

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades

Departamento de Química Farmacéutica

Validación del proceso de empaque de comprimidos en una compañía
farmacéutica en Guatemala

Roberto Estuardo Archila Díaz

Guatemala
2004

4

5

6

Validación del proceso de empaque de comprimidos en una compañía
farmacéutica en Guatemala

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades

Departamento de Química Farmacéutica

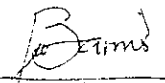
Validación del proceso de empaque de comprimidos en una compañía
farmacéutica en Guatemala

BIBLIOTECA
DE LA
UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Trabajo de investigación presentado por Roberto Estuardo Archila Díaz para optar al
grado académico de Licenciado en Química Farmacéutica

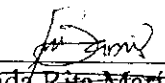
Guatemala
2004

Vo.Bo.

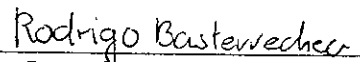
(f) 

Licenciada Rita María Barrios
Coordinadora Aseguramiento de Calidad
Aventis Pharma

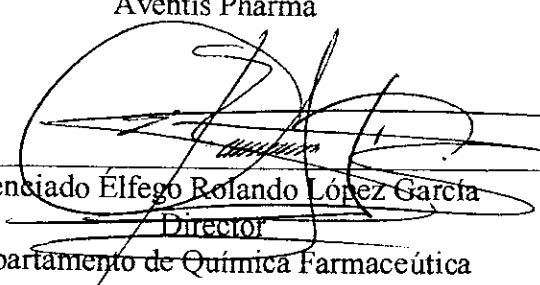
Tribunal:

(f) 

Licenciada Rita María Barrios
Coordinadora Aseguramiento de Calidad
Aventis Pharma

(f) 

Ingeniero Rodrigo Basterrechea
Producción de Líquidos
Aventis Pharma

(f) 

Licenciado Elfege Rolando López García
Director
Departamento de Química Farmacéutica

Fecha de aprobación: 21 mayo 2004

CONTENIDO

	Página
LISTA DE CUADROS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
RESUMEN.....	vii
Capítulos	
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO CONCEPTUAL.....	1
A. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	1
B. JUSTIFICACIONES.....	2
C. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
D. ALCANCE Y LÍMITES DEL PROBLEMA.....	3
III. MARCO TEÓRICO.....	3
IV. MARCO METODOLÓGICO.....	19
A. OBJETIVOS.....	19
B. HIPÓTESIS.....	19
C. VARIABLES.....	21
D. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	21
E. PROCEDIMIENTO.....	21
F. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
V. MARCO OPERATIVO.....	24
A. RECAbacIÓN Y TRATAMIENTO DE DATOS.....	24
B. RECURSOS.....	24
VI. RESULTADOS.....	27
VII. DISCUSIÓN.....	43
VIII. CONCLUSIONES.....	48
IX. RECOMENDACIONES.....	49
X. BIBLIOGRAFÍA.....	50
XI. APÉNDICES.....	53
1. Letras de codificación para el tamaño de muestra.....	54
2. Cuadro maestra para inspección normal (Muestreo sencillo) ML-STD-105D.....	55
3. Protocolo de validación de empaque para el Producto A.....	56
4. Reporte de validación de empaque para el Producto A.....	68

LISTA DE CUADROS

Cuadro	Página
1. Parámetros, categorías y AQL aceptables para los controles del proceso de blistado.....	23
2. Parámetros, categorías y AQL aceptables para los controles del proceso de estuchado.....	23
3. Descripción de los productos comprimidos validados.....	27
4. Tamaños de lote para la validación del Producto A.....	30
5. Condiciones de blistadora para el Producto A en la blistadora Uhlmann 300.....	30
6. Controles en proceso de blistado para el lote del Producto A con tamaño de lote de aproximadamente 3,200 unidades.....	31
7. Controles en proceso de estuchado para el lote del Producto A con tamaño de lote de aproximadamente 3,200 unidades.....	32
8. Tamaños de lote para la validación del Producto B.....	35
9. Condiciones de blistadora para el Producto B en la blistadora Uhlmann 200.....	35
10. Controles en proceso de blistado para el lote del Producto B con tamaño de lote de aproximadamente 10,000 unidades.....	36
11. Controles en proceso de estuchado para el lote del Producto B con tamaño de lote de aproximadamente 10,000 unidades.....	37
12. Tamaños de lote para la validación del Producto C.....	40
13. Condiciones de blistadora para el Producto C en la blistadora Uhlmann 563.....	40
14. Controles en proceso de blistado para el lote del Producto C con tamaño de lote de aproximadamente 2,500 unidades.....	41
15. Controles en proceso de estuchado para el lote del Producto C con tamaño de lote de aproximadamente 2,500 unidades.....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Descripción del proceso y equipo de empaque del Producto A.....	28
2. Puntos críticos del proceso del Producto A.....	29
3. Descripción del proceso y equipo de empaque del Producto B.....	33
4. Puntos críticos del proceso del Producto B.....	34
5. Descripción del proceso y equipo de empaque del Producto C.....	38
6. Puntos críticos del proceso del Producto C.....	39

RESUMEN

El presente trabajo pretende ser un manual para efectuar validaciones de empaque de productos farmacéuticos sólidos, pero también puede ser utilizado como guía para otro tipo de presentaciones farmacéuticas. Se proponen directrices básicas que cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes (BPMV), establecidas por la Food and Drug Administration (FDA, Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos) la cual es la entidad por la que se rigen la mayoría de compañías farmacéuticas nacionales.

El trabajo se llevó a cabo en una compañía farmacéutica que opera en Guatemala en la que se realizó la validación de empaque de tres productos comprimidos de la línea de sólidos de la compañía. Para efectuar esta validación fue necesario verificar que se contara con las instalaciones y el personal necesario para llevar a cabo esta validación. Luego, se verificó el plan maestro de validación de empaque para determinar los parámetros y estrategia de validación. Se calificaron los equipos críticos del proceso de empaque siguiendo el orden de calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño dictadas en las BPMV. Finalmente, se escogieron tres productos de la línea de comprimidos y se documentó el proceso de empaque de tres lotes consecutivos de estos productos y se aceptó como válido el proceso de empaque bajo las condiciones en las que se llevó a cabo la validación de empaque.

Se recomienda que un producto que se encuentre validado se evalúe periódicamente su desempeño y que exista un sistema adecuado que documente efectivamente los cambios que se hagan al proceso para realizar una revalidación cuando sea conveniente.

I. INTRODUCCIÓN

La calidad de los medicamentos es controlada, desde principios del siglo XX, para asegurar el tratamiento efectivo de los pacientes. El desarrollo y manufactura de los productos farmacéuticos se vuelve más complejo, por lo que las medidas que se tienen que llevar a cabo para asegurar la calidad, seguridad y eficacia deben evolucionar también. Asegurar la calidad de los productos farmacéuticos es una función prioritaria en todas las fases que involucra la fabricación y uso de medicamentos desde su desarrollo, control, empaque, almacenamiento y distribución.

El cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes (BPMV), es uno de los pilares principales para apoyo en la manufactura de productos farmacéuticos, las cuales en ocasiones son ignoradas o desviadas por la gente involucrada en la manufactura y suministro de éstos.

El marco legal de las BPMV, hace énfasis en los principios relacionados a las buenas prácticas de manufactura y aseguramiento, la cual incluye el proceso de empaque. Estos principios incluyen la necesidad de implantar un método sistemático con un enfoque a la calidad, premisas bien diseñadas y conservadas, equipos en los procesos, métodos analíticos validados, personal capacitado, almacenamiento y distribución efectiva.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes del problema

En la industria farmacéutica es importante que todos los procesos estén debidamente validados, ya que así lo exigen las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes, además de las directrices de la casa matriz. En el pasado se llevó a cabo una validación de los procesos de manufactura de los productos sólidos y líquidos por cada producto. En esta validación se excluyó el proceso de empaque por lo que no se encontró un estudio efectuado anteriormente. Por esto la industria farmacéutica en donde se realizará el trabajo decidió llevar a cabo la validación de empaque de sus productos sólidos y líquidos. Se empezará la validación en la línea de productos sólidos ya que esta línea representa el 80% de los productos elaborados en dicha empresa.

B. Justificaciones

La validación de empaque de la línea de comprimidos asegura que los procedimientos son confiables, y que cumplen con los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes (BPMV) y que el desempeño de la línea de empaque es reproducible de lote a lote. Además es importante para identificar y corregir las fallas que se presentan en el proceso de empaque de sólidos.

Por medio de los procesos de validación de empaque, se podrá obtener evidencia documentada del proceso de empaque. Se podrán detectar los puntos críticos del proceso y las oportunidades de mejora. Además, se podrá constatar que el proceso es repetitivo de lote a lote, logrando que se cumplan las directrices establecidos por casa matriz y así se asegura al cliente la conservación de los productos por el tiempo de vida establecido, según los estudios de estabilidad. Asimismo se efectuará un análisis del proceso

deberían estar involucradas en la línea para optimizar el proceso.

C. Planteamiento del problema

Necesidad de validar el proceso de empaque para cumplir con los estándares establecidos en las BPMV, e identificar fallas en el proceso de empaque de la línea de comprimidos de una empresa farmacéutica.

D. Alcance y límites del problema

1. Alcance

Esta validación aplica a toda compañía farmacéutica que desarrolle operaciones de empaque desde el proceso de blistado, doblado de instructivos, marcado de número de lote y encartonado (manual o automático).

2. Límites

Esta validación es útil para formatos y materiales similares a los estudiados en el presente trabajo, siempre y cuando tomen en cuenta el tamaño de la población de sus productos para realizar el muestreo.

III. MARCO TEÓRICO

A. Validación de procesos

1. Conceptos generales

El aseguramiento de la calidad de los productos deriva de la atención cuidadosa de varios factores, incluye la selección de partes y materiales de calidad, productos y diseño de procesos adecuados, controles del proceso, y pruebas en proceso y de producto terminado (Ashwen, 1996 y FDA, 1996).

Los principios básicos del aseguramiento de calidad tienen como meta la manufactura de productos que son adecuados para el uso indicado. Estos principios pueden ser enunciados como sigue:

- La calidad, seguridad y efectividad deben ser diseñadas y construidas en el producto;
- La calidad no puede ser inspeccionada o probada en el producto final;
- Cada paso del proceso de manufactura debe ser controlado para maximizar la probabilidad de que el producto terminado cumple con las especificaciones de calidad y de diseño (Ashwen, 1996).

La validación de procesos es un factor fundamental para asegurar que estas metas de calidad se alcancen.

Por medio de un cuidadoso diseño y validación del proceso y control del mismo que un fabricante puede establecer un alto grado de confianza de que todas las unidades fabricadas de lotes sucesivos serán aceptadas. Validar un proceso exitosamente puede reducir la dependencia de pruebas en proceso y en producto terminado. Debe notarse que

en la mayoría de los casos, la prueba de producto terminado juega un papel principal en asegurar que las metas de aseguramiento de calidad; i.e., la validación y prueba de producto terminado no son mutuamente exclusivas (Ashwen, 1996 y FDA, 2003).

Según los asesores de la FDA, el proceso de validación se define de la siguiente manera:

<<La validación de procesos consiste en establecer evidencia documentada que provea un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla las especificaciones predeterminadas y características de calidad >> (FDA, 2003).

Es importante que el fabricante elabore un protocolo de validación en el cual se especifique los procedimientos (y pruebas) que llevarán a cabo y los datos que se coleccionarán. El propósito para el cual los datos se coleccionan debe ser claro, los datos deben reflejar los hechos y deben coleccionarse cuidadosa y precisamente. El protocolo debe especificar un número suficiente de pruebas de procesos replicados para demostrar la reproducibilidad y proveer una medida precisa de la variabilidad entre pruebas sucesivas. Las condiciones de prueba para estas repeticiones, deben contemplar los límites inferiores y superiores del proceso y sus circunstancias, e incluir aquéllas dentro de los procedimientos operativos estándar, los cuales poseen el mayor probabilidad de error en proceso o en el producto comparado a condiciones ideales; estas circunstancias son conocidas como condiciones del <<peor caso posible>>. (A veces también son conocidas como <<retos más apropiados>>). La documentación debe incluir evidencia del estudio para determinar que los materiales y el desempeño del equipo y sistemas son adecuados (Ashwen, 1996 y FDA, 1996).

Los procesos críticos deben ser evaluados y documentados. El análisis de los datos recolectados de la evaluación establecerán la variabilidad de los parámetros del proceso para las repeticiones individuales y establecerá si el equipo y controles del proceso son adecuados o no para asegurar que las especificaciones del producto se cumplan (Ashwen,

1996; FDA, 1996; FDA, 2003).

Los datos de las pruebas del producto terminado y en proceso pueden ser de valor en la validación de procesos, particularmente en aquellas situaciones donde los atributos de calidad y variabilidades pueden ser fácilmente medibles. Cuando las pruebas de producto terminado (o en proceso) no pueden ser adecuadamente medidas, la validación de procesos debe ser derivada principalmente de la calificación de cada sistema usado en la producción y de la consideración de la interacción de varios sistemas (Ashwen, 1996 y FDA, 1996).

2. Condiciones preliminares

El fabricante, debe evaluar todos los factores que afectan a la calidad del producto al diseñar y sobrellevar un estudio de proceso de validación. Estos factores pueden variar considerablemente entre diferentes productos y tecnologías de fabricación y pueden incluir, por ejemplo, especificaciones de los componentes, funciones del equipo, y operaciones de control en el proceso. No hay un acercamiento único para que la validación de procesos sea apropiada y completa en todos los casos; sin embargo, las siguientes actividades de calidad se llevan a cabo en la mayoría de las situaciones (Ashwen, 1996 y FDA, 1996).

Durante la fase de Investigación y Desarrollo (I&D), el producto deseado debe ser cuidadosamente definido en términos de sus características, tales como características físicas, químicas, eléctricas y de desempeño. Es importante traducir las características del producto a especificaciones como una base de la descripción y control del producto (Ashwen, 1996 y FDA, 1996).

Los cambios de documentación efectuados durante el desarrollo proveen trazabilidad, la cual puede ser luego utilizada para encontrar soluciones a problemas futuros (Ashwen, 1996 y FDA, 1996).

El uso final del producto, debería ser un factor determinante en el desarrollo de las características del producto y de sus especificaciones (y componentes). Todos los aspectos pertinentes del producto que tengan impacto en su seguridad y efectividad deben ser considerados. Estos aspectos incluyen desempeño, confiabilidad y estabilidad. Los rangos aceptables o los límites deben ser establecidos para cada característica para escoger las variabilidades permitidas. Estos rangos deben ser expresados en términos fácilmente medibles (Ashwen, 1996 y FDA, 1996).

La validez de las especificaciones de aceptación deben ser verificadas por medio de las pruebas y retos al producto con base científica durante el desarrollo inicial y la fase de producción (Ashwen, 1996; FDA, 1996; FDA, 2003).

3. Elementos del proceso de validación:

a. Tipos de validación:

- Validación prospectiva

La validación prospectiva, incluye aquellas consideraciones que deben ser realizadas antes de que entre un producto totalmente nuevo sea introducido por una compañía o cuando hay un cambio en el proceso de fabricación que pueda afectar las características del producto, como su uniformidad e identidad. Los siguientes son considerados como elementos clave de una validación prospectiva (Ashwen, 1996 y FDA, 1996).

- Validación retrospectiva:

En algunos casos, un producto puede estar en el mercado sin suficiente proceso de validación antes de salir al mercado. En estos casos, puede ser posible validar,

en alguna medida, si el proceso es adecuado por examinación de datos de prueba acumulados del producto y documentos de los procedimientos usados. La validación retrospectiva puede ser útil también para aumentar la validación prospectiva inicial de premercadeo para nuevos productos o procesos modificados. En estos casos, una validación prospectiva preliminar debe ser suficiente para ordenar el mercadeo del producto. Al adicionar más datos a los lotes de producción, estos datos pueden ser usados para crear confianza en el proceso y una necesidad commensurada para cambios correctivos (Ashwen, 1996; FDA, 1996; GQS, 2002).

Los datos de prueba pueden ser útiles sólo si los métodos y resultados son adecuadamente específico. Así como con la validación prospectiva, puede ser insuficiente asegura el proceso únicamente en la base de cumplimiento de las especificaciones si los resultados de la prueba son únicamente expresados en términos de aprobado o reprobado. Los resultados específicos, en otra manera, pueden ser estadísticamente analizados y se puede hacer una determinación de qué varianza se puede esperar en los datos. Es importante mantener documentos que describan las características del proceso, por ejemplo, tiempo, temperatura, humedad y ajustes del equipo. Cuando los datos de prueba son usados para demostrar cumplimiento a las especificaciones, es importante que los métodos de prueba sean calificados para asegurar que los resultados de las pruebas sean objetivos y precisos (Ashwen, 1996; FDA, 2003; GQS, 2002).

b. Etapas de un proceso de validación

- Equipos y proceso:

El equipo y los procesos deben ser diseñados y seleccionados de tal forma que las especificaciones del producto son consistentemente alcanzadas. Esto debe ser hecho con la participación de todos los grupos apropiados que están involucrados con asegurar un producto de calidad, por ejemplo, diseño de ingeniería, operaciones de producción y personal de aseguramiento de calidad (Ashwen , 1996; FDA, 1996; GQS,

2002).

- Equipo: Calificación de Instalación.

Los estudios de Calificación de Instalación establecen la confianza de que el equipo del proceso y sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas. Después de que un equipo de proceso es diseñado o seleccionado, debería ser evaluado y probado para verificar que es capaz de operar satisfactoriamente dentro de los límites de operación requeridos para el proceso. Esta fase de la validación incluye la revisión del diseño del equipo; determinación de la calibración, mantenimiento y requerimientos de ajuste; e identificando rasgos críticos del equipo que pudieran afectar el proceso y el producto. La información obtenida de estos estudios deben ser utilizados para establecer procedimientos escritos cubriendo la calibración de equipo, mantenimiento, vigilancia y control (Ashwen, 1996; FDA 1996; GQS 2002).

Para asegurar que una parte de un equipo es adecuada, es usualmente inadecuado sólo valerse de las demostraciones del proveedor del equipo, o de la experiencia en producir algún otro producto. Los principios teóricos robustos, principios de ingeniería y consideraciones son el primer paso en la valoración (Ashwen , 1996; FDA, 1996; GQS, 2002).

Es importante que la calificación del equipo simule las condiciones actuales de producción, y que considere aquellas situaciones del <<peor caso posible>> (Ashwen , 1996; FDA, 1996; GQS, 2002).

Las pruebas y los retos deben repetirse un suficiente número de veces para asegurar la confiabilidad y significancia de los resultados. Todos los criterios de aceptación deben ser encontradas durante la prueba o el reto. Si cualquier prueba o reto muestra que el equipo no se desempeña dentro de sus especificaciones, se debe realizar una evaluación

para identificar la causa de la falla. Las correcciones deben ser realizadas y se deben efectuar repeticiones adicionales cuando sean necesarias, para verificar que el equipo se desempeñe dentro de las especificaciones. La variabilidad observada del equipo entre repeticiones puede ser usada como base para determinar el número total de ensayos seleccionados para las calificaciones de desempeño subsecuentes del proceso (Ashwen, 1996; FDA, 1996; GQS, 2002).

Una vez se establezca y califique la configuración y las especificaciones del equipo, deben ser documentadas. La calificación de instalación debe incluir una revisión de los procedimientos de mantenimiento, lista de partes de repuesto, y métodos de calibración para cada parte del equipo. El objetivo es asegurar que todas las reparaciones pueden ser llevadas a cabo de tal manera que no afecten las características del material procesado después de la reparación. Además, los requerimientos de la limpieza y calibración después de una reparación deben ser desarrollados para prevenir un producto fabricado que no cumpla con las especificaciones. La planificación durante la fase de calificación puede prevenir la confusión durante reparaciones de emergencia que pueden llevar a la instalación de una parte equivocada (Ashwen , 1996; FDA, 1996; GQS, 2002).

- Proceso: Calificación de Desempeño.

El propósito de la Calificación de Desempeño, es proveer de pruebas para demostrar la efectividad y reproducibilidad del proceso. En la fase de validación de la Calificación de Desempeño, se sobreentiende que las especificaciones del proceso ya se establecieron y fueron probadas como aceptables por medio de métodos de laboratorio u otros ensayos y que el equipo ha sido juzgado como aceptable en la base de estudios de instalación adecuados (Ashwen , 1996; FDA, 1996; FDA, 2003; GQS, 2002).

Cada proceso debe ser definido y descrito con suficiente especificidad de modo que los empleados entiendan que se requiere. Las partes del proceso que pueden variar de modo que afecten la calidad importante del producto deben ser retadas. Al retar un proceso para

asegurar si es adecuado, es importante que las condiciones del reto simulan a aquellas que van a ser encontradas durante la producción actual, e incluir condiciones del <<peor caso posible>>. Los retos deben ser repetidos la cantidad de veces necesarias para asegurar que los resultados son significativos y consistentes (Ashwen, 1996; FDA, 1996; GQS, 2002).

Cada proceso de fabricación debe ser apropiadamente calificado y validado. Existe un peligro inherente en confiar en lo que se percibe como similitudes entre productos, procesos y equipo son el reto apropiado (Ashwen, 1996; FDA 1996; GQS, 2002).

- Producto: Calificación de Desempeño.

Antes de alcanzar la conclusión de que un proceso está exitosamente validado, es necesario demostrar que el proceso específico no afecta al producto terminado. Cuando sea posible, la prueba de la Calificación de Desempeño bajo condiciones que simulen el uso actual. Las pruebas de la calificación del desempeño del producto deben realizarse utilizando producto fabricado del mismo tipo de equipo de producción, métodos y procedimientos que son usados para la producción de rutina. De otra manera, el producto calificado puede no ser representativo de las unidades de producción y no puede ser usado como evidencia que el proceso de fabricación producirá un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad predeterminadas (Ashwen, 1996; FDA, 2003; GQS, 2002).

Después de que las unidades de producción hayan pasado la Calificación de Desempeño, un reporte técnico se debe llevar a cabo y debe incluir:

- Comparación entre las especificaciones aprobadas del producto y las del producto calificado.
- Determinación de la validez de los métodos de prueba utilizados para determinar el cumplimiento con las especificaciones aprobadas.

- Determinación de si es adecuado el programa de control de cambios de especificaciones (Ashwen, 1996).

c. Sistema para asegurar revalidación a tiempo

Debe existir un sistema de aseguramiento de calidad establecido, que requiera revalidación cuando se presenten cambios en el empaque, formulación, equipo, o procesos que puedan tener un impacto en la efectividad o características del producto, y cuando haya cambios en las características del producto. Además, cuando se hace un cambio con el proveedor de materias primas, el fabricante debe considerar diferencias sutiles potencialmente adversas en las características de la materia prima. Una determinación de las diferencias adversas de la materia prima indica una necesidad de revalidar el proceso (Ashwen , 1996 y FDA, 1996).

Una forma de detectar los tipos de cambios que deben iniciar una revalidación es el uso de pruebas y métodos de análisis que son capaces de medir las características que pueden variar. Tales pruebas y métodos usualmente proveen de resultados específicos que van mas allá de la base de aprobado o reprobado, así detectan variaciones dentro de las especificaciones del producto y el proceso y permiten conocer si un proceso está fuera de control (Ashwen , 1996; FDA, 1996; GQS, 2002).

Los procedimientos de aseguramiento de calidad deben establecer las circunstancias bajo las cuales se requiere una revalidación. Estas pueden ser basadas en el desempeño del equipo, proceso y producto observados durante los retos del estudio de validación inicial. Es deseable designar a los individuos que tienen la responsabilidad de revisar los cambios en el producto, proceso, equipo y personal para determinar cuando se necesita una revalidación (Ashwen, 1996; FDA, 1996; GQS, 2002).

El grado de la revalidación depende de la naturaleza de los cambios y como pueden afectar los diferentes aspectos de producción que son previamente validados. Puede ser que no sea necesario revalidar un proceso desde el inicio debido al cambio de una circunstancia dada. Sin embargo, es importante asegurar cuidadosamente la naturaleza del cambio para determinar unos cuantos efectos potenciales y que necesita ser considerado como parte de la revalidación (Ashwen, 1996; FDA 1996; GQS, 2002).

4. Documentación

Es esencial que el programa de validación se documente y que la documentación se mantenga apropiadamente. La aprobación y liberación del proceso de uso en la fabricación de rutina deben ser basadas en la revisión de la documentación de la validación, e incluir los datos de la calificación del equipo, calificación del desempeño del proceso, y pruebas de producto o empaque para asegurar la compatibilidad con el proceso (Ashwen , 1996; FDA 1996; GQS, 2002).

Para la producción de rutina, es importante documentar adecuadamente los detalles del proceso (por ejemplo, tiempo, temperatura, equipo usado) y para documentar cualquier cambio que se produjo. Una bitácora de mantenimiento puede ser útil para efectuar investigaciones de fallos que tengan que ver con un lote de fabricación en específico. Los datos de validación (con datos de prueba específicas) pueden también determinar la variación esperada en las características del producto o equipo. (Ashwen , 1996; FDA, 2003; GQS, 2002).

B. Sistemas de control en líneas de empaque de productos farmacéuticos sólidos

Los sistemas de control, destinados a asegurar la calidad del producto, en las líneas de empaque en la industria farmacéutica son más sofisticados. Ello es debido a la evolución del grado de automatización, y a que las velocidades de producción alcanzadas

actualmente son del orden de los 10,000 empaques por hora (Bargalló, 2000 y García, 1998).

De las pruebas iniciales que se realizaban fuera de las áreas de empaque, se dirige gradualmente a sistemas montados en la sala e, incluso, directamente sobre la propia máquina, en aquellos casos en que la detección tardía en anomalías suponía un elevado coste o un riesgo potencial de que la anomalía llegase al cliente. Este riesgo se generó cuando la velocidad de las líneas hizo imposible que los operarios detectarían visualmente todas las anomalías (Bargalló, 2000).

Con el tiempo se evidencia que estos sistemas de supervisión son muy sensibles a las condiciones de instalación, de puesta en marcha de operación y de mantenimiento de los mismos (Bargalló, 2000 y IP, 1998).

Para conseguir un alto grado de confianza para que funcionen como es deseable en el total de los casos, se les somete a un proceso denominado calificación (Bargalló, 2000 y GQS 2002).

1. Sistemas de control aplicados a máquinas de acondicionar comprimidos, grageas y cápsulas en blister

Un primer problema que se puede presentar en un blister es la ausencia de uno o más comprimidos en la placa (Bargalló, 2000).

En las primeras máquinas semiautomáticas, el propio operario era el encargado de llenar los blister y, por lo tanto, de revisar que no existiesen alvéolos vacíos. Con la aparición de las máquinas automáticas, en las cuales la operación de llenado de los alvéolos lo efectúa la propia máquina, parecieron los primeros sistemas de detección de esta anomalía, consistentes en unos palpadores automáticos que, a cada avance de la máquina, supervisaban la presencia de las comprimidos. De forma alternativa, otros fabricantes

utilizaron unas fotocélulas que detectaban la ausencia o presencia del comprimido al interrumpir éste un rayo de luz (Bargalló, 2000 y IP, 1998).

Actualmente, con el avance de los sistemas de visión artificial, se utiliza una telecámara que realiza una foto de los blisters y acto seguido la analiza. El resultado del análisis puede detectar no solamente la ausencia de algún comprimido, sino la presencia de alguna comprimido roto o incompleto, de color o tonalidad diferente o de forma diferente y dictaminar el rechazo del blister defectuoso (Bargalló, 2000 y IP, 1998).

Otro problema que puede darse es que la bobina de material termosoldable de cobertura del blister presente un texto impreso diferente del esperado o ausencia de impresión allí donde debería estar (e.g. fecha de fabricación de un lote) (Bargalló, 2000 y IP, 1998).

Esta anomalía puede producirse, por ejemplo, por un defecto transitorio en la máquina de imprimir el material de cobertura, por un fallo logístico en el suministro de las bobinas, etc. Para evitarlo, se imprime junto con el texto un código de barras, el cual es leído por la máquina a cada avance de la misma. La máquina supervisa que el código corresponda con el previamente programado al inicio del proceso, en caso contrario, genera una alarma y detiene la máquina (Bargalló, 2000).

Otro problema que se puede presentar es el aplastamiento de un alveolo o más durante la fase de sellado del blister. Se puede producir, por ejemplo, por un desajuste entre la estación de sellado y el mecanismo de avance de la máquina. En esa fase, el blister se introduce en un molde para ser sellada. Si la introducción de la placa en el molde no es correcta y roza, puede presentarse este defecto, el cual puede llegar a afectar la integridad de la comprimido, gragea o cápsula (Bargalló, 2000 y IP, 1998).

Para detectar esta anomalía, los fabricantes de estas máquinas han ideado un sistema que detecta si el molde de sellado del blister se cierra correctamente o, por el contrario, rozado contra algo. En caso de que roce, se genera una alarma y los blisters defectuosos

son rechazadas. Si se produce tres veces consecutivas, el sistema detiene la máquina (Bargalló, 2000 y IP, 1998).

Otra anomalía es la falta de adherencia entre el material de cobertura (es decir, el aluminio) y el de alojamiento de los comprimidos, grageas o cápsulas (es decir, el Polivinil Cloruro (PVC) o el Polivinilideno Cloruro (PVDC)). Puede originarse por material defectuoso o por una temperatura de sellado errónea, o por una presión de sellado incorrecta. Actualmente no se tienen sistemas para su detección en línea. Por ello, se realiza un control fuera de la misma, a una muestra representativa de blisters (Bargalló, 2000).

El control consiste en sumergir la placa en un líquido coloreado (e.g azul de metileno) dentro de una cámara presurizada donde se produce el vacío, durante unos minutos. Si existe falta de adherencia, el aire atrapado en los alveolos sale, y al volver el recipiente a la presión atmosférica, el líquido se introduce en el alveolo y se puede detectar a simple vista. Este sistema presenta el inconveniente de ser un método destructivo, pues al mojar la placa queda inservible en caso de ser correcta (Bargalló, 2000; IP, 1998; GQS, 2002).

Recientemente, se dispone de equipos que utilizan gas CO₂ en lugar de líquido. Un sensor de este gas detecta la salida del mismo de los alvéolos no adheridos, donde previamente se introduce en un recipiente a presión. Otro equipo de aparición reciente, detecta que se hincha el material de cobertura de la placa, al colocarla en un recipiente, donde se ha hecho el vacío, debido a que el aire de dentro de los alvéolos está a presión atmosférica. Si existe falta de adherencia, el material de cobertura no se hincha (Bargalló, 2000).

Estos métodos presentan la ventaja de no ser destructivos y permiten aprovechar los blisters correctos (Bargalló, 2000).

2. Sistemas de control en máquinas estuchadoras

La misión de las máquinas estuchadoras consiste en acondicionar el elemento contenedor de la forma farmacéutica, el blister en el caso de sólidos, junto con un prospecto en un estuche formando la especialidad farmacéutica acabada. Además se suele colocar en la propia máquina el sistema de impresión en el estuche, del lote, de la fecha de fabricación y expiración de la especialidad procesada (Bargalló, 2000 y IP, 1998).

Un primer problema que se puede presentar en estas máquinas es el riesgo de cruce de materiales de empaque, de diferentes especialidades. Para evitarlo, se imprime un código de barras (por ejemplo, el Código EAN 13) en el estuche empleado y se verifica que corresponda al programado mediante un lector en la máquina. Lo mismo se aplica al prospecto, con la particularidad de que se puede imprimir el código en las dos caras del prospecto. En ocasiones, los prospectos pueden presentar una falta de impresión solamente en una de sus caras (Bargalló, 2000 y IP, 1998).

Otra complicación adicional consiste en que el texto de los estuches y los prospectos pueden estar impresos en varios colores. Se puede presentar la anomalía de que alguno de estos colores no se imprima y la información presentada esté incompleta. Para evitarlo, se puede sustituir alguna de las barras del código, por barras de colores, de forma que si alguno de ellos falla, se rechace el material. Si se utiliza este sistema, debe tenerse en cuenta durante la fase de diseño del material de acondicionamiento, que estos lectores no leen toda la gama de colores (Bargalló, 2000).

Otro problema que se puede presentar es que el material introducido en el estuche se deforme durante la operación de introducción debido, por ejemplo, a una mala alineación entre el introductor y el material a introducir. Para detectar esta anomalía, las máquinas estuchadoras poseen un sensor de fuerza de introducción que, en caso de sobrepasar un valor predeterminado, detiene la máquina (Bargalló, 2000 y IP, 1998).

El siguiente problema a solucionar es la posibilidad de que en un estuche falten elementos, como el prospecto, alguno de los blisters, etc. Para detectar esta anomalía, se coloca a la salida de la estuchadora una máquina verificadora de peso, que en caso de no alcanzar o de superar las tolerancias preestablecidas, rechaza el estuche. El mecanismo de expulsión de los estuches defectuosos se puede realizar mediante un pistón neumático o por una corriente de aire a presión. Para elevadas velocidades de producción, se recomienda el sistema de la corriente de aire, pues al no tener inercias mecánicas, presenta una respuesta mucho más rápida (Bargalló, 2000 y García, 1998).

Otro problema es que el lote, la fecha de fabricación o expiración en el estuche (por la propia máquina) no se pueda leer correctamente por causa de haberse agotado la tinta de impresión o de que se haya desgastado un carácter (en el caso de impresión por incisión), etc. En estos casos, recientemente, también se han utilizado sistemas de visión artificial, que tras realizar una foto de esta zona impresa, dictaminan si el texto es correcto y legible (Bargalló, 2000 y IP, 1998).

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

1. Generales

- Validar el proceso de empaque de comprimidos de una empresa farmacéutica que opera en Guatemala.
- Determinar que el proceso de empaque de comprimidos sea consistente y cumpla con los parámetros de buenas prácticas de manufactura vigentes.

2. Específicos

- Identificar los puntos críticos del proceso de empaque de comprimidos de una empresa farmacéutica que opera en Guatemala.
- Determinar los niveles de aceptación de calidad de las especificaciones en la validación de empaque.
- Elaborar un protocolo de validación de empaque de los productos comprimidos de una empresa farmacéutica que opera en Guatemala.
- Evidenciar en forma documentada que el proceso de empaque de comprimidos es consistente y cumple con las buenas prácticas de manufactura vigentes.

B. Hipótesis

La validación de la línea de empaque de comprimidos cumple con todos los parámetros de calidad de las Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes y de las directrices de Casa Matriz.

C. Variables

1. Dependientes

Velocidad de máquina, tamaño de lote, número de operarias, material utilizado, equipo utilizado, formato del producto, presencia de inserto, número de blisters por estuche.

2. Independientes

Fecha de fabricación, fecha de expiración, principio activo, número de lote, orden de producción.

3. De control

- Para el proceso de blisteadado:

Pruebas de sellado, integridad de blister, tamaño de alveolo, tamaño de blister, apariencia de comprimidos, prueba de roce, partículas extrañas, unidades faltantes, legibilidad del número de lote, legibilidad de la fecha de fabricación y legibilidad de la fecha de expira.

- Para el proceso de estuchado:

Apariencia, defectos, daño, uniformidad del código de barras, adhesión, impresión de lote, fecha de fabricación y fecha de expira.

- Para la verificación automática de peso (maquinaria Checkmate, si la utiliza el producto):

Productos rechazados arriba del peso especificado, productos rechazados con el peso especificado y productos rechazados abajo del peso especificado.

D. Población y muestra

1. Población

Toda la línea de comprimidos de la compañía farmacéutica en estudio.

2. Muestra

Muestra estadísticamente significativa de unidades (blisters o estuches) a inspeccionar de cada uno de los tres lotes de tres productos comprimidos de la compañía farmacéutica que se empaquen de febrero a mayo del 2004.

E. Procedimiento

En una empresa farmacéutica transnacional que tiene planta de producción en Guatemala se efectuará lo siguiente:

1. Revisión Bibliográfica

Se revisaron las buenas prácticas de manufactura que aplicaran a los procesos de validación y otras tesis y trabajos relacionados con el tema. También se revisó las normas nacionales en el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social que tuvieran que ver con la validación de procesos.

2. Elaboración del plan de validación y los protocolos de validación

Se elaboró un plan general de validación del proceso de empaque de sólidos en la

industria en cuestión. Se elaboraron los protocolos de validación de empaque con listas de revisión de los parámetros que se deben evaluar para los productos seleccionados.

3. Controles en proceso para la validación del proceso de empaque de los productos de comprimidos

Para cada uno de los productos comprimidos se diseñó y aplicó un protocolo de validación de empaque específico para cada producto. Para cada producto se llevaron a cabo los controles en el proceso para verificar que el producto cumpliera con los estándares de calidad. Para los controles en procesos se utilizó una regla para medir el tamaño del blister, vernier para medir el tamaño del alvéolo y bomba de vacío con contenedor para realizar las pruebas de sellado. Los demás controles en el proceso serán a criterio del evaluador, ya que son atributos estéticos.

4. Análisis de Resultados para verificar que los lotes de los productos cumplan con los requerimientos de calidad y determinar si el proceso es válido.

5. Elaboración de conclusiones y recomendaciones.

6. Elaboración del informe final.

F. Diseño de investigación

Se seleccionaron tres lotes consecutivos de cada producto, de modo que provean suficiente información y permitan una adecuada evaluación. Tres lotes consecutivos son considerados como suficientes para obtener los datos necesarios para su evaluación. Los lotes fueron consecutivos, y se tomaron en función de la máquina utilizada, producto, presentación, materiales; por lo cual cuando existieron dos o más productos con las mismas características se eliminó la validación de uno de los productos. La muestra

tomada de cada lote fue calculada estadísticamente basada en el tamaño de lote.

G. Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico de Acceptable Quality Levels (AQL, Límites de Calidad Aceptables) para la prueba de atributos (por ejemplo, aquellos parámetros como apariencia). La categoría del parámetro y el tipo de AQL esta dado en la Cuadro 1 para el proceso de blisteado y en la Cuadro 2 para el proceso de estuchado.

Cuadro 1: Parámetros categorías y AQL aceptables para los atributos del proceso de blisteado

Parámetro	Categoría	AQL aceptable
Pruebas de sellado	Mayor	1.0%
Integridad de blister	Mayor	1.0%
Tamaño de alveolo	Menor	2.5%
Tamaño de blister	Menor	2.5%
Apariencia de comprimidos	Mayor	1.0%
Prueba de roce	Menor	2.5%
Partículas extrañas	Menor	2.5%
Unidades faltantes	Mayor	1.0%
Legibilidad de número de lote	Mayor	1.0%
Legibilidad de fecha de fabricación	Mayor	1.0%
Legibilidad de fecha de expiración	Mayor	1.0%

Cuadro 2: Parámetros categorías y AQL aceptables para los atributos del proceso de estuchado

Parámetro	Categoría	AQL aceptable
Apariencia	Menor	2.5%
Defectos	Menor	2.5%
Daño	Menor	2.5%
Unidades faltantes	Crítico	0.0%
Uniformidad de código de barras	Menor	2.5%
Adhesión	Menor	2.5%
Impresión de número de lote	Mayor	1.0%
Impresión de fecha de fabricación	Mayor	1.0%
Impresión de fecha de expiración	Mayor	1.0%

V. MARCO OPERATIVO

A. Recabación y tratamiento de los datos

Los datos necesarios para las validaciones fueron llevados a cabo por el autor de este trabajo con ayuda del personal de aseguramiento de calidad, personal operativo y personal de mantenimiento. Se realizaron cuadros en el que se anotarán los resultados de los controles en proceso tomados a un tiempo de 30 minutos para lotes menores de 5,000 unidades a cada hora para lotes mayores de 5,000 unidades.

B. Recursos

1. Recursos Humanos:

Autor: Roberto Estuardo Archila Díaz.

Asesor: Licenciada Rita Maria Barrios.

Coordinadora de Aseguramiento de Calidad de Sólidos.

Colaboradores:

- Jefe de Manufactura de Sólidos.
- Gerente de Manufactura.
- Coordinador de Calibraciones y Calificaciones de equipo.
- Gerente de Operaciones de Calidad.
- Supervisora de Acondicionamiento de Sólidos.
- Personal de acondicionamiento de la industria farmacéutica.

2. Recursos materiales:

- Materiales bibliográficos: libros, revistas, seminarios, capacitaciones, folletos e internet.
- Materiales: material de escritorio, computadora, paquete estadístico (Excel

2000), fotocopias.

- Materiales de acondicionamiento: PVC, aluminio, PVDC, estuches, dispensadores, insertos.

- Equipo de acondicionamiento: Blisteadoras: Noack 760, Uhlmann 563, Uhlmann 200 y Uhlmann 300. Encartonadoras: 2 encartonadoras PRX con verificador de peso y lector de código de barras en línea.

- Equipo para efectuar control en procesos: Regla, medidor vernier, bomba de vacío para prueba de sellado.

- Lugar: Área de acondicionamiento de la industria farmacéutica en cuestión.

VI. RESULTADOS

Cuadro 3: Descripción de los productos comprimidos validados

Nombre del producto	Tipo de comprimido	Número de comprimidos por blister	Número de blisters por estuche	Presencia de inserto
Producto A	Comprimidos oblongos	10	25	Si
Producto B	Comprimidos ranurados	4	25	No
Producto C	Grageas oblongas	10	10	Si

Figura 1: DESCRIPCIÓN DEL PROCESO Y EQUIPO DE EMPAQUE PRODUCTO A (comprimidos oblongos)

1
CODIFICADO DE ESTUCHES



Encartonadora PRX II

El número de lote, fecha de expira y fecha de fabricación son repujados automáticamente por medio de la encartonadora

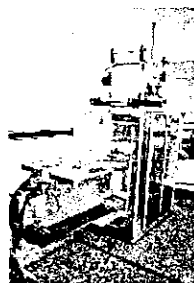
2
DOBLADO DE INSTRUCTIVOS



Dobladora de instructivos

La dobladora de instructivos Multipil 382 es una dobladora automática universal con una velocidad de doblado de hasta 30000 hojas/min, DIN A 4, 80 g/m2.

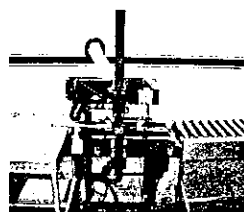
3
BLISTEADO



Uhlmann 563

Equipo compuesto por alimentación manual, cuenta con una producción de 14400 blisters por hora. Equipo automático con un panel de control, con un sistema de impresión de fecha de fabricación y repujado de lotes y fecha de caducidad, proceso de sellado a cabo por presión y temperatura, sistema de troquelación automática.

4
SELLADO DE CAJA MÚLTIPLE



Selladora de Cajas Little David

Equipo de sellado que coloca cintas adhesivas se seguridad a cajas de múltiples tamaños, así sellandolos. Además cuenta en línea con el codificador Microjet 5x5 para colocar una descripción breve del producto, el número de lote y la fecha de expira.

Figura 2: PUNTOS CRÍTICOS DEL PROCESO PRODUCTO A

**TEMPERATURA DE
FORMADO DE BLISTER**

La temperatura de formado de blister de las placas superiores e inferiores es crucial para una buena formación del alveolo, por lo que estas temperaturas deben de estar siempre definidas para el proceso.

**TEMPERATURA DE
SELLADO DE BLISTER**

La temperatura de sellado de blister es crítica para poder obtener un sellado hermético del blister.

**VELOCIDAD DE
OPERACIÓN DE LA
BLISTEADORA**

La velocidad de trabajo de la blisteadora deberá encontrarse en el rango adecuado con respecto a la temperatura de formado y de sellado para asegurar que todos los blisters están saliendo herméticos.

**NÚMERO DE
OPERARIAS
ESTUCHANDO**

El número de operarias en la línea afecta para evitar que se acumulen estuches sin pesar y abiertos para evitar que vayan con un número diferente de blisters.

**CAPACITACIÓN Y
EXPERIENCIA DE
OPERARIAS**

La capacitación y experiencia de las operarias en la línea de estuchado es un punto crítico ya que no todas las operarias tienen la misma habilidad psicomotriz y el mismo nivel de visibilidad para detectar defectos en los estuches.

Cuadro 4: Tamaños de lote para la validación del Producto A

Número de lote	Tamaño del lote (unidades finales)	Tamaño teórico de muestra a seleccionar	Tamaño real de muestra para el proceso de blisteado	Tamaño de muestra para el estuchado (unidades finales)
Lote 1	3,191	~50	188	56
Lote 2	3,149		136	52
Lote 3	3,200		156	66

Cuadro 5: Condiciones de blisteado para el Producto A en la blisteadora Uhlmann 300

Lote observado	Cilindro de trabajo	Aire de moldeo	Presión de sellado	Ciclos/minuto	Placa calefactora superior	Placa calefactora inferior	Calefacción de sellado
Lote 1	5.0	6.1	0.5	40	128°	125°	179°
Lote 2	5.5	6.3	0.5	40	128°	128°	180°
Lote 3	5.0	6.5	0.5	40	135°	135°	190°
<i>Especificación</i>	<i>5.0-6.0 bar</i>	<i>4.8-6.5 bar</i>	<i>0.5-1.0 bar</i>	<i>30-40 tactos</i>	<i>125-135°C</i>	<i>125-135°C</i>	<i>175-190°C</i>

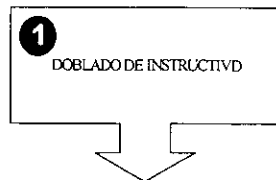
Cuadro 6: Controles en proceso de blisteado para el lote del Producto A con tamaños de lote promedio de 3,200 unidades

Control en proceso	Especificación	No. de Rechazo	Rechazadas Lote 1	Rechazadas Lote 2	Rechazadas Lote 3
Pruebas de sellado AQL 1.0%	<i>Hermético</i>	2	0	0	0
Integridad de blister AQL 1.0%	<i>Íntegro</i>	2	0	0	0
Tamaño de alveolo AQL 2.5%	<i>1.8 cm de largo x 0.9 cm de ancho x 0.6 cm de alto</i>	4	0	0	0
Tamaño de blister AQL 2.5%	<i>6 cm de largo x 7.2 cm de ancho</i>	4	0	0	0
Apariencia de tabletas AQL 1.0%	<i>Aceptable</i>	2	0	0	0
Prueba de roce AQL 2.5%	<i>No se borra al tacto</i>	4	0	0	0
Partículas extrañas AQL 2.5%	<i>Ninguna</i>	4	3	0	0
Unidades faltantes AQL 1.0%	<i>10 comprimidos por blister</i>	2	0	0	0
Legibilidad No. de lote AQL 1.0%	<i>Legible</i>	2	0	0	0
Legibilidad fecha de fabricación AQL 1.0%	<i>Legible</i>	2	2	0	0
Legibilidad fecha de expira AQL 1.0%	<i>Legible</i>	2	0	0	0

Cuadro 7: Controles en proceso de estuchado para el Producto A con tamaño de lote promedio de 3,200 unidades

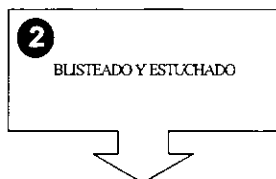
Control en proceso	Especificación	No. de Rechazo	Rechazadas Lote 1	Rechazadas Lote 2	Rechazadas Lote 3
Apariencia AQL 2.5%	<i>Legible</i>	4	0	0	0
Defectos AQL 2.5%	<i>Sin defectos</i>	4	0	0	0
Daño AQL 2.5%	<i>Sin daños</i>	4	1	0	0
Unidades faltantes AQL 0.0%	<i>10 blisterx25 comprimidos por estuche</i>	0	0	0	0
Uniformidad de código de barras AQL 2.5%	<i>Uniforme</i>	4	0	0	0
Adhesión AQL 2.5%	<i>Libre de adhesión</i>	4	0	0	0
Impresión número de lote AQL 1.0%	<i>Legible</i>	2	1	0	0
Impresión fecha de fabricación AQL 1.0%	<i>Legible</i>	2	1	0	1
Impresión de fecha de expiración 1.0%	<i>Legible</i>	2	1	0	1

Figura 3: DESCRIPCIÓN DEL PROCESO Y EQUIPO DE EMPAQUE PRODUCTO B (comprimidos ranurados)



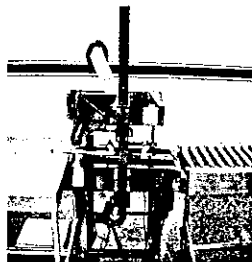
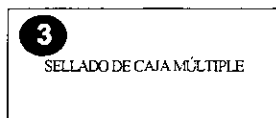
Dobladora de instructivos (A-15)

La dobladora de instructivos Multipli 382 es una dobladora automática universal con una velocidad de doblado de hasta 30000 hojas/min, DIN A 4, 80 g/m².



Uhlmann 200 (A-05-T3-M2-To)

Equipo compuesto por una tolva de alimentación y aspiración de polvo, cayendo a un ordenador para colocar las pastillas dentro del PVC, cuenta con una producción de 14,400 blister por hora. Equipo automática con un panel de control, con un sistema de impresión de fecha de fabricación y repujado de lote y fecha de caducidad, proceso de sellado llevado a cabo por presión y temperatura, sistema de troquelación automática.



Selladora de Cajas Little David (Cód.A-27)

Equipo de sellado que coloca cintas adhesivas de seguridad a cajas de múltiples tamaños, así sellando las. Además cuenta en línea con el codificador Microjet 5x5 para colocar una descripción breve del producto, el número de lote y la fecha de expira.

Figura 4: PUNTOS CRÍTICOS DEL PROCESO PRODUCTO B

**TEMPERATURA DE
FORMADO DE BLISTER**

La temperatura de formado de blister de las placas superiores e inferiores es crucial para una buena formación del alveolo, por lo que estas temperaturas deben de estar siempre definidas para el proceso.

**TEMPERATURA DE
SELLADO DE BLISTER**

La temperatura de sellado de blister es crítica para poder obtener un sellado hermético del blister.

**VELOCIDAD DE
OPERACIÓN DE LA
BLISTEADORA**

La velocidad de trabajo de la blisteadora deberá encontrarse en el rango adecuado con respecto a la temperatura de formado y de sellado para asegurar que todos los blisters están saliendo herméticos.

**VERIFICADOR DE 25
BLISTERS**

El sistema es un cilindro que tiene un sistema de alarma que avisa cuando ya existen 25 blisters para colocarlos en el dispensador, pero se deben pesar los dispensadores llenos para asegurarse que hayan 25 blisters ya que no es muy exacto.

**CAPACITACIÓN Y
EXPERIENCIA DE
OPERARIAS**

La capacitación y experiencia de las operarias en la línea de estuchado es un punto crítico ya que no todas las operarias tienen la misma habilidad psicomotriz y el mismo nivel de visibilidad para detectar defectos en los estuches.

**NÚMERO DE
OPERARIAS
ESTUCHANDO**

El número de operarias en la línea afecta para evitar que se acumulen estuches sin pesar y abiertos para evitar que vayan con un número diferente de blisters.

**RANGO DE PESO
ACEPTADO EN LA
BALANZA**

El rango de peso aceptado se calcula estadísticamente en cada lote para evitar que la variación de peso promedio y variación del peso del peso del estuche dé falsos positivos.

Cuadro 8: Tamaños de lote para la validación del Producto B

Número de lote	Tamaño del lote (unidades finales)	Tamaño teórico de muestra a seleccionar	Tamaño real de muestra para el proceso de blisteado	Tamaño de muestra para el estuchado (unidades finales)
Lote 1	9,985	~125	288	132
Lote 2	9,985		232	126
Lote 3	9,878		240	125

Cuadro 9: Condiciones de blisteado para el Producto B en la blisteadora Uhlmann 200

Lote observado	Cilindro de trabajo	Aire de moldeo	Ciclos/minuto	Placa calefactora superior	Placa calefactora inferior	Calefacción de sellado
Lote 1	5.0	5.8	50	120°	120°	200°
Lote 2	5.5	6.0	48	120°	120°	200°
Lote 3	5.0	6.0	48	120°	120°	200°
Especificación	5.0-5.5 bar	4.8-6.5 bar	48-50 tactos	110-130°C	110-130°C	155-210°C

Cuadro 10: Controles en proceso de blisteado para el lote del Producto B con tamaño de lote promedio de 10,000 unidades

Control en proceso	Especificación	No. de Rechazo	Rechazadas Lote 1	Rechazadas Lote 2	Rechazadas Lote 3
Pruebas de sellado AQL 1.0%	<i>Hermético</i>	3	0	0	0
Integridad de blister AQL 1.0%	<i>Integro</i>	3	0	0	0
Tamaño de alveolo AQL 2.5%	<i>11.4 cm de diámetro x 0.4 cm de alto</i>	6	0	0	0
Tamaño de blister AQL 2.5%	<i>4.1 cm de largo x 4.5 cm de ancho</i>	6	0	0	0
Apariencia de tabletas AQL 1.0%	<i>Aceptable</i>	3	0	0	0
Prueba de roce AQL 2.5%	<i>No se borra al tacto</i>	6	0	0	0
Partículas extrañas AQL 2.5%	<i>Ninguna</i>	6	0	4	5
Unidades faltantes AQL 1.0%	<i>4 comprimidos por blister</i>	3	0	0	0
Legibilidad No. de lote AQL 1.0%	<i>Legible</i>	3	0	0	0
Legibilidad fecha de fabricación AQL 1.0%	<i>Legible</i>	3	0	0	0
Legibilidad fecha de expira AQL 1.0%	<i>Legible</i>	3	0	0	0

Cuadro 11: Controles en proceso de estuchado para el Producto B con tamaño de lote promedio de 10,000 unidades

Control en proceso	Especificación	No. de Rechazo	Rechazadas Lote 1	Rechazadas Lote 2	Rechazadas Lote 3
Apariencia AQL 2.5%	<i>Legible</i>	6	0	0	0
Defectos AQL 2.5%	<i>Sin defectos</i>	6	0	0	0
Daño AQL 2.5%	<i>Sin daños</i>	6	0	0	0
Unidades faltantes AQL 0.0%	<i>25 blisterx4 comprimidos por estuche</i>	0	0	0	0
Uniformidad de código de barras AQL 2.5%	<i>Uniforme</i>	6	0	0	0
Adhesión AQL 2.5%	<i>Libre de adhesión</i>	6	0	0	0
Impresión número de lote AQL 1.0%	<i>Legible</i>	3	0	0	1
Impresión fecha de fabricación AQL 1.0%	<i>Legible</i>	3	0	2	1
Impresión de fecha de expiración 1.0%	<i>Legible</i>	3	0	1	1

Figura 5: DESCRIPCIÓN DEL PROCESO Y EQUIPO DE EMPAQUE PRODUCTO C (grageas oblongas)

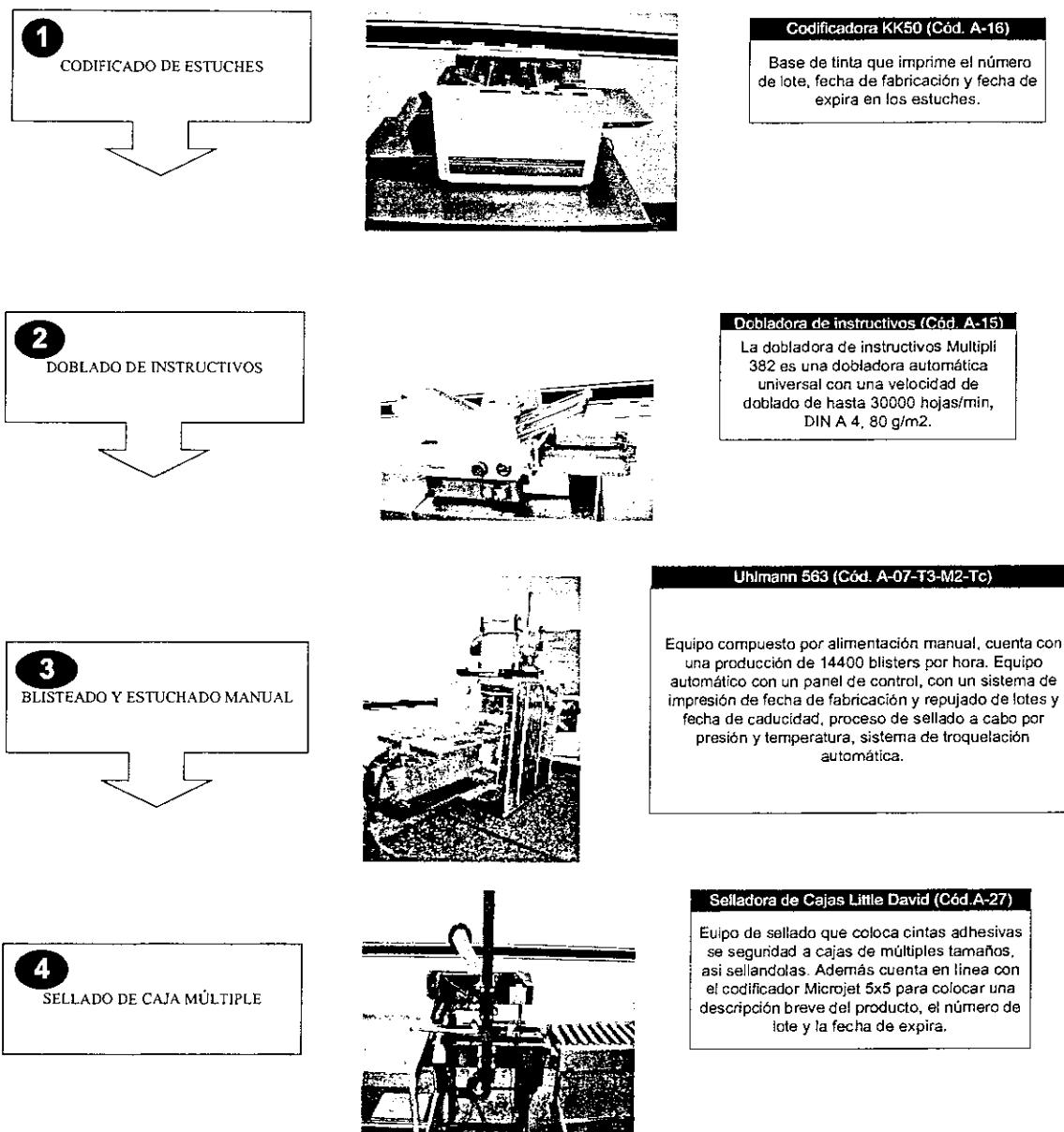


Figura 6: PUNTOS CRÍTICOS DEL PROCESO PRODUCTO C

**TEMPERATURA DE
FORMADO DE
BLISTER**

La temperatura de formado de blister de las placas superiores e inferiores es crucial para una buena formación del alveolo, por lo que estas temperaturas deben de estar siempre definidas para el proceso.

**TEMPERATURA DE
SELLADO DE
BLISTER**

La temperatura de sellado de blister es crítica para poder obtener un sellado hermético del blister.

**VELOCIDAD DE
OPERACIÓN DE LA
BLISTEADORA**

La velocidad de trabajo de la blisteadora deberá encontrarse en el rango adecuado con respecto a la temperatura de formado y de sellado para asegurar que todos los blisters están saliendo herméticos.

**NÚMERO DE
OPERARIAS
ESTUCHANDO**

El número de operarias en la línea afecta para evitar que se acumulen estuches sin pesar y abiertos para evitar que vayan con un número diferente de blisters.

**NÚMERO DE
OPERARIAS
ESTUCHANDO**

El número de operarias en la línea afecta para evitar que se acumulen estuches sin pesar y abiertos para evitar que vayan con un número diferente de blisters.

Cuadro 12: Tamaños de lote para la validación del Producto C

Número de lote	Tamaño del lote (unidades finales)	Tamaño teórico de muestra a seleccionar	Tamaño real de muestra para el proceso de blisteado	Tamaño de muestra para el estuchado (unidades finales)
Lote 1	2,501	~50	78	50
Lote 2	2,501		78	52
Lote 3	2,501		96	52

Cuadro 13: Condiciones de blisteado para el Producto C en la blisteadora Uhlmann 563

Lote observado	Cilindro de trabajo	Aire de moldeo	Ciclos/minuto	Placa calefactora superior	Placa calefactora inferior	Calefacción de sellado
Lote 1	4.0	6.0	40	110°	110°	175°
Lote 2	3.0	6.0	40	110°	110°	170°
Lote 3	3.0	6.0	40	120°	120°	180°
<i>Especificación</i>	<i>3.0-4.0 bar</i>	<i>4.8-6.5 bar</i>	<i>28-40 tactos</i>	<i>110-120°C</i>	<i>110-120°C</i>	<i>170-185°C</i>

Cuadro 14: Controles en proceso de blisteadado para el lote del Producto C con tamaños de lote promedio de 2,500 unidades

Control en proceso	Especificación	No. de Rechazo	Rechazadas Lote 1	Rechazadas Lote 2	Rechazadas Lote 3
Pruebas de sellado AQL 1.0%	<i>Hermético</i>	2	0	0	0
Integridad de blister AQL 1.0%	<i>Íntegro</i>	2	0	0	0
Tamaño de alveolo AQL 2.5%	<i>1.8 cm de largo x 1.0 cm de ancho x 0.6 cm de alto</i>	4	0	0	0
Tamaño de blister AQL 2.5%	<i>7.1 cm de largo x 4.7 cm de ancho</i>	4	0	0	0
Apariencia de tabletas AQL 1.0%	<i>Aceptable</i>	2	0	0	0
Prueba de roce AQL 2.5%	<i>No se borra al tacto</i>	4	0	0	0
Partículas extrañas AQL 2.5%	<i>Ninguna</i>	4	0	0	0
Unidades faltantes AQL 1.0%	<i>10 comprimidos por blister</i>	2	0	0	0
Legibilidad No. de lote AQL 1.0%	<i>Legible</i>	2	0	0	1
Legibilidad fecha de fabricación AQL 1.0%	<i>Legible</i>	2	0	0	1
Legibilidad fecha de expira AQL 1.0%	<i>Legible</i>	2	0	0	1

Cuadro 15: Controles en proceso de estuchado para el Producto C con tamaño de lote promedio de 4,000 unidades

Control en proceso	Especificación	No. de Rechazo	Rechazadas Lote 1	Rechazadas Lote 2	Rechazadas Lote 3
Apariencia AQL 2.5%	<i>Legible</i>	4	0	0	0
Defectos AQL 2.5%	<i>Sin defectos</i>	4	0	2	0
Daño AQL 2.5%	<i>Sin daños</i>	4	0	1	0
Unidades faltantes AQL 0.0%	<i>10 blisterx10 comprimidos por estuche</i>	0	0	0	0
Uniformidad de código de barras AQL 2.5%	<i>Uniforme</i>	4	0	0	0
Adhesión AQL 2.5%	<i>Libre de adhesión</i>	4	0	0	0
Impresión número de lote AQL 1.0%	<i>Legible</i>	2	0	0	0
Impresión fecha de fabricación AQL 1.0%	<i>Legible</i>	2	0	0	0
Impresión de fecha de expiración 1.0%	<i>Legible</i>	2	0	1	0

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La primera fase de este trabajo consistió en verificar que las instalaciones de la compañía farmacéutica cumplieran con las especificaciones de instalaciones y personal necesario para efectuar la validación de empaque de la línea de comprimidos. La verificación de las instalaciones y el personal fue satisfactoria según las directrices de Casa Matriz y de las BPMV.

La validación de empaque de comprimidos realizada, comprendió todas las partes necesarias que requiere una validación de un proceso. Se inició con la verificación del plan maestro de validación de empaque de la compañía farmacéutica en donde se desarrolló a cabo la validación. Se observó que en este documento se encontraba definida la estrategia de validación, las pruebas y criterios de aceptación que deben ser cumplidos durante todo el proceso de validación. Además, en el plan maestro de validación de empaque se encontraron los controles en proceso que se deben desarrollar, la frecuencia con la que debían efectuarse y los AQL para cada In Process Control (IPC, Control en Proceso).

A partir del plan maestro de validación, se observó las máquinas del proceso de empaque que necesitaban ser validadas. Se identificó que las máquinas que debían ser calificadas son aquellas que afectarán directamente la calidad del producto producido. En este grupo de maquinaria se incluyeron las blisteadoras, las encartonadoras automáticas, las codificadoras de estuches, las dobladoras de instructivos y las verificadoras de peso. La calificación de esta maquinaria siguió la secuencia lógica de Calificación de Instalación, de Operación y de Desempeño recomendada en las directrices de Casa Matriz y de BPMV.

En el proceso de calificación de equipo, se logró identificar las funciones críticas de las máquinas, los rangos y variables del proceso (observando que concordaran con los protocolos de producción de cada producto) y los controles

en proceso necesario para el proceso de empaque. Estos parámetros quedaron definidos antes de empezar con la Calificación de Desempeño, la cual es la que sirve para documentar que el proceso de empaque es válido. Con esta información se elaboraron los protocolos de empaque específicos para cada producto, en los que queda documentado todos los pasos del proceso de empaque del producto por medio de listas de revisión para evaluar los atributos. En el Apéndice III se puede observar el protocolo de empaque del Producto A.

En el Cuadro 3 se incluye una descripción de los productos comprendidos en la validación. El primer producto validado denominado Producto A consta de diez comprimidos oblongos por blister, conteniendo 25 blisters por estuche además de inserto. Este producto es producido en lotes de aproximadamente 3,200 estuches. En el Apéndice II se puede observar que para lotes número de unidades utilizando el nivel de inspección I se debe seleccionar una muestra de por lo menos 50 estuches, por lo que se calculó la frecuencia de selección de estuches para poder cumplir con este número de muestras, *vid.* Cuadro 4 para observar las muestras seleccionadas para el Producto A.

En la Figura 1 se observa un diagrama de flujo para el empaque del Producto A. En la Figura 2 se observan las funciones críticas de la blisteadora que se deben evaluar con la temperatura de formado y la temperatura de sellado del blister y la velocidad de operación de la blisteadora. En el Cuadro 5 se puede observar que los parámetros mencionados anteriormente se encontraban dentro de los límites establecidos en el protocolo de producción y en las calificaciones de equipo llevadas a cabo anteriormente. Estos puntos críticos fueron evaluados en los tres lotes con los controles de proceso de prueba de sellado e integridad del blister. Se observó que en estos IPC no hubo ningún defecto en los tres lotes, *vid.* Cuadro 6. Únicamente se encontraron tres blisters con partículas extrañas y dos blisters con la legibilidad de la fecha de fabricación un poco borrosa en un lote, pero según sus AQL se encuentran en el número de muestras rechazadas que se pueden aceptar. La presencia de partículas extrañas fue debido a que el

PVC utilizado para este producto contiene mucha electrostática luego de salir de la blisteadora. Las unidades que tuvieron mala legibilidad fue debido a que el repujado en el aluminio fue muy fuerte por lo que costaba leer los datos del lote.

Debido al número de blisters que contiene el Producto A por estuche (25), es necesario estuchar el producto en línea manualmente con la ayuda de cinco operarias. En este caso se observó que los puntos críticos del proceso de estuchado manual en línea son el número de operarias estuchando el cual siempre debe ser de cinco para asegurar un llenado correcto de los estuches. El número de operarias es tan alto, ya que se necesita dos operarias examinando los blisters, una agrupándolos, otra armando los estuches y la última introduciendo el inserto, cerrando el estuche y guardando los estuches en el corrugado. En los IPC para el estuchado se encontró una unidad estuche arrugada y una unidad con el número de lote, fecha de expiración y de fabricación algo borrosa y en el lote 3 una unidad defectuosa en la fecha de fabricación y uno en la fecha de expiración, *vid.* Cuadro 7. Según los AQL correspondientes, este número de muestras defectuosas es aceptable.

Al observar los controles en proceso para el blisteadado y el encartonado manual se acepta como validado el proceso de empaque del Producto A, realizándose con la misma velocidad de la línea, temperatura y presión de la unidad de sellado de la blisteadora, número de operarias, etc.

El segundo producto validado denominado Producto B consta de cuatro comprimidos ranurados por blister, conteniendo 25 blisters por dispensador. Este producto es producido en lotes de aproximadamente 10,000 estuches. En el Apéndice II se puede observar que para lotes de este tamaño con el nivel de inspección I se debe tomar una muestra de por lo menos 125 estuches, por lo que se calculó la frecuencia de selección de estuches para poder cumplir con este número de muestras, *vid.* Cuadro 8.

En la Figura 3 se observa un diagrama de flujo para el empaque del Producto B, el cual es muy similar al del Producto A, pero carece de la etapa de doblado de inserto, ya que este producto no lo contiene. En la Figura 4, se observa las funciones críticas de la blisteadora que se deben evaluar con la temperatura de formado, la temperatura de sellado del blister y la velocidad de operación de la blisteadora. En el Cuadro 9 se puede observar que los parámetros mencionados anteriormente se encontraban en los límites establecidos en el protocolo de producción y en las calificaciones de equipo llevadas a cabo anteriormente. Estos puntos críticos, fueron evaluados en los tres lotes con los controles de proceso de prueba de sellado e integridad del blister. Se observó que en estos IPC no hubo ningún defecto en los tres lotes. En el Producto B el único defecto que se encontró fue que se presentaron cuatro unidades en el lote 2 y cinco unidades en el lote 3 con partículas extrañas. Esto es debido a que el PVC utilizado contiene mucha electrostática y las partículas se adhieren al PVC, por lo que es recomendable implantar un soplador que limpie los blisters.

Debido al número de blisters que contiene el Producto B por dispensador (25) es necesario estuchar el producto en línea manualmente con la ayuda de tres operarias. En este caso se observó que los puntos críticos del proceso de estuchado manual en línea son el número de operarias estuchando (el cual siempre debe ser de cinco para asegurar un llenado correcto de los estuches) y la verificación del peso de los estuches por medio de una balanza. En los IPC críticos no se encontró ningún defecto. Únicamente se encontraron tres estuches en el lote 2 y tres estuches en el lote 3 que tenían una mala legibilidad de los datos del lote fecha de fabricación y de expiración ya que fueron codificados con tinta la cual se encontraba un poco borrosa, pero no fue significativo ya que los AQL para estos atributos fueron cumplidos, *vid.* Cuadro 10.

Al observar los controles en proceso para el blisteado y el encartonado manual, se acepta como validado el proceso de empaque del Producto B, realizándose

con la misma velocidad de la línea, temperatura y presión de la unidad de sellado de la blisteadora, número de operarias, etc.

El tercer producto validado, denominado Producto C consta de diez grageas oblongas por blister, conteniendo diez blisters por estuche. Este producto es producido en lotes de aproximadamente 2,500 estuches. En el Apéndice II se observa que para lotes de este tamaño con el nivel de inspección I se debe seleccionar una muestra de por lo menos 50 estuches, por lo que se calculó la frecuencia de selección de estuches para poder cumplir con este número de muestras, *vid.* Cuadro 10.

En la Figura 5 se puede observar un diagrama de flujo para el empaque del Producto C, el cual es similar al del Producto A porque sí incluye la etapa de doblado de inserto. En la Figura 6 se pueden observar las funciones críticas de la blisteadora que se deben evaluar con la temperatura de formado, la temperatura de sellado del blister y la velocidad de operación de la blisteadora. En el Cuadro 13 se observa que los parámetros mencionados anteriormente se encontraban en los límites establecidos en el protocolo de producción y en las calificaciones de equipo llevadas a cabo anteriormente. Estos puntos críticos, fueron evaluados en los tres lotes con los controles de proceso de prueba de sellado e integridad del blister. Se observó que en estos IPC no hubo ningún defecto en los tres lotes. En este producto únicamente se encontró un lote en el que tres unidades tenían corrido a la orilla los datos del lote, fecha de fabricación y fecha de expiración pero estaba dentro de los AQL aceptables, *vid.* Cuadro 14.

Debido al número de blisters que contiene el Producto C por estuche (10), es necesario estuchar el producto en línea manualmente con la ayuda de cinco operarias. En este caso se observó que los puntos críticos del proceso de estuchado manual en línea son el número de operarias estuchando (el cual siempre debe ser de cinco para asegurar un llenado correcto de los estuches). Al igual que el Producto A el número de operarias es tan alto, ya que se

necesitan dos operarias revisando los blisters, una agrupándolos, otra armando los estuches y la última introduciendo el inserto, cerrando el estuche y guardándolos en el corrugado. En los IPC críticos, no se encontró ningún defecto. En el lote 2 se encontraron dos unidades con defectos (corrida las letras del estuche), una con daños (manchada con tinta de la codificadora) y otra con mala legibilidad de la fecha de expiración, pero estos defectos se encontraban dentro de los AQL permitidos, *vid.* Cuadro 15.

Al observar los controles en proceso para el blisteado y el encartonado manual, se acepta como validado el proceso de empaque del Producto C, realizándose con la misma velocidad de la línea, temperatura y presión de la unidad de sellado de la blisteadora, número de operarias, etc.

Es importante concluir con el hecho que un proceso validado debe ser evaluado periódicamente para asegurar que se están cumpliendo los parámetros en los que fue validado el proceso de empaque de un producto. También es importante hacer énfasis que cualquier cambio que sea realizado en el producto, equipos, materiales de empaque o proceso debe ser debidamente documentado por medio de un sistema de control de cambios.

VIII. CONCLUSIONES

- Se identificó que los puntos críticos del proceso de blisteado del Producto A son la temperatura de formado y de sellado y la velocidad de la operación de la blisteadora.
- En el proceso de estuchado manual del Producto A, se observó que los puntos críticos del proceso son el número de operarias estuchando y la capacitación y experiencia de las operarias.
- El proceso de empaque del Producto A se encuentra validado bajo las condiciones específicas de este estudio.
- Se identificó que los puntos críticos del proceso de blisteado del Producto B son la temperatura de formado y de sellado y la velocidad de la operación de la blisteadora.
- Se observó que en el proceso de estuchado manual del Producto B, los puntos críticos del proceso son el verificador de 25 blisters, el número de operarias estuchando y la capacitación y experiencia de las operarias.
- El proceso de empaque del Producto B se encuentra validado bajo las condiciones específicas de este estudio.
- Se identificó que los puntos críticos del proceso de blisteado del Producto C son la temperatura de formado y de sellado y la velocidad de la operación de la blisteadora.
- Se observó que en el proceso de estuchado manual del Producto C, los puntos críticos del proceso son el número de operarias estuchando y la capacitación y experiencia de las operarias.
- El proceso de empaque del Producto C se encuentra validado bajo las condiciones específicas de este estudio.
- Los documentos de validación de empaque demuestran que el proceso de blisteado y estuchado es consistente de lote a lote bajo las especificaciones para cada producto.

IX. RECOMENDACIONES

- Los siguientes productos a los que se les quiera realizar la validación de empaque deberán cumplir con los criterios del plan maestro de validación de empaque, ya que éste es el documento que define las estrategias y políticas de calidad a tomar durante toda la validación.
- Los equipos de empaque que se deben calificar son aquéllos que sean críticos para el proceso de empaque para evitar el trabajo innecesario.
- Los estudios de ingeniería se deben efectuar antes de realizar la parte de la calificación de desempeño de la validación de empaque para tener bien definidos los parámetros a evaluar.
- Los productos validados deben seguirse produciendo bajo las mismas condiciones de velocidad de la línea, temperatura y presión de la unidad de sellado de la blisteadora, número de operarias, etc.
- El sistema de prevención de mezclas de estuches, blisters o insertos que se debe implantar podría ser un lector de código de barras del tipo farmacéutico.
- Un sistema de control de cambios debe estar activo para que se que documente cualquier cambio que se realice a un proceso validado.
- Los blisters que presenten mucha estática deberán utilizar un soplador para que elimine las partículas extrañas de la superficie de los blisters.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Ashwen, Sylvia; C. Larsen. 1996. *Meeting FDA Process Validation Requirements*. <http://www.devicelink.com/mddi/archive/96/07/010.html>
2. Bargallo, José. 2000. <<Sistemas de Control en líneas de envasado de la industria farmacéutica>>. *Gestión de activos Industriales*. 97-101p. <http://www.alcion.es/DOWNLOAD/ArticulosPDF/gai/gratis/08articulo.pdf>
3. Casola, Alfredo. 1989. <<FDA's guidelines for pharmaceutical packaging>>. *Pharmaceutical Engineering*. 9:5-19.
4. European Pharmacopoeia, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1997; Supplements 1998, 1999.
5. Food and Drug Administration. 1996. *Guidelines on general principles of process validation*. <http://www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm>
6. Food and Drug Administration. 2003. *Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals*. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>
7. García, Alfonso. <<Hi-Speed ® Control Chekmate 2>>. *Pharma News*. Junio 1998. 21-22p.
8. García, Alfonso. <<Hi-Speed ® Control Chekmate 2>>. *Pharma News*. Julio 1998. 17-19p.

9. Gennaro, Alessandro. 1990. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 18th edition.
10. Global Quality Guidelines. 2002. *Packaging Validation*. 22 pp. Aventis Pharma.
11. Global Quality Guidelines. 2002. *Process validation*. Aventis Pharma.
12. Good Manufacturing Practices. 1992. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*.
13. Leonard, Edward. 1996. *Packaging: specifications, purchasing, and quality control*. 4th ed. USA.
14. Rabasco, Alonso. 1997. <<Acondicionamiento de los medicamentos en Tecnología Farmacéutica>>. *Formas Farmacéuticas*. Madrid. II : 449-512.
15. Ross, Charles. 1975. *Packaging of pharmaceuticals*. Melton Mowbray, Institute of Packaging.
16. Soriano, Carlo. 2000. <<Acondicionamiento de medicamentos: funciones y tipo de empaques>>. *Tecnología Industrial*. Mayo-Junio. 95-101 p.
<http://www.alcion.es/Download/ArticulosPDF/11articulos.pdf>
17. Suñé, Jorge. 1993. <<Material de acondicionamiento de uso farmacéutico>> *Tratado de Farmacia Galénica*. España. 227-243 p.
18. Swain, Edward. 1998 <<Industry Outlook: Pharmaceutical Packaging>>. *Pharmaceutical and Medical Packaging News*.
<http://www.devicelink.com/pmpn/archive/98/08/002.html>

19. Swain, Edward. 1999. <<Developing a Master Plan for Complex Validation Projects>>. *Pharmaceutical and Medical Packaging News*.
<http://www.devicelink.com/pmpn/archive/99/05/004.html>
20. The Institute of Packaging. 1998. *Pharmaceutical Packaging Validation*.
Institute of Quality Assurance. USA. 134 pp.
21. The United States Pharmacopeia, 23rd ed. Rockville, MD, The United States Pharmacopeial Convention, 1995; Supplements 1-9, 1995-1998.
22. World Health Organization. 2002. *Guideline on packaging for Pharmaceutical products*.
http://www.who.int/medicines/strategy/quality_safety/trs902ann9.pdf

APÉNDICES

Apéndice 3 Protocolo de validación de empaque para el Producto A.

DESCRIPCIÓN DE MATERIALES

PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN			
Categoría	No. de Procedimiento		
Generalidades			
De equipos utilizados			
Procedimientos relacionados			
Otros			

Listado de Materiales			No. de lote del material utilizado por lote validado		
Componente	Código de Materiales	Proveedor/ Fabricante	Lote No.	Lote No.	Lote No.
Producto A comprimidos oblongos	***				
Est-V Producto A 250 comprimidos	***				
Inst. Producto A	***				
Caja No. 39	***				
Alum-V Producto A 129 mm	***				
PVC Verde 139 mm	***				
		Fecha de acondicionamiento			

PRECAUCIONES:

1. La persona que se encuentra en la cabina de blisteo o que esté expuesta al producto debe usar mascarilla tipo 3M 8500 y guantes.
2. Restringir el acceso del personal a la cabina de blisteo
3. Dentro de la cabina el producto quedará expuesto únicamente durante la operación de la máquina.

CODIFICADO EN KK550

Inciso No.: XII Equipo utilizado:

Código:

PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN			
Categoría	No. de Procedimiento		
Generalidades			
De equipos utilizados			
Procedimientos relacionados			
Otros			

Carga Simple Carga Múltiple No. de cargas por lote No. de esta carga

PROCEDIMIENTO

Verificar que el vacío de línea se haya realizado según el SOP No. ***. Se presenta una orden escrita al mecánico para que prepare la Codificadora KK550 coloque el material necesario para el codificado de estuches, especificando en dicha orden el nombre del producto, junto con el número de lote, la fecha de fabricación y la fecha de expiración.

Se verifica que la codificación del lote, fecha de fabricación y fecha de expiración se vean claramente y sean exactamente las mismas a las indicadas en la orden.

Verificar la existencia y uniformidad del código de barras de los estuches.

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO			
Condiciones de operación:			
Descripción	Lote 1 No.	Lote 2 No.	Lote 3 No.
Estuches Recibidos			
Estuches codificados			
Estuches codificados recibidos			
Estuches destruidos sin codificar			

DOBLADO DE INSTRUCTIVOInciso No.: XIII Equipo utilizado:

Código:

PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN			
Categoría	No. de Procedimiento		
Generalidades			
De equipos utilizados			
Procedimientos relacionados			
Otros			

Carga Simple

Carga Múltiple

No. de cargas por lote

No. de esta carga

PROCEDIMIENTO

Verificar que el vacío de línea se realizó de acuerdo al SOP E/03.03.01. Se recibe la orden escrita del supervisor para saber la cantidad de material a doblarse.

Verificar la existencia y uniformidad del código de barras de los instructivos.

Se realiza un control para observar el número de instructivos doblados y destruidos.

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO			
Condiciones de operación:			
Descripción	Lote 1 No.	Lote 2 No.	Lote 3 No.
Instructivos recibidos			
Instructivos doblados			
Instructivos doblados destruidos			
Instructivos destruidos sin doblar			

OBSERVACIONES: _____

BLISTEADO Y ESTUCHADOInciso No.: XIV Equipo utilizado:

Código:

PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN			
Categoría	No. de Procedimiento		
Generalidades			
De equipos utilizados			
Procedimientos relacionados			
Otros			

Carga Simple Carga Múltiple No. de cargas por lote No. De esta carga

PROCEDIMIENTO

Verificar que el vacío de línea se haya realizado según el SOP No. ***. Se presenta una orden escrita al mecánico para que prepare la blisteadora Uhlmann 300 y coloque el material necesario para utilizar en el proceso de sellado, especificando en dicha orden el nombre del producto, junto con el número de lote, la fecha de fabricación y la fecha de expiración. El mecánico debe verificar y firmar que el plato de formado lleve el No. ***, que el plato de sellado lleve el No. *** y que las guías lleven el No. ***.

Se realizan pruebas de sellado de acuerdo al SOP *** y de acuerdo a los resultados se inicia el procedimiento de blisteado alimentando manualmente llenando todos los alvéolos con comprimidos, verificando que la alineación del PVC y el aluminio exista y que el corte sea nítido.

Se realiza un control físico y óptico para verificar que la cantidad de comprimidos en cada blister sea la correcta, que la impresión sobre el aluminio se encuentre centrada y legible, que la impresión de número de lote, fecha de fabricación y fecha de expira sean claras y legibles.

Se debe verificar la existencia y uniformidad del código de barras en los estuches. También se debe verificar que cada estuche contenga 25 blister por estuche y el instructivo de Producto A..

CONDICIONES DE BLISTEADO								
Lote observado	Cilindro de trabajo	Aire de moldeo	Presión de sellado	Ciclos / minuto	Placa calefactora superior	Placa calefactora inferior	Calefacción de sellado	Responsable QA
Rango/valor aceptado	5.0-6.0 bar	4.8-6.5 bar	0.5-1.0 bar	30-40 tactos	125-135°C	125-135°C	175-190°C	

COMENTARIOS

Lote No.: _____

Paso: Blisteado _____

COMENTARIOS

Lote No.: _____

Paso: Blisteado _____

COMENTARIOS

Lote No.: _____

Paso: Blisteado _____

COMENTARIOS

Lote No.: _____

Paso: Estuchado

COMENTARIOS

Lote No.: _____

Paso: Estuchado

COMENTARIOS

Lote No.: _____

Paso: Estuchado

Apéndice 4 Reporte de validación de empaque para el Producto A.

DESCRIPCIÓN DE MATERIALES

PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN			
Categoría	No. de Procedimiento		
Generalidades	A/02.10.01	A/05.04.01	----
De equipos utilizados	----	-----	-----
Procedimientos relacionados	E/05.02.01	E/05.02.02	E/05.03.01
Otros	----	-----	-----

Listado de Materiales			No. de lote del material utilizado por lote validado		
Componente	Código de Materiales	Proveedor/ Fabricante	Lote No.	Lote No.	Lote No.
Producto A comprimidos oblongos	***	***	***	***	***
Est-V Producto A 250 comprimidos	***	***	***	***	***
Inst. Producto A	***	***	***	***	***
Caja No. 39	***	***	***	***	***
Alum-V Producto A 129 mm	***	***	***	***	***
PVC Verde 139 mm	***	***	***	***	***
		Fecha de acondicionamiento	***	***	***

PRECAUCIONES:

1. La persona que se encuentra en la cabina de blisteo o que esté expuesta al producto debe usar mascarilla tipo 3M 8500 y guantes.
2. Restringir el acceso del personal a la cabina de blisteo
3. Dentro de la cabina el producto quedará expuesto únicamente durante la operación de la máquina.

CODIFICADO EN KK550Inciso No.: XII Equipo utilizado: KK550

Código: ***

PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN			
Categoría	No. de Procedimiento		
Generalidades	E/06.08.01	-----	-----
De equipos utilizados	-----	-----	-----
Procedimientos relacionados	E/06.08.05	-----	-----
Otros	-----	-----	-----

Carga Simple Carga Múltiple No. de cargas por lote No. de esta carga

PROCEDIMIENTO

Verificar que el vacío de línea se haya realizado según el SOP No. ***. Se presenta una orden escrita al mecánico para que prepare la Codificadora KK550 coloque el material necesario para el codificado de estuches, especificando en dicha orden el nombre del producto, junto con el número de lote, la fecha de fabricación y la fecha de expiración.

Se verifica que la codificación del lote, fecha de fabricación y fecha de expiración se vean claramente y sean exactamente las mismas a las indicadas en la orden.

Verificar la existencia y uniformidad del código de barras de los estuches.

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO			
Condiciones de operación:			
Descripción	Lote 1 No.	Lote 2 No.	Lote 3 No.
Estuches Recibidos	9,985	9,985	9,985
Estuches codificados	9,985	9,985	9,985
Estuches codificados recibidos	-----	-----	-----
Estuches destruidos sin codificar	-----	-----	-----

DOBLADO DE INSTRUCTIVOInciso No.: XIII Equipo utilizado: Multipli 382

Código: ***

PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN			
Categoría	No. de Procedimiento		
Generalidades	E/06.08.03	E/03.03.01	----
De equipos utilizados	----	-----	-----
Procedimientos relacionados	-----	-----	-----
Otros	-----	-----	-----

Carga Simple Carga Múltiple No. de cargas por lote No. de esta carga

PROCEDIMIENTO

Verificar que el vacío de línea se realizó de acuerdo al SOP E/03.03.01. Se recibe la orden escrita del supervisor para saber la cantidad de material a doblarse.

Verificar la existencia y uniformidad del código de barras de los instructivos.

Se realiza un control para observar el número de instructivos doblados y destruidos.

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO			
Condiciones de operación:			
Descripción	Lote 1 No.	Lote 2 No.	Lote 3 No.
Instructivos Recibidos	4,006	3,949	4,000
Instructivos doblados	4,006	3,949	4,000
Instructivos doblados destruidos	15	-----	-----
Instructivos destruidos sin doblar	----	-----	-----

OBSERVACIONES: _____

BLISTEADO Y ESTUCHADOInciso No.: XIV Equipo utilizado: Uhlmann 300

Código: ***

PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN			
Categoría	No. de Procedimiento		
Generalidades			
De equipos utilizados			
Procedimientos relacionados			
Otros			

Carga Simple

Carga Múltiple

No. de cargas por lote

No. De esta carga

PROCEDIMIENTO

Verificar que el vacío de línea se haya realizado según el SOP No. ***. Se presenta una orden escrita al mecánico para que prepare la blisteadora Uhlmann 300 y coloque el material necesario para utilizar en el proceso de sellado, especificando en dicha orden el nombre del producto, junto con el número de lote, la fecha de fabricación y la fecha de expiración. El mecánico debe verificar y firmar que el plato de formado lleve el No. ***, que el plato de sellado lleve el No. *** y que las guías lleven el No. ***.

Se realizan pruebas de sellado de acuerdo al SOP *** y de acuerdo a los resultados se inicia el procedimiento de blisteador alimentando manualmente llenando todos los alvéolos con comprimidos, verificando que la alineación del PVC y el aluminio exista y que el corte sea nítido.

Se realiza un control físico y óptico para verificar que la cantidad de comprimidos en cada blister sea la correcta, que la impresión sobre el aluminio se encuentre centrada y legible, que la impresión de número de lote, fecha de fabricación y fecha de expira sean claras y legibles.

Se debe verificar la existencia y uniformidad del código de barras en los estuches. También se debe verificar que cada estuche contenga 25 blister por estuche y el instructivo de Producto A..

CONDICIONES DE BLISTEADO								
Lote observado	Cilindro de trabajo	Aire de moldeo	Presión de sellado	Ciclos / minuto	Placa calefactora superior	Placa calefactora inferior	Calefacción de sellado	Responsable QA
Lote 1	5.0	6.1	0.5	40	128	125	179	RA
Lote 2	5.5	6.3	0.5	40	128	128	180	RA
Lote 3	5.0	6.5	0.5	40	135	135	190	RA
Rango/valor aceptado	5.0-6.0 bar	4.8-6.5 bar	0.5-1.0 bar	30-40 tactos	125-135°C	125-135°C	175-190°C	

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO

No. de blister: <u>17</u>		Lote: <u>Lote 1</u>									
Pruebas a Realizarse											
Hora	Pruebas de sellado	Integridad del blister	Tamaño de alveolo	Tamaño de blister	Apariencia de tabletas	Prueba de roce	Partículas extrañas	Unidades faltantes	Legibilidad de No. lote	Legibilidad de Fecha fabricación	Legibilidad de Fecha de expira
3:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Especificación	0 defectos	Integro	1.8 cm de largo x 0.9 cm de ancho x 0.6 cm de alto	6 cm de largo x 7.2 cm de ancho	Aceptable	Aceptable	Ninguna	10 comprimidos por blister	Legible	Legible	Legible

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO

No. de blister: <u>17</u>		Lote: <u> </u> Lote 1 <u> </u>												
Hora	Pruebas de sellado	Integridad del blister	Tamaño de alveolo	Tamaño de blister	Pruebas a Realizarse							Legibilidad de Fecha de fabricación	Legibilidad de Fecha de expira	
					Apariencia de tabletas	Prueba de roce	Partículas extrañas	Unidades faltantes	Legibilidad de No. lote	Legibilidad de Fecha de fabricación	Legibilidad de Fecha de expira			
9:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
12:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
1:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Especificación	0 defectos	Integro	1.8 cm de largo x 0.9 cm de ancho x 0.6 cm de alto	6 cm de largo x 7.2 cm de ancho	Aceptable	Aceptable	Acceptable	Ninguna	10 comprimidos por blister	Legible	Legible	Legible	Legible	Legible

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO

No. de blister: 13 Lote: Lote 1

Hora	Pruebas a Realizarse										Legibilidad de Fecha de fabricación	Legibilidad de Fecha de expira
	Pruebas de sellado	Integridad del blister	Tamaño de alveolo	Tamaño de blister	Apariencia de tabletas	Prueba de roce	Partículas extrañas	Unidades faltantes	Legibilidad de No. lote	Legibilidad de Fecha de fabricación		
8:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓
9:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓
9:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓
12:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓
2:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓
2:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Especificación	0 defectos	Integro	1.8 cm de largo x 0.9 cm de ancho x 0.6 cm de alto	6 cm de largo x 7.2 cm de ancho	Acceptable	Acceptable	Ninguna	10 comprimidos por blister	Legible	Legible	Legible	Legible

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO													
No. de blister: <u>17</u>		Lote: <u> </u> Lote 2											
Hora	Pruebas de sellado	Integridad del blister	Tamaño de alveolo	Tamaño de blister	Pruebas a Realizarse						Legibilidad de Fecha de fabricación	Legibilidad de Fecha de expira	
					Apariencia de tabletas	Prueba de roce	Partículas extrañas	Unidades faltantes	Legibilidad de No. lote	Legibilidad de Fecha de fabricación			
5:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
12:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
12:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Especificación	0 defectos	Integro	1.8 cm de largo x 0.9 cm de ancho x 0.6 cm de alto	6 cm de largo x 7.2 cm de ancho	Acceptable	Acceptable	Acceptable	Ninguna	10 comprimidos por blister	Legible	Legible	Legible	Legible

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO												
No. de blister: 17		Lote: Lote 2										
Pruebas a Realizarse												
Hora	Pruebas de sellado	Integridad del blister	Tamaño de alveolo	Tamaño de blister	Apariencia de tabletas	Prueba de roce	Partículas extrañas	Unidades faltantes	Legibilidad de No. lote	Legibilidad de Fecha fabricación	Legibilidad de Fecha de expira	
2:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
12:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Especificación	0 defectos	Integro	1.8 cm de largo x 0.9 cm de ancho x 0.6 cm de alto	6 cm de largo x 7.2 cm de ancho	Acceptable	Acceptable	Ninguna	10 comprimidos por blister	Legible	Legible	Legible	Legible

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO

No. de blister: 17 Lote: Lote 3

Pruebas a Realizarse											
Hora	Pruebas de sellado	Integridad del blister	Tamaño de alveolo	Tamaño de blister	Apariencia de tabletas	Prueba de roce	Partículas extrañas	Unidades faltantes	Legibilidad de No. lote	Legibilidad de Fecha fabricación	Legibilidad de Fecha de Fecha expira
8:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
12:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
1:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Especificación	0 defectos	Integro	1.8 cm de largo x 0.9 cm de ancho x 0.6 cm de alto	6 cm de largo x 7.2 cm de ancho	Aceptable	Aceptable	Ninguna	10 comprimidos por blister	Legible	Legible	Legible

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO											
No. de blister: 17		Lote: Lote 3									
Hora	Pruebas de sellado	Integridad del blister	Tamaño de alveolo	Tamaño de blister	Apariencia de tabletas	Prueba de roce	Partículas extrañas	Unidades faltantes	Legibilidad de No. lote	Legibilidad de Fecha de fabricación	Legibilidad de Fecha de expira
9:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Especificación	0 defectos	Integro	1.8 cm de largo x 0.9 cm de ancho x 0.6 cm de alto	6 cm de largo x 7.2 cm de ancho	Acceptable	Acceptable	Ninguna	10 comprimidos por blister	Legible	Legible	Legible

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO DE ESTUCHADO											
No. de muestras: 20		No. de Lote: Lote 1		PRUEBAS A REALIZARSE						Velocidad máquina: n/A	
Hora	Apariencia	Defectos	Daño	Unidades faltantes	Uniformidad de código de barras	Adhesión	Lote	Impresión Fecha expira	Fecha fabricación		
7:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
7:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
8:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
8:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
9:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
9:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
10:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
10:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
11:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
11:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
12:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
12:45	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
1:15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
2:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
3:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
3:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
4:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
4:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	
5:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	x	
5:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Espección	Legible	Sin defectos	Sin daños	25 blister por estuche	Uniforme	Libre de adhesión	Legible	Legible	Legible	Legible	

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO DE ESTUCHADO											
No. de muestras: 11		No. de Lote: Lote 1		PRUEBAS A REALIZARSE						Velocidad máquina: N/A	
Hora	Apariencia	Defectos	Daño	Unidades faltantes	Uniformidad de código de barras	Adhesión	Lote	Impresión Fecha expira	Fecha fabricación		
9:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
10:00	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
10:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
11:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
11:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
12:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
2:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
2:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
3:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
3:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
4:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Especificación	Legible	Sin defectos	Sin daños	25 blister por estuche	Uniforme	Libre de adhesión	Legible	Legible	Legible		

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO DE ESTUCHADO												
No. de muestras: 20		No. de Lote: Lote 3		PRUEBAS A REALIZARSE							Velocidad máquina: N/A	
Hora	Apariencia	Defectos	Daño	Unidades faltantes	Uniformidad de código de barras	Adhesión	Lote	Impresión Fecha expira	Fecha fabricación			
8:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
9:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
9:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
10:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
10:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	X		
11:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
11:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
12:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
1:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
2:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
2:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
3:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
3:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
8:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
8:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
9:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
9:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
10:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
10:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
11:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Especificación	Legible	Sin defectos	Sin daños	25 blister por estuche	Uniforme	Libre de adhesión	Legible	Legible	Legible			

ENSAYOS Y CONTROLES EN PROCESO DE ESTUCHADO												
No. de muestras: 19		No. de Lote: Lote 3		PRUEBAS A REALIZARSE							Velocidad máquina: N/A	
Hora	Apariencia	Defectos	Daño	Unidades faltantes	Uniformidad de código de barras	Adhesión	Lote	Impresión Fecha expira	Fecha fabricación			
11:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
12:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
12:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
2:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
3:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
3:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
7:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
8:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
8:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
9:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
9:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
10:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
10:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
11:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
1:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
2:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
2:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
3:00	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
3:30	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----		
Especificación	Legible	Sin defectos	Sin daños	25 blister por estuche	Uniforme	Libre de adhesión	Legible	Legible	Legible	Legible		

COMENTARIOS

Lote No.: _____ Lote 1 _____ Paso: _____ Blisteadado _____

Algunas pruebas de sellado fueron realizadas por las operarias e informaron que fueron buenas. No se efectuó la supervisión de aseguramiento de calidad el día ** en la mañana.

COMENTARIOS

Lote No.: _____ Lote 2 _____ Paso: _____ Blisteadado _____

Pruebas de sellado realizadas a la hora correspondiente, pero no fueron anotadas por las operarias debido a que las operarias no estaban completas. El lote no estuvo supervisado todo el tiempo por aseguramiento de calidad debido a que se trabajo durante el fin de semana.

COMENTARIOS

Lote No.: _____ Lote 3 _____ Paso: _____ Blisteadado _____

Se observaron algunos estuches con la impresión de la fecha de expira y de fabricación algo torcidas.



COMENTARIOS

Lote No.: _____ Lote 1 _____ Paso: Estuchado

En el proceso de estuchado se contó con 5 operarias ya que el estuchado es manual y en línea.

COMENTARIOS

Lote No.: _____ Paso: Estuchado

Estuches requirieron codificación en línea con la Imaje. En un tiempo del lote únicamente se contaban con 2 personas en la línea, pero fue bastante corto el tiempo. Al rato se reestableció la línea con 5 operarias estuchando.

COMENTARIOS

Lote No.: _____ Paso: Estuchado

En este lote se contó con 5 operarias en el proceso de estuchado en línea. Se observaron algunos estuches con la impresión de la fecha de expira y de fabricación algo torcida.