes de estudio

MUESTRA	Valoración de Ampicilina trihidratada (%)		
	LOTE 01	LOTE 02	LOTE 03
1	99.9	98.0	100.7
2	100.0	98.0	100.1
3	100.2	97.0	101.0
4	100.8	96.0	101.0
5	101.1	97.9	101.6
6	99.9	99.4	100.0
7	98.3	100.8	100.1
8	100.3	98.7	99.9
9	99.9	99.4	100.3
10	99.4	99.9	101.0
11	99.0	100.0	99.7
12	99.9	100.2	99.9
13	100.0	100.9	100.0
14	100.2	99.8	99.9
15	100.9	99.8	99.90
16	99.7	99.0	100.6
17	100.0	101.0	100.1
18	99.7	100.4	101.0
19	100.0	100.1	103.2

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 2 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

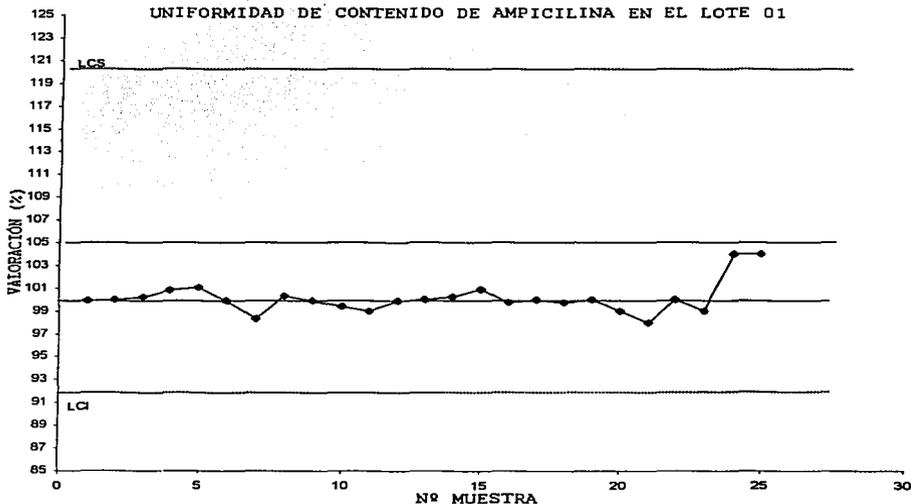
REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

MUESTRA	Valoración de Ampicilina trihidratada (%)		
	LOTE 01	LOTE 02	LOTE 03
20	99.0	100.1	100.1
21	98.0	101.0	99.0
22	100.02	98.3	99.8
23	99.0	99.1	100.0
24	104.00	99.1	100.8
25	103.99	98.3	99.9

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 3 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION DE 250 mg/5ml



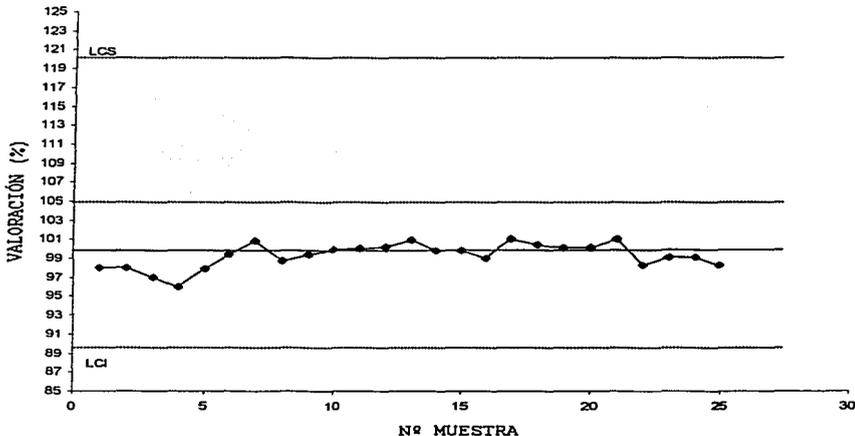
**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 4 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE AMPICILINA EN EL LOTE 02



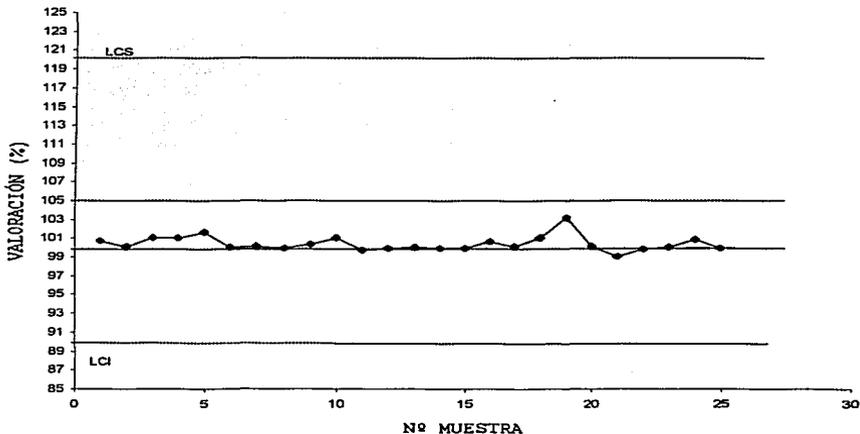
**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 5 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE AMPICILINA EN EL LOTE 03



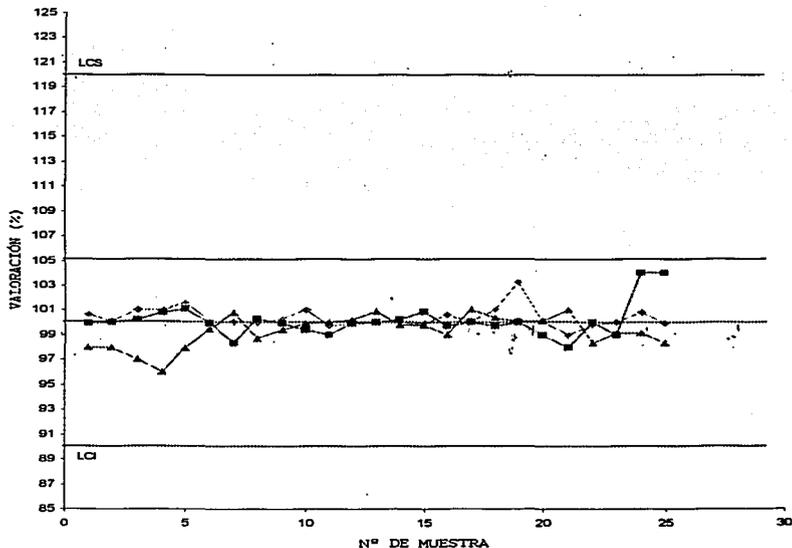
**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA'A:	HOJA: 6 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE AMPICILINA EN LOS TRES LOTES MONITOREADOS



ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 7 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION DE 250 mg/5ml

TABLA 2. Datos estadísticos de la uniformidad de contenido de Ampicilina trihidratada en los tres lotes analizados

LOTE	PROMEDIO (%)	D.E.	C.V.	CPk
LOTE 01	100.13	1.34	1.34	2.52
LOTE 02	99.29	1.25	1.26	2.47
LOTE 03	100.38	0.80	0.79	4.34

Analisis de varianza para determinar la diferencia entre los lotes de estudio:

$H_0$  = No existe diferencia significativa entre los lotes de estudio

$H_a$  = Existe diferencia significativa entre los lotes estudiados

Criterio de aceptación:

Si  $F_{cal} \geq F_{tab}$  No se acepta  $H_0$

Como  $F_{cal} (5.916) > F_{tab} (3.123)$  no se acepta  $H_0$

∴ Existe diferencia significativa entre los lotes de estudio.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 8 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

TABLA 3. Resultados de la variación de peso en el lote 01

TIEMPO	MUESTREO (MIN)	CIFRA	PROMEDIO $\%$ (g)	D.E	C.V
1	15	2225	56.95	0.80	1.40
2	30	2050	55.84	0.79	1.42
3	45	2055	55.79	1.18	2.11
4	60	2135	55.49	0.55	0.98
5	75	2375	54.85	0.86	1.57
6	90	2045	55.39	0.74	1.34
7	105	2050	56.40	0.44	0.78
8	120	2295	55.69	0.55	0.99
9	135	2050	55.29	0.66	1.20
10	150	2085	56.41	0.71	1.25
11	165	2215	56.48	0.80	1.42
12	180	2080	55.65	0.88	1.58
13	195	2080	56.20	0.49	0.87
14	210	2265	55.30	0.39	0.71
15	225	2050	55.81	0.50	0.90
16	240	2030	56.48	0.29	0.51
17	255	2230	55.53	0.89	1.60
18	270	2055	55.44	0.78	1.40
19	285	1970	54.93	0.56	1.01
20	300	1955	54.40	0.68	1.26

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 9 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

TABLA 4. Resultados de la variación de peso en el lote 02

TIEMPO	MUESTREO (MIN)	CIFRA	PROMEDIO (g)	D.E.	C.V.
1	0	2275	56.98	0.53	0.94
2	15	1995	55.78	0.49	0.89
3	30	2265	55.21	0.52	0.94
4	45	2050	54.86	0.45	0.82
5	60	2120	56.91	0.44	0.77
6	75	2050	55.64	0.57	1.03
7	90	2230	51.59	0.30	0.59
8	105	2000	55.45	0.73	1.31
9	120	2100	51.91	1.70	3.28
10	135	2250	55.35	0.17	0.31
11	150	2300	55.93	0.76	1.36
12	165	2300	56.88	0.29	0.50
13	180	2150	55.41	0.25	0.46
14	195	2300	55.34	0.35	0.63
15	210	2185	57.00	0.35	0.61
16	225	2200	54.88	0.26	0.47
17	240	2190	53.11	0.25	0.48
18	255	2222	57.08	0.34	0.60
19	270	2030	55.10	0.20	0.36
20	285	2300	56.63	0.81	1.44

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 10 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACION DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSION DE 250 mg/5ml

TABLA 5. Resultados de la variacion de peso en el lote 03

TIEMPO	MUESTREO (MIN)	CIFRA	PROMEDIO (g)	D.E	C.V
1	0	2300	54.72	0.40	0.73
2	15	2166	57.11	0.44	0.77
3	30	1944	56.27	0.31	0.55
4	45	2200	56.31	0.27	0.48
5	60	2133	57.91	0.39	0.67
6	75	2303	54.38	1.29	2.38
7	90	2303	58.40	0.17	0.30
8	105	2042	57.10	0.44	0.77
9	120	2200	55.22	0.52	0.94
10	135	1955	55.37	0.43	0.78
11	150	1933	56.16	0.23	0.41
12	165	1912	57.00	0.57	1.00
13	180	2167	56.70	0.39	0.69
14	195	2055	53.38	0.50	0.94
15	210	1965	56.16	0.28	0.50
16	225	1933	56.82	0.72	1.26
17	240	2300	55.28	0.30	0.55
18	255	2155	54.97	0.63	1.15
19	270	2300	56.80	0.56	1.00
20	285	1955	55.71	0.67	1.20

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 11 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml.

TABLA 6. Datos de las cifras que dosifican la cantidad promedio de polvo .

CIFRA	PROMEDIO (g)	D.E.	C.V.
1955	55.38	0.44	0.79
1955	55.71	0.67	1.20
1970	54.93	0.56	1.01
1995	55.78	0.49	0.89
2000	55.45	0.73	1.31
2030	55.10	0.20	0.36
2045	55.39	0.74	1.34
2050	55.29	0.66	1.20
2050	55.64	0.57	1.03
2050	55.81	0.50	0.90
2050	55.84	0.79	1.42
2052	55.36	0.50	0.91
2055	55.44	0.78	1.40
2055	55.79	1.18	2.11
2072	55.16	0.35	0.63
2080	55.65	0.88	1.58
2095	55.89	0.78	1.39
2135	55.49	0.55	0.98
2150	55.41	0.25	0.46
2150	55.56	0.36	0.64
2170	55.93	0.58	1.05
2200	55.23	0.52	0.95

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 12 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

CIFRA	PROMEDIO (g)	D.E.	C.V.
2230	55.53	0.89	1.60
2250	55.35	0.17	0.31
2265	55.21	0.52	0.94
2265	55.30	0.39'	0.71
2295	55.69	0.55	0.99
2300	55.29	0.30	0.55
2300	55.34	0.35	0.63
2300	55.93	0.76	1.36

TABLA 7. Datos estadísticos de los frascos vacíos empleados en el estudio de llenado.

LOTE	PROMEDIO	D.E.	C.V.
01	14.6	0.42	2.87
02	14.27	0.63	4.40
03	14.53	0.49	3.39

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 13 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

#### DISCUSION DE RESULTADOS

Actualmente la etapa de llenado se realiza de la siguiente manera:

1. El operador de la llenadora de polvos ALL-FILL elige 1 frasco vacío con un peso de 14.7 y tara la balanza digital utilizada para el control de peso.
2. Una vez tarada la balanza, llena varios frascos y los pesa; si el peso esta fuera del valor medio especificado (55 g) disminuye o aumenta la cifra de la pantalla del controlador hasta ajustar al peso requerido.
3. Una vez ajustada la maquina comienza el llenado de los frascos y la revision del peso se realiza a cada frasco llenado, con una tara de 14.7 g, la inspeccion del peso se lleva al 100% del lote. aunado a esto, cuando la cantidad de polvo esta por encima del peso medio especificado en la carta de control, el operador retira, con ayuda de una espatula, el peso excedente en cada frasco y lo ajusta a 55 g, o bien, cuando el peso del polvo dosificado esta por debajo del valor medio le adiciona polvo hasta ajustar a 55 g.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 14 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

Durante la etapa de llenado se refleja un gran consumo de tiempo, pues para poder concluir la operación se requiere un tiempo mayor a 72 horas lo que equivale a una velocidad de llenado de 72 unidades por hora

Con el estudio realizado se determino lo siguiente:

El peso promedio de los frascos empleados se encuentra entre 14.2 y 14.6 g, ver tabla 7, por otro lado el coeficiente de variación del peso de los frascos vacíos va de un 2 a 4%, lo que implica que se encuentren frascos con un peso de 13.4 g hasta 15 g y esto lleva a que se presenten dos tipos de errores en el llenado de frascos:

a. Si es llenado un frasco vacío con peso de 13.4 g, a un peso de 55 g, el peso real de polvo es de 56.3 g, debido a la tara de la balanza y. este peso aun esta dentro del intervalo de control de peso.

limite superior de peso= 57.75 g de polvo / frasco

b. Si es llenado un frasco vacío con peso de 15 g, a un peso de 55 g, el peso real de polvo es de 54.7 g, debido a la tara de la balanza y. este peso aun esta dentro del intervalo de control de peso.

Limite inferior de peso= 52.75 g de polvo / frasco

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 15 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

En base a lo anterior se puede considerar que siempre se tendran variaciones peso durante el llenado, a pesar de ajustar el peso de cada frasco, y la variación estara dentro de los limites de operación del producto, con lo que se puede eliminar la inspeccion al 100%, disminuyendo el gasto de horas-hombre. por otro lado en la tabla 7 se enlistan todas las cifras del controlador de la llenadora ALL-FILL que dosifican el peso promedio de polvo requerido por cada unidad. con ayuda De esta tabla se propone que el controlador sea manejado dentro de este intervalo de cifras para facilitar el ajuste de la maquina y de esta manera tener la confianza de que el polvo dosificado es el adecuado.

Con lo anterior se propone que la operación de llenado se controle de la siguiente manera:

1. Al preparar la llenadora de polvos ALL-FILL, purgar el sistema con 15 frascos, recuperando el polvo
2. Tomar 10 frascos vacios, pesarlos y anotar su peso.
3. Ajustar la maquina manejando la cifra (2055), llenar los 10 frascos elegidos y determinar la cantidad de polvo dosificado.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 16 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

4. Modificar la cifra del controlador hasta lograr la dosificación de la cantidad requerida. recordando que las cifras mas adecuadas se encuentran entre 1955-2300.
5. Una vez que se ajuste la maquina al peso requerido, comenzar el llenado de los frascos y cada 15 minutos llenar tres frascos de peso conocido para conocer la cantidad de polvo que se esta dosificando, o bien cada 15 minutos verificar en un recipiente reviamente tarado el peso del polvo dosificado por la llenadora y ajustar la maquina si se requiere. De esta manera se controla la etapa de llenado y se aumenta la velocidad de la operación disminuyendo el gasto de horas-hombre.

La habilidad del proceso (cpk), tabla 2, demuestra que el proceso es muy consistente, logrando alta reproducibilidad de lote a lote. y por lo tanto la diferencia en la uniformidad de contenido que pueda existir entre los lotes de estudio no se considera critica.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 17 DE: 17	AREA:
------------	-------------------	--------------	--------------------	-------

REPORTE DE LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (P.Q.) PARA LA ETAPA DE LLENADO EN EL PROCESO DE AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN DE 250 mg/5ml

**CONCLUSION.**

La etapa de llenado, en la fabricación de Ampicilina trihidratada suspensión 250 mg/5 ml, es controlada dentro de sus límites de operación, implicando que sea confiable y reproducible para aquellos lotes que sean fabricados bajo las mismas condiciones que marca el procedimiento de manufactura que actualmente aplica.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

DOCUMENTO:	FECHA DE EMISION:	REEMPLAZA A:	HOJA: 1 DE: 1	AREA:
------------	-------------------	--------------	------------------	-------

CONCLUSIÓN GENERAL PARA LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE  
AMPICILINA TRIHIDRATADA SUSPENSIÓN 250 mg / 5 ml.

Mediante la elaboración y aplicación de los protocolos de calificación de áreas, equipos y etapas críticas para el procedimiento de fabricación, se concluye que el proceso utilizado como caso de estudio se encuentra validado ya que demostró ser confiable al cumplir satisfactoriamente con sus características de calidad preestablecidas.

ELABORO: QUIMICO DE VALIDACION	REVISO: GERENTE DE VALIDACION	APROBO: DIRECTOR DE PLANTA
-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

(3)

## CONCLUSION GENERAL

187 A

## CONCLUSION GENERAL

Se cumplió con el objetivo general al haber validado el proceso de fabricación de una suspensión pediátrica de Ampicilina trihidratada, sustentando su calidad a través de la aplicación de los conocimientos de control estadístico de proceso y logrando así facilitar la integración y aplicación de los conocimientos adquiridos.

De manera particular se logro elaborar un plan maestro de validación, así como los protocolos necesarios para la validación del proceso farmacéutico implícito.

(4)

## BIBLIOGRAFIA

1984

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. JIMÉNEZ DÍAZ, JUAN RICARDO. MANUAL DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA EN UN SISTEMA MULTIMEDIA. TESIS, FESC, UNAM, CUAUTITLAN IZCALLI, EDO.MÉX., 1998
2. NASH, ROBERT A. PHARMACEUTICAL PROCESS VALIDATION. 2\*. EDITION, MARCEL DEKKER, INC, USA, 1993
3. AGALLOCO, JAMES P. VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES. , MARCEL DEKKER, INC., USA, 1986
4. WILLIG, SIDNEY H. GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICALS. A PLAN FOR TOTAL QUALITY CONTROL. 4\*. EDITION, MARCEL DEKKER, INC., USA, 1997
5. RAFAEL MONSALVO, MIGUEL ANGEL. PROYECTO DE MEZCLADO. SISTEMA MULTIMEDIA PARA APOYAR LA ENSEÑANZA DE LA TECNOLOGIA FARMACÉUTICA. TESIS, FESC, UNAM, CUAUTITLAN IZCALLI, EDO.MÉX., 1997
6. MAYNARD, DAVID W. VALIDATION MASTER PLANNING. JOURNAL OF PARENTERAL SCIENCE & TECHNOLOGY. VOL. 47, N° 2, MARCH-APRIL 1993.
7. GARCIA MONTOYA, E. PROBLEMS INVOLVED IN THE MANUFACTURE OF PENICILLIN PRODUCTS. DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY. VOL.22, N° 6, 1996
8. CLOUD, PHILLIP A. VALIDATION OF A SMALL BATCH MEKER: A CASE STUDY. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. VOL. 21, N° 4, APRIL 1994
9. AGALLOCO, JAMES. QUALIFICATION AND VALIDATION OF ENVIRONMENTAL CONTROL SYSTEMS. PDA JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE & TECHNOLOGY. VOL.50, N° 5, SEPTEMBER-OCTOBER 1996.
10. KENNETH LOVEJOY, C. VALIDATION AND FACILITY DESIGN. VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES. MARCEL DEKKER, 1986, USA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

11. LOPEZ, ORLANDO. AUTOMATED PROCESS CONTROL SYSTEMS VERIFICATION AND VALIDATION. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, SEPTEMBER 1997
12. TORBECK, LYNN AND BRANNING, RONALD. DESIGNED EXPERIMENTS A VITAL ROLE IN VALIDATION. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, JUNE 1996
13. DESAIN, CAROL AND VERCIMAK S., CHARMAINE. PROCESS DEVELOPMENT THAT SUPPORTS PROCESS VALIDATION. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, OCTOBER 1995
14. SHARP, JOHN. VALIDATION - HOW MUCH IS REQUIRED?. PDA JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE & TECHNOLOGY, VOL.49, N° 3, JUNE 1995
15. LAZAR, MAX. CONCEPTS FOR THE PROCESS VALIDATION OF BULK PHARMACEUTICAL CHEMICALS. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, DECEMBER 1993
16. CHAPMAN, K.G, et al. PROTECTION OF WATER TREATMENT SYSTEMS, PART III: VALIDATION AND CONTROL. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, SEPTEMBER 1984.
17. CARREON ZEPEDA, JAIME. VALIDACION DE PROCESOS DE FABRICACION DE PRODUCTOS NO ESTERILES. VALIDACION DE PROCESOS FARMACEUTICOS, ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, 1982
18. YLLA CATALA, MIGUEL. VALIDACION DE PROCESOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA. REVISTA MEXICANA DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, MÉXICO 1994
19. THIESSET, JEAN PIERRE. FACILITY VALIDATION. JOURNAL OF VALIDATION TECHNOLOGY, MARCH, 1997
20. VINCENT W., DAVID. VALIDATING AND ESTABLISHING A ROUTINE ENVIRONMENTAL MONITORING PROGRAM FOR CRITICAL UTILITY SYSTEMS. JOURNAL OF VALIDATION TECHNOLOGY, MARCH, 1995