



Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ingeniería  
Escuela de Ingeniería Química

**CALIFICACIÓN DE EQUIPOS DE FABRICACIÓN DE FÁRMACOS SÓLIDOS DE UNA  
INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

**María de los Angeles Meza Cortes**

Asesorada por la Inga. Montserrat Suasnívar

Guatemala, marzo de 2010.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**CALIFICACIÓN DE EQUIPOS DE FABRICACIÓN DE FÁRMACOS SÓLIDOS  
DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
POR

**MARÍA DE LOS ANGELES MEZA CORTES**  
ASESORADA POR LA INGA. MONTSERRAT SUASNÁVAR  
AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE  
**INGENIERA QUÍMICA**

GUATEMALA, MARZO DE 2010.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE INGENIERÍA



**NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA**

DECANO	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
VOCAL I	Inga. Glenda Patricia García Soria
VOCAL II	Inga. Alba Maritza Guerrero de López
VOCAL III	Ing. Miguel Angel Dávila Calderón
VOCAL IV	Br. Luis Pedro de León Ortíz
VOCAL V	Br. José Alfredo Ortíz Henricx
SECRETARIA	Inga. Marcia Ivónne Véliz Vargas

**TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO**

DECANO	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
EXAMINADOR	Ing. Jorge Emilio Godínez Lemus
EXAMINADOR	Ing. Otto Raúl De León De Paz
EXAMINADOR	Ing. César Alfonso García Guerra
SECRETARIA	Inga. Marcia Ivónne Véliz Vargas

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Cumpliendo con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

**CALIFICACIÓN DE EQUIPOS DE FABRICACIÓN DE FÁRMACOS SÓLIDOS  
DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA,**

tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha del 30 de septiembre de 2009.



María de los Angeles Meza Cortes

Guatemala, enero de 2,010

Ingeniero Químico

Williams Guillermo Alvarez Mejía

Dirección Escuela de Ingeniería Química

Estimado Ingeniero Alvarez,

Por este medio hago constar mi conformidad con el informe final correspondiente al tema de trabajo de graduación titulado: **Calificación de equipos de fabricación de fármacos sólidos de una industria farmacéutica** presentado por la estudiante de Ingeniería Química María de los Angeles Meza Cortes, carné No. 2004-12312

Sin ningún otro particular se suscribe atentamente,

  
Inga. Montserrat Suasnávar

Colegiada No.955

Asesora

M. MONTSERRAT SUASNAVAR G.  
INGENIERA QUIMICA  
COLEGIADA #955



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA

Guatemala, 09 de febrero de 2010  
Ref. EI.Q.52.2010

Ingeniero  
**Williams Guillermo Álvarez Mejía**  
DIRECTOR  
Escuela de Ingeniería Química  
Facultad de Ingeniería  
Presente.

Estimado Ingeniero Álvarez:

Como consta en el Acta TG-001-10-B-IF le informo que reunidos los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del informe final del trabajo de graduación, para optar al título de INGENIERA QUÍMICA a la estudiante universitaria **MARÍA DE LOS ANGELES MEZA CORTES**, identificado con carné No. **2004-12312**, titulado: **CALIFICACIÓN DE EQUIPOS DE FABRICACIÓN DE FÁRMACOS SÓLIDOS DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**, el cual ha sido asesorado por la Ingeniera Montserrat Suasnávar, como consta en el Acta.

Habiendo encontrado el referido informe final **satisfactorio**, se procede a recomendarle autorice a la estudiante **Meza Cortes**, proceder con los trámites requeridos de acuerdo a normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.

"ID Y ENSEÑADA A TODOS"

Inga. Teresa Lisely de León Arana, M.Sc.  
COORDINADORA  
Tribunal que revisó el informe final  
Del trabajo de graduación



ESCUELA DE  
INGENIERIA QUIMICA

C.c.: archivo



El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor y de los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química para revisar Informe del Trabajo de Graduación del (la) estudiante **MARÍA DE LOS ANGELES MEZA CORTES** titulado: "**CALIFICACIÓN DE EQUIPOS DE FABRICACIÓN DE FÁRMACOS SÓLIDOS DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**". Procede a la autorización del mismo, ya que reúne rigor, coherencia y calidad requeridos.

Ing. Williams Guillermo Álvarez Mejía; MIQ; MPISC  
DIRECTOR  
Escuela de Ingeniería Química



Guatemala, marzo de 2010

Cc: Archivo  
WGAM/am



Facultad de Ingeniería  
Decanato

Ref. DTG. 075.2010

El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al trabajo de graduación titulado: **CALIFICACIÓN DE EQUIPOS DE FABRICACIÓN DE FÁRMACOS SÓLIDOS DE UNA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**, presentado por la estudiante universitaria **María de los Angeles Meza Cortes**, procede a la autorización para la impresión del mismo.

IMPRÍMASE.

Ing. Murphy Olymco Paiz Recinos  
DECANO

Guatemala, marzo de 2010



/gdech

## **DEDICATORIA A:**

Dios y a la Virgen María:

Por ser la guía de mi vida.

Mis padres:

José Edgar Meza y Elizabeth Cortes de Meza, por su amor y apoyo incondicional.

Mis hermanos:

Ligia Mariela y José Edgar.

Mis sobrinas:

Andrea y Marcela.

Mis abuelos:

Jorge Cortes, Carlota Zamora, Rubén Meza y Adelaida Callejas.

Mi familia.

Mis amigos y amigas.

## **AGRADECIMIENTOS A:**

Inga. Montserrat Suasnívar, por su apoyo incondicional en la realización de este trabajo.

Inga. Dinna Estrada, por la revisión del trabajo de graduación.

Ing. Luis Manuel Barrera, por su apoyo durante mi carrera.

Lic. José Arturo Pérez, por su asesoría.

Licda. Lisbeth Agustín, por aportar sus conocimientos a este proyecto.

Licdo. Iván Alarcón y Alberto Pineda, por la colaboración prestada en la realización de la parte experimental de este trabajo.

Inga. Lissely de León Arana, por su colaboración en la revisión del trabajo de graduación.

## ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE DE ILUSTRACIONES</b> .....	III
<b>LISTA DE SÍMBOLOS</b> .....	XIX
<b>GLOSARIO</b> .....	XXI
<b>RESUMEN</b> .....	XXV
<b>OBJETIVOS</b> .....	XXVII
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	XXIX
<b>1. ANTECEDENTES</b> .....	1
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Elaboración de medicamentos.....	3
2.2 Operaciones unitarias en la industria farmacéutica en la elaboración de productos sólidos.....	5
2.2.1 Mezclado de polvos.....	5
2.2.2 Granulación.....	14
2.2.3 Secado.....	20
2.2.4 Molienda.....	24
2.2.5 Tamización.....	25
2.2.6 Compresión.....	27
2.2.7 Recubrimiento.....	28
<b>3. DISEÑO METODOLÓGICO</b>	
3.1 Variables.....	31
3.2 Delimitación de campo de estudio.....	33
3.3 Recursos humanos disponibles.....	34
3.4 Recursos materiales disponibles (equipo, cristalería, reactivos) ...	34

3.5 Técnica cualitativa o cuantitativa.....	35
3.6 Recolección y ordenamiento de la información.....	35
3.7 Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información ...	49
3.8 Análisis estadístico.....	49
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
<b>5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>79</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>83</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>85</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>89</b>
<b>APÉNDICE</b>	
A.1 Muestra de cálculo.....	91
A.2 Datos calculados.....	97
A.3 Análisis de error.....	209

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

### FIGURAS

1	Procedimiento de validación de procesos de manufactura.	1
2	Mezclador de tambor	6
3	Mezclador cónico	7
4	Mezclador de doble cono	7
5	Mezclador en v	8
6	Mezclador de cintas	10
7	Mezclador de tornillo vertical	10
8	Mezclador de paletas	11
9	Mezclador palas planetario	11
10	Mezclador Sigma	12
11	Mezclador barras z	13
12	Mezclador de lecho fluidizado	13
13	Mezclador de alta intensidad	14
14	Esquema general de los dos tipos de granulación	15
15	Etapas en la formación de enlaces de hidrógeno	18
16	Mecanismos de aglutinación	19
17	Secador de lecho fluido	21
18	Pasos de la compresión directa	27

19	Diagrama de análisis general de procedimiento	35
20	Diagrama de elaboración de fármacos sólidos	36
21	Contenido de Informe final de calificación del secador de lecho fluido SO-EF-106,	53
22	Temperatura de aire de entrada vrs. temperatura de producto secador de lecho fluido SO-EF-106.	62
23	Temperatura de aire de entrada vrs. velocidad de aire de operación.	63
24	Presión diferencial de lecho fluido vrs. presión de trabajo principal.	64
25	Tiempo vrs. humedad contenida en el sólido	65
26	Humedad contenida en el sólido vrs. velocidad de secado	66
27	Contenido de informe final de calificación de la tabletedora SO-EF-020.	69
28	Tiempo de compresión vrs. peso de tableta	75
29	Tiempo de Compresión vrs. variación de peso de tableta.	76
30	Diagrama del equipo secador de lecho fluido SO-EF-106.	89
31	Diagrama del equipo tableteadora SO -EF-020	90
32	Cámara de secado parte superior	105
33	Cámara de secado móvil	105

34	Canasta fija	106
35	Sistema de elevación de la canasta fija	106
36	Canasta móvil	107
37	Ducto de entrada de aire filtrado	107
38	Válvula de descarga de lavado	107
39	Pantalla táctil	108
40	Voltímetro y amperímetro	108
41	Niveles de atomizado	108
42	Manivela V	109
43	Guía de cable de freno	109
44	Poleas del sistema de elevación de filtros de mangas	109
45	Conexiones neumáticas a la canasta	109
46	Tablero de manómetros y reguladores de presión	110
47	Válvula neumática tipo mariposa de entrada de producto	110
48	Sensor de temperatura de la canasta fija	110
49	Compuerta de alabe	111
50	Entrada de la tubería del CIP al equipo principal	111
51	Pistola de atomización	112

52	Esferas de limpieza	112
53	Filtros de mangas	112
54	Soporte para los filtros de mangas	113
55	Abrazadera para filtros de mangas	113
56	Discos de ruptura	113
57	Tubería de entrada de aire del exterior.	114
58	Anemómetro	114
59	Sistema de pre-filtración	115
60	Pre-filtros	115
61	Transmisor de humedad	115
62	Electroválvula analógica	116
63	Unidad de mantenimiento de vapor.	116
64	Unidad de tubería de condensado	116
65	Unidad manejadora de aire	117
66	Resistencias	117
67	Baypass de entrada de aire caliente o frío al sistema de filtración HEPA.	117
68	Sistema de filtración HEPA	118
69	Pre-filtros	118
70	Filtros HEPA	118

71	Tablero eléctrico	119
72	Interruptor principal	119
73	Ventilador	119
74	Variador de Frecuencias del motor principal	120
75	Variador de frecuencia de la bomba peristáltica	120
76	PLC y módulos extendidos	120
77	Transformador	121
78	Relevadores encapsulados	121
79	Fuente de poder	121
80	Interruptor termomagnético de tres y dos fases y fusibles.	122
81	Contactores	122
82	Tablero neumático	122
83	Válvula de presión diferencial	123
84	Unidad de mantenimiento de aire	123
85	Electroválvulas	123
86	Presostato	124
87	Tubería de salida de aire	124
88	Sensores de temperatura	124

89	Tubería de conexión de aire hacia el post-filtro	125
90	Sistema de post-filtración	125
91	Filtros HEPA de post-filtros	126
92	Motor del Extractor	126
93	Extractor	126
94	Reductor del motor	127
95	Compuerta de alabe	127
96	Silenciador	127
97	Pistones neumáticos	128
98	Diagrama de análisis de datos para pruebas de calificación de desempeño para el equipo SO-EF-106.	156
99	Vista frontal y partes principales de la tableteadora fármacos sólidos SO-EF-020.	173
100	Vista lateral de la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020.	174
101	Posición de los punzones en la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020.	175
102	Operación de compresión en la tableteadora rotativa Manesty B3B 16 SO-EF-020.	194
103	Punzones de tableteadora SO-EF-020	195

104	Diámetros de punzones de tableteadora SO-EF-020	195
105	Diagrama de análisis de datos para pruebas de calificación de desempeño del equipo SO-EF-020.	204

## **TABLAS**

I	Operaciones unitarias requeridas según la forma farmacéutica.	4
II	Variables de la calificación de la instalación del equipo.	31
III	Variables de calificación de la operación de equipos	32
IV	Variables de calificación de desempeño de equipos	33
V	Recursos y materiales disponibles.	34
VI	Calificación de la instalación del equipo [nombre del equipo y código interno] (IQ).	38
VII	Calificación de la operación del equipo [nombre del equipo y código interno] (OQ).	42
VIII	Calificación del desempeño de equipos (PQ)	47
IX	Información de calificación del equipo SO- EF-106	54
X	Resultado de calificación de instalación de SO-EF-106.	54
XI	Resultado de calificación de operación de SO- EF-106.	55
XII	Resultado de calificación de desempeño de SO- EF- 106.	56
XIII	Componentes del secador de lecho fluido SO-EF-106	56
XIV	Verificación del instrumental calibrado externo al equipo pero utilizado durante su operación.	58

XV	Procedimientos normalizados de operación e instrucciones de trabajo secador de lecho fluido CIMA (SO-EF-106).	61
XVI	Información de calificación del equipo SO-EF-020	69
XVII	Resultado de calificación de instalación de SO-EF-020.	70
XVIII	Resultado de calificación de operación del equipo SO-EF-020.	71
XIX	Resultado de calificación de desempeño del equipo SO-EF-020.	72
XX	Componentes de la tableteadora SO-EF-020	72
XXI	Verificación del instrumental calibrado externo al equipo, pero utilizado durante su operación del equipo SO- EF-020.	74
XXII	Procedimientos normalizados de operación e instrucciones de trabajo de la tableteadora Manesty B3B (SO-EF-020).	74
XXIII	Calificación de la instalación (IQ) secador de lecho fluido del área de sólidos SO-EF-106.	99
XXIV	Descripción del secador de lecho fluido SO- EF-106	100
XXV	Documentos de ingeniería. manuales, instructivos de instalación, planos y/o diagramas.	102

XXVI	Componentes del secador de lecho fluido SO- EF-106.	103
XXVII	Componentes principales del equipo SO-EF-106 parte externa.	105
XXVIII	Componentes principales del equipo SO-EF-106 parte interna.	112
XXIX	Componentes principales del equipo SO-EF-106 área técnica.	114
XXX	Especificaciones de instalación del equipo SO-EF-106.	129
XXXI	Lista de repuestos y lubricantes para el equipo SO-EF-106.	129
XXXII	Verificación de filtros y pre-filtros para el equipo SO-EF-106.	130
XXXIII	Verificación del servicio eléctrico para el equipo SO-EF-106.	131
XXXIV	Calificación de la operación (OQ) del secador de lecho fluido SO-EF-106.	134
XXXV	Verificación del instrumental calibrado para el equipo SO-EF-106.	137
XXXVI	Procedimientos normalizados de operación e instrucciones de trabajo del secador de lecho fluido SO-EF-106.	140
XXXVII	Funcionamiento general del secador de Lecho fluido SO-EF-106.	141

XXXVIII	Comportamiento de la temperatura de aire de entrada respecto al flujo de aire de entrada.	142
XXXIX	Comportamiento de la temperatura de aire de salida respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada.	143
XL	Comportamiento de la velocidad de aire de operación respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada.	144
XLI	Comportamiento de la presión diferencial de lecho fluido respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada.	145
XLII	Comportamiento de la presión diferencial de cabina de sacudido respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada.	146
XLIII	Comportamiento de la presión diferencial de cabina de sacudido respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada.	147
XLIV	Prueba 1: Verificación del funcionamiento de dispositivos de seguridad para el equipo SO-EF-106.	148
XLV	Mantenimiento preventivo y programa del equipo SO-EF-106.	149
XLVI	Calificación del desempeño del equipo SO-EF-106 (PQ).	153

XLVII	Material / Equipo / Instrumento para la calificación del desempeño del equipo SO-EF-106	155
XLVIII	Temperatura de aire de entrada del equipo SO-EF-106	157
XLIX	Velocidad de aire de operación del equipo SO-EF-106	157
L	Temperatura del producto SO-EF-106	158
LI	Presión principal de trabajo del equipo SO-EF-106	158
LII	Presión diferencial de Lecho Fluido del equipo SO-EF-106.	159
LIII	Humedad del sólido y velocidad de secado para el equipo SO-EF-106.	160
LIV	Calificación de la instalación (IQ) de la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020.	168
LV	Descripción del equipo SO-EF-020	169
LVI	Documentos de ingeniería. Manuales, instructivos de instalación, planos y/o diagramas del equipo SO-EF-020.	171
LVII	Componentes mayores del equipo SO-EF-020	172
LVIII	Inspección de componentes mayores del equipo SO-EF-106.	176
LIX	Especificaciones de los componentes del equipo SO-EF-020.	177
LX	Especificaciones de componentes eléctricos para el equipo SO-EF-020.	178

LXI	Cumplimiento de instalación en sitio para el equipo SO-EF-020.	178
LXII	Lista de repuestos y lubricantes para el equipo SO-EF-020.	180
LXIII	Listado de aceites de lubricación para el equipo SO-EF-020.	180
LXIV	Verificación del servicio eléctrico para el equipo SO-EF-020.	181
LXV	Calificación de la operación (OQ) de la tableteadora de fármacos sólidos de código SO -EF-020.	185
LXVI	Verificación del instrumental calibrado externo al equipo SO-EF-020 pero utilizado durante su operación.	189
LXVII	Procedimientos normalizados de operación e instrucciones de trabajo manesty B3B (SO-EF-020).	190
LXVIII	Prueba A de funcionamiento del equipo SO-EF-020	191
LXIX	Prueba A de funcionamiento del equipo SO-EF-020 (continuación).	192
LXX	Prueba B de operación para el equipo SO-EF-020	193
LXXI	Prueba B de operación para el equipo SO-EF-020 (Continuación).	195
LXXII	Máximas cargas aplicadas sobre los punzones según su nomenclatura para el equipo SO-EF-020.	196

LXXIII	Prueba 1 verificación del funcionamiento de dispositivos de seguridad para el equipo SO-EF-020.	197
LXXIV	Mantenimiento preventivo y programa seguridad del equipo SO-EF-020.	198
LXXV	Calificación del desempeño del equipo SO-EF-020	201
LXXVI	Material / Equipo / Instrumento para la calificación desempeño del equipo SO –EF -020.	203
LXXVII	Peso de tableta y velocidad de variación de tableta	205
LXXVIII	Desviación estándar del comportamiento de la temperatura de aire de entrada respecto al flujo de aire de entrada.	210
LXXIX	Desviación estándar del comportamiento de la temperatura de aire de salida respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada.	211
LXXX	Desviación estándar del comportamiento de la velocidad de aire de operación respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada.	212
LXXXI	Desviación estándar del comportamiento de la presión diferencial de lecho fluido respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada.	213
LXXXII	Desviación estándar del comportamiento de la presión diferencial de cabina de sacudido respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada.	214

LXXXIII	Desviación estándar del comportamiento de la presión diferencial de cabina de sacudido respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada.	215
LXXXIV	Desviación estándar temperatura de aire de entrada del equipo SO-EF-106.	216
LXXXV	Desviación estándar de velocidad de aire de operación del equipo SO-EF-106.	216
LXXXVI	Desviación estándar de temperatura del producto SO-EF-106.	217
LXXXVII	Desviación estándar de presión principal de trabajo del equipo SO-EF-106.	217
LXXXVIII	Desviación estándar de presión diferencial de lecho fluido del equipo SO-EF-106.	218
LXXXIX	Desviación estándar humedad del sólido	218
XC	Desviación estándar para el peso de tableta del equipo SO-EF-020.	219
XCI	Coeficientes de correlación	220



## LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado	Unidades
$S^2$	Desviación estándar muestral	
$\bar{X}$	Media aritmética	
$x_i$	Valor de datos de muestra	
N	Tamaño de muestra	
$a_i$	Valor de datos de muestra	
R	Velocidad de secado	(Kg H <sub>2</sub> O/h.m <sup>2</sup> )
$L_s$	kg de sólido seco usado	(Kg)
A	Área superficial expuesta al secado	(m <sup>2</sup> )
$\frac{dy}{dx}$	Derivada de la ecuación matemática	
NA	No aplica	
(R <sup>2</sup> )	Coefficiente de correlación	



## GLOSARIO

**Buenas prácticas de manufactura:**

Es un conjunto de normas y procedimientos a seguir en la industria farmacéutica para conseguir que los productos sean fabricados de manera consistente y acorde a ciertos estándares de calidad

**Cápsula:**

Una cápsula es una envoltura de sustancias fisiológicamente indiferentes (no se les atribuye acción) como son la gelatina, almidón, metilcelulosa, alginato sódico para dosis únicas de medicamento es estado sólido, líquido o semilíquido así como para la mezcla de estas sustancias con sus coadyuvantes.

**Humedad:**

Cantidad de agua contenida en el sólido

**Industria farmacéutica:**

La industria farmacéutica es un sector empresarial dedicada a la fabricación, preparación y comercialización de productos químicos medicinales para el tratamiento y también la prevención de las enfermedades, la cual reporta niveles de lucro económico altos. Algunas empresas del sector fabrican productos químicos farmacéuticos a granel (producción primaria), y todas ellas los preparan para su uso médico

mediante métodos conocidos colectivamente como producción secundaria. Entre los procesos de producción secundaria, altamente automatizados, se encuentran la fabricación de fármacos dosificados, como pastillas, cápsulas o sobres para administración oral, soluciones para inyección, óvulos y supositorios

- Granulado:** Preparado farmacéutico que está presentado en forma de granos.
- Presión diferencial:** Presión entre dos sistemas aislados (la presión relativa es una presión diferencial en que la presión de referencia es la atmosférica).
- Tableta:** Es una forma farmacéutica sólida que contiene uno o varios principios activos con actividad terapéutica y excipientes, formulado en tamaño y forma para un adecuado uso. Se obtienen aglomerando, por compresión, un volumen constante de partículas
- Temperatura:** La temperatura es una medida del calor o energía térmica de las partículas en una sustancia.
- Transferencia de calor:** Proceso por el que se intercambia energía en forma de calor entre distintos cuerpos, o entre diferentes partes de un mismo cuerpo que están a distinta temperatura.

**Transferencia de masa:**

Es aquella que cambia la composición de soluciones y mezclas mediante métodos que no implican necesariamente reacciones químicas y se caracteriza por transferir una sustancia a través de otra u otras a escala molecular.

**Velocidad de secado:**

Se entiende por velocidad de secado a los puntos de humedad que se extraen en una unidad de tiempo, generalmente una hora



## RESUMEN

El trabajo de graduación consistió en calificar los equipos de fabricación de fármacos sólidos de una industria farmacéutica. Se calificó el secador de lecho fluido en el cual se dan las operaciones de transferencia de momento, calor y masa. También se calificó la tableteadora fármacos sólidos SO-EF-020, en donde se lleva a cabo el proceso de compresión.

La calificación de los equipos consistió en la realización de los protocolos de calificación de instalación operación y desempeño de cada equipo. En el protocolo de calificación de instalación, se verificó la documentación de la instalación de los distintos componentes de los equipos, así como del sistema eléctrico. Para el protocolo de operación, se verificó el funcionamiento de los diferentes dispositivos, la documentación de los procedimientos de operación, mantenimiento, la verificación de alarmas, y el desarrollo de pruebas para la comprobación de su funcionamiento. En el protocolo de desempeño, se diseñó una metodología para la recopilación de las diferentes variables de control de cada del equipo, almacenado dicha información en tablas y gráficas para cada equipo.

De acuerdo a la información obtenida en los diferentes protocolos de calificación, se elaboró un informe final de calificación de cada equipo, concluyendo que el secador de lecho fluido SO-EF-106 y la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020 están calificados.



## OBJETIVOS

- **GENERAL**

Calificar los equipos en el área de sólidos de una industria farmacéutica en donde se lleven a cabo operaciones unitarias.

- **ESPECÍFICOS:**

1. Calificar el equipo en donde se lleve a cabo la operación unitaria de transferencia de momento.
2. Calificar el equipo en donde se lleve a cabo la operación unitaria de transferencia de masa.
3. Calificar el equipo en donde se lleve a cabo la operación unitaria de transferencia de calor.
4. Calificar el equipo en donde se lleve a cabo la operación unitaria complementaria.



## INTRODUCCIÓN

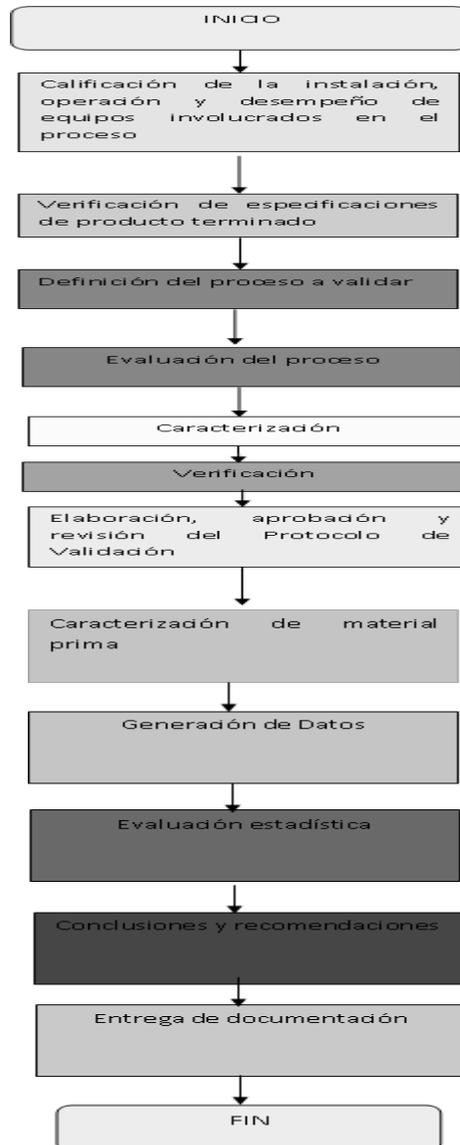
El proceso de fabricación de productos sólidos, en una industria farmacéutica es una serie de operaciones unitarias que conllevan transformaciones físicas de la materia prima hasta alcanzar el producto deseado, para lo cual se establecen criterios del campo de la ingeniería química, para poder controlar las diferentes variables que se involucran en cada operación.

El proyecto calificación de equipos de fabricación de fármacos sólidos de una industria farmacéutica, consiste en la calificación de instalación, la calificación de operación y desempeño de cada equipo en donde se lleve a cabo una o varias operaciones unitarias. La calificación del equipo sirve para asegurar que el equipo se encuentra instalado correctamente con las especificaciones de compra, del fabricante y de la literatura de referencia, opera de forma adecuada, se desempeña de forma adecuada y cumple con las especificaciones de los requerimientos de los usuarios, buenas prácticas de manufactura y normativa vigente para la industria farmacéutica.

Al tener un equipo calificado se puede tener control en las variables de cada equipo en donde se lleva una o varias operaciones unitarias y facilitará la validación de procesos de elaboración de distintos fármacos sólidos.

# 1. ANTECEDENTES

Figura 1. Procedimiento de validación de procesos de manufactura



Fuente: *Phil Cloud. How to Develop and Manage Qualification Protocols for FDA Compliance. Pág. 2*

## **Condiciones generales**

Para poder realizar la validación de un proceso debe verificarse que se hayan finalizado las etapas de calificación de la instalación, operación y desempeño de todas las áreas, equipos y sistemas críticos involucrados en un determinado proceso para iniciar con su validación. De igual manera debe verificarse que todo proceso crítico involucrado en el proceso se encuentre debidamente validado. Debe llevarse un registro de toda la documentación que respalde cada una de estas etapas de calificación y/o validación.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Elaboración de medicamentos**

El proceso de manufactura de medicamentos está condicionado por el tipo de forma farmacéutica que se requiere, lo que determina de manera directa las operaciones unitarias, la maquinaria y manejo en general del producto; por lo tanto, el diseño del proceso debe asegurar las características particulares del producto.

La elaboración de preparaciones sólidas para la obtención de polvos, tabletas y recubiertos se realiza mediante la mezcla de las materias primas que corresponden a la fórmula del medicamento. En esta etapa se mezcla la molécula activa con los excipientes.

El proceso de elaboración de medicamentos está caracterizado por una serie de operaciones unitarias que pueden ser acciones mecánicas en las que sólo se modifica su aspecto exterior conservando su estado químico, u operaciones químicas que producen cambios en la naturaleza de la sustancia.

Las preparaciones se pueden agrupar en operaciones físicas de reducción de tamaño y distribución por tamaño, físicas de unión de producto, físicas de separación de producto, de reacción química, y otras de acondicionamiento de producto.

Tabla I. **Operaciones unitarias requeridas según la forma farmacéutica**

Operaciones Unitarias Físicas de Reducción de tamaño	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contusión.</li> <li>• Trituración</li> <li>• Levigación</li> <li>• Molienda</li> <li>• Pulverización</li> </ul>
Operaciones Unitarias de Distribución por tamaño	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamización</li> <li>• Homogenización</li> <li>• Granulación</li> </ul>
Operaciones Físicas de Unión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mezclado</li> <li>• Compactación</li> <li>• Circulación de Producto</li> </ul>
Operaciones Unitarias Físicas de Separación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Destilación</li> <li>• Secado</li> <li>• Decantación</li> <li>• Filtración</li> <li>• Deseccación</li> <li>• Centrifugación</li> <li>• Liofilización</li> <li>• Flotación</li> <li>• Extracción</li> </ul>
Operaciones Unitarias de Reacción Química.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cristalización</li> <li>• Absorción y Desorción</li> <li>• Adsorción y Desorción</li> </ul>
Operaciones Unitarias de Acondicionamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calentamiento</li> <li>• Enfriamiento</li> <li>• Secado</li> <li>• Esterilización</li> </ul>

Fuente: Serie de Informes Técnicos de la OMS 823. **Comité de expertos de la oms en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas.** Informe 32.

## **2.2 Operaciones unitarias en la industria farmacéutica en la elaboración de productos sólidos.**

### **2.2.1 Mezclado de polvos**

La podemos definir como una operación que tiende a producir una distribución estadística de partículas sólidas disímiles dentro de un sistema monofásico

#### **Equipos**

Un buen mezclador es aquel que mezcle todo el lote del producto en forma suave, además de ser fácil de limpiar, descargar, tener poca fricción, buena hermeticidad, alta movilidad, fácil mantenimiento y bajo consumo de energía.

A nivel de laboratorio en muy pequeña escala se utiliza el mortero y el pistilo que combina los procesos de conminución y mezclado en una sola operación. A nivel industrial existen dos tipos de mezcladores que se diferencian en el mecanismo productor del mezclado.

#### **Esquema equipos de mezclado**

##### **A) Mezcladores móviles**

Se basan en el mecanismo de volcamiento del material causado por la rotación del recipiente y fuerza de la gravedad. Para un buen mezclado en estos equipos, los polvos deben ser de dimensiones similares y de flujo fácil. La geometría asimétrica del equipo produce un movimiento lateral independiente de la acción de volcamiento característico. El proceso de mezclado mejora mucho más si a los equipos se les adaptan ejes que giran en

dirección opuesta al volcamiento. Si su velocidad de rotación es lenta, no se produce el movimiento de cascada o volcamiento en forma intensiva; por el contrario, si es muy rápida, la fuerza centrífuga mantendrá los polvos en los extremos de la carcasa evitando el mezclado. La velocidad óptima dependerá del tamaño y forma del mezclador y del tipo de material a mezclar (generalmente oscila entre 30 y 100 rpm). Estos equipos nunca se deben llenar con más del 50% de su capacidad nominal.

**a) Mezclador de cilíndricos o de tambor:** Consiste de una carcasa cilíndrica que se puede rotar a lo largo de su eje para producir flujo cruzado del material. Si se le adicionan obstáculos laterales, se incrementa el flujo cruzado y se mejora la acción mezcladora aunque dificulta su limpieza. Según su forma los mezcladores se clasifican en:

Figura 2. **Mezclador de tambor.**



Fuente: "Mezclado". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

**b) Mezclador cúbico:** El principio de caída y rebote del material es igual al del mezclador de tambor. Como estos modelos

producen poca eficiencia en el mezclado, se puede aumentar estando inclinando el eje de rotación de éstos modelos.

Figura 3. **Mezclador cónico.**



Fuente: "Mezclado". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

**c) Mezclador de doble cono:** Durante la rotación el polvo se entremezcla entre cada uno de los extremos del equipo. Sus ventajas son que se puede cargar y descargar por ambos lados, además de ser de fácil limpieza, de tener tiempos de mezclado cortos y de producir un buen flujo cruzado.

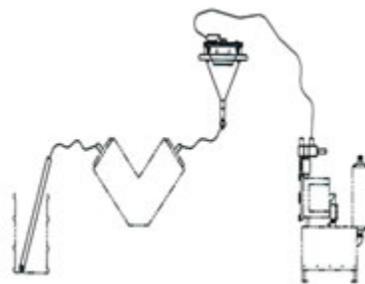
Figura 4. **Mezclador de doble cono.**



Fuente: "Mezclado". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

**d) Mezclador en V :** Consiste de dos cilindros unidos en sus extremos con una angulación que oscila entre 45 y 90°. El principal mecanismo de mezclado que produce es por convención, pero posee unas placas en el eje de rotación que producen deslizamientos entre los planos. Este mezclador se recomienda para polvos de baja cohesividad. La rotación del equipo ocurre en un solo plano y su acción cambia la orientación del polvo en 90 o 45° dependiendo del modelo. El eje central intensifica la acción del mezclado, pero dificulta la limpieza del equipo. Este equipo produce un mezclado suave y por esta razón se utiliza para la adición de aglutinantes, permitiendo la adición uniforme del lubricante a los gránulos en un corto periodo de tiempo sin erosionarlos. Como estos equipos son herméticos, pueden producir vacío y secado además de no contaminar ni de empolvar. Además, poseen altas capacidades, bajo consumo de energía, son de fácil mantenimiento, son de fácil operación y se pueden cargar con el ápice invertido. Este equipo es el más preciso de los mezcladores de carcasa móvil.

Figura 5. **Mezclador en v**



Fuente: "Mezclado". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

## **B) MEZCLADORES DE CARCASA ESTACIONARIA**

Son equipos donde la carcasa permanece estática, en cuyo interior poseen una serie de elementos que ejecutan el mezclado como aire a chorro, cuchillas, tornillos o paletas; algunos de éstos producen un flujo en forma de vortex o turbulento. En general, estos equipos proporcionan un mezclado eficiente sin reducción del tamaño de partícula o generación de calor. Estos equipos son útiles en mezclar sólidos que se han humedecido (que están en forma plástica o pastosa) y además necesitan menos mantenimiento que los de carcasa móvil. Estos equipos son capaces de procesar desde 100 a 500 lb./h.

**a) Mezclador de cintas:** Consiste de un tambor horizontal con un eje axial de soporte y un agitador de cintas, o en algunos casos dos ejes paralelos, también existen modelos con ejes en forma de espiral, paletas y de tornillo helicoidal. La rotación alrededor del eje de una sola cinta produce un movimiento radial alrededor de la parte interna del mezclador, al mismo tiempo otra cinta curvada produce un movimiento axial alrededor de la parte interna del mezclador. En otras palabras, la cinta externa hace que el polvo se mueva a lo largo del tambor y la cinta opuesta interna hace que al mismo tiempo el polvo se mueva en dirección opuesta. Estos movimientos evitan que los polvos se acumulen en uno de los extremos. El principal mecanismo de mezclado es el de planos de las diferentes partículas rompiendo los aglomerados. Estos mezcladores son de velocidades bajas, de pequeña carga y bajo consumo de energía. Entre sus desventajas está su difícil

limpieza, la abrasión y rompimiento de partículas debida al roce de las cintas y la carcasa.

Figura 6. **Mezclador de cintas**



Fuente: "Mezclado". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

**b) Mezclador de tornillo vertical:** Consiste de una carcasa cónica con un tornillo sin fi. interno que transporta el material hacia arriba y luego el movimiento de cascada y gravitacional lo regresa hasta el fondo. El tornillo puede estar en uno de los lados interiores rotando y orbitando simultáneamente dentro del cono. Como el mezclado es rápido, consume poca energía. Algunos modelos pueden llevar hasta dos tornillos simultáneamente. Este mezclador puede producir algo de abrasión por la caída libre a la que se somete los gránulos y por el choque de éstos contra las paredes del equipo.

Figura 7. **Mezclador de tornillo vertical**



Fuente: "Mezclado". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

**c) Mezclador de paletas:** Consiste de un recipiente cilíndrico vertical donde el material se mezcla por acción de palas o paletas unidas a un eje rotatorio central. El flujo de los polvos se produce en tres dimensiones ocurriendo un movimiento radial y axial simultáneo.

Figura 8. **Mezclador de paletas**



Fuente:“Mezclado”.[http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

**d) Mezclador de palas planetario:** Su forma es similar al mezclador de paletas, se utiliza para el mezclado de sólidos antes de introducir algún líquido (proceso de granulación). Posee un eje vertical con paletas que rotan en una configuración planetaria proporcionando una doble acción mezcladora. Estos equipos son muy eficientes, y tienen muchas aplicaciones para el mezclado de polvos, semisólidos y líquidos.

Figura 9. **Mezclador palas planetario.**



Fuente:“Mezclado”.[http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

**e) Mezclador sigma:** Consiste de un cilindro vertical donde el mezclado ocurre por unas cuchillas pequeñas propulsoras localizadas en su fondo. Es muy eficiente en romper los aglomerados pero su gran desventaja es que produce calentamiento del material y por lo tanto consume mucha energía. Estos mezcladores se utilizan para incorporar sólidos en líquidos.

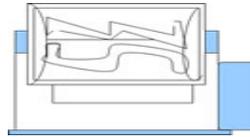
Figura 10. **Mezclador sigma**



Fuente: "Mezclado". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

**f) Mezclador barra z:** Consiste de un recipiente cilíndrico horizontal con dos ejes paralelos (cuchillas espirales) que rotan en direcciones opuestas y que producen un movimiento tangencial de choque. Son muy efectivos en la distribución de fluidos en la masa del polvo. Se aplica en el mezclado de masas pegajosas, duras y densas (gomas), granulados ( $\text{CaCO}_3$ ), adhesivos dentales y polímeros. Entre sus desventajas se encuentran: dificultad en el vaciado a pesar de ser el equipo inclinable, su susceptibilidad a la contaminación, su lentitud, su alto consumo de energía, y su difícil limpieza.

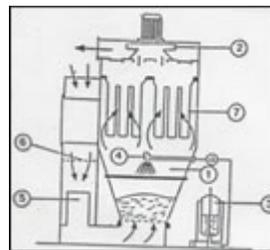
Figura 11. **Mezclador barras z**



Fuente: "Mezclado". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

- g) Mezclador de lecho fluidizado:** Se basa en la acción de un chorro de aire a altas velocidades que expulsan el material a través de una cámara donde todas las partículas se entremezclan en un flujo turbulento. Entre las condiciones del material para cargar el equipo está, que los polvos no deben ser cohesivos y la diferencia entre densidades debe ser mínima para evitar la segregación. Si los polvos son cohesivos se formarán aglomerados. Existen algunos modelos que pueden realizar las funciones de secado y granulación del material.

Figura 12. **Mezclador de lecho fluidizado.**

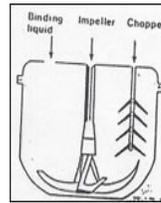


Fuente: "Mezclado". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

- h) Mezcladores de alta Intensidad:** Son equipos similares a los mezcladores Sigma que combinan las operaciones de mezclado y granulación. El material se homogeniza por el mecanismo de fallas y compactación ejercida por el expulsor

(cuchillas) que operan entre 100- 300rpm. Estos equipos son muy eficientes, ya que en pocos minutos se logra el mezclado, además, son de fácil descarga, limpieza y están protegidos contra riesgos de explosión.

**Figura 13. Mezclador de alta intensidad**



Fuente: "Mezclado". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

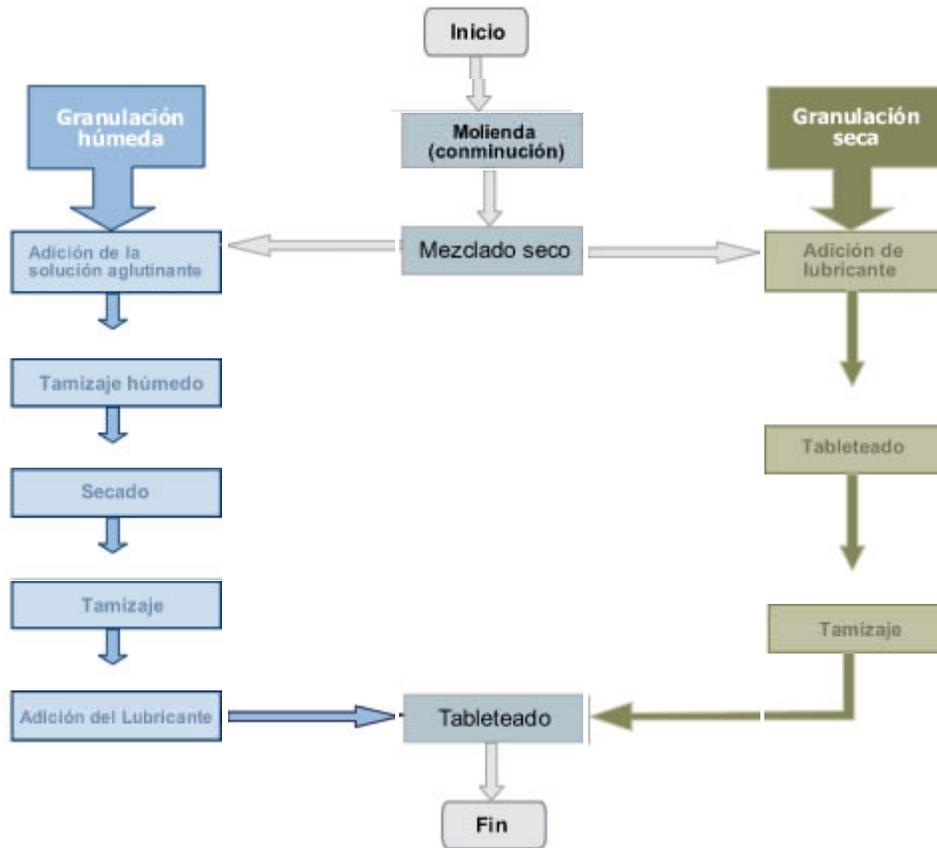
### 2.2.2 Granulación

Es el proceso de incremento del tamaño de partículas. En este proceso, partículas pequeñas se unen para formar una más grande (con diámetros de 0,1 a cerca de 2 mm) en el que las partículas originales pueden identificarse. El proceso puede ser seco o húmedo. En este último, se utiliza un líquido para aglomeración seguido de un proceso de secado. La granulación es el proceso más importante en la industria farmacéutica.

Objeto de la granulación

- Mejoramiento de las propiedades de flujo del granulado.
- Prevención de la segregación de los ingredientes mezclados.
- Mejoramiento de las características de los comprimidos (dureza, friabilidad, peso promedio, etc.).

Figura 14. Esquema general de los dos tipos de granulación



Fuente: "Granulación". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/04/04\\_tgranulacion.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/04/04_tgranulacion.html).

**1. Granulación seca:** Consiste en la compresión del fármaco con el mínimo de lubricantes y desintegrantes donde el principio activo ocupa la mayor parte del volumen final de la tableta. Las partículas se agregan a altas presiones produciendo fuerzas de enlace en la superficie del sólido y aumentando el área superficial de este. Esta granulación se realiza en productos sensibles a la humedad y al calor como son el A.S.A, productos efervescentes y el Lactato de Calcio (resistente al tableteado)

donde la migración de humedad afecta al fármaco y a los colorantes agregados. Este tipo de granulación es poco utilizado porque produce muchos finos y porque no es muy reproducible para un mismo producto. Entre sus ventajas esta que se requiere menos equipos y espacios que la granulación húmeda. Existen dos tipos de granulación seca basados en el equipo utilizado:

**a) Por compresión:** Aquí se comprimen los polvos secos ya mezclados utilizando una tableteadora u otro aparato similar. Como resultado se producen lingotes que son tabletas grandes de cerca de una pulgada de diámetro. Posteriormente estos lingotes se tamizan o se muelen para producir un material granular que fluye mucho más fácil que el polvo original. Este proceso se puede llevar a cabo más de una vez hasta que se adquieran las propiedades de flujo del granulado para la producción de comprimidos. La eficiencia depende de la cohesividad del material, densidad, distribución del tamaño de partícula y de las características del equipo (tipo, diámetro de punzón, capacidad, altura de matrices, velocidad de compresión, presión aplicada, etc.). Este proceso de granulación es lento y como el caso de la compresión normal, necesita de lubricantes.

**b) Por compactación de rodillos (Chilsonator):** Consiste de un equipo que posee dos rodillos juntos dentados que rotan en direcciones opuestas. El material se agrega en la tolva de la parte superior que posee un tornillo helicoidal que regula la velocidad de entrada del material. Los lingotes formados se expulsan en la parte inferior que por, posterior tamización se muelen para producir los gránulos. Este principio se utiliza en equipos de la industria minera, alimenticia, metalúrgica y

farmacéutica. Este equipo es recomendable para empresas que fabrican un mono producto debido a los problemas de limpieza que tiene. Este método es mejor que el de compresión porque tiene mayor capacidad de producción, se controla el tiempo de residencia, facilita la automatización y requiere menos lubricante.

**2. Granulación húmeda:** Es el proceso de mezclado de un polvo en presencia de un líquido (solución aglutinante) para formar el gránulo. Este proceso disminuye el riesgo de segregación y producción de finos relacionada con la compresión de tabletas. La granulación ocurre por la formación de enlaces tipo puentes de hidrógeno entre las partículas primarias.

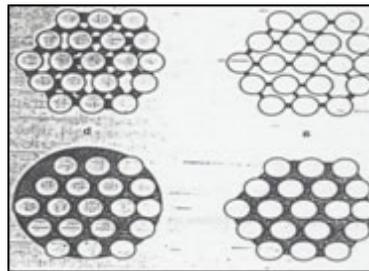
El tiempo de mezclado depende del equipo y de las propiedades del polvo, en general puede ir desde 15 minutos a una hora. En la práctica, el punto final se logra cuando al tomar una porción de la muestra con la mano y presionarla suavemente al abrir nuevamente la mano esta se resquebraje. Si se agrega demasiada solución aglutinante, se formará una masa que se apelmazará y taponará los tamices y que durante el secado formará agregados duros que habrá que moler.

**a) Formación de enlaces de hidrógeno:**

Primero se une el líquido con el sólido formando un ángulo de contacto bajo; a medida que se agrega el líquido el sistema va reduciendo su energía libre. Cuando hay poco líquido entre los puntos de contacto de las partículas se forma un anillo anular que posteriormente al agregar más líquido este anillo coalesce. Las etapas o estados por los cuales se forman los enlaces de hidrógeno dependiendo de la cantidad aglutinante agregado son.

- Estado pendular: Con un 25% solvente agregado.
- Estado Funicular: del 25 a 80% solvente agregado.
- Estado Capilar: 80% solvente agregado.
- Estado de saturación: más del 80% del solvente.

Figura 15. **Etapas en la formación de enlaces de hidrógeno**



Fuente: "Granulación". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/04/04\\_tgranulacion.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/04/04_tgranulacion.html).

A medida que la saturación por el aglutinante se incrementa, los efectos de interacción de partícula disminuyen y la fuerza se controla por enlaces de puentes de hidrógeno y los aglomerados pasan de comportamiento frágil a plástico creciendo en forma acelerada. Entre menor sea el ángulo de contacto del aglutinante con el sólido mayor será la fuerza de los enlaces.

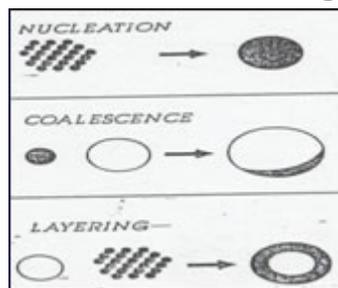
**b) Mecanismos de aglutinación:** La granulación húmeda requiere de un líquido que humedezca la masa y al mismo tiempo proporcione el aglutinante para la formación de los enlaces de hidrógeno.

- **Nucleación:** Se forma un núcleo a partir de partículas primarias por formación de enlaces de hidrógeno. Entre más pequeñas sean las partículas, más fuerte es el enlace; por esta razón los polvos finos se aglomeran más fácilmente que los gruesos.

- **Coalescencia:** La formación del gránulo ocurre por el choque entre los núcleos y los aglomerados en formación, este proceso ocurre en forma aleatoria. Estas colisiones ocurren solo si los aglomerados tienen una superficie líquida en exceso volviéndola plástica y moldeable. Para que ocurra este mecanismo siempre se debe exceder el punto de saturación del granulado.
- **Formación capas:** Ocurre por la formación sucesiva de granillitos ya formados. Aquí las partículas se derivan del rompimiento de algunos núcleos. En general cuando la fuerza del solvente es muy alta la aglomeración ocurre principalmente por formación de capas y coalescencia.

De hecho, en la industria farmacéutica se trabaja mayormente con partículas finas con una distribución de frecuencias amplia que producen gránulos que crecen principalmente por Nucleación (menos del 12% de humedad) y coalescencia (más del 12% humedad).

**Figura 16. Mecanismos de aglutinación.**



Fuente: "Granulación". [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/04/04\\_tgranulacion.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/04/04_tgranulacion.html).

### 2.2.3 Secado

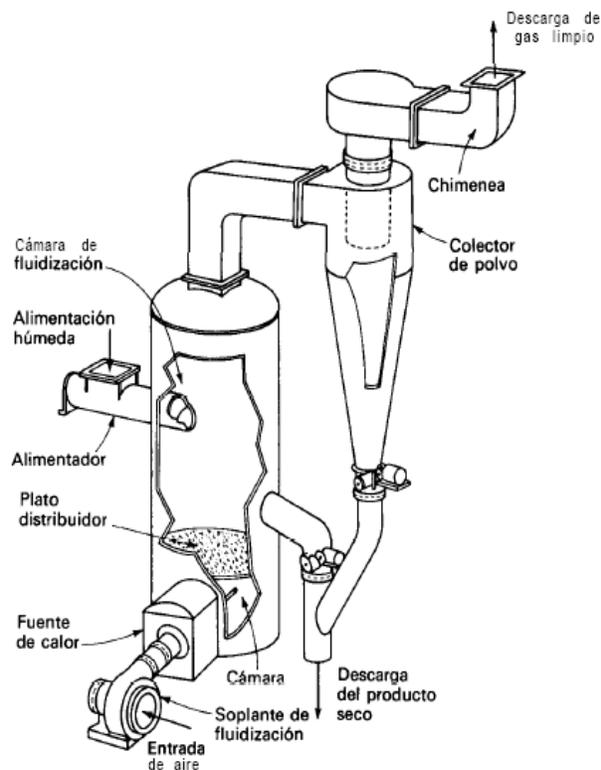
El secado de sólidos consiste en separar pequeñas cantidades de agua u otro líquido de un material sólido con el fin de reducir el contenido de líquido residual hasta un valor aceptablemente bajo. El secado es habitualmente la etapa final de una serie de operaciones y con frecuencia, el producto que se extrae de un secador para empaquetado.

Los secaderos en los que los sólidos están fluidizados por el gas de secado se utilizan en diversos problemas de secador. Las partículas se fluidizan con aire o gas en una unidad de lecho hirviente, tal como se muestra en la Figura 16. La mezcla y la transmisión de calor son muy rápidas. La alimentación húmeda se introduce por la parte superior del lecho y el producto seco se retira lateralmente cerca del fondo. En el secadero que se representa en la Figura 16 hay una distribución al azar de los tiempos de residencia, siendo el tiempo medio típico de permanencia de una partícula en el secadero de 30 a 120 s cuando solamente se vaporiza líquido superficial, y de 15 a 30 min si también hay difusión interna.

Las partículas pequeñas se calientan hasta la temperatura seca del gas fluidizante a la salida; por consiguiente, los materiales térmicamente sensibles han de secarse en un medio suspendido relativamente frío. Aun así, el gas de entrada puede estar caliente ya que la mezcla es tan rápida que la temperatura es prácticamente uniforme en todo el lecho e igual a la temperatura de salida del gas. Si hay partículas finas, que entran con la alimentación o bien que se forman por la abrasión del lecho fluidizado, puede existir un considerable transporte de sólidos con el gas que sale y ser necesario instalar ciclones y filtros de mangas para la recuperación de finos.

Algunos secaderos de lecho fluidizado poseen compartimentos fluidizados separados, a través de los cuales pasan secuencialmente los sólidos desde la entrada hasta la salida. Reciben el nombre de «secaderos de flujo pistón» y en ellos el tiempo de residencia es casi el mismo para todas las partículas. Las condiciones de secado se pueden variar de un compartimento a otro, y con frecuencia el último compartimento está fluidizado con gas frío con el fin de enfriar los sólidos antes de la descarga.

Figura 17 .Secador de lecho fluido



Fuente: *Geankoplis, C.J. Procesos de transporte y operaciones unitarias. Pág. 580.*

El procesamiento en lechos fluidizados implica el secado, enfriamiento, aglomeración, granulación y revestimiento de los materiales en gránulos. Es ideal para una amplia gama de productos sensibles y no sensibles al calor. El procesamiento uniforme se logra haciendo pasar un gas (por lo general aire) a una velocidad controlada a través de una capa del producto para crear un estado fluidizado.

El gas de fluidización aporta el calor para el secado en lechos fluidizados, pero el flujo del gas no tiene que provenir de una sola fuente. El calor se puede introducir de manera eficaz calentando las superficies (paneles o tubos) inmersas en la capa fluidizada.

En el enfriamiento en lechos fluidizados se usa gas frío (por lo general aire acondicionado o ambiental). En las plantas de tamaño más económico en ocasiones será necesario acondicionar el gas para lograr que el producto se enfríe adecuadamente y para evitar que capte partículas volátiles (por lo general humedad). El calor también se puede eliminar enfriando las superficies inmersas en la capa fluidizada.

La aglomeración y la granulación se pueden realizar de varias formas, dependiendo del producto que se vaya a alimentar y las propiedades que deba tener el producto final.

El revestimiento en lechos fluidizados de polvos, gránulos o tabletas requiere de la aspersion de un líquido en condiciones estrictamente controladas sobre el polvo fluidizado.

- Ventajas

El secado en lechos fluidizados ofrece ventajas importantes sobre los demás métodos de secado de los materiales en gránulos.

La fluidización de los materiales en gránulos permite una mayor facilidad en el transporte de los materiales, altas velocidades de intercambio de calor con una gran eficiencia térmica, a la vez que evita el sobrecalentamiento de las partículas.

Las propiedades de los productos se determinan basándose en la información derivada de su velocidad de secado, por ejemplo, la forma en que el contenido de partículas volátiles cambia con el tiempo en un lote en lecho fluidizado que opera en condiciones controladas. Otras propiedades importantes son la velocidad del gas de fluidización, el punto de fluidización (es decir, el contenido de partículas volátiles bajo el cual se logra la fluidización sin agitación mecánica o vibración), el contenido de partículas volátiles en equilibrio y el coeficiente de transferencia de calor para las superficies de calentamiento inmersas.

Estos y otros datos se alimentan a un modelo por computadora del procesamiento en lechos fluidizados permitiendo así dimensionar los sistemas de secado industriales.

El secado en lechos fluidizados resulta adecuado para polvos, gránulos aglomerados y pastillas con un tamaño de partícula promedio entre 50 y 500 micras. Es muy probable que los polvos muy finos y ligeros o las partículas altamente elongadas requieran vibración para lograr con éxito el secado en lechos fluidizados.

## 2.2.4 Molienda

El término molienda es de uso común, se refiere a la pulverización y a la dispersión del material sólido. Pueden ser granos de cereal, uva, aceitunas, etc. en productos de alimentación. Aunque también pueden ser piedras o cualquier otro material sólido.

- **Molinos para moler fino**

**a) Molinos de martillos:** Tiene el más amplio rango RTT, pues pueden ser inclusive quebrantadores primarios para partículas gruesas y pueden también recibir partículas finas de pocos milímetros (claro está en unidades de diferente tamaño) y logra reducciones hasta partículas muy finas o intermedias. El impactador de martillos se atora poco y existen muchas clases de ellos como: el de estrella (típico de martillos) eje horizontal, el de corona a una o varias capas concéntricas, muy productivo. Y el de rotor, que es de eje vertical y proyecta al sólido hacia los lados horizontalmente.

**b) Molinos de discos:** (se les conoce también como pulverizadores) en estos, tal como se tienen el típico molinito para café tostado, el sólido avanza en un ducto por acción de un tornillo sin fin o su equivalente, y llega a un punto donde se proyecta radialmente hacia fuera, entre dos discos o muelas, las cuales tienen una convergencia radial, o sea están más separadas entre sí en el centro de rotación que en la periferia de los discos.

Estos discos pueden ser uno fijo y uno móvil o bien los dos móviles. Reciben generalmente partículas de 1cm o menos.

**c) Molinos de rodillos:** Son una versión fina del molino de rodillo muescado citado antes ( en los trituradores). Es este el caso dos rodillos rotan a favor mutuo, separados a distancias estrechas, ( uno al menos tiene fuerza activa, el otro rueda llevado por la fricción) uno de ellos tienen finas estrías, a veces los dos las poseen. Son típicos de las industrias harineras, siendo que se trabajan en series de hasta 5 y 7 unidades sucesivas, cada- cual más estrecha (molienda más y más fina cada vez).

**d) Molinos a bolas, barras compartimientos:** Equipo excelentes para la molienda intermedia y fina, constan básicamente de una cámara cilíndrica o cónica, que rota con eje horizontal, presentando ambos extremos cerrados para régimen de trabajo discontinuo, o abiertos para régimen continuo de alimentación.

En los molinos a bolas el producto final contiene gran proporción de finos, a no ser que la cámara en su tramo terminal contenga secciones con piso enrejado para permitir la descarga de finos y evitar su excesiva molienda.

### **2.2.5 Tamización**

Es un procedimiento que consiste en clasificar los gránulos en grupos para facilitar su separación en una o más categorías. Generalmente esta clasificación se hace con base en el tamaño de partícula, utilizando tamices de acero inoxidable, latón o de

bronce para tamaños grandes y de polipropileno, teflón y nylon para tamaños pequeños. A las partículas que son retenidas dentro del tamiz, se les llama tamización gruesa o residual, y a las que logran pasar a través de los poros tamización fina o de paso. A nivel experimental en el laboratorio se puede utilizar una espátula de plástico o una brocha para facilitar el proceso siempre y cuando estas no suelten partículas. A nivel industrial, se dispone de equipos de conminución acoplados a tamices intercambiables en los cuales se regula el tamaño de partícula.

El objetivo de la tamización es lograr obtener una distribución de tamaño de partículas más estrecho, ya que el tamaño de partícula influencia varios procesos como los siguientes:

- La velocidad de disolución, ya que las partículas más pequeñas disuelven más rápido debido a la gran área superficial que poseen. Esto se espera que suceda en el momento de la absorción del fármaco mejorando el efecto farmacológico.
- En las suspensiones porque los tamaños de partícula influyen en su estabilidad física, ya que las partículas grandes tienden a precipitarse.
- En los ungüentos y cremas conviene no utilizar fármacos con tamaños de partícula gruesos porque no facilitaría su untuosidad.
- Si los excipientes tienen tamaños de partícula similares se facilitará su mezclado, además se evitarán problemas de segregación en los procesos, y ayudará a que se logre la uniformidad de dosis en la forma farmacéutica.

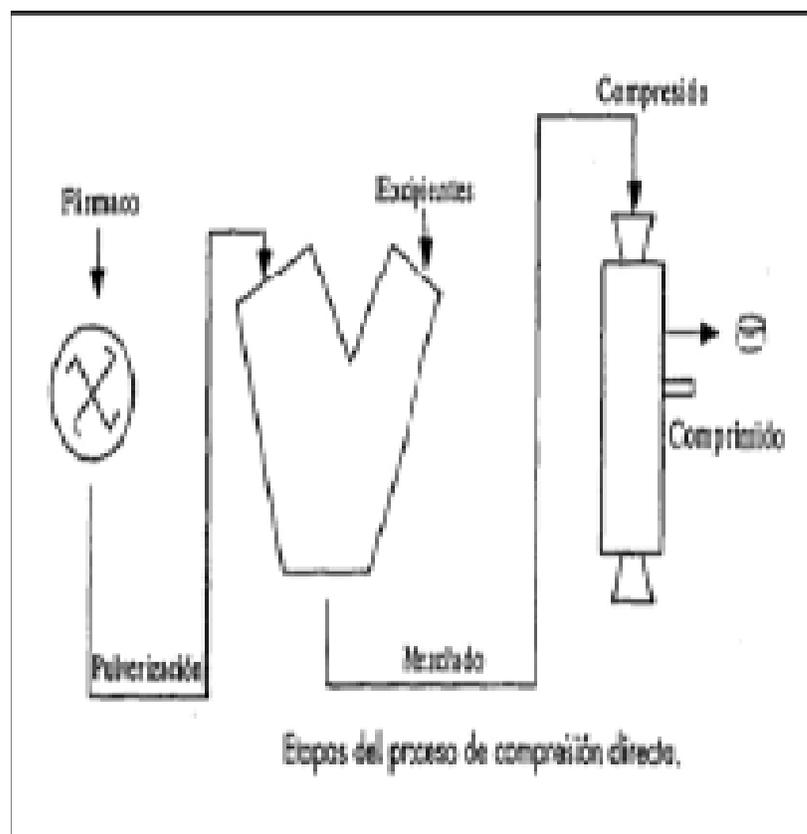
## 2.2.6 Compresión

Es la operación que consiste en la compactación de los gránulos

### Pasos de la compresión directa

- Tamizado de la droga
- Mezcla de droga y excipientes
- Compresión

Figura 18. Pasos de la compresión directa



Fuente: "Mezclado".[http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html).

### **2.2.7 Recubrimiento**

Las etapas básicas del proceso son: recubrimiento del bombo, adición del agente de recubrimiento y engrosamiento de las capas.

Los comprimidos desintegran su cubierta en el estómago o en el intestino dependiendo de la composición de los agentes de recubrimiento. El tiempo de permanencia de los comprimidos recubiertos depende si se toman antes o después de la comida, la dieta, del tamaño de tabletas, y los cuidados de almacenamiento de éstos entre otros. La posología o la frecuencia de dosificación se desarrollan con base en los resultados de los estudios clínicos.

#### **Características del material de recubrimiento ideal:**

- Debe ser estable durante el almacenamiento.
- Debe producir un recubrimiento uniforme.
- Fácil de aplicar en equipos no tan complejos
- No debe ser tóxico
- No muy costoso
- Debe ser impermeable al jugo gástrico y susceptible al jugo intestinal.
- No debe ser reactivo.

#### **Parámetros a estandarizar antes del proceso de recubrimiento:**

- Composición y aditivos a la solución de recubrimiento.
- El sistema de atomización, para lograr una distribución homogénea del agente de recubrimiento.
- El equipo de recubrimiento a utilizar.

- El tipo y cantidad de solución colorante.
- Tipo de solvente de recubrimiento.

**Condiciones de los núcleos para el recubrimiento:**

- Deben tener una forma convexa (sin esquinas u orillos afilados).
- Los núcleos deben tener un peso menor a 0.5g, y sus superficies no deben ser rugosas, ni deben tener polvo adherido, además éstos no deben absorber gases.
- Los núcleos quebrados se deben eliminar.
- No deben ser porosos.
- Ser de dureza tal que permita soportar toda la manipulación y ser suficientemente impermeable para que no absorba los solventes utilizados en el recubrimiento.
- Tener muy baja friabilidad.
- Tener una velocidad de disolución óptima.



### 3. DISEÑO METODOLÓGICO

#### 3.1 Variables

Tabla II. **Variables de la calificación de la instalación del equipo**

No.	Variable
1	Todos los documentos de ingeniería, diseño e instructivos de instalación se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al equipo instalado en planta.
2	Al concluir la inspección física de cada uno de los componentes mayores, estos se encuentran instalados de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones de proveedor.
3	Listados de repuestos y lubricantes para el equipo y estos son acorde a los requerimientos.
4	Los filtros instalados corresponden a sus características como la marca, modelo o tipo, capacidad filtrante, número de identificación y localización de acuerdo a los planos de diseño si aplica para el equipo.
5	El servicio eléctrico corresponde con los requerimientos de amperaje, voltaje, fases, hertz, conexión a tierra, y fuente de poder como amperaje del interruptor, identificación de tablero de alimentación de acuerdo a lo establecido por el fabricante y diseñador del equipo.

Fuente: Phil Cloud. **How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.** Pág. 20.

Tabla III. **Variables de calificación de la operación de equipos**

No.	Variable
1	Todos los instrumentos de medición del equipo se encuentran debidamente calibrados y con etiqueta que indica el tipo de calibración interna o externa y la fecha de calibración actual y próxima.
2	Los listados de los procedimientos normalizados de operación, registros e instrucciones de trabajo del equipo utilizado para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración se encuentran disponibles y en un lugar visible, además el personal ha sido capacitado y entrenado en la operación de los mismos. Todos poseen vigencia.
3	Todos los componentes del equipo operan correctamente en pruebas sucesivas.
4	El equipo puede operar en condiciones límites sin fallo y sus dispositivos de seguridad y alarmas funcionan correctamente.
5	Existe un programa de mantenimiento preventivo desarrollado para el equipo. La información comprendida en el programa coincide con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. El equipo se encuentra de alta en dicho programa.

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 30.

Tabla IV. **Variables de calificación de desempeño de equipos**

Equipo		
No.	Secador de lecho fluido	Tableteadora de fármacos sólidos
1	Temperatura de aire de entrada (°C)	Peso de tableta (mg)
2	Velocidad de aire de operación (m <sup>3</sup> /h)	Tiempo de compresión (min)
3	Temperatura de producto (°C)	
4	Presión principal de trabajo (Pa)	
5	Presión diferencial de Lecho Fluido (Pa)	
6	Humedad (kg H <sub>2</sub> O/kg sólido seco)	
7	Tiempo de secado (h)	

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 40.

### 3.2 Delimitación de campo de estudio

El proyecto se llevará a cabo en una industria farmacéutica, directamente en el área de producción de fármacos sólidos, tales como tabletas, capsulas y polvos para suspensiones.

### 3.3 Recursos humanos disponibles:

- a) Supervisor de validación de procesos críticos y equipos
- b) Jefe de validaciones y calibraciones
- c) Gerente de control de calidad
- d) Departamento de producción de sólidos
- e) Departamento de mantenimiento

### 3.4 Recursos materiales disponibles:

Tabla V. Recursos y materiales disponibles

No	Material / Equipo / Instrumento/Manuales
1	Secador de lecho fluido, del área de producción de fármacos sólidos
2	Tableteadora del área de producción de fármacos sólidos.
3	Materia prima para tabletas, cápsulas y polvos para suspensión.
4	Medidor de humedad.
5	Termómetro
6	Balanza
7	Computadora
8	Manual de operación del secador lecho fluido CIMA serie CFB-220, modelo 2,003, versión 1.3.
9	Manual de operación de la tableteadora MANESTY B3B 16

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 41.

### 3.5 Técnica cualitativa o cuantitativa

La calificación de equipos, es una técnica cualitativa y cuantitativa. La parte cualitativa se demuestra en el protocolo de calificación de instalación del equipo de y en el protocolo de calificación de operación del equipo. La parte cuantitativa está representada en el protocolo de calificación de desempeño del equipo.

### 3.6 Recolección y ordenamiento de la información

1. Análisis de procedimiento para el cumplimiento de objetivos en el área de sólidos de una industria farmacéutica.

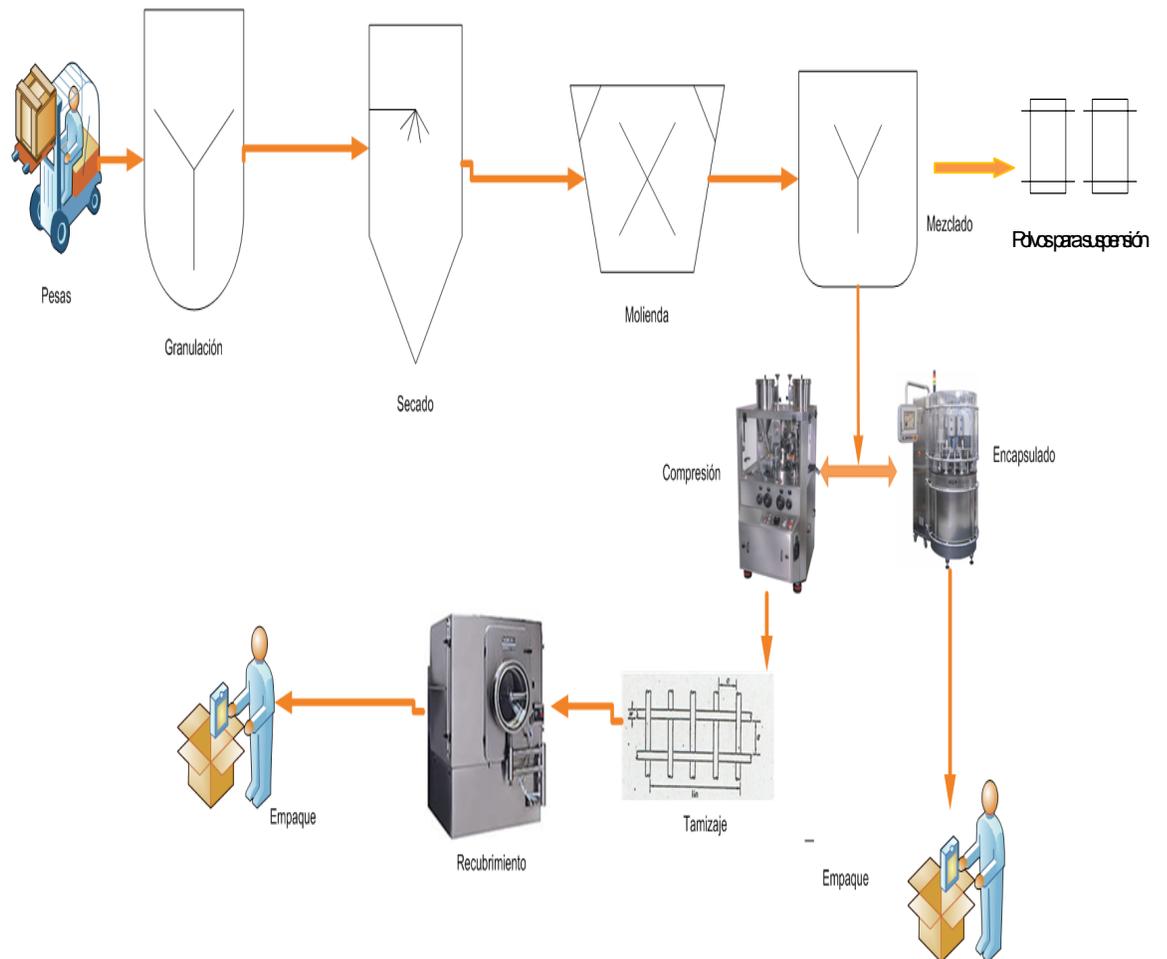
Figura 19. Diagrama de análisis general de procedimiento



Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance. Pág. 3.*

4. Selección de equipo en donde se lleva a cabo una o varias operaciones unitarias

Figura 20. Diagrama de elaboración de fármacos sólidos



Fuente: Helman José. "Farmacotecnia teórica y práctica". V.4 capítulos 29,31,32

## 5. Calificación de equipos: Descripción de proceso de calificación

### **A) Calificación de la instalación del equipo**

#### **1. Propósito y alcance**

##### **Propósito:**

Asegurar que el equipo se encuentra instalado correctamente con las especificaciones de compra, del fabricante y de la literatura de referencia.; así como documentar toda la información que demuestre que el equipo cumple con estas especificaciones.

##### **Alcance:**

Este protocolo de instalación aplica para el equipo [nombre del equipo y código interno] instalado en el área de [nombre del área] en el departamento de [nombre del departamento de producción], que se encuentra dentro del listado de calificaciones y validaciones.

#### **2. Especificaciones del protocolo de calificación**

##### **2.1 Condiciones generales (criterios de aceptación)**

Los protocolos de calificación de la instalación de los equipos se consideran aceptados cuando se cumple con todos los criterios de aceptación de las características necesarias para considerar una instalación calificada de acuerdo a la normativa vigente.

La calificación de instalación sirve como auditoria de calidad previa a la calificación de operación del equipo. Los criterios establecidos son:

Tabla VI. **Calificación de la instalación del equipo**

**[ nombre del equipo y código interno] (IQ)**

<b>Formato IQ</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
1	Todos los documentos de ingeniería, diseño e instructivos de instalación se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al equipo instalado en planta.
2	Al concluir la inspección física de cada uno de los componentes mayores, estos se encuentran instalados de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones de proveedor.
3	Existen listados de repuestos y lubricantes para el equipo y estos son acorde a los requerimientos.
4	Los filtros instalados corresponden a sus características como la marca, modelo o tipo, capacidad filtrante, número de identificación y localización de acuerdo a los planos de diseño si aplica para el equipo.
5	El servicio eléctrico corresponde con los requerimientos de amperaje, voltaje, fases, hertz, conexión a tierra, y fuente de poder como amperaje del interruptor, identificación de tablero de alimentación de acuerdo a lo establecido por el fabricante y diseñador del equipo.

Fuente: *Phil Cloud. How to Develop and Manage Qualification Protocols for FDA Compliance. Pág. 20.*

**2.2 Descripción del equipo:** Nombre, marca, modelos, identificación interna, No. de serie, ubicación, partes del equipo.

### **2.3 Calificación de la instalación (IQ)**

La instalación del equipo se verificará por medio de inspecciones a los componentes, materiales, servicios auxiliares instalados y de la documentación de ingeniería proporcionada por el contratista. Esta inspección será documentada en los siguientes anexos del protocolo.

#### **2.3.1 Documentación de ingeniería (requisitos documentales) (formato IQ-1)**

Verifique y documente toda la información generada durante y al final de la fase de instalación del equipo como los planos *as built*, diagrama de instalación, diagramas de equipos, especificaciones del equipo, manuales del equipo y otros documentos relacionados. Además indique donde se pueden localizar los documentos originales con sus revisiones consecutivas.

#### **2.3.2 Verificación de equipos y componentes mayores (formato IQ-2)**

Hacer una lista y una inspección física de cada uno de los componentes mayores del equipo tomando como referencia los

planos, manuales de equipos, números de identificación, marca, modelo o tipo, número de serie y localización.

### **2.3.3 Lista de repuestos y lubricantes (formato IQ-3)**

Verifique, documente o incluya una lista de repuestos recomendadas por el fabricante. Verifique y documente el listado de lubricantes requeridos para la operación de los componentes del equipo. Identifique si están en contacto con el producto.

### **2.3.4 Verificación de filtros (formato IQ-4)**

Si el equipo utiliza filtros, hacer una lista donde estén incluidos los filtros con sus características como la marca, modelo o tipo, capacidad filtrante, número de identificación y localización verificando que sea conforme a planos de diseño.

### **2.3.5 Verificación del servicio eléctrico (formato IQ-5)**

Verifique que el servicio eléctrico corresponda con los requerimientos de amperaje, voltaje, fases, hertz, conexión a tierra, y fuente de poder como amperaje del interruptor, identificación de tablero de alimentación de acuerdo a lo establecido por el fabricante y lo especificado en planos. Una persona capacitada del departamento de mantenimiento debe verificar el suministro de energía eléctrica.

## **2. Calificación de la operación de equipos**

### **1. Propósito y alcance**

#### **Propósito:**

Demostrar que el equipo opera de forma adecuada y cumple con las especificaciones de los requerimientos de los usuarios, buenas prácticas de manufactura y normativa vigente para la industria farmacéutica para considerar dicha operación calificada.

#### **Alcance:**

Aplica para la calificación de la operación del equipo de la planta instalado en la [industria farmacéutica] se encuentra dentro del listado de calificaciones y validaciones.

### **2. Especificaciones del protocolo de calificación**

#### **2.1 Condiciones generales (criterios de aceptación)**

El protocolo de calificación de la operación del equipo se considera aceptado cuando se cumple con todos los criterios de aceptación de las características necesarias de acuerdo con los manuales de operación de los equipos: secador de lecho fluido CIMA serie: CFB 220, Modelo 2,003 versión 1.3 y la tableteadora MANESTY B3B serie: 6C363, para considerar una operación calificada de acuerdo a la normativa vigente.

La calificación de operación sirve como auditoria de calidad previa a la calificación del desempeño del equipo y no puede ser iniciada hasta completar a satisfacción la calificación de la instalación correspondiente. Los criterios establecidos son:

**Tabla VII. Calificación de la operación del equipo [nombre del equipo y código interno] (OQ)**

<b>Formato OQ</b>	<b>Criterio de Aceptación</b>
1	Todos los instrumentos de medición del equipo se encuentran debidamente calibrados y con etiqueta que indica el tipo de calibración interna o externa y la fecha de calibración actual y próxima.
2	Los listados de los procedimientos normalizados de operación, registros e instrucciones de trabajo del equipo utilizado para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración se encuentran disponibles y en un lugar visible, además el personal ha sido capacitado y entrenado en la operación de los mismos. Todos poseen vigencia.
3	Todos los componentes del equipo operan correctamente en pruebas sucesivas.
4	El equipo puede operar en condiciones límites sin fallo y sus dispositivos de seguridad y alarmas funcionan correctamente.
5	Existe un programa de mantenimiento preventivo desarrollado para el equipo. La información comprendida en el programa coincide con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. El equipo se encuentra de alta en dicho programa.

Fuente: *Phil Cloud. How to Develop and Manage Qualification Protocols for FDA Compliance.* Pág. 30

## **2.2 Calificación de la operación (OQ) del equipo**

Las pruebas de calificación de operación se efectúan mediante la verificación y documentación de que el equipo es capaz de operar de manera aceptable; tomando en cuenta las especificaciones del fabricante, especificaciones de instalaciones establecidas por la empresa y la normativa vigente utilizando los manuales de los equipos secador de lecho fluido CIMA serie: CFB- 220, modelo 2,003 versión 1.3 y la tableteadora MANESTY B3B 16 serie: 6C363. Todos los resultados deben ser registrados en el formato correspondiente y deben ser ejecutados en condiciones dinámicas del equipo.

### **2.2.1 Materiales y equipo**

Realizar un listado de todos los materiales, equipos y/o instrumentos necesarios para llevar a cabo las pruebas de calificación de la operación del equipo. En el caso de ser un instrumento incluya el código interno y la fecha de calibración o certificado. Cuando sea materia prima el lote del producto y su certificado de calidad o ensayo.

### **2.2.2 Instrumental calibrado (formato OQ-1)**

Verificar que todos los instrumentos de medición del equipo se encuentren debidamente calibrados. Anotar el tipo de calibración que fue realizada (interna o externa). Verificar que todos los instrumentos poseen su etiqueta de calibración y anote las fechas de calibración actual y de la próxima calibración. Adjuntar

fotocopia de los certificados de calibración o indique donde se pueden encontrar.

### **2.2.3 Procedimientos normalizados de operación (PNO's), registros e instrucciones de trabajo (formato OQ-2)**

Hacer una lista o anexar un listado de los Procedimientos normalizados de operación e instrucciones de trabajo del equipo, utilizados para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración. Verifique que los procedimientos sean adecuados y prácticos y que el personal haya sido capacitado y entrenado en la operación del mismo. Verificar que los procedimientos se encuentran codificados y que la codificación es vigente. En el caso de los registros, anote las fechas de vigencia y del último registro.

### **2.2.4 Verificación de operación de equipos y componentes mayores (formato OQ-3)**

Verificar y documentar la operación de los componentes del equipo según el formato de registro de este anexo. Verificación de funcionamiento de panel de control y todos los dispositivos de control del equipo, indicadores luminosos e interruptores, manómetros e indicadores de temperatura.

Realizar un recuento de todos los parámetros necesarios para su operación como temperatura, presión, etc. y proceda a colocar en operación el equipo. Registre los valores de todas las variables de operación durante tres ocasiones de arranque y prueba

totalmente distintas y compare que estén dentro de los límites de operación establecidos.

### **2.2.5 Prueba del peor de los casos (formato OQ-4)**

Esta prueba será específica del equipo a calificar. Entre ellas y dependiendo de la naturaleza del equipo se deben realizar:

- **Prueba 1. Verificación del funcionamiento de dispositivos de seguridad:** Su objetivo es verificar que los dispositivos de arranque y paro (manual y automático) funcionan en caso de emergencia. Realice pruebas de arranque y paro. Estas pruebas de preferencia deben realizarse planificando con mantenimiento y contar con la presencia de la persona encargada de arrancar el equipo normalmente. Se deben realizar al inicio de un turno normal de producción.

- **Prueba 2. Verificación del funcionamiento de alarmas:** Realizar un listado de todas las alarmas que posee el equipo y los valores límites donde estas emiten señal de alerta ya sea luminosa o sonora. Realice pruebas operando fuera de estos límites y anote si el equipo indicó la condición anormal de operación mediante la forma esperada.

### **2.2.6 Programa de mantenimiento preventivo y correctivo (formato OQ-5)**

Enlistar o incluir el programa de mantenimiento preventivo desarrollado para el equipo. Verifique que la información comprendida en el programa coincida con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. Verifique que el equipo o sistema crítico se encuentra de alta en los programas.

## **3. Calificación de desempeño del equipo**

### **1. Propósito y alcance**

#### **Propósito:**

Demostrar que el equipo instalado en la planta del [departamento] se desempeña de forma adecuada y cumple con las especificaciones de los requerimientos de los usuarios, buenas prácticas de manufactura y normativa vigente para la industria farmacéutica para considerar dicho desempeño calificado.

#### **Alcance:**

Aplica para la calificación del desempeño del equipo instalado en [industria farmacéutica] que se encuentra dentro del listado de calificaciones y validaciones.

## 2. Especificaciones del protocolo de calificación

### 2.1 Condiciones generales (criterios de aceptación)

El protocolo de calificación del desempeño del equipo se considera aceptado cuando se cumple con todos los criterios de aceptación de las características necesarias para considerar un desempeño calificado de acuerdo a la normativa vigente.

Tabla VIII. **Calificación del desempeño de equipos (PQ)**

Formato PQ	Criterio de aceptación
1	El equipo se desempeña de manera reproducible durante al menos tres corridas consecutivas siguiendo el procedimiento normalizado de operación.

Fuente: *Phil Cloud. How to Develop and Manage Qualification Protocols for FDA Compliance.* Pág. 41.

### 2.2 Procedimiento de calificación del desempeño (PQ-1)

#### 2.2.1 Materiales y equipo

Realizar un listado de todos los materiales, equipos y/o instrumentos necesarios para llevar a cabo las pruebas de calificación del desempeño de un equipo. Incluir el código interno y la fecha de calibración o certificado, si éste es un instrumento. Cuando sea materia prima el lote del producto y su certificado de calidad o ensayo.

### **2.2.2 Prueba de calificación del desempeño (formato PQ-2)**

Describir y justificar el procedimiento o método a utilizar para evaluar la calificación del desempeño del equipo. Este formato puede constar de una o varias tablas y/o gráficas dependiendo de la metodología utilizada. Debe incluir tablas con cálculos y análisis estadístico, así como los criterios de aceptación.

#### **Responsabilidades que con lleva la calificación de quipos**

##### **1. Departamento de validaciones y calibraciones:**

###### **Supervisor de validación de procesos críticos y equipos:**

Elaborar, revisar y ejecutar el protocolo de calificación de la instalación del equipo [nombre del equipo y código interno] a partir de los lineamientos establecidos en el procedimiento de calificación de equipos

###### **Jefe de validaciones y calibraciones:**

Revisar los protocolos de calificación del equipo.

###### **Gerente de control de calidad:**

Aprobar el protocolo de calificación del equipo.

### **3.7 Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información**

1. La calificación del equipo en donde se lleva a cabo una o varias operaciones unitarias de acuerdo a los objetivos se tabulara y ordenará en los respectivos protocolos para:
  - a) Calificación de la instalación
  - b) Calificación de operación
  - c) Calificación de desempeño
  
2. Los programas a utilizar para el procesamiento de la información:
  - Microsoft Excel, Office 2,007.
  - Microsoft Word, Office 2,007.
  - Microsoft Visio, Office, 2,007.

### **3.8 Análisis estadístico**

Por medio de la estadística descriptiva por medio de la siguiente metodología:

1. Selección y determinación de la muestra.
2. Obtención de los datos.
3. Clasificación y organización de los datos.
4. Análisis descriptivo de los datos: Por medio de medidas de centralización.

#### 4.1 Media aritmética

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n a_i}{n} = \frac{a_1 + \dots + a_n}{n} \quad [\text{Ecuación No.1}]$$

$\bar{x}$ = Media aritmética

n= tamaño de muestra

$a_i$ = Valor de datos de muestra

#### 4.2 La desviación estándar

$$\sqrt{s^2} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad [\text{Ecuación No.2}]$$

Donde:

$S^2$ =Desviación estándar muestral

$\bar{x}$ = Media aritmética

$x_i$ = Valor de datos de muestra

n= Tamaño de muestra

## 4. RESULTADOS

Para el cumplimiento de los siguientes objetivos se calificó el secador de lecho fluido SO-EF-106 (ver anexos figura 30).

1. Calificar el equipo en donde se lleve a cabo la operación unitaria de transferencia de momento.
2. Calificar el equipo en donde se lleve a cabo la operación unitaria de transferencia de masa.
3. Calificar el equipo en donde se lleve a cabo la operación unitaria de transferencia de calor.

### ***INFORME FINAL DE CALIFICACIÓN DEL EQUIPO SO-EF-106***

---

#### **1. Propósito y alcance**

##### **Propósito:**

Dar por calificado el equipo SO- EF-106 de acuerdo a los resultados obtenidos en las calificaciones de la instalación, operación y desempeño.

**Alcance:**

Este documento aplica a los resultados de calificación IQ, OQ y PQ del secador de lecho fluido de fármacos sólidos de código SO-EF-106 instalado en el área de compresión departamento de producción de sólidos de una industria farmacéutica y que se encuentra dentro del listado de calificaciones y validaciones.

---

**2. Responsabilidades**

El Supervisor de validaciones de procesos críticos y calificación de equipos, mediante este documento debe elaborar y firmar el informe final de calificación del equipo SO-EF-106.

El jefe de validaciones y calibraciones debe revisar y firmar el informe final de calificación del equipo SO-EF-106.

El gerente de control de calidad debe aprobar y firmar el informe final de calificación del equipo SO-EF-106.

El jefe de producción de sólidos debe dar visto bueno y firmar el informe final de calificación del equipo SO-EF-106.

---

### 3. Especificaciones del informe final de calificación

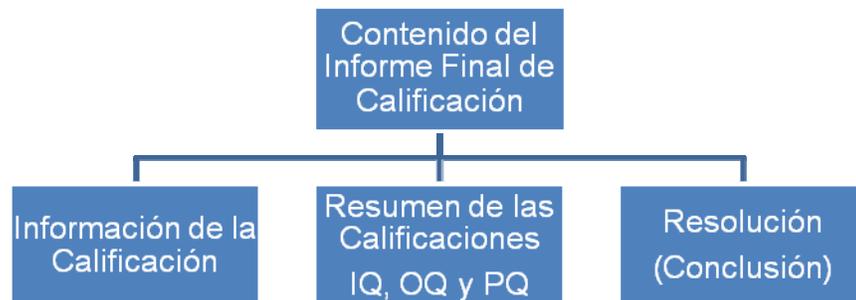
#### 3.1 Condiciones generales

Únicamente se puede dar paso a la elaboración del informe final de calificación de equipos cuando se han completado las etapas de calificación de la instalación, operación y desempeño del equipo en cuestión.

#### 3.2 Descripción de actividades

**Informe final de calificación de equipos:** Es el documento que se genera cuando se han completado las etapas de calificación de la instalación, operación y desempeño de un equipo.

Figura 21. **Contenido de informe final de calificación del secador de lecho fluido SO-EF-106**



Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 6.

## INFORME FINAL DE CALIFICACIÓN DEL EQUIPO SO-EF-106

### A. INFORMACIÓN DE LA CALIFICACIÓN

Tabla IX. Información de calificación del equipo SO- EF-106

Título de la calificación:	Calificación del secador de lecho fluido SO-EF-106 del departamento de sólidos		
Fecha:	20 y 21 de septiembre 2009	Número de calificación:	09-2009 CE-INF- SO-001

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 61.

### B. RESULTADOS POR FORMATO DE CALIFICACIÓN

Tabla X. Resultado de calificación de instalación de SO-EF-106

Calificación de la instalación de áreas (IQ)		Código CE-IQ-SO-001
Formato IQ	Criterio de aceptación	Resultado
1	Todos los documentos de ingeniería, diseño e instructivos de instalación se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al equipo instalado en planta.	Cumple
2	Al concluir la inspección física de cada uno de los componentes mayores, estos se encuentran instalados de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones de proveedor.	Cumple
3	Existen listados de repuestos y lubricantes para el equipo y estos son acorde a los requerimientos.	Cumple
4	El servicio eléctrico corresponde con los requerimientos de amperaje, voltaje, fases, hertz, conexión a tierra, y fuente de poder como amperaje del interruptor, identificación de tablero de alimentación de acuerdo a lo establecido por el fabricante y diseñador del equipo.	Cumple

Fuente: Protocolo de calificación de Instalación del equipo SO-EF-106, datos calculados.

Tabla XI. Resultado de calificación de operación de SO- EF-106

Calificación de la operación de áreas (OQ)		Código
		CE-OQ-SO-001
Formato OQ	Criterio de aceptación	Resultado
1	Todos los instrumentos de medición del equipo se encuentran debidamente calibrados y con etiqueta que indica el tipo de calibración interna o externa y la fecha de calibración actual y próxima.	Cumple
2	Los listados de los procedimientos normalizados de operación, registros e instrucciones de trabajo del equipo utilizado para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración se encuentran disponibles y en un lugar visible, además el personal ha sido capacitado y entrenado en la operación de los mismos. Todos poseen vigencia.	Cumple
3	Todos los componentes del equipo operan correctamente en pruebas sucesivas.	Cumple
4	El equipo puede operar en condiciones límites sin fallo y sus dispositivos de seguridad y alarmas funcionan correctamente.	Cumple
5	Existe un programa de mantenimiento preventivo desarrollado para el equipo. La información comprendida en el programa coincide con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. El equipo se encuentra de alta en dicho programa.	Cumple

Fuente: Protocolo de calificación de operación del equipo SO-EF-106, datos calculados.

Tabla XII. Resultado de calificación de desempeño de SO- EF-106

<b>Calificación del Desempeño de Áreas (PQ)</b>		Código
		<b>CE-PQ-SO-001</b>
Formato PQ	Criterio de aceptación	Resultado
1	El equipo se desempeña de manera reproducible durante al menos tres corridas consecutivas siguiendo el procedimiento normalizado de operación.	Cumple

Fuente: Protocolo de calificación de operación del equipo SO- EF-106, datos calculados.

**Calificación de instalación – Formato IQ-2**

**COMPONENTES MAYORES DEL EQUIPO**

**A. COMPONENTES SO-EF-106**

Tabla XIII. Componentes del secador de lecho fluido SO-EF-106

Equipo / Componentes	Especificaciones de Diseño	Corresponde (Si/No)
Secador de lecho fluido SO-EF-106	Marca / Modelo: secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220, modelo 2,003 versión 1.3	Si
	Sistemas auxiliares	
	Sistema de Filtración HEPA,	Si
	Granulación	No
	Sistema WIP( lavado en sitio)	Si
	Principio de Funcionamiento: mecanismo transferencia de momento, transferencia de masa por difusión, transferencia de calor por convección y conducción.	Si

Temperatura, velocidad de Flujo, presión de operación:	
<b>Condiciones mínimas de operación</b>	
Presión de trabajo principal: 200 Pa	Si
Presión diferencial aire de salida post-filtros :20Pa	Si
Velocidad de aire de operación: 600 m <sup>3</sup> /h	Si
<b>Condiciones máximas de operación:</b>	
Presión diferencial de aire de entrada pre-filtro : 5,000 Pa	Si
Presión diferencial de aire de entrada post-filtro: 5,000 Pa	Si
Presión diferencial de entrada filtros Hepa : 5,000 Pa	Si
Presión diferencial lecho fluido: 5,000 Pa	Si
Presión diferencial cabina de sacudido: 5,000 Pa	Si
Presión diferencial aire de salida post-filtros: 5,000 Pa	Si
Presión diferencial de aire de salida de filtros Hepa: : 5,000 Pa	Si
Velocidad de aire de operación: 8,000 m <sup>3</sup> /h	Si
Humedad de aire de entrada: 100% H <sub>R</sub>	Si
Presión de trabajo principal :-4,500 Pa	Si
Temperatura de aire de entrada: 70 °C	Si
Temperatura del producto: 65 °C	Si
Temperatura de salida de aire: 60 °C	Si
Temperatura de material líquido: 30 °C	Si

	<b>Requerimientos eléctricos</b>	
	Potencia : 18.5 KW	Si
	Corriente: 32 A	Si
	Voltaje: 220V	Si
	Ubicación física: Área de granulación II	Si

Fuente: Tabla XXVI, protocolo de calificación de Instalación del equipo SO-EF-106, datos calculados

### **Calificación de operación – formato OQ-1**

#### **XIV. Verificación del instrumental calibrado externo al equipo pero utilizado durante su operación.**

<b>No.</b>	<b>Descripción del instrumento</b>	<b>Marca</b>	<b>Código interno</b>	<b>Rango</b>	<b>Tipo de calibración (interna o externa)</b>	<b>Fecha de calibración</b>	<b>Fecha de próxima calibración</b>
1	Manómetro sistema neumático	MC	SO-EM-022	0-1 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
2	Manómetro de sello de mangas	MC	SO-EM-023	0-1 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
3	Manómetro de bomba de agitación	MC	SO-EM-024	0-1 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
4	Manómetro de sello de lecho fluido	MC	SO-EM-025	0-1 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
5	Transmisor de humedad de aire	Sailor Instrument LTD	SO-EM-027	Max 100% H <sub>R</sub>	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
6	Termómetro de entrada de aire	Sailor Instrument LTD	SO-EM-028	Max 70°C	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010

7	Anemómetro	EE	SO-EM-029	Min 3,000 Max 8,000 (m <sup>3</sup> /h)	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
8	Válvula de presión diferencial de entrada de aire a pre-filtro	Sailor Instrument LTD	SO-EM-030	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
9	Válvula de presión diferencial entrada de aire al post-filtro	Sailor Instrument LTD	SO-EM-031	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
10	Medidor de flujo de aire de operación	EE	SO-EM-032	Min 3,000 Max 8,000 (m <sup>3</sup> /h)	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
11	Válvula de presión diferencial entrada filtro HEPA	Sailor Instrument LTD	SO-EM-033	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
12	Termómetro de producto	Sailor Instrument LTD	SO-EM-034	Max 65 <sup>o</sup> C	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
13	Válvula presión diferencial lecho fluido	Sailor Instrument LTD	SO-EM-037	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
14	Válvula presión diferencial mallas	Sailor Instrument LTD	SO-EM-038	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
15	Válvula de presión principal	Sailor Instrument LTD	SO-EM-039	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010

16	Válvula de presión diferencial de salida de aire a post - filtro	Sailor Instrument LTD	SO-EM-040	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
17	Válvula de presión diferencial de salida de aire a filtro HEPA	Sailor Instrument LTD	SO-EM-041	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
18	Medidor de temperatura de salida de aire al ambiente	Sailor Instrument LTD	SO-EM-042	Max 60 <sup>0</sup> C	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
19	Preostato 1	Garden	SO-EM-043	Min 0.00 Max 0.55 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
20	Preostato 2	Garden	SO-EM-044	Min 0.00 Max 0.55 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
21	Preostato 3	Garden	SO-EM-045	Min 0.00 Max 0.55 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010

Fuente: Tabla XXXV, protocolo de calificación de operación del equipo SO-EF-106, datos calculados.

### Calificación de operación – formato OQ-2

**Tabla XV. Procedimientos normalizados de operación e instrucciones de trabajo secador de lecho fluido CIMA (SO-EF-106)**

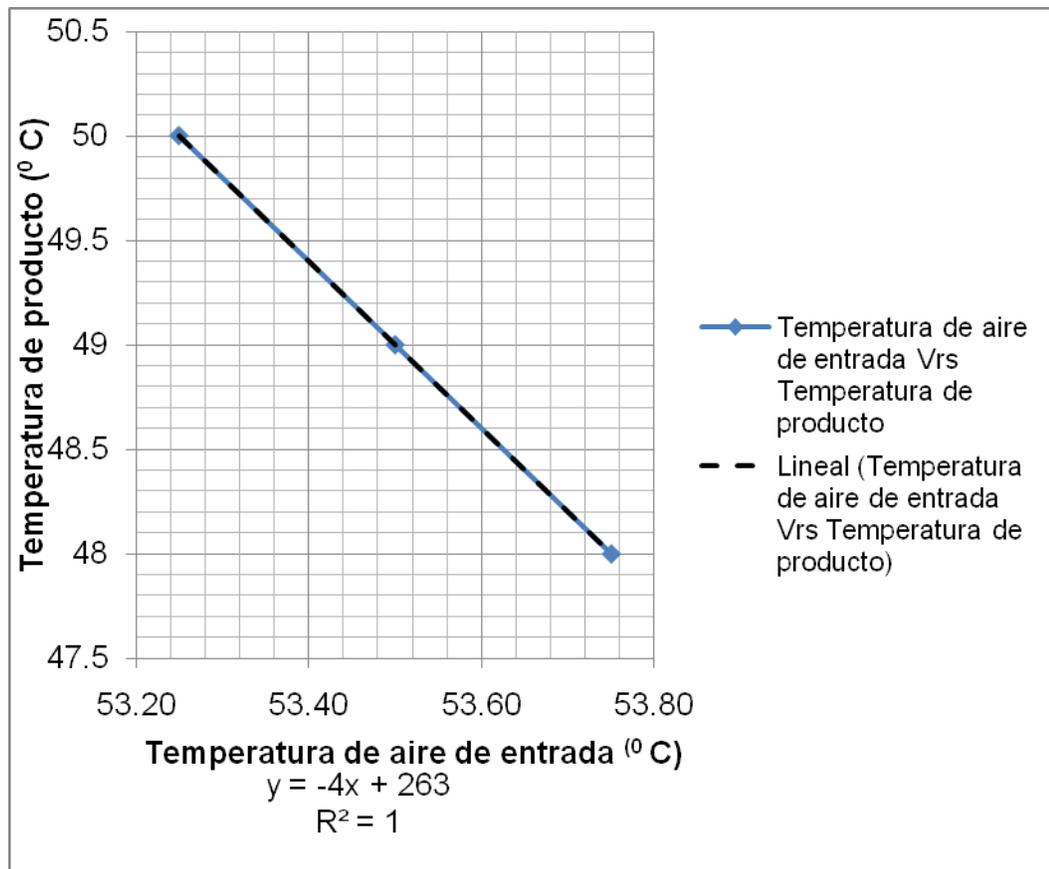
No.	Código	Nombre	Último Registro	Localización	Existe (Si/No)
1	GTI- RE- MN- 000029	Registro de mantenimiento preventivo del secador de lecho fluido SO-EF-106	16/02/2008	Granulación II Área de Sólidos	Si
2	GTI- RE- MN- 000030	Registro de mantenimiento correctivo del secador de lecho fluido SO-EF-106	16/02/2008	Granulación II Área de Sólidos	Si
3	RE-SO- 019	Registro de control de temperatura, humedad relativa y presión de aire para el secador de lecho fluido SO-EF-106	03/08/2009	Granulación II Área de Sólidos	Si

Fuente: Tabla XXXVI, protocolo de calificación de operación del equipo SO-EF-106, datos calculados.

## Calificación de desempeño – formato PQ-2

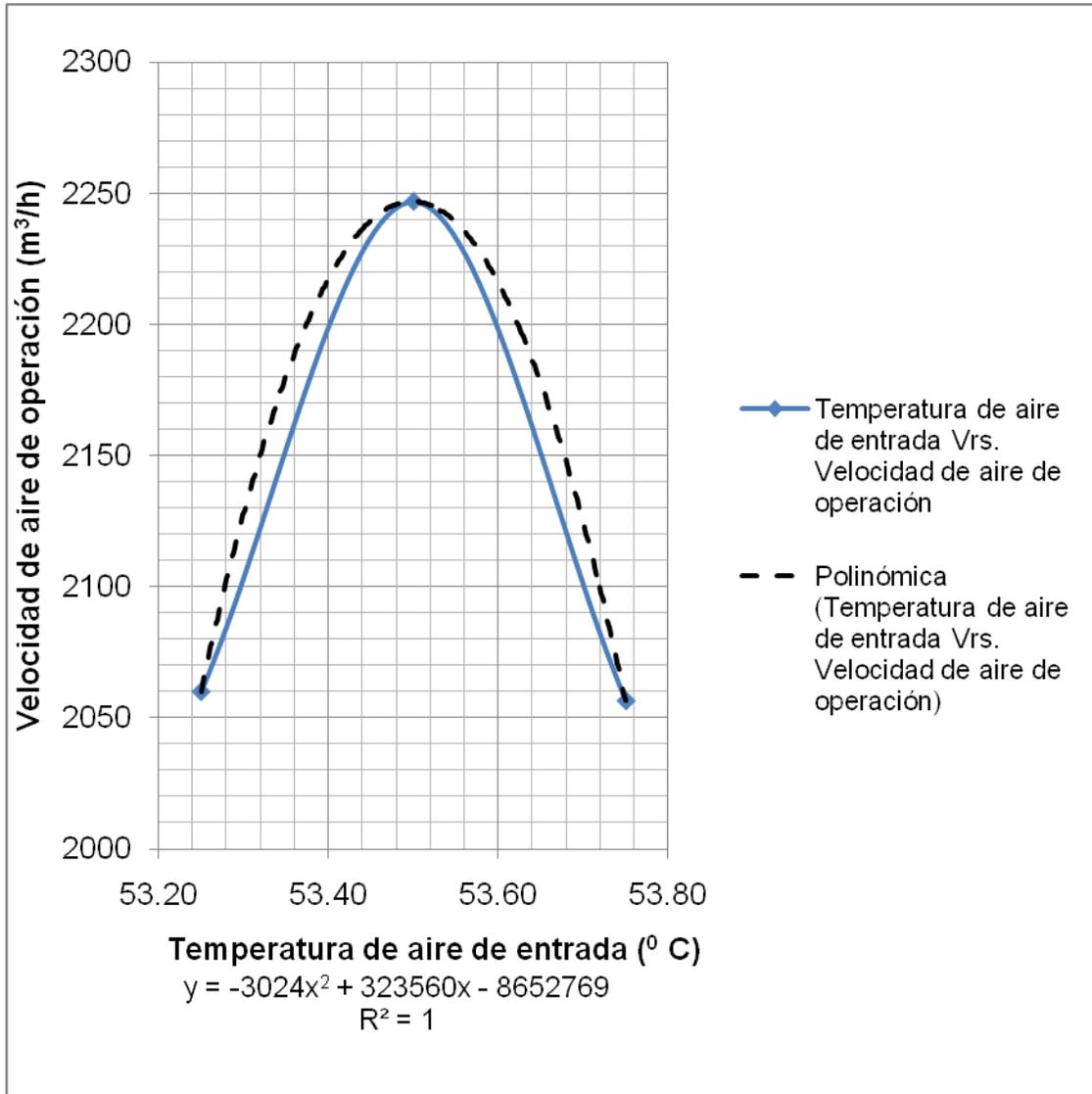
Figura 22. Temperatura de aire de entrada vrs. temperatura de producto

secador de lecho fluido SO-EF-106



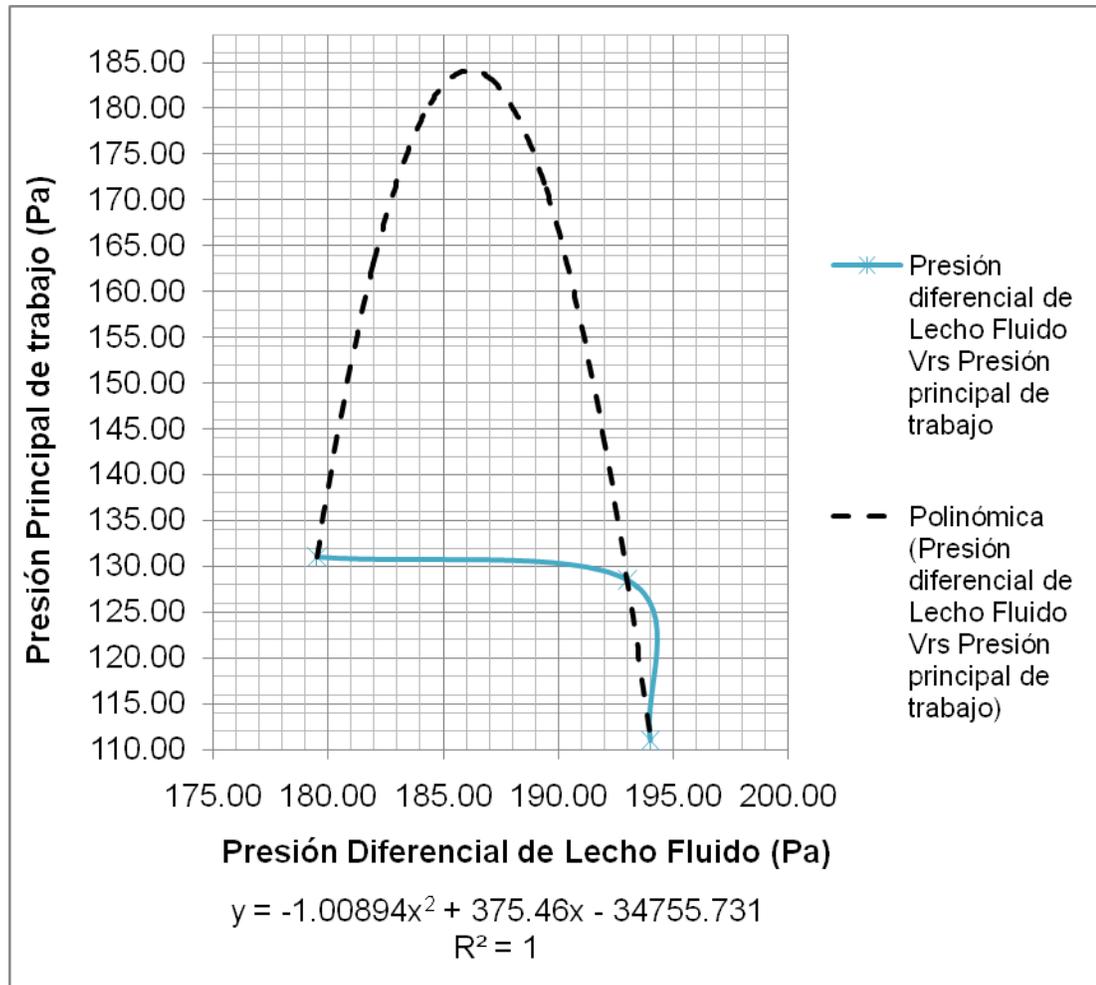
Fuente: Tabla XLVIII y L, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-106, datos calculados.

Figura 23. Temperatura de aire de entrada vrs. velocidad de aire de operación



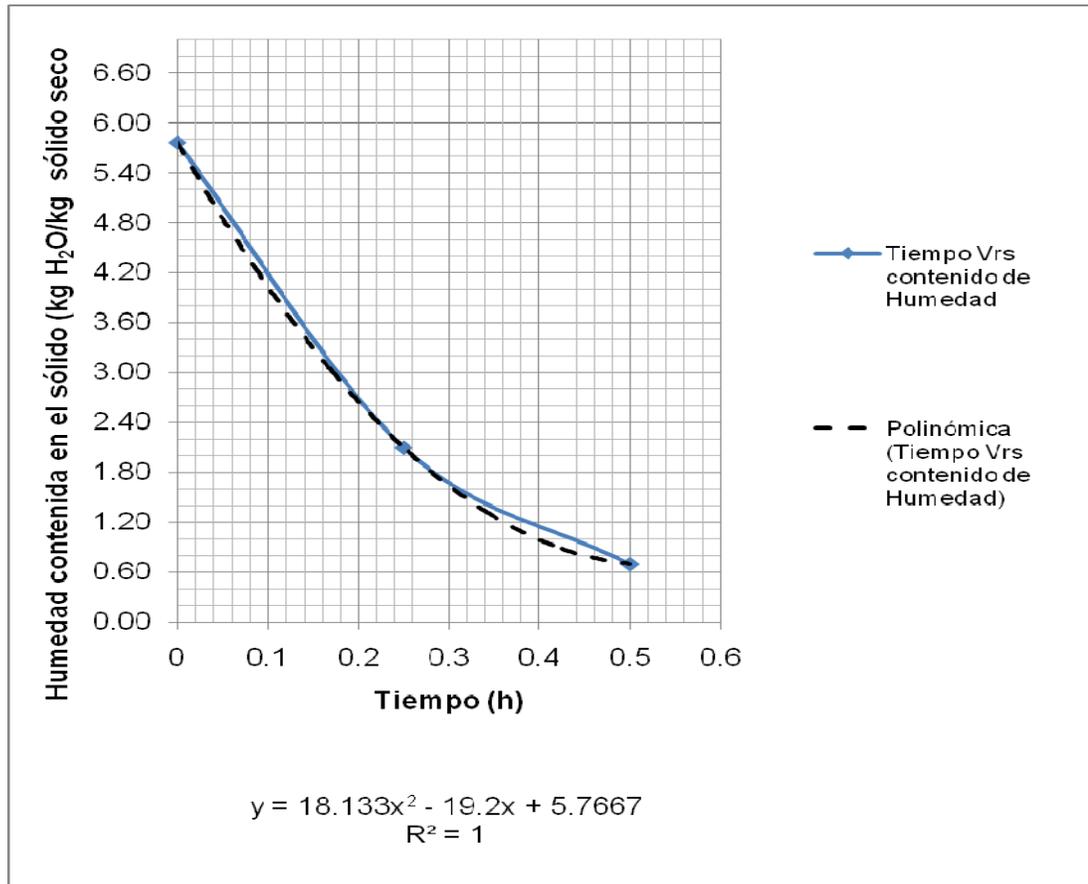
Fuente: Tabla XLVIII y LXIX, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-106, datos calculados.

Figura 24. Presión diferencial de lecho fluido vrs. presión de trabajo principal



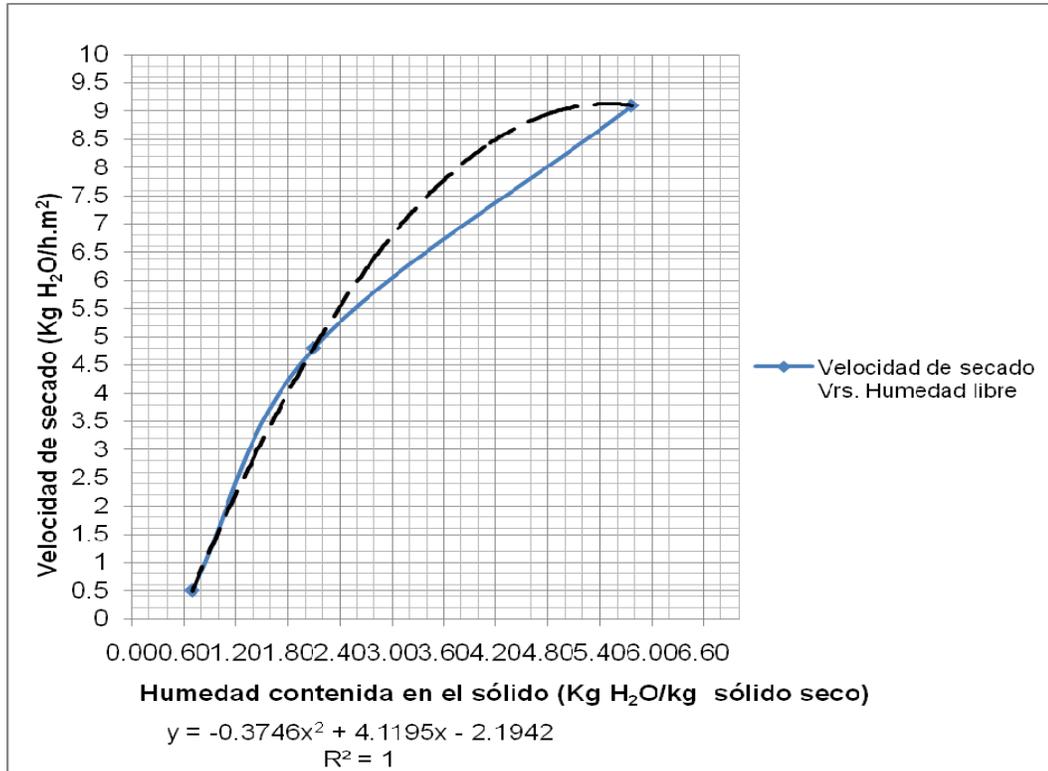
Fuente: Tabla LI y LII, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-106, datos calculados.

Figura 25. Tiempo vrs. humedad contenida en el sólido.



Fuente: Tabla LIII, protocolo de calificación de operación del equipo SO-EF-106, datos calculados.

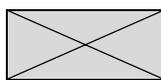
Figura 26. Humedad contenida en el sólido vrs. velocidad de secado



Fuente: Tabla LIII, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-106, datos calculados.

### C. RESOLUCIÓN FINAL DE LA CALIFICACIÓN

En base a los resultados de las actividades de calificación de la instalación, operación y desempeño del equipo evaluado, se concluye que el equipo se encuentra:



Calificado



No  
Calificado

Para el cumplimiento del siguiente objetivo se calificó la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020 (ver anexos figura 31)

4. Calificar el equipo en donde se lleve a cabo la operación unitaria complementaria

## ***INFORME FINAL DE CALIFICACIÓN DEL EQUIPO SO-EF-020***

---

### **1. Propósito y alcance**

#### **Propósito:**

Dar por calificado el equipo SO- EF-020 de acuerdo a los resultados obtenidos en las calificaciones de la instalación, operación y desempeño.

#### **Alcance:**

Este documento aplica a los resultados de calificación IQ, OQ y PQ de la tableteadora de fármacos sólidos de código SO-EF-020 instalada en el área de compresión departamento de producción de sólidos de una industria farmacéutica y que se encuentra dentro del listado de calificaciones y validaciones.

---

## **2. Responsabilidades**

El supervisor de validaciones de procesos críticos y calificación de equipos, mediante este documento debe elaborar y firmar el informe final de calificación del equipo SO-EF-020.

El jefe de validaciones y calibraciones debe revisar y firmar el informe final de calificación del equipo SO-EF-020.

El gerente de control de calidad debe aprobar y firmar el informe final de calificación del equipo SO-EF-20.

El jefe de producción de sólidos debe dar visto bueno y firmar el informe final de calificación del equipo SO-EF-020.

---

## **3. Especificaciones del informe final de calificación**

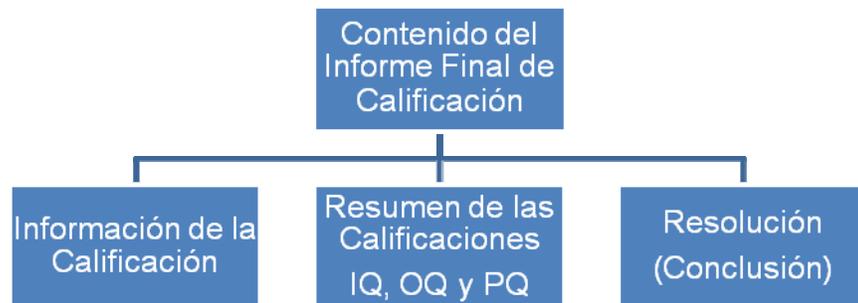
### **3.3 Condiciones generales**

Únicamente se puede dar paso a la elaboración del informe final de calificación de equipos cuando se han completado las etapas de calificación de la instalación, operación y desempeño del equipo en cuestión.

### 3.4 Descripción de actividades

**Informe final de calificación de equipos:** Es el documento que se genera cuando se han completado las etapas de calificación de la instalación, operación y desempeño de un equipo.

Figura 27. Contenido de informe final de calificación de la tableteadora SO-EF-020



Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 60.

## INFORME FINAL DE CALIFICACIÓN DEL EQUIPO SO-EF-020

### A. INFORMACIÓN DE LA CALIFICACIÓN

Tabla XVI. Información de calificación del equipo SO-EF-020

Título de la calificación:	Calificación de la tableteadora fármacos sólidos SO-EF-020 del departamento de sólidos		
Fecha:	20 y 21 de septiembre 2009	Número de calificación:	09-2009 CE-INF-SO-002

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA Compliance.* Pág. 61.

## B. RESULTADOS POR FORMATO DE CALIFICACIÓN

Tabla XVII. Resultado de calificación de instalación de SO-EF-020

<b>Calificación de la instalación de áreas (IQ)</b>		Código
		<b>CE-IQ-SO-002</b>
Formato IQ	Criterio de aceptación	Resultado
1	Todos los documentos de ingeniería, diseño e instructivos de instalación se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al equipo instalado en planta.	Cumple
2	Al concluir la inspección física de cada uno de los componentes mayores, estos se encuentran instalados de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones de proveedor.	Cumple
3	Existen listados de repuestos y lubricantes para el equipo y estos son acorde a los requerimientos.	Cumple
4	El servicio eléctrico corresponde con los requerimientos de amperaje, voltaje, fases, hertz, conexión a tierra, y fuente de poder como amperaje del interruptor, identificación de tablero de alimentación de acuerdo a lo establecido por el fabricante y diseñador del equipo.	Cumple

Fuente: Protocolo de calificación de instalación del equipo SO-EF-020, datos calculados.

Tabla XVIII. Resultado de calificación de operación del equipo SO-EF-020

Calificación de la operación de áreas (OQ)		Código
		CE-OQ-SO-002
Formato OQ	Criterio de aceptación	Resultado
1	Todos los instrumentos de medición del equipo se encuentran debidamente calibrados y con etiqueta que indica el tipo de calibración interna o externa y la fecha de calibración actual y próxima.	Cumple
2	Los listados de los procedimientos normalizados de operación, registros e instrucciones de trabajo del equipo utilizado para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración se encuentran disponibles y en un lugar visible, además el personal ha sido capacitado y entrenado en la operación de los mismos. Todos poseen vigencia.	Cumple
3	Todos los componentes del equipo operan correctamente en pruebas sucesivas.	Cumple
4	El equipo puede operar en condiciones límites sin fallo y sus dispositivos de seguridad y alarmas funcionan correctamente.	Cumple
5	Existe un programa de mantenimiento preventivo desarrollado para el equipo. La información comprendida en el programa coincide con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. El equipo se encuentra de alta en dicho programa.	Cumple

Fuente: Protocolo de calificación de operación del equipo SO-EF-020, datos calculados.

Tabla XIX. Resultado de calificación de desempeño del equipo SO-EF-020

Calificación del desempeño de áreas (PQ)		Código
		CE-PQ-SO-002
Formato PQ	Criterio de aceptación	Resultado
1	El equipo se desempeña de manera reproducible durante al menos tres corridas consecutivas siguiendo el procedimiento normalizado de operación.	Cumple

Fuente: Protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-020, datos calculados.

### Calificación de instalación – formato IQ-2

### COMPONENTES MAYORES DEL EQUIPO

#### A. COMPONENTES SO-EF-020

Tabla XX. Componentes de la tableteadora SO-EF-020

Equipo / Componentes	Especificaciones de diseño	Corresponde (Si/No)
Tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020	Código Interno: SO-EF-020	Si
	Marca: MANESTY B3B 16	Si
	Número de serie: 6C363	Si
	País de origen: Inglaterra	Si
	Velocidad y HP al 50% del ciclo del motor: 1 ½ HP / 1500 rpm	Si

	Velocidad y HP al 60% del ciclo del motor: 1 ½ HP / 1200 rpm	Si
	Tolva	Si
	Guía de punzones	Si
	Punzón superior (Juegos): 4	Si
	Punzón inferior (Juegos): 4	Si
	Matriz con 16 posiciones: 4	Si
	Platina	Si
	Zapata de llenado	Si
	Rampa de elevación	Si
	Sistema de lubricación	Si
	Sistema hidráulico	Si
	Tablero de controles y voltajes de ajuste	Si
	Caída de las tabletas	Si

Fuente: Tabla LVI, protocolo de calificación de instalación del equipo SO-EF-020, datos calculados.

### Calificación de operación – formato OQ-1

Tabla XXI. Verificación del instrumental calibrado externo al equipo pero utilizado durante su operación del equipo SO- EF-020

No.	Descripción del Instrumento	Marca	Código Interno	Rango	Tipo de Calibración (Interna o Externa)	Fecha de Calibración	Fecha de Próxima Calibración
1	Termohigrómetro Análogo	TAYLOR	SO-EM-008	0 - 100 % H.R. -15 - 60 °C	Interna	Junio de 2,009	Junio de 2,010
2	Durómetro	ERWEKA	SO-EF-100	Programable	Interna	Junio de 2,009	Junio de 2,010
3	Friabilizador	ERWEKA	SO-EF-101	Programable	Interna	Junio de 2,009	Junio de 2,010
4	Balanza	METTLER	SO-EF-009	0 a 310 g	Externa	Junio de 2,009	Junio de 2,010

Fuente: Tabla LXV, protocolo de calificación de operación del equipo SO-EF-020, datos calculados.

### Calificación de operación – formato OQ-2

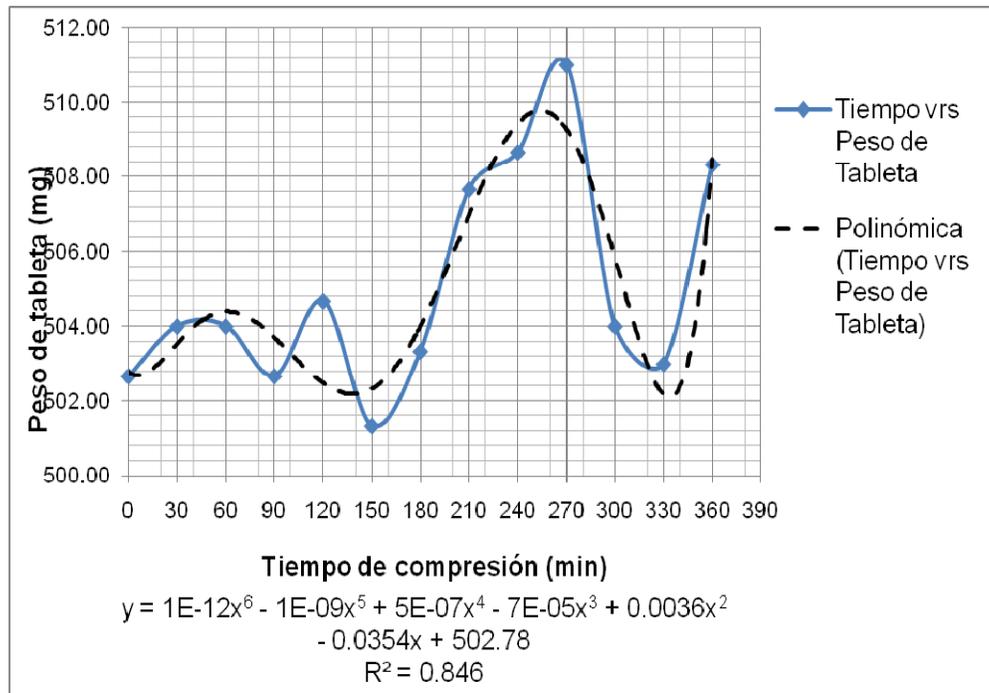
Tabla XXII. Procedimientos normalizados de operación e instrucciones de trabajo de la tableteadora Manesty B3B (SO-EF-020)

No.	Código	Nombre	Revisión No.	Localización	Existe (Si/No)
1	GTM-IN-SO-0000	Instructivo de Operación y limpieza de la máquina tableteadora SO-EF-020	02	Área de compresión Sólidos	Si
2	RE-PE-001	Registro de limpieza de la máquina tableteadora	02	Área de compresión Sólidos	Si
3	RE-SO-019	Registro de humedad y temperatura	1	Área de compresión Sólidos	Si

Fuente: Tabla LXVI, protocolo de calificación de operación del equipo SO-EF-020, datos calculados.

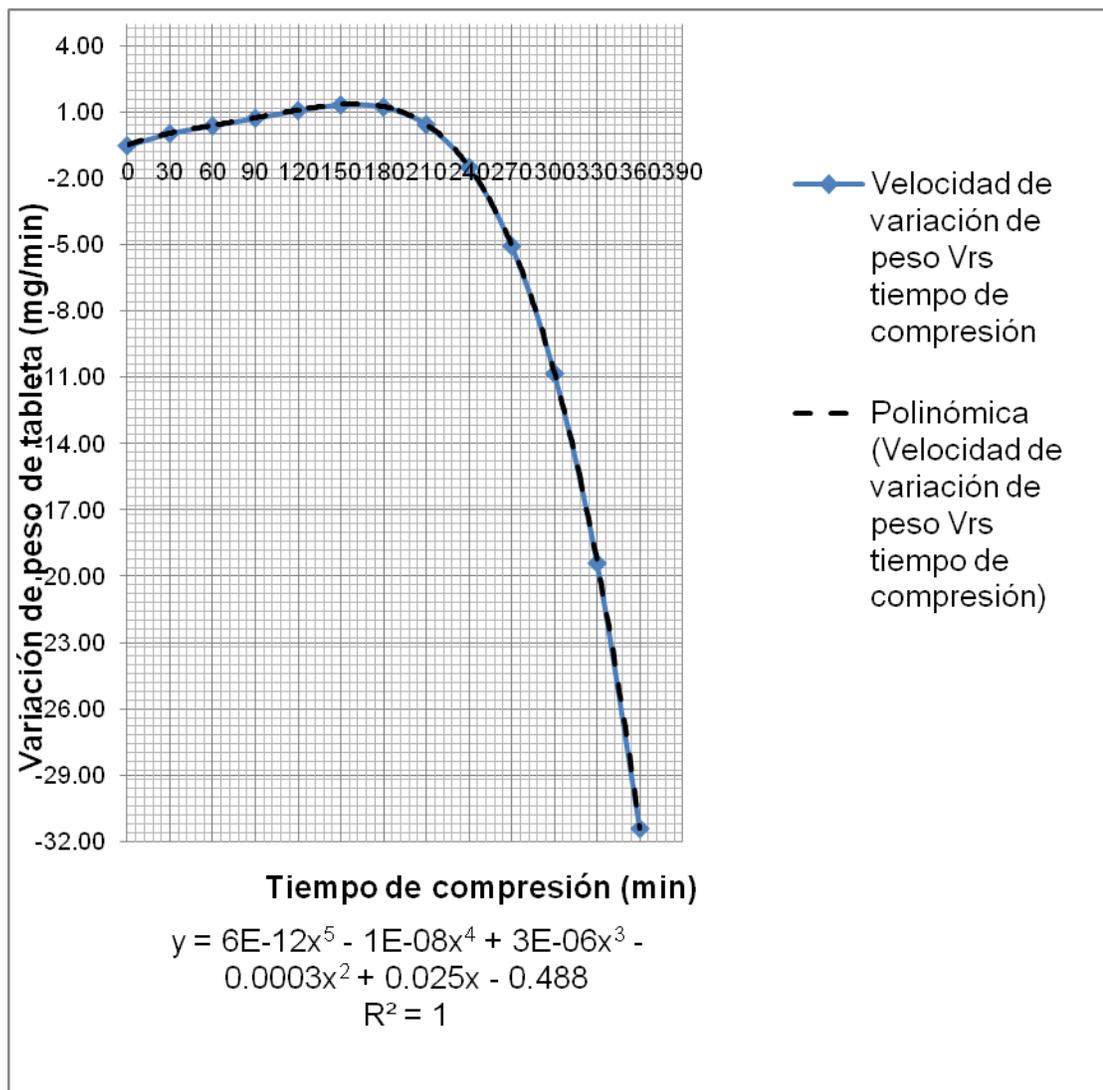
## Calificación de desempeño – formato PQ-2

Figura 28. Tiempo de compresión vrs. peso de tableta



Fuente: Tabla LXXV, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-020, datos calculados.

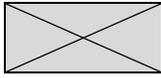
Figura 29. Tiempo de compresión vrs. variación de peso de tableta



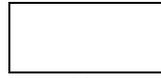
Fuente: Tabla LXXV, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-020, datos calculados.

### C. RESOLUCIÓN FINAL DE LA CALIFICACIÓN

En base a los resultados de las actividades de calificación de la instalación, operación y desempeño del equipo evaluado, se concluye que el equipo se encuentra:



Calificado



No  
Calificado



## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la sección anterior se muestran los resultados obtenidos del proceso de calificación de equipos, siendo calificados el secador de lecho fluido SO-EF-106 para el cumplimiento de los objetivos 1, 2 y 3 así como la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020 para el cumplimiento del objetivo 4. La calificación de los equipos se dividió en la calificación de instalación, operación y desempeño. Para el secador de lecho fluido la calificación de la instalación, operación y desempeño fue satisfactoria, ya que cumple con los criterios de aceptación descritos en las tablas X, XI y XII respectivamente. Como soporte de la calificación de la instalación del secador de lecho fluido SO-EF-106 la tabla XIII, muestra la verificación de la instalación correcta de sus componentes mayores.

En la tabla XIV se demuestra que los instrumentos de medición se encuentran debidamente calibrados, en la tabla XV se verifica la existencia de los procedimientos normalizados de operación e instrucciones de trabajo del secador de lecho fluido, con lo cual se apoya la tabla XI de la calificación de operación del equipo. Las figuras 22, 23, 24, 25, 26, demuestran el comportamiento de las principales variables de trabajo y operación del secador de lecho fluido SO-EF-106. La figura 22 demuestra el comportamiento lineal decreciente de la temperatura del producto respecto a la temperatura del aire de entrada al equipo, según lo demuestra la ecuación matemática de la figura 22 " $y = -4x + 263$ ", en donde "y" es la temperatura del producto en °C y "x" la temperatura del aire de entrada en °C. La figura 23 demuestra el comportamiento de la velocidad del aire de operación respecto a la temperatura de aire de entrada, obteniendo una velocidad máxima de aire de operación de

2,247 m<sup>3</sup>/h cuando la temperatura de aire de entrada es de 53.50 °C, siendo la ecuación matemática que representa el comportamiento figura 23 “ $y = -3024x^2 + 323133x - 8652769$ ” donde “y” es la velocidad de aire de operación en m<sup>3</sup>/h y “x” es la temperatura de aire de entrada en °C. La figura 24 representa el comportamiento de la presión de trabajo principal respecto a la presión diferencial de lecho fluido, obteniendo la presión máxima de trabajo de 174.54 Pa cuando la presión diferencial de lecho fluido es de 186.1 Pa, siendo la ecuación matemática que representa el comportamiento de la figura 24 “ $y = -1.1941x^2 + 444.63x - 41204$ ” donde “y” es la presión de trabajo principal en Pa y “x” es la presión diferencial de lecho fluido. La figura 25 de muestra el comportamiento decreciente de la humedad contenida en el sólido respecto al tiempo de secado, lo cual demuestra que el secador de lecho fluido SO-EF-106 tiene un desempeño correcto de acuerdo a la ecuación matemática “ $y = 18.133x^2 - 19.2x + 5.7667$ ” donde “y” es la humedad contenida en el sólido kg H<sub>2</sub>O/kg sólido seco y “x” es el tiempo de secado en horas. La figura 26 demuestra el comportamiento de la velocidad secado respecto a la humedad contenida en el sólido, obteniendo la máxima velocidad de secado de 9.103 Kg H<sub>2</sub>O/h.m<sup>2</sup> cuando la humedad contenida en el sólido es de es de 5.77 kg H<sub>2</sub>O/kg sólido seco, siendo la ecuación matemática que representa el comportamiento de la figura 26 “ $y = -0.3746x^2 + 4.1195x - 2.1942$ ” donde “y” es la velocidad de secado en Kg H<sub>2</sub>O/h.m<sup>2</sup> y “x” la humedad contenida en el sólido kg H<sub>2</sub>O/kg sólido seco. Por lo tanto el secador de lecho fluido SO-EF-106 ubicado en el área de granulación II del departamento de sólidos de una industria farmacéutica se encuentra calificado.

Para la tableteadora de fármacos sólidos la calificación de la instalación, operación y desempeño fue satisfactoria, ya que cumple con los criterios de aceptación descritos en las tablas XVII, XVIII y XIX respectivamente. Como soporte de la calificación de la instalación de la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020 la tabla XX demuestra la verificación de la instalación

correcta de sus componentes mayores. En la tabla XXI se muestra que los instrumentos de medición se encuentran debidamente calibrados, en la tabla XXII se verifica la existencia de los procedimientos normalizados de operación e instrucciones de trabajo de la tableteadora de fármacos, con los cual se apoya la tabla XXII de la calificación de operación del equipo. Las figuras 28 y 29 demuestran el comportamiento de las principales variables de trabajo y operación de la tableteadora de fármacos sólido SO-EF-020. La figura 28 demuestra el comportamiento variable del peso de la tableta respecto al tiempo de compresión, manteniéndose dentro del rango establecido de (495 – 515) mg de peso de la tableta para un determinado la ecuación matemática de la figura 28 “ $y = 1E-12x^6 - 1E-09x^5 + 5E-07x^4 - 7E-05x^3 + 0.0036x^2 - 0.0354x + 502.78$ ”, en donde “y” es el peso de la tableta en mg y “x” el tiempo de compresión en minutos. La figura 29 demuestra el comportamiento de la velocidad de variación de peso de la tableta respecto al tiempo de compresión, obteniéndose 1.36 mg/min como la máxima variación de peso de tableta cuando el tiempo de compresión es de 150 min, siendo la ecuación matemática de la figura 29  $y = 6E-12x^5 - 1E-08x^4 + 3E-06x^3 - 0.0003x^2 + 0.025x - 0.488$ , donde “y” es variación de peso de tableta en mg/min y “x” es el tiempo de compresión en minutos. Por lo tanto, la tableteadora de fármacos sólido SO-EF-020, ubicada en el área de compresión III del departamento de sólidos de una industria farmacéutica se encuentra calificada.



## CONCLUSIONES

1. Se calificó el secador de lecho fluido SO- EF-106 ya que en él se lleva la operación de transferencia de momento, relacionando dicho operación unitaria, mediante la medición de velocidad de aire de operación, presión de trabajo principal y presión de lecho fluido, complementando con la construcción de gráficas y relacionar los parámetros de control anterior. [figura 23 y 24].
2. Se calificó el secador de lecho fluido SO- EF-106, ya que en él se lleva la operaciones de transferencia de calor y masa relacionándolas mediante la medición de temperatura de aire de entrada, temperatura de aire de salida, temperatura de producto, control de humedad del sólido, tiempo de secado, para complementar con la construcción de gráficas, relacionando temperatura [figura 22 y 23] y la representación de las curvas de velocidad de secado [figura 25 y 26].
3. El secador de lecho fluido SO-EF-106 está calificado.
4. Se calificó la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020, ya que en ella se lleva la operación unitaria complementaria compresión de sólidos.
5. La tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020 se encuentra calificada.



## RECOMENDACIONES

1. Incluir copias de los manuales del equipo dentro del protocolo de calificación instalación.
2. Para la verificación del sistema eléctrico del equipo, una persona capacitada del departamento de mantenimiento debe verificar el suministro de energía eléctrica.
3. En el protocolo de operación del equipo se debe incluir los certificados de calibración de los equipos de medición, los procedimientos normalizados de operación y el plan de mantenimiento del equipo.
4. Al final del cada protocolo de calificación de instalación, operación y desempeño del equipo se debe incluir una sección de reconocimiento de firmas de responsabilidades.
5. Calificar los servicios de aire y agua de los equipos, para asegurar la calidad de dichos servicios y mejorar la calificación de los equipos.
6. Utilizar los manuales de operación e instalación del secador de lecho fluido CIMA serie: CFB220, modelo 2,003, versión 1.3 para realizar las calificaciones de instalación, operación y desempeño.

7. Utilizar los manuales de operación e instalación de la tableteadora MANESTY B3B 16 serie: 6C363, para realizar las calificaciones de instalación operación y desempeño.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Curso propedéutico “Instructivo para el protocolo del trabajo de graduación. Editorial USAC.
2. Geankopolis, C.J. “Procesos de transporte y operaciones unitarias.” Compañía Editorial Continental. Tercera edición. México, 1998. Pág. 579-619.
3. Helman José. “Farmacotecnia teórica y práctica”. Editorial Continental S.A. Madrid, España, 1,982. V.3 capítulo 27; V.4 capítulos 29,31,32; V.6. Capítulos 44-48.
4. McCabe, Warren L. “Operaciones unitarias en ingeniería química”. Editorial McGraw-Hill. Cuarta Edición. España 1, 991. Págs. 821 -987.
5. Perry, Robert; Green, Don W. “Manual del Ingeniero Químico.” Editorial McGraw-Hill. México, 1999. Capítulos 12, 20, 18.

## Referencias Bibliográficas para calificación de equipo

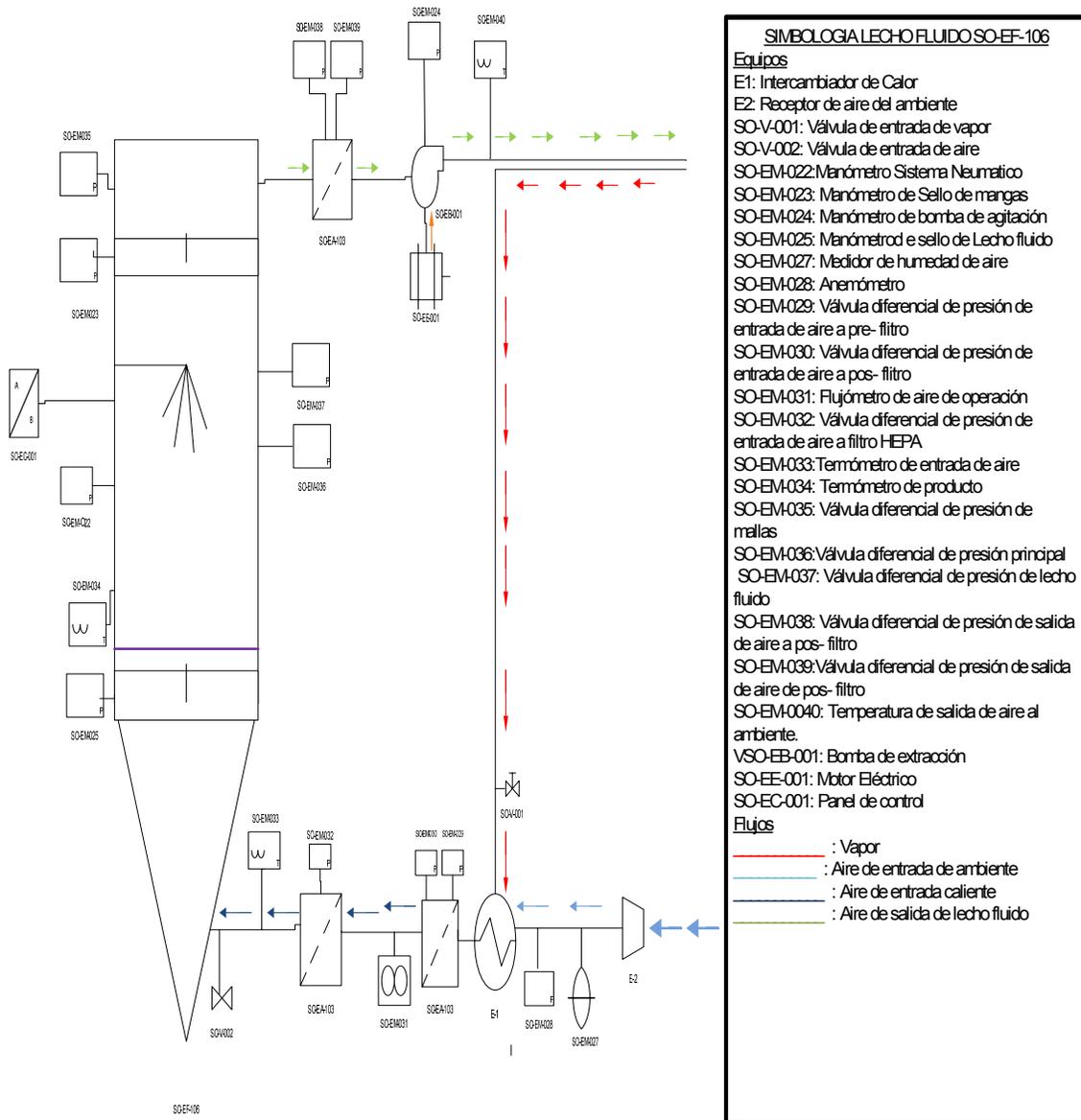
6. Guía de buenas prácticas de fabricación (CIPAM). Monografía Técnica No. 24. Primera edición. México, Distrito Federal, 2006. buenas prácticas de validación.
7. Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance. Interpharm / CRC, U.S.A. 1999.
8. Serie de informes técnicos de la OMS 823. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 32. Organización mundial de la salud. Ginebra 1992.
9. Serie de Informes Técnicos de la OMS 937. Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Informe 40. Organización mundial de la salud. 2005.

## Referencias electrónicas

10. “Mezclado”.[http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03\\_equipos.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/03/03_equipos.html)25 /05/2009.
11. “Granulación”.[http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/04/04\\_tgranulacion.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/04/04_tgranulacion.html). 25/05/2009.
12. “Recubrimiento de tabletas”[http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/09/recubrimiento\\_entirico.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/09/recubrimiento_entirico.html).25/05/2009.

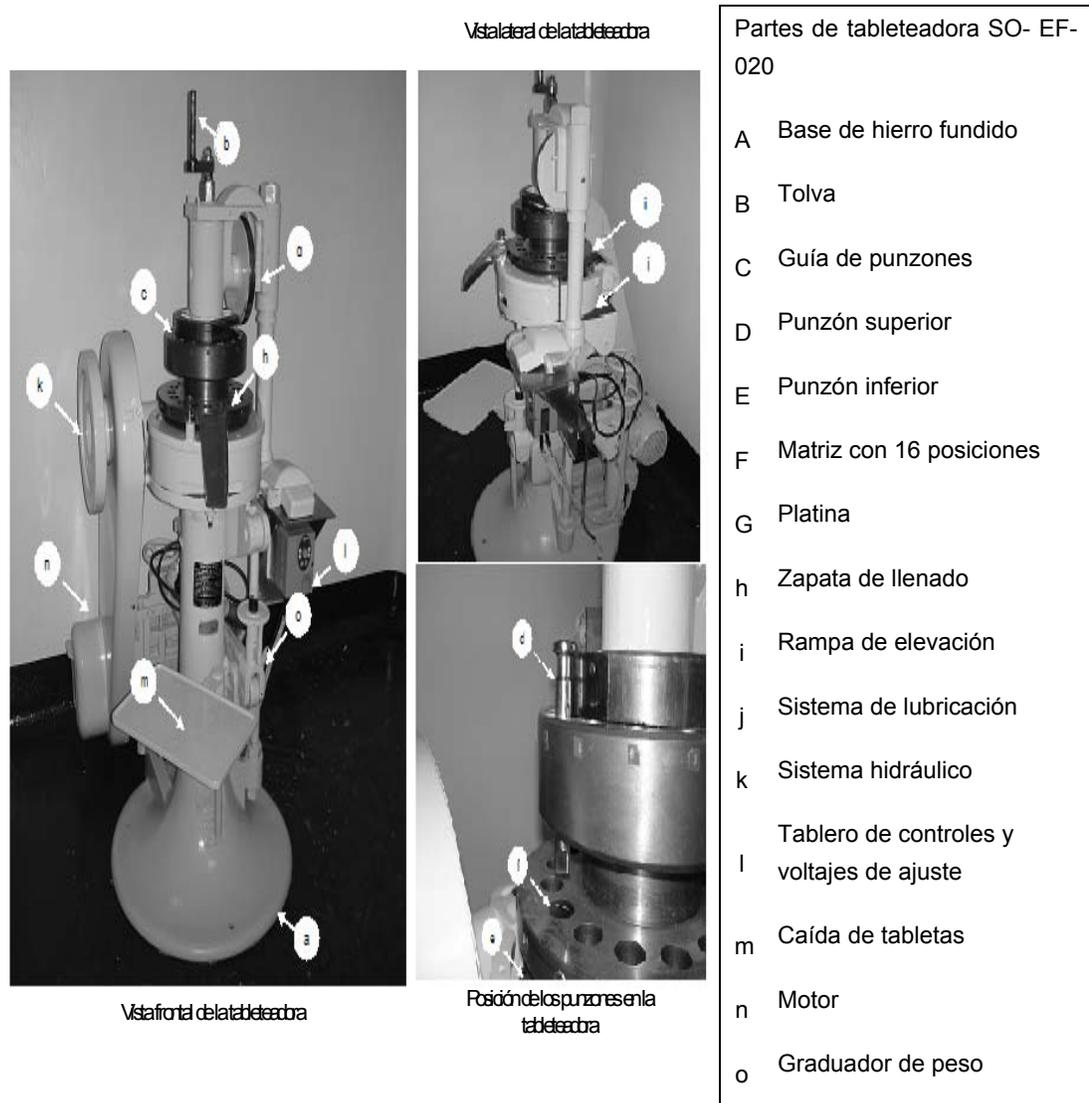
# ANEXOS

Figura 30. Diagrama del equipo “secador de lecho fluido SO-EF-106”



Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220

Figura 31. Diagrama del equipo “tableteadora SO - EF- 020”



Fuente: Manual de operación de tableteadora MANESTY B3B 16 serie: 6C363

## APÉNDICE

### A.1 MUESTRA DE CÁLCULO

1. Cálculo de la velocidad de secado para el secador de lecho fluido SO-EF-106.
  - a. Elaboración de la figura 25 tiempo de secado vrs humedad contenida en el sólido.
  - b. Derivar ecuación matemática de la figura 25.
  - c. Calcular la velocidad de secado con la siguiente ecuación.

$$R = -\frac{L_s}{A} \frac{dx}{dt} \quad [\text{Ec. No.3, Ref.2}]$$

Donde:

R= Velocidad de secado (Kg H<sub>2</sub>O/h.m<sup>2</sup>)

L<sub>s</sub>= kg de sólido seco usado (Kg)

A= Área superficial expuesta al secado (m<sup>2</sup>)

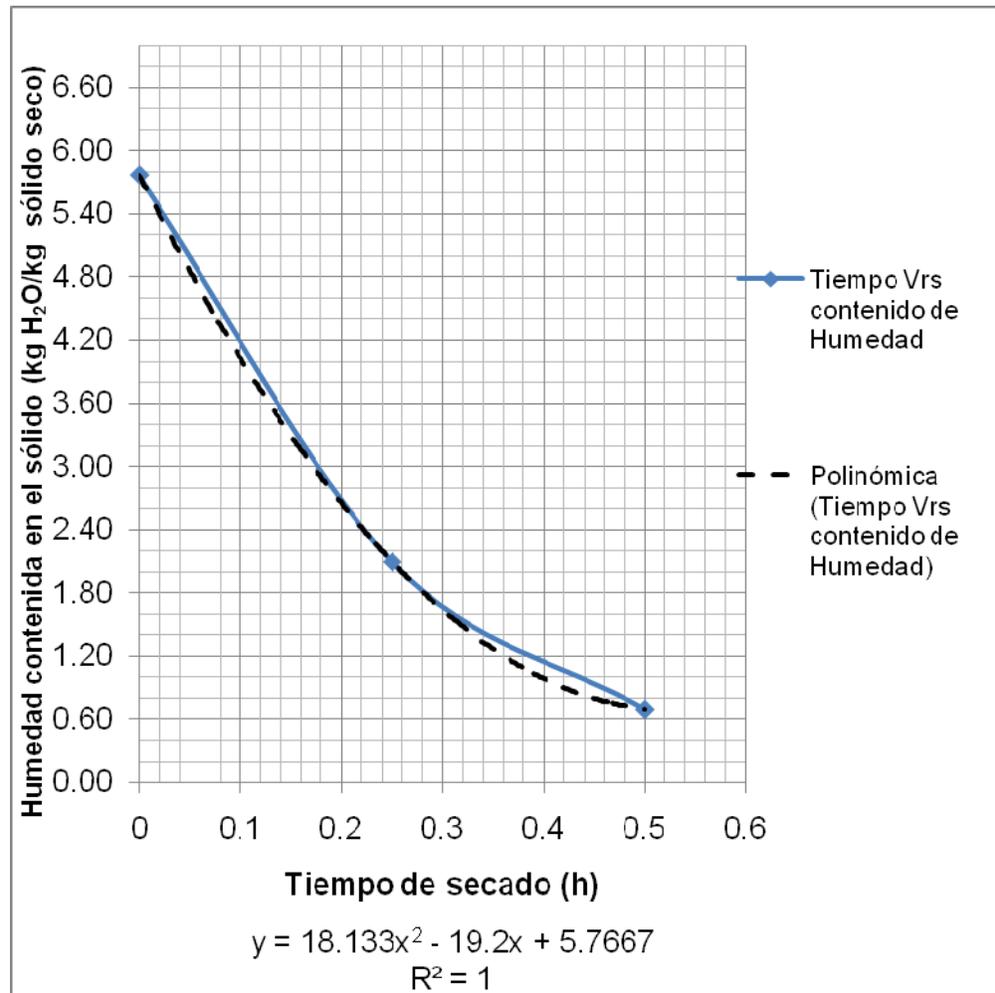
$\frac{dx}{dt}$ =Derivada de la ecuación matemática de la figura 25.

Ejemplo No.1

Calculo de la velocidad de secado para el tiempo de secado de 0 horas

- a. Con los datos de la tabla LIII, del protocolo de calificación de desempeño del secador de lecho fluido SO-EF-106 se construye la figura 25. Tiempo de secado vrs. humedad contenida en el sólido, por medio del programa microsoft excel 2,007.

Figura 25. Tiempo de secado vrs. Humedad contenida en el sólido



Fuente: Tabla LIII, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-106, datos calculados.

b. Derivar la Ecuación matemática de la figura 25:

$$y = 18.133x^2 - 19.2x + 5.7667$$

$$\frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dx} = 36.266x - 19.2$$

b.1 Cálculo  $\frac{dx}{dt}$  para t = 0 (h):

$$\frac{dx}{d(t=0)} = \frac{dy}{dx} = 36.266(0) - 19.2$$

$$\frac{dx}{d(t=0)} = \frac{dy}{dx} = -19.2 \text{ (kg H}_2\text{O/kg sólido seco .h)}$$

c. Cálculo de la velocidad de secado para el ciclo 1

$L_s=37.931$  kg de sólido seco usado

$A=80$  m<sup>2</sup>

Utilizado la ecuación No.3:

$$R = - \frac{37.931 \text{ kg de sólido seco usado}}{80 \text{ m}^2} * \frac{19.2 \text{ kg H}_2\text{O}}{\text{kg sólido seco .h}}$$

$$R = \frac{9.10344 \text{ kg H}_2\text{O}}{\text{m}^2 \cdot \text{h}}$$

NOTA: Todas las velocidades de secado se calcularon de la misma forma, los datos se encuentran en la tabla LIII, del protocolo de desempeño del equipo SO-EF-106 de la sección de datos calculados.

2. Cálculo de la variación de peso de tableta para la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020

a. Elaboración de la figura 28. Tiempo de compresión vrs peso de tableta.

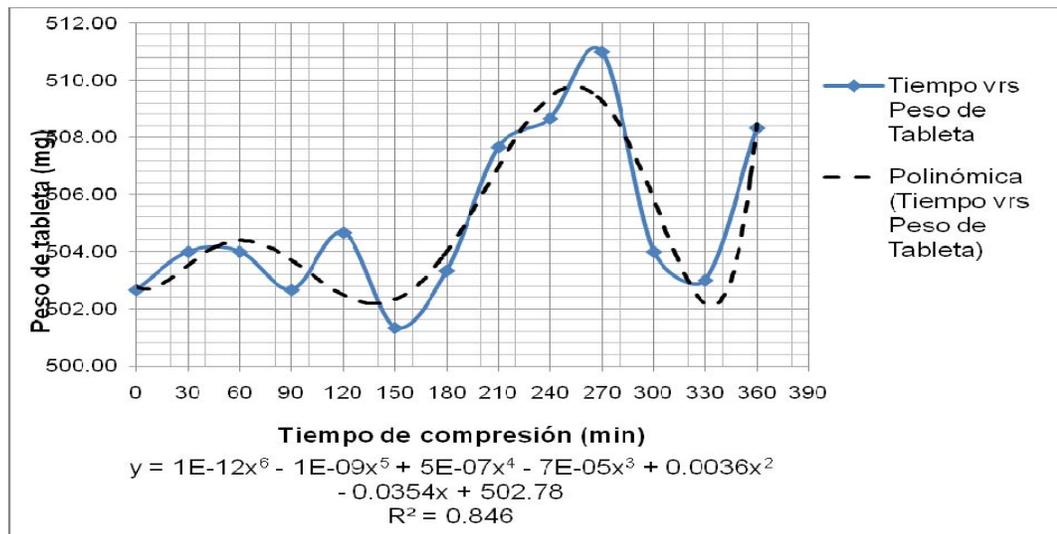
b. Derivar ecuación matemática de la figura 28.

Ejemplo No.2:

Cálculo de la variación de peso de tableta para el tiempo de compresión de 30 minutos.

- a. Con los datos de la tabla LXXV , del protocolo de calificación de desempeño de la tableteadora SO-EF- 020 se construye la gráfica No.4 Tiempo de compresión vrs. peso de tableta, por medio del programa microsoft excel 2,007.

Figura 28. Tiempo de compresión vrs. peso de tableta



Fuente: Tabla LXXV, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-020, datos calculados.

- b. Derivar la Ecuación matemática de la gráfica No.6:

$$y = 1E-12x^6 - 1E-09x^5 + 5E-07x^4 - 7E-05x^3 + 0.0036x^2 - 0.0354x + 502.78$$

$$\text{Variación de peso de tableta} = \frac{dy}{dx}$$

$$\frac{dy}{dx} = 6E - 12x^5 - 1E - 08x^4 + 3E - 06x^3 - 0.0003x^2 + 0.025x - 0.488$$

- b.1 Cálculo  $\frac{dx}{dt}$  para t = 30 (min):

$$\frac{dy}{dx} = 6E - 12(30)^5 - 1E - 08(30)^4 + 3E - 06(30)^3 - 0.0003(30)^2 + 0.025(30) - 0.488$$

$$\frac{dy}{dx} = 0.06 \text{ (mg/min)}$$

NOTA: Todas las variaciones de peso de tableta se calcularon de la misma forma, los datos se encuentran en la tabla LXXV , del protocolo de desempeño del equipo SO-EF-020 de la sección de datos calculados.



## **A.2 DATOS CALCULADOS**

### **PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN (IQ) DEL SECADOR DE LECHO FLUIDO DEL ÁREA DE SÓLIDOS**

**SO-EF-106**

---

#### **1. Propósito y alcance**

##### **Propósito:**

Demostrar que el equipo utilizado para secar granulados para productos sólidos, se encuentra instalado correctamente de acuerdo a los requerimientos de los usuarios, buenas prácticas de manufactura y normativa vigente para la industria farmacéutica.

##### **Alcance:**

Aplica para el secador de lecho fluido del área de sólidos marca CIMA GFB-220 de código interno SO-EF-106, ubicado en el área de granulación del departamento de producción de sólidos de una industria farmacéutica así como para todos sus componentes e instalaciones.

---

#### **2. Responsabilidades**

##### **2.1 Departamento de validaciones y calibraciones:**

##### **Supervisor de validación de procesos críticos y equipos:**

Elaborar y ejecutar el protocolo de calificación de la instalación del secador de lecho fluido del área de sólidos SO-EF-106.

**Jefe de validaciones y calibraciones:**

Revisar el protocolo de calificación de la instalación del secador de lecho fluido del área de sólidos SO-EF-106.

**Gerente de control de calidad:**

Aprobar el protocolo de calificación de la instalación del secador de lecho fluido del área de sólidos SO-EF-106.

**2.2 Departamento de producción de sólidos:**

Apoyar al departamento de validaciones y calibraciones proporcionando la información necesaria de los procedimientos normalizados de operación actuales y condiciones estáticas necesarias del equipo para realizar la calificación.

**2.3 Departamento de mantenimiento:**

Apoyar al departamento de validaciones y calibraciones con la información necesaria de los manuales de instalación del secador de lecho fluido del área de sólidos SO-EF-106.

---

### 3. Especificaciones del protocolo de calificación

#### 3.1 Condiciones generales (criterios de aceptación)

El protocolo de calificación de la instalación del equipo SO-EF-106 se considera aceptado cuando se cumple con todos los criterios de aceptación de las características necesarias para considerar una instalación calificada de acuerdo a la normativa vigente.

La calificación de instalación sirve como auditoria de calidad previa a la calificación de operación del equipo. Los criterios establecidos son:

Tabla XXIII. **Calificación de la instalación (IQ) secador de lecho fluido del área de sólidos SO-EF-106.**

Formato IQ	Criterio de aceptación
1	Todos los documentos de ingeniería, diseño e instructivos de instalación se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al equipo instalado en planta.
2	Al concluir la inspección física de cada uno de los componentes mayores, estos se encuentran instalados de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones de proveedor.
3	Existen listados de repuestos y lubricantes para el equipo y estos son acorde a los requerimientos.
4	El servicio eléctrico corresponde con los requerimientos de amperaje, voltaje, fases, hertz, conexión a tierra, y fuente de poder como amperaje del interruptor, identificación de tablero de alimentación de acuerdo a lo establecido por el fabricante y diseñador del equipo.

Fuente: Phil Cloud. **How to Develop and Manage Qualification Protocols for FDA Compliance.** Pág. 20.

### 3.2 Descripción del equipo:

Tabla XXIV. Descripción del secador de lecho fluido SO- EF-106

<b>Criterio</b>	<b>Descripción</b>
Nombre del equipo	Secador de lecho fluido
Marca	CIMA
Modelo	GFB 220
No. Serie	MO-LF-001-07
Identificación interna	SO-EF-106
Ubicación	Granulación II, área de sólidos , planta de producción de una industria farmacéutica
Descripción del equipo	Es un equipo semiautomático utilizado para secar la materia prima utilizada para la fabricación de fármacos sólidos.

Fuente: Phil Cloud. **How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.** Pág. 22.

### 3.3 Calificación de la instalación (IQ)

La instalación del equipo se verificará por medio de inspecciones a los componentes, materiales, servicios auxiliares instalados y de la documentación de ingeniería proporcionada por el contratista. Esta inspección será documentada en los anexos del protocolo.

#### 1.3.1 Documentación de ingeniería (requisitos documentales) (formato IQ-1)

Verifique y documente toda la información generada durante y al final de la fase de instalación del equipo como los planos as

*built*, diagrama de instalación, diagramas de equipos, especificaciones del equipo, manuales del equipo y otros documentos relacionados. Además indique donde se pueden localizar los documentos originales con sus revisiones consecutivas.

### **3.3.2 Verificación de equipos y componentes mayores (formato IQ-2)**

Hacer una lista y una inspección física de cada uno de los componentes mayores del equipo tomando como referencia los planos, manuales de equipos, números de identificación, marca, modelo o tipo, número de serie y localización.

### **3.3.3 Lista de repuestos y lubricantes (formato IQ-3)**

Verifique, documente o incluya una lista de repuestos recomendadas por el fabricante. Verifique y documente el listado de lubricantes requeridos para la operación de los componentes del equipo. Identifique si están en contacto con el producto.

### **3.3.4 Verificación del servicio eléctrico (formato IQ-4)**

Verifique que el servicio eléctrico corresponda con los requerimientos de amperaje, voltaje, fases, hertz, conexión a tierra, y fuente de poder como amperaje del interruptor, identificación de tablero de alimentación de acuerdo a lo establecido por el fabricante y lo especificado en planos. Una persona capacitada del departamento de mantenimiento debe verificar el suministro de energía eléctrica.

### 3.4 Formatos de Calificación de la Instalación

#### Calificación de instalación – formato IQ-1

Tabla XXV. Documentación de ingeniería. Manuales, instructivos de instalación, planos y/o diagramas

No.	Código	Título	Existe (Si/No)	Fecha	Localización
1	Ninguno	Layout del secador de lecho fluido GF 220	Si	2,006	Manual de instalación
2	Ninguno	Diagrama de instalación	Si		Manual de Instalación
3	Ninguno	Diagrama de equipos	Si		Manual de Operación e Instalación del equipo
4	Ninguno	Especificaciones del equipo	Si		Manual de Operación e Instalación del equipo
5	Ninguno	Manuales de equipo	Si		Área de mantenimiento
6	Ninguno	Manual de mantenimiento	No		No existe
7	MO- LF-001-07	Manual de operación del equipo	Si		Área de granulación II

Fuente: Phil Cloud. *How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance*. Pág. 23.

## Calificación de instalación – formato IQ-2

### COMPONENTES MAYORES DEL EQUIPO

#### A. COMPONENTES SO-EF-106

Tabla XXVI. Componentes del secador de lecho fluido SO- EF-106

Equipo / Componentes	Especificaciones de diseño	Aceptable (Si/No)	
Secador de Lecho fluido SO-EF-106	Marca / Modelo: Secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220, modelo 2,003 versión 1.3	Si	
	Sistemas auxiliares		
	Sistema de filtración HEPA,	Si	
	Granulación	No	
	Sistema WIP( lavado en sitio)	Si	
	Principio de funcionamiento: Mecanismo de transferencia de momento, transferencia de masa por difusión y transferencia de calor por convección y conducción	Si	
	Temperatura, velocidad de flujo, presión de operación:		
	<b>Condiciones mínimas de operación</b>		
	Presión de trabajo principal: 200 Pa	Si	
	Presión diferencial aire de salida Post-filtros :20Pa	Si	
	Velocidad de aire de operación: 600 m <sup>3</sup> /h	Si	
	<b>Condiciones máximas de operación:</b>		
	Presión diferencial de aire de entrada pre- filtro : 5,000 Pa	Si	
	Presión diferencial de aire de entrada post filtro: 5,000 Pa	Si	
	Presión diferencial de entrada filtros Hepa : 5,000 Pa	Si	

	Presión diferencial lecho fluido: 5,000 Pa	Si
	Presión diferencial cabina de sacudido: 5,000 Pa	Si
	Presión diferencial aire de salida post-filtros: 5,000 Pa	Si
	Presión diferencial de aire de salida de filtros HEPA: 5,000 Pa	Si
	Velocidad de aire de operación: 8,000 m <sup>3</sup> /h	Si
	Humedad de aire de entrada: 100% H <sub>R</sub>	Si
	Presión de trabajo principal :-4,500 Pa	Si
	Temperatura de aire de entrada: 70 °C	Si
	Temperatura del producto: 65 °C	Si
	Temperatura de salida de aire: 60 °C	Si
	Temperatura de material líquido: 30 °C	Si
	<b>Requerimientos eléctricos</b>	
	Potencia : 18.5 KW	Si
	Corriente: 32 A	Si
	Voltaje: 220V	Si
	Ubicación física: Área de granulación II	Si

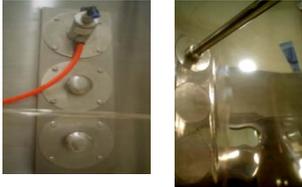
Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 24-25.

Tabla XXVII. Componentes principales del equipo SO-EF-106 parte externa.

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p>Figura 32. <b>Cámara de secado parte superior</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220</p>	<p>Es donde se lleva a cabo el proceso de fluidización. Cuenta con mirillas.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 33. <b>Cámara de secado móvil</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Lleva a cabo el proceso de fluidización y permite moverse para realizar ajustes. Cuenta con mirillas</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
 <p>Figura 34. <b>Canasta fija</b></p> <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Permite la entrada de aire caliente o frío (filtrado) hacia la cámara de secado que permite que el proceso de fluidización se lleve a cabo. En su interior cuenta con una esfera de limpieza la cual lleva a cabo la limpieza de la canasta.</p>	Si	Estado Aceptable
<p>Figura 35. <b>Sistema de elevación de la canasta fija.</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Realizan el ascenso y descenso por medio de los pistones neumáticos laterales.</p>	Si	Estado aceptable

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p data-bbox="298 415 665 449">Figura 36. <b>Canasta móvil</b></p>  <p data-bbox="298 663 685 785">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="708 415 1092 940">Permite colocar el producto en su interior e introducirlo a la cámara de secado. Cuenta con ruedas que permiten su desplazamiento. Y una toma de muestra que permite retirar producto para su análisis en los diferentes procesos.</p>	<p data-bbox="1154 663 1187 697">Si</p>	<p data-bbox="1268 636 1406 722">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="310 966 670 1052">Figura 37. <b>Ducto de entrada de aire filtrado</b></p>  <p data-bbox="298 1241 685 1362">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="708 1035 1092 1283">Permite la entrada de aire caliente o frío hacia la canasta fija para después incorporarlo a la cámara de secado.</p>	<p data-bbox="1154 1146 1187 1180">Si</p>	<p data-bbox="1268 1119 1406 1205">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="334 1377 646 1463">Figura 38. <b>Válvula de descarga de lavado</b></p>  <p data-bbox="298 1598 685 1719">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="708 1476 1092 1619">Permite descargar el agua que se utiliza en el lavado del equipo al drenaje.</p>	<p data-bbox="1154 1530 1187 1564">Si</p>	<p data-bbox="1268 1503 1406 1589">Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p>Figura 39. <b>Pantalla táctil</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Permite la operación y control del equipo.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 40. <b>Voltímetro y amperímetro.</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Muestra la lectura de voltaje y amperaje que consume el equipo.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 41. <b>Niveles de atomizado</b></p>  <p><b>Parte externa</b>      <b>Parte interna</b></p> <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Permite el ajuste de altura de la pistola de atomización</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p>Figura 42. <b>Manivela V</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Permite ascender y descender los filtros de mangas.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 43. <b>Guía de cable</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Permite que cable que desactiva el freno para poder descender los filtros de mangas quede situado a la columna.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 44. <b>Poleas del sistema de elevación de filtros de mangas</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Permite que los filtros de mangas asciendan y desciendan.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 45. <b>Conexiones neumáticas a la canasta</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Conexión rápida tipo pasa muro que permite la conexiones del tablero neumático hacia la canasta fija.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p>Figura 46. <b>Tablero de manómetros y reguladores de presión</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Permite regular y observar las presiones de los diferentes componentes neumáticos del equipo.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 47. <b>Válvula neumática tipo mariposa de entrada de producto</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Permite la descarga del producto a la canasta móvil, controlada por el PLC.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 48. <b>Sensor de temperatura de la canasta fija</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Detecta la temperatura del aire de entrada.</p>	<p>No</p>	<p>No se encuentra disponible</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p>Figura 49. <b>Compuerta de alabe</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Permite regular el paso del aire caliente o frío a la canasta fija.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 50. <b>Entrada de la tubería del CIP al equipo principal.</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Conecta el CIP a la canasta fija para llevar a cabo la limpieza del equipo.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 26

}Tabla XXVIII. Componentes principales del equipo SO-EF-106 parte interna

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p>Figura 51. <b>Pistola de atomización</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Llevan cabo la atomización de la solución que se encuentra en el tanque de agitación. Y lo dispersan al producto.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 52. <b>Esferas de limpieza</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Llevan a cabo el lavado del equipo.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 53. <b>Filtros de Mangas</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Colectan el producto impidiendo que haya pérdida.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p>Figura 54. <b>Soporte para los filtros de mangas</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Permite colocar los filtros de mangas y fijarlos en la parte superior</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 55. <b>Abrazadera para filtros de mangas</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Fija el filtro al aro</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 56. <b>Discos de ruptura</b></p>  <p><b>Parte externa</b>      <b>Parte interna</b></p> <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Cuando en el interior de la cámara de secado existe una elevación de la presión y sobrepasa los límites permitidos; estos discos se fracturan para liberar la presión, para proteger el equipo</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 26.

Tabla XXIX. Componentes principales del equipo SO-EF-106 área técnica

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p data-bbox="337 499 651 638"><b>Figura 57. Tubería de entrada de aire del exterior.</b></p>  <p data-bbox="298 989 690 1108">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="716 730 1021 926">Permite la entrada de aire del medio ambiente para el proceso.</p>	<p data-bbox="1097 814 1130 842">Si</p>	<p data-bbox="1227 785 1369 873">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="298 1241 651 1268"><b>Figura 58. Anemómetro</b></p>  <p data-bbox="298 1570 690 1690">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="716 1310 1027 1556">Detecta la velocidad del aire de entrada hacia el interior de la sección de pre-filtración.</p>	<p data-bbox="1097 1423 1130 1451">Si</p>	<p data-bbox="1227 1394 1369 1482">Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p>Figura 59. <b>Sistema de pre-filtración</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>En su interior cuenta con dos pre-filtros que permiten la filtración del aire.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 60. <b>Pre-filtros</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Llevan a cabo la filtración del aire.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 61. <b>Transmisor de humedad</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Detecta la cantidad de humedad del aire que entra al equipo.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p>Figura 62. <b>Electroválvula Analógica</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Controla la entrada de vapor a la unidad de calentamiento de aire.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 63. <b>Unidad de mantenimiento de vapor</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Esta unidad consta de los siguientes componentes: válvula de tornillo, cola de cochino con manómetro, válvula analógica y válvula de seguridad. Controla la entrada de vapor a la unidad de calentamiento de aire.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 64. <b>Unidad de tubería de condensado</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Esta unidad consta de los siguientes componentes: válvula de tornillo, válvula check y trampa. Esta unidad controla la salida del condensado</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p data-bbox="342 380 634 464"><b>Figura 65. Unidad manejadora de aire</b></p>  <p data-bbox="298 705 678 827">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="703 501 1068 699">En su interior contiene resistencias que llevan a cabo el calentamiento del aire a base de vapor.</p>	<p data-bbox="1125 583 1157 615">Si</p>	<p data-bbox="1222 558 1365 642">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="298 848 647 884"><b>Figura 66. Resistencias</b></p>  <p data-bbox="298 1119 678 1241">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="703 970 1068 1115">Llevan a cabo el calentamiento del aire a base de vapor.</p>	<p data-bbox="1125 1024 1157 1056">Si</p>	<p data-bbox="1222 999 1365 1083">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="310 1262 667 1402"><b>Figura 67. Bypass de entrada de aire caliente o frío al sistema de</b></p>  <p data-bbox="298 1642 678 1764">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="703 1465 1068 1663">Permiten el flujo del aire caliente o frío hacia el sistema de filtración HEPA.</p>	<p data-bbox="1125 1549 1157 1581">Si</p>	<p data-bbox="1222 1524 1365 1608">Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p>Figura 68. <b>Sistema de filtración HEPA</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>En su interior cuenta con dos pre-filtros y dos filtros HEPA</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 69. <b>Pre-filtros</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Llevan a la filtración del aire caliente o frío proveniente de la unidad manejadora de aire o del sistema de pre-filtración para eliminar las impurezas que puede contener el aire.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 70. <b>Filtros HEPA</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Cuando el aire proveniente del sistema de filtración de aire o del sistema de pre-filtración pasa por los pre-filtros para eliminar impurezas, después pasa a través de los filtros HEPA para eliminar al 99.99% las impurezas.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p data-bbox="347 436 613 520"><b>Figura 71. Tablero eléctrico</b></p>  <p data-bbox="298 730 662 856">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 512 1019 772">En su interior se encuentran todos los componentes electrónicos del equipo.</p>	<p data-bbox="1078 625 1110 655">Si</p>	<p data-bbox="1198 596 1338 688">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="324 898 639 982"><b>Figura 72. Interruptor principal</b></p>  <p data-bbox="298 1201 662 1327">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 982 1019 1234">Permite energizar el tablero eléctrico y proteger los componentes electrónicos.</p>	<p data-bbox="1078 1096 1110 1125">Si</p>	<p data-bbox="1198 1066 1338 1159">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="331 1369 630 1402"><b>Figura 73. Ventilador</b></p>  <p data-bbox="298 1612 662 1738">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 1453 1019 1654">Evita el sobrecalentamiento del interior del tablero eléctrico.</p>	<p data-bbox="1078 1537 1110 1566">Si</p>	<p data-bbox="1198 1507 1338 1600">Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p>Figura 74. <b>Variador de frecuencias del motor principal</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Regula la frecuencia de arranque del motor principal.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 75. <b>Variador de frecuencia de la bomba peristáltica</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Regula a frecuencia del tanque de agitación.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 76. <b>PLC y módulos extendidos</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>N/A</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

<b>COMPONENTE</b>	<b>FUNCIÓN</b>	<b>Existe Si/No</b>	<b>Verificación</b>
<p data-bbox="365 436 597 520">Figura 77. <b>Transformador</b></p>  <p data-bbox="298 730 664 848">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="818 625 878 653">N/A</p>	<p data-bbox="1081 625 1141 653">N/A</p>	<p data-bbox="1219 596 1360 680">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="310 898 656 982">Figura 78. <b>Relevadores encapsulados</b></p>  <p data-bbox="298 1192 664 1310">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 1010 1040 1199">Son los encargados del arranque y paro de componentes electrónicos.</p>	<p data-bbox="1094 1087 1130 1115">Si</p>	<p data-bbox="1219 1058 1360 1142">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="331 1360 634 1444">Figura 79. <b>Fuente de poder</b></p>  <p data-bbox="298 1738 664 1856">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 1541 1040 1675">Alimenta los componentes electrónicos.</p>	<p data-bbox="1094 1591 1130 1619">Si</p>	<p data-bbox="1219 1562 1360 1646">Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p>Figura 80. <b>Interruptor termomagnético de tres y dos fases y fusibles</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Energizan los componentes electrónicos y protección de los mismos.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 81. <b>Contactores</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Realiza el arranque del motor</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 82. <b>Tablero Neumático</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>En su interior se encuentran las válvulas de presión diferencia, electroválvulas, presostatos, unidad de mantenimiento de aire.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

<b>COMPONENTE</b>	<b>FUNCIÓN</b>	<b>Existe Si/No</b>	<b>Verificación</b>
<p>Figura 83. <b>Válvula de presión diferencial</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Mide la diferencia de presión entre dos puntos</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 84. <b>Unidad de mantenimiento de aire</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Es la encargada de eliminar las impurezas del aire dentro de la línea y lubricar los componentes neumáticos.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 85. <b>Electroválvulas</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Son los actuadores de los componentes neumáticos por medio de una señal eléctrica.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p data-bbox="331 342 630 373"><b>Figura 86. Preóstató</b></p>  <p data-bbox="298 575 662 695">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 390 1039 642">Es un indicador de aguja él cual está gobernado por un mínimo y máximo de presión.</p>	<p data-bbox="1097 499 1130 531">Si</p>	<p data-bbox="1218 474 1357 562">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="324 743 639 827"><b>Figura 87. Tubería de salida de aire</b></p>  <p data-bbox="298 1041 662 1161">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 877 1039 1020">Es la descarga del aire que se utilizo en el proceso.</p>	<p data-bbox="1097 930 1130 961">Si</p>	<p data-bbox="1218 905 1357 993">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="308 1205 656 1289"><b>Figura 88. Sensores de temperatura</b></p>  <p data-bbox="298 1583 662 1703">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 1493 1039 1577">Detectan la temperatura del aire de salida</p>	<p data-bbox="1097 1518 1130 1549">Si</p>	<p data-bbox="1218 1493 1357 1581">Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p data-bbox="298 434 662 575"><b>Figura 89. Tubería de conexión de aire hacia el post-filtro</b></p>  <p data-bbox="298 785 662 905">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 611 1039 806">Dirige el aire proveniente del proceso para ser retirado del equipo.</p>	<p data-bbox="1097 688 1127 722">Si</p>	<p data-bbox="1219 663 1357 751">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="321 1033 639 1121"><b>Figura 90. Sistema de post-filtración</b></p>  <p data-bbox="298 1331 662 1451">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 1125 1039 1759">Una vez que el aire ya ha sido utilizado dentro de la cámara de secado pasa por un sistema de pos-filtro para eliminar el producto que logra filtrarse y algunas impurezas que se desprenden del producto , quedando atrapadas en los pre-filtro y los filtros HEPA.</p>	<p data-bbox="1097 1430 1127 1463">Si</p>	<p data-bbox="1219 1400 1357 1488">Estado aceptable</p>

<b>COMPONENTE</b>	<b>FUNCIÓN</b>	<b>Existe Si/No</b>	<b>Verificación</b>
<p>Figura 91. <b>Filtros HEPA de post-filtros</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Retiene las impurezas generadas en el proceso, para evitar que se incorporen al medio ambiente.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 92. <b>Motor del extractor</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Genera el movimiento para transmitirlo al reductor.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>
<p>Figura 93. <b>Extractor</b></p>  <p>Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p>Es el encargo de hacer una recirculación y depuración del aire con que trabaja el equipo.</p>	<p>Si</p>	<p>Estado aceptable</p>

<b>COMPONENTE</b>	<b>FUNCIÓN</b>	<b>Existe Si/No</b>	<b>Verificación</b>
<p data-bbox="310 436 651 520"><b>Figura 94.Reductor del motor</b></p>  <p data-bbox="298 730 667 848">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 569 1039 707">Genera el movimiento de las aspas del extractor.</p>	<p data-bbox="1097 625 1127 653">Si</p>	<p data-bbox="1219 638 1357 722">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="321 900 643 984"><b>Figura 95. Compuerta de alabe</b></p>  <p data-bbox="298 1192 667 1310">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 1058 1039 1142">Permite regular la salida del aire del post-filtro.</p>	<p data-bbox="1097 1087 1127 1115">Si</p>	<p data-bbox="1219 1058 1357 1142">Estado aceptable</p>
<p data-bbox="298 1365 626 1392"><b>Figura 96. Silenciador</b></p>  <p data-bbox="310 1686 656 1803">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 1514 1039 1652">Disminuye los decibeles del ruido que se genera en la extracción de aire.</p>	<p data-bbox="1097 1564 1127 1591">Si</p>	<p data-bbox="1219 1535 1357 1619">Estado aceptable</p>

COMPONENTE	FUNCIÓN	Existe Si/No	Verificación
<p data-bbox="337 478 626 562">Figura 97. <b>Pistones neumáticos</b></p>  <p data-bbox="298 842 667 957">Fuente: Manual de operación del secador de lecho fluido CIMA serie CFB-220.</p>	<p data-bbox="688 646 1040 783">Permiten abrir y cerrar las compuertas de paso del aire.</p>	<p data-bbox="1097 699 1130 730">Si</p>	<p data-bbox="1219 674 1360 758">Estado aceptable</p>

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 26.

## B. CUMPLIMIENTO DE ESPECIFICACIONES DE INSTALACIÓN EN SITIO

Tabla XXX. Especificaciones de instalación del equipo SO-EF-106

No.	Especificaciones de instalación del equipo SO-EF-106	Aceptable (Si/No/NA)
<b>A</b>	<b>INSTALACIÓN</b>	
1	Capacidad: 60 Kg	Si
2	Vapor consumido: 180 Kg/h	Si
3	Presión de vapor : $\leq 0.4$ Mpa	Si
4	Aire consumido comprimido: $1.8 \text{ m}^3 / \text{min}$	Si
5	Presión de aire comprimido: 0.8 MPa	Si
6	Potencia del extractor: 18.5 Kw	Si
7	Potencia de la bomba: 0.4 Kw	Si
8	Aire intercambiador de calor: $80 \text{ m}^2$	Si
9	Peso: 2800 Kg	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 26.

### Calificación de instalación – formato IQ-3

Tabla XXXI. Lista de repuestos y lubricantes para el equipo SO-EF-106

No.	Código	Título	Existe (Si/No)	Localización
1	Ninguno	Adicione con aceite especial de FESTO tipo OFW-32	Si	Mantenimiento

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 27.

**Calificación de instalación – formato IQ-4**

**Tabla XXXII. Verificación de filtros y prefiltros para el equipo SO-EF-106**

No.	Código / Identificación	Descripción	Marca	Modelo	Condiciones Máximas y Mínimas de Operación (Presión, Temperatura, Flujo de aire, etc.)		Cartucho / Cambio	Cumple Si/No
					Variable 1	Variable 2		
1	SO-EA-103	Pre-filtro azul de lavable	NORDINE	GS3AB-060CB	3,000 m <sup>3</sup> /h	8,000 m <sup>3</sup> /h	GS3AB-060CB	Si
2	SO-EA-103	Filtro de bolsa de 24X24	NORDINE	GS3AB-060CB	60 °C	40 °C	GS3AB-060CB	Si
3	SO-EA-103	Filtro ULPA de 44X21.7 5X4.68	NORDINE	GS3AB-060CB	20pa	5000 Pa	GS3AB-060CB	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 28.

### Calificación de instalación – formato IQ-5

Tabla XXXIII. Verificación del servicio eléctrico para el equipo SO-EF-106

Componente eléctrico del equipo	Suministro eléctrico	Especificación	Aceptable (Si/No)
Secador de Lecho fluido SO-EF-106	Voltaje (V)	220	Si
	Corriente (A)	32	Si
	Fases (Número)	3	Si
	Frecuencia (Hz)	60	Si
	Tierra	3	Si
	No. de identificación del tablero	Tipo: TL62242	Si
	No. de identificación de la fuente	N/A	N/A
	Localización de la fuente	Ninguna	Si
	No. de interruptor	Ninguna	Si
	Clase de interruptor	SIEMENS VL160X 80 <sup>a</sup>	Si
	Conectado a emergencia (SI/No)?	-	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 29.

# PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN (OQ) DEL SECADOR DE LECHO FLUIDO SO-EF-106

---

## 1. Propósito y alcance

### **Propósito:**

Demostrar que el secador de lecho fluido opera de forma correcta de acuerdo al proveedor del equipo, los requerimientos de los usuarios, buenas prácticas de manufactura y normativa vigente de la industria farmacéutica.

### **Alcance:**

Aplica para el secador de lecho fluido del área de sólidos marca CIMA GFB 220 de código interno SO- EF-106, ubicado en el área de granulación del departamento de producción de sólidos de una industria farmacéutica.

---

## 2. Responsabilidades

### 2.1 Departamento de validaciones y calibraciones:

#### **Supervisor de validación de procesos críticos y equipos:**

Elaborar y ejecutar el protocolo de calificación de la operación del secador de lecho fluido, código SO-EF106.

#### **Jefe de validaciones y calibraciones:**

Revisar el protocolo de calificación de la operación del secador de lecho fluido, código SO-EF106.

**Gerente de control de calidad:**

Aprobar el protocolo de calificación de la operación del secador de lecho fluido, código SO-EF106.

**2.2 Departamento de producción de sólidos:**

Apoyar al departamento de validaciones y calibraciones en la ejecución del protocolo en las áreas de producción proporcionando las condiciones dinámicas necesarias.

**2.3 Departamento de mantenimiento:**

Apoyar al departamento de validaciones y calibraciones en la ejecución del protocolo en los procedimientos que requieren personal calificado.

**3. Especificaciones del protocolo de calificación****3.1 Descripción de la operación equipo SO-EF-106**

El secador de lecho fluido, código SO-EF106 es un equipo que cumple la eliminación del exceso de agua o bien otra solución granulante contenida en los gránulos formados en el proceso de granulación de los gránulos. El secador de lecho fluidizado funciona bajo el principio de secado directo, es decir de contacto directo entre aire o un gas calentado y el producto, para lograr transferencia de calor y transferencia de masa a partir de la transferencia de momento entre el aire y vapor calentado. La corriente de gas del proceso ingresa por la cámara de aire del lecho fluidizado pasando a través de la placa distribuidora de gas, que retiene los sólidos arriba.

### 3.2 Condiciones generales (criterios de aceptación)

Tabla XXXIV. **Calificación de la operación (OQ) del secador de lecho fluido**  
**SO-EF-106**

<b>Formato OQ</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
1	Todos los instrumentos de medición se encuentran instalados y debidamente calibrados
2	Los listados de los procedimientos normalizados de operación, registros e instrucciones de trabajo del equipo utilizado para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración se encuentran disponibles y en un lugar visible, además el personal ha sido capacitado y entrenado en la operación de los mismos. Todos poseen vigencia.
3	El equipo cumple con las verificaciones de operación realizadas. Todos los componentes del equipo operan correctamente en pruebas sucesivas.
4	El equipo puede operar en condiciones límites sin fallo y sus dispositivos de seguridad y alarmas funcionan correctamente.
5	Existe un programa de mantenimiento preventivo desarrollado para el equipo. La información comprendida en el programa coincide con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. El equipo se encuentra de alta en dicho programa.

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 30.

### **Calificación de la operación (OQ)**

Las pruebas de calificación de operación se efectúan mediante la verificación y documentación de que el equipo es capaz de operar de manera aceptable; tomando en cuenta las especificaciones del fabricante, especificaciones de instalaciones establecidas por la empresa y la normativa vigente.

### **Instrumental calibrado (formato OQ-1)**

Verifique que todos los instrumentos de medición del equipo se encuentren debidamente calibrados. Anote el tipo de calibración que fue realizada (interna o externa). Verifique que todos los instrumentos poseen su etiqueta de calibración y anote las fechas de calibración actual y de la próxima calibración. Adjunte fotocopia de los certificados de calibración o indique donde se pueden encontrar.

### **Procedimientos normalizados de operación (PNO's) registros e instrucciones de trabajo (formato OQ-2)**

Hacer una lista o anexar un listado de los procedimientos normalizados de operación e instrucciones de trabajo del equipo, utilizados para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración. Verifique que los procedimientos sean adecuados y prácticos y que el personal haya sido capacitado y entrenado en la operación del mismo. Verifique que los procedimientos se encuentran codificados y que la codificación es vigente. En el caso de los registros, anote las fechas de vigencia y del último registro.

## **Verificaciones y pruebas de operación (formato OQ-3)**

### **A. Verificación del funcionamiento general del equipo**

Realice una verificación general de la operación del secador de lecho fluido del área de sólidos mientras el operador lo utiliza durante una fabricación habitual de un producto. Verifique las presiones de operación, operaciones de limpieza, operación de la agitación, lubricación, acciones antes y después de operación, según los enunciados del formato correspondiente. Determine si cumple o no con los enunciados establecidos.

### **B. Verificación de la operación general del secador de lecho fluido**

Realice cada una de las pruebas descritas en el formato correspondiente y determine si es posible realizarla a cabalidad y que los resultados obtenidos son los esperados en el criterio de aceptación.

### **Prueba del peor de los casos (formato OQ-4)**

Esta prueba será específica del equipo a calificar. Entre ellas y dependiendo de la naturaleza del equipo se deben realizar:

**Prueba: Verificación del funcionamiento de dispositivos de seguridad:** Su objetivo es verificar que los dispositivos de arranque y paro (manual y automático) funcionan en caso de emergencia. Realice pruebas de arranque y paro. Estas pruebas de preferencia deben realizarse planificando con mantenimiento y contar con la presencia de la persona encargada de arrancar el equipo normalmente. Se deben realizar al inicio de un turno normal de producción.

### Programa de mantenimiento preventivo y correctivo (formato OQ-5)

Enliste o incluya el programa de mantenimiento preventivo desarrollado para el equipo. Verifique que la información comprendida en el programa coincida con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. Verifique que el equipo o sistema crítico se encuentra de alta en los programas.

### Formatos de Calificación de la operación (OQ) del equipo SO-EF-106

#### Calificación de operación – formato OQ-1

Tabla XXXV. Verificación del instrumental calibrado para el equipo  
SO-EF-106

No.	Descripción del Instrumento	Marca	Código Interno	Rango	Tipo de Calibración (Interna o Externa)	Fecha de Calibración	Fecha de Próxima Calibración
1	Manómetro Sistema Neumático	MC	SO-EM-022	0-1 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
2	Manómetro de Sello de mangas	MC	SO-EM-023	0-1 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
3	Manómetro de bomba de agitación	MC	SO-EM-024	0-1 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
4	Manómetro de sello de Lecho fluido	MC	SO-EM-025	0-1 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
5	Transmisor de humedad de aire	Sailor Instrument LTD	SO-EM-027	Max 100% H <sub>R</sub>	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010

6	Termómetro de entrada de aire	Sailor Instrument LTD	SO-EM-028	Max 70°C	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
7	Anemómetro	EE	SO-EM-029	Min 3,000 Max 8,000 (m <sup>3</sup> /h)	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
8	Válvula de presión diferencial de entrada de aire a pre-filtro	Sailor Instrument LTD	SO-EM-030	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
9	Válvula de presión diferencial entrada de aire al pos-filtro	Sailor Instrument LTD	SO-EM-031	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
10	Medidor de flujo de aire de operación	EE	SO-EM-032	Min 3,000 Max 8,000 (m <sup>3</sup> /h)	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
11	Válvula de presión diferencial entrada filtro HEPA	Sailor Instrument LTD	SO-EM-033	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
12	Termómetro de producto	Sailor Instrument LTD	SO-EM-034	Max 65°C	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
13	Válvula Presión diferencial Lecho Fluido	Sailor Instrument LTD	SO-EM-037	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
14	Válvula Presión diferencial Mallas	Sailor Instrument LTD	SO-EM-038	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010

15	Válvula de presión principal	Sailor Instrument LTD	SO-EM-039	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
16	Válvula de presión diferencial de salida de aire a post - filtro	Sailor Instrument LTD	SO-EM-040	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
17	Válvula de presión diferencial de salida de aire a filtro HEPA	Sailor Instrument LTD	SO-EM-041	0-1 KPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
18	Medidor de temperatura de salida de aire al ambiente	Sailor Instrument LTD	SO-EM-042	Max 60 <sup>o</sup> C	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
19	Preostato 1	Garden	SO-EM-043	Min 0.00 Max 0.55 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
20	Preostato 2	Garden	SO-EM-044	Min 0.00 Max 0.55 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010
21	Preostato 3	Garden	SO-EM-045	Min 0.00 Max 0.55 MPa	Externa	Abril de 2,009	Abril de 2,010

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 31.

### Calificación de operación – formato OQ-2

Tabla XXXV. **Procedimientos normalizados de operación e instrucciones de trabajo del secador de lecho fluido SO-EF-106**

No.	Código	Nombre	Último registro	Localización	Existe (Si/No)
1	GTI- RE- MN- 000029	Registro de mantenimiento preventivo del secador de lecho fluido SO-EF-106	16/02/2008	Granulación II Área de Sólidos	Si
2	GTI- RE- MN- 000030	Registro de mantenimiento correctivo del secador de lecho fluido SO-EF-106	16/02/2008	Granulación II Área de Sólidos	Si
3	RE-SO- 019	Registro de control de temperatura, humedad relativa y presión de aire para el secador de lecho fluido SO-EF-106	03/08/2009	Granulación II Área de Sólidos	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 32.

### Calificación de operación – formato OQ-3

Tabla XXXVII. **Funcionamiento general del secador de lecho fluido SO-EF-106**

No.	Verificación de la operación del equipo y/o sistema	Aceptable (Si/No/NA)
1	El equipo enciende y apaga correctamente	Si
2	El sistema de compuertas de alabe cierra y abre correctamente	Si
3	El sistema de aire de ingreso y el sistema de aire de enfriamiento funciona correctamente	Si
4	Se encuentra todos los servicios calificados recientemente	Si
5	Funcionan adecuadamente todos los dispositivos colocados en el tablero de control	Si
6	Las alarmas funcionan adecuadamente	Si
7	El timer de control de ciclo opera correctamente	Si
8	Los indicadores de temperatura y presión operan correctamente, de acuerdo a las especificaciones de funcionamiento	Si
9	Funciona correctamente la banda transportadora	NA
10	Los dispositivos del panel de control funcionan correctamente	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 33.

**Calificación de operación – formato OQ-3**

**PRUEBA DE OPERACIÓN PARA EQUIPOS**

Tabla XXXVIII. **Comportamiento de la temperatura de aire de entrada respecto al flujo de aire de entrada**

No.	Variable de operación	Límites de operación	Temperatura de aire de entrada (°C)			Promedio	Desviación estándar	Aceptable (Si/No/NA)
			1	2	3			
1	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	45	43	42	43.33	1.53	Si
2	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	42	47	52	47.00	5.00	Si
3	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	40	40	40	40.00	0.00	Si
4	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	51	54	55	53.33	2.08	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 34.

Tabla XXXIX. **Comportamiento de la temperatura de aire de salida respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada**

No.	Variable de operación	Límites de operación	Temperatura de aire de salida ( °C)			Promedio	Desviación estándar	Aceptable (Si/No/NA)
			1	2	3			
1	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	38	37	37	37.33	0.58	Si
2	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	33	36	40	36.33	3.51	Si
3	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	37	37	37	37.00	0.00	Si
4	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	46	49	51	48.67	2.52	Si

Fuente: **Phil Cloud. How to Develop and Manage Qualification Protocols for FDA Compliance.** Pág. 34.

Tabla XL. Comportamiento de la velocidad de aire de operación respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada

No.	Variable de operación	Límites de operación	Velocidad de aire de operación (m <sup>3</sup> /h)			Promedio	Desviación estándar	Aceptable(Si/No /NA)
			1	2	3			
1	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada.	2,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	613	620	623	618.67	5.13	Si
2	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada.	2,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	580	583	590	584.33	5.13	Si
3	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada.	4,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	1627	1633	1637	1632.33	5.03	Si
4	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada.	4,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	1663	1673	1680	1672.00	8.54	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 34.

Tabla XLI. Comportamiento de la presión diferencial de lecho fluido respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada

No.	Variable de operación	Límites de operación	Presión diferencial de lecho fluido (Pa)			Promedio	Desviación estándar	Aceptable (Si/No/NA)
			1	2	3			
1	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	174	172	167	171.00	3.61	Si
2	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	176	175	179	176.67	2.08	Si
3	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	177	177	177	177.00	0.00	Si
4	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	171	175	180	175.33	4.51	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 34.

**Tabla XLII. Comportamiento de la presión diferencial de cabina de sacudido respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada**

No.	Variable de operación	Límites de operación	Presión diferencial de cabina de sacudido (Pa)			Promedio	Desviación estándar	Aceptable (Si/No/NA)
			1	2	3			
1	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	364	361	364	363.00	1.73	Si
2	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	362	366	373	367.00	5.57	Si
3	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	1046	1049	1049	1048.00	1.73	Si
4	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	1165	1160	1159	1161.33	3.21	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 34.

Tabla XLIII. Comportamiento de la presión diferencial de cabina de sacudido respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada

No.	Variable de operación	Límites de operación	Presión de trabajo principal (Pa)			Promedio	Desviación estándar	Aceptable (Si/No/NA)
			1	2	3			
1	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	155	150	150	151.67	2.89	Si
2	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	146	150	155	150.33	4.51	Si
3	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	136	136	136	136.00	0.00	Si
4	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	131	131	131	131.00	0.00	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 34.

### Calificación de operación – formato OQ-4

Tabla XLIV. Prueba 1: Verificación del funcionamiento de dispositivos de seguridad para el equipo SO-EF-106

Dispositivo de seguridad	Prueba	Criterio de aceptación	Aceptable (Si/No)
<b>Secador de lecho fluido SO-EF-106</b>			
Paro manual 1	Desactivar el Switch On-Off	El equipo debe detener el sistema de operación	Si
Alarma de medición de temperatura de producto	Desconexión de transmisor de temperatura	Indicación en el menú de alarmas del panel de control de medición incorrecta	Si
Alarma de medición incorrecta de presión diferencial de lecho fluido	Desconexión de transmisor de presión	Indicación en el menú de alarmas del panel de control de medición incorrecta	Si
Alarma de límite inferior de presión de sello de lecho fluido	Diminución de la presión de sello del lecho fluido	Indicación en el menú de alarmas del panel de control de medición incorrecta	Si
Alarma de límite inferior de presión de sello de mangas	Diminución de la presión de sello del lecho fluido	Indicación en el menú de alarmas del panel de control de medición incorrecta	Si
Alarma de medición incorrecta de temperatura de aire de salida	Desconexión de transmisor de temperatura de aire de salida	Indicación en el menú de alarmas del panel de control de medición incorrecta	Si

Alarma de medición incorrecta de presión diferencial de aire de salida de los pre-filtros	Desconexión de transmisor de presión diferencial de salida de pre-filtros	Indicación en el menú de alarmas del panel de control de medición incorrecta	Si
Alarma de medición incorrecta de presión diferencial de pos-filtros	Desconexión de transmisor de presión diferencial de salida de pos-filtros	Indicación en el menú de alarmas del panel de control de medición incorrecta	Si
Alarma tiempo de	No detener la operación de secado después del cumplido el tiempo de ciclo	Cambio de color verde a rojo en el menú de secado en la columna de alarmas, correspondiente al tiempo de ciclo	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 34.

### Calificación de operación – formato OQ-5

Tabla XLV. **Mantenimiento preventivo y programa del equipo SO-EF-106**

No.	Código MP	Descripción	Frecuencia	Aceptable (Si/No)
1	-	Formato electrónico	-	SI

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 34.

¿Se encuentra de alta el equipo en el programa de mantenimiento preventivo?

(Si/No):     Si

¿El programa de mantenimiento preventivo contempla el cambio de las piezas afectas al desgaste mecánico como los cojinetes, punzones, matrices y lubricación general? (Si/No):     Si    

#### **4. Conclusión**

En base a los resultados obtenidos en la calificación operacional del equipo SO-EF-0106, se concluye que opera adecuadamente de acuerdo a los parámetros establecidos por el fabricante en el manual del secador de lecho fluido CIMA serie: CFB-220, buenas prácticas de manufactura y los requerimientos de los usuarios.

# PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO DE (PQ) DEL SECADOR DE LECHO FLUIDO SO-EF-106

---

## 1. Propósito y alcance

### **Propósito:**

Demostrar que el secador de lecho fluido de código SO-EF-106 instalado en la planta producción de una industria farmacéutica del departamento de sólidos, se desempeña de forma adecuada y cumple con las especificaciones de los requerimientos de los usuarios, buenas prácticas de manufactura y normativa vigente para la industria farmacéutica para considerar dicho desempeño calificado.

### **Alcance:**

Aplica para el secador de lecho fluido del área de sólidos marca CIMA GFB-220 de código interno SO- EF-106, ubicada en el área de granulación del departamento de producción de Sólidos de una industria farmacéutica.

---

## **2. Responsabilidades**

### **2.1 departamento de validaciones y calibraciones:**

#### **Supervisor de validación de procesos críticos y equipos:**

Elaborar, revisar y ejecutar el protocolo de calificación del desempeño del equipo secador de lecho fluido, código SO-EF106 a partir de los lineamientos del presente documento.

#### **Jefe de validaciones y calibraciones:**

Revisar y aprobar el protocolo de calificación del desempeño del equipo secador de lecho fluido, código SO-EF106.

### **2.2 Departamentos de producción usuarios del equipo:**

Apoyar al departamento de validaciones y calibraciones en la ejecución del protocolo en las áreas de producción proporcionando las condiciones dinámicas necesarias.

### **2.3 Departamento de mantenimiento:**

Apoyar al departamento de validaciones y calibraciones en la ejecución del protocolo en los procedimientos que requieren personal calificado.

### 3. Especificaciones del protocolo de calificación

#### 3.1 Condiciones generales (criterios de aceptación)

El protocolo de calificación del desempeño del equipo se considera aceptado cuando se cumple con todos los criterios de aceptación de las características necesarias para considerar un desempeño calificado de acuerdo a la normativa vigente.

La calificación del desempeño sirve como auditoria de calidad previa a la realización del informe final de calificación del equipo y no puede ser iniciada hasta completar a satisfacción la calificación de la operación correspondiente. Para procesos que se realizan en un equipo determinado, la calificación del desempeño de un equipo se puede realizar paralelamente a la validación de dicho proceso: sin embargo esta opción debe ser cuidadosamente evaluada. Los criterios establecidos son:

Tabla XLVI. **Calificación del desempeño del equipo SO-EF-106 (PQ)**

<b>Formato PQ</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
1	El equipo se desempeña de manera reproducible durante al menos tres corridas consecutivas siguiendo el procedimiento normalizado de operación.

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 40.

### **3.2 Calificación del desempeño (PQ) del equipo**

Las pruebas de calificación del desempeño se efectúan mediante la verificación y documentación de que el equipo es capaz de desempeñarse de manera aceptable; tomando en cuenta las especificaciones del fabricante, especificaciones de instalaciones establecidas por la empresa y la normativa vigente. Todos los resultados deben ser registrados en el formato correspondiente y deben ser ejecutados en condiciones dinámicas del equipo.

En general, la prueba de calificación del desempeño del equipo se puede resumir como colocar a funcionar el equipo normalmente (según los SOP's) con producto y en presencia del operario durante tres ocasiones y almacenar la información para la realización de los cálculos estadísticos y gráficos. El equipo debe desempeñarse de manera consistente durante tres pruebas consecutivas.

### **3.3 Procedimiento de calificación del desempeño (PQ-1)**

#### **3.3.1 Materiales y equipo**

Realice un listado de todos los materiales, equipos y/o instrumentos necesarios para llevar a cabo las pruebas de calificación del desempeño de un equipo. Además incluya en el caso de ser un instrumento el código interno y la fecha de calibración o certificado. Cuando sea materia prima el lote del producto y su certificado de calidad o ensayo.

Tabla XLVII. **Material / Equipo / Instrumento para la calificación del desempeño del equipo SO-EF-106**

<b>Material / Equipo / Instrumento</b>	<b>Código Interno / Lote</b>	<b>Fecha de calibración</b>
Medidor de humedad	SO-EM-048	Septiembre de 2009
Termómetro	SO-EM-049	Mayo 2009
Materia Prima (A) Granulado para capsula	Lote 1	N/A
Materia Prima (A) Granulado para capsula	Lote 2	N/A
Materia Prima (A) Granulado para capsula	Lote 3	N/A

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 41.

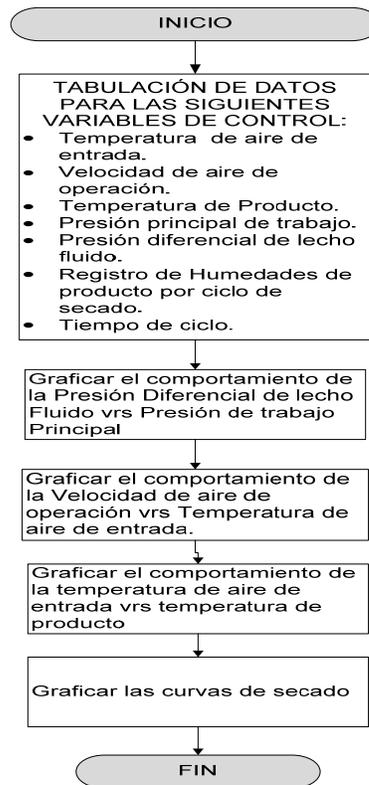
### **3.3.2 Prueba de calificación del desempeño (formato PQ-2)**

Describa y justifique el procedimiento o método a utilizar para evaluar la calificación del desempeño del equipo. Este formato puede constar de una o varias tablas y/o gráficas dependiendo de la metodología utilizada. Debe incluir tablas con cálculos y análisis estadístico, así como los criterios de aceptación.

### 3.4 Formatos de la calificación del desempeño (PQ)

Procedimiento de calificación de desempeño del secador de lecho fluido PQ-1.

Figura 98. Diagrama de análisis de datos para pruebas de calificación de desempeño para el equipo SO-EF-106.



Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 42-43.

**Calificación del desempeño (formato PQ-2)**

**Tabla XLVIII. Temperatura de aire de entrada del equipo SO-EF-106**

Lote	Temperatura de aire de entrada (°C)		Temperatura de aire de entrada promedio (°C)	Desviación estándar	Se encuentra dentro del rango de aceptable (Si/No)
	Ciclo 1	Ciclo 2			
1	55.00	52.50	53.75	0.177	Si
2	54.00	53.00	53.50		
3	54.50	52.00	53.25		

Fuente: Tabla LXXXIV Análisis de error

**Tabla XLIX. Velocidad de aire de operación del equipo SO-EF-106**

Lote	Velocidad de aire de operación (m <sup>3</sup> /h)		Velocidad aire de operación promedio (m <sup>3</sup> /h)	Desviación estándar	Se encuentra dentro del rango de aceptable (Si/No)
	Ciclo 1	Ciclo 2			
1	2,053	2,060	2056.5	134.7038418	Si
2	2,247	2247	2247		
3	2,087	2,033	2060		

Fuente: Tabla LXXXV, Análisis de error

**Tabla L. Temperatura del producto SO-EF-106**

Lote	Temperatura de producto (°C)	Desviación estándar	Se encuentra dentro del rango de aceptable (Si/No)
1	48	0.707	Si
2	49		
3	50		

Fuente: Tabla LXXXVI, Análisis de error

**Tabla LI. Presión principal de trabajo del equipo SO-EF-106**

Lote	Presión principal de trabajo (Pa)		Presión principal de trabajo Promedio (Pa)	Desviación Estándar	Se encuentra dentro del rango de aceptable (Si/No)
	Ciclo 1	Ciclo 2			
1	131.00	131.00	131.00	1.77	Si
2	131.00	126.00	128.50		
3	111.00	111.00	111.00		

Fuente: Tabla LXXXVII, Análisis de error

**Tabla LII. Presión diferencial de lecho fluido del equipo SO-EF-106**

Lote	Presión diferencial de Lecho Fluido (Pa)		Presión diferencial de Lecho Fluido (Pa)	Desviación Estándar	Se encuentra dentro del rango de aceptable (Si/No)
	Ciclo 1	Ciclo 2			
1	177.00	182.00	179.50	8.10	Si
2	194.00	192.00	193.00		
3	194.00	194.00	194.00		

Fuente: Tabla LXXXVIII, Análisis de error

Tabla LIII. Humedad del sólido y velocidad de secado para el equipo

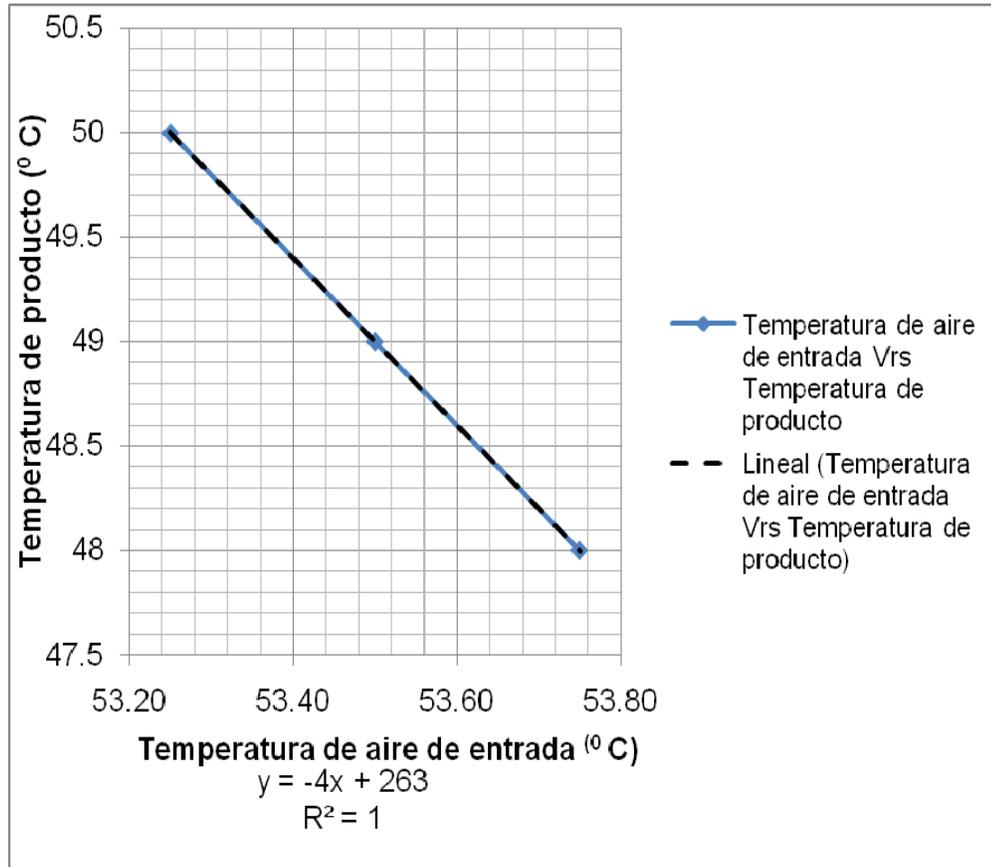
SO-EF-106

Lote	Humedad (kg H <sub>2</sub> O/kg sólido seco)  t=0(h)	Humedad (kg H <sub>2</sub> O/kg sólido seco)  t=0.25(h)	Humedad (kg H <sub>2</sub> O/kg sólido seco)  t=0.5 (h)	Se encuentra dentro del rango de aceptable (Si/No)
1	5.80	2.10	0.70	Si
2	5.80	2.10	0.80	
3	5.70	2.10	0.60	
Humedad Promedio (kg H <sub>2</sub> O/kg sólido seco)	5.77	2.10	0.70	
Desviación Estándar	0.058	0	0.1	
Velocidad de secado (kg H <sub>2</sub> O /m <sup>2</sup> .h)	9.103	4.805	0.506	

Fuente: Muestra de cálculo, Tabla LXXXIX, Análisis de error

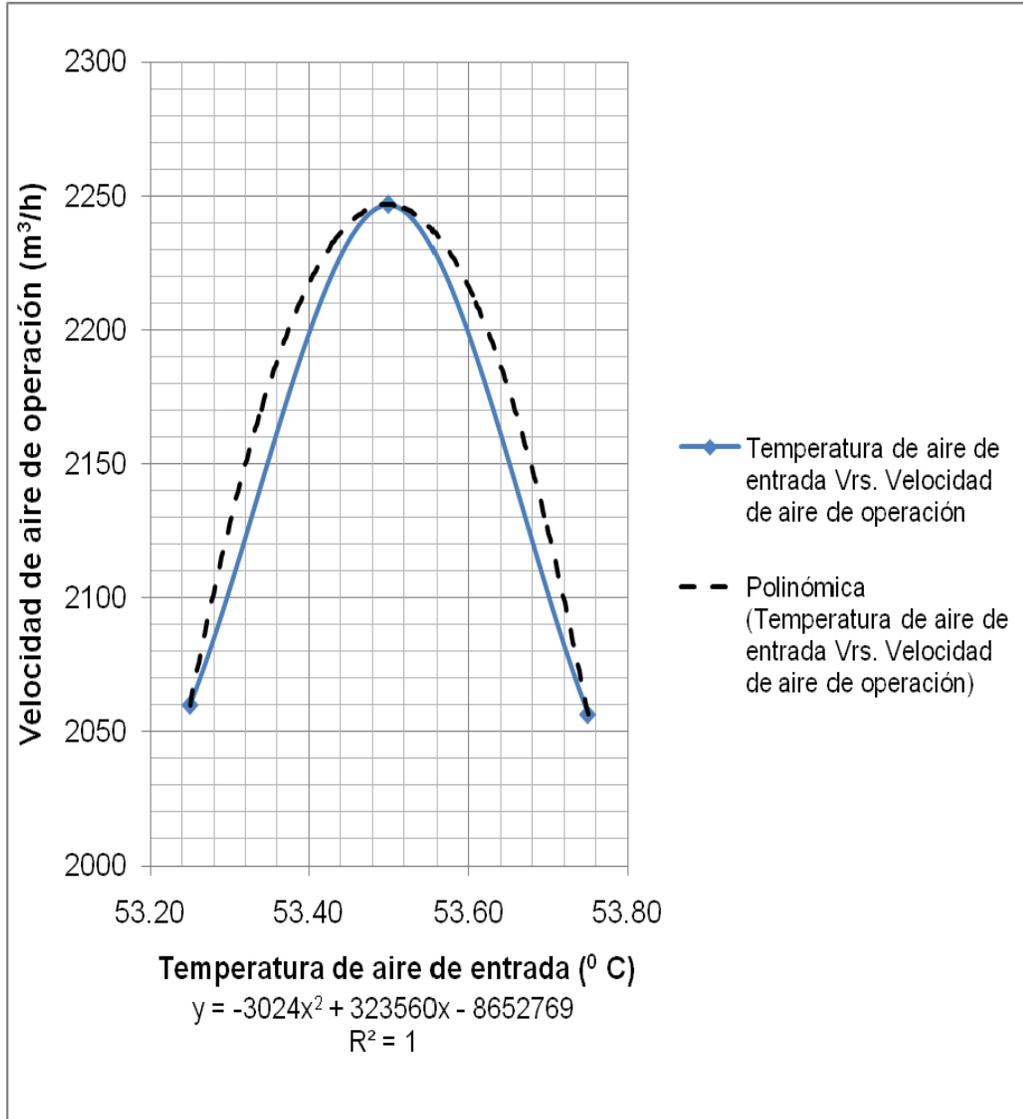
Figura 22. Temperatura de aire de entrada vrs. temperatura de producto

secador de lecho fluido SO-EF-106



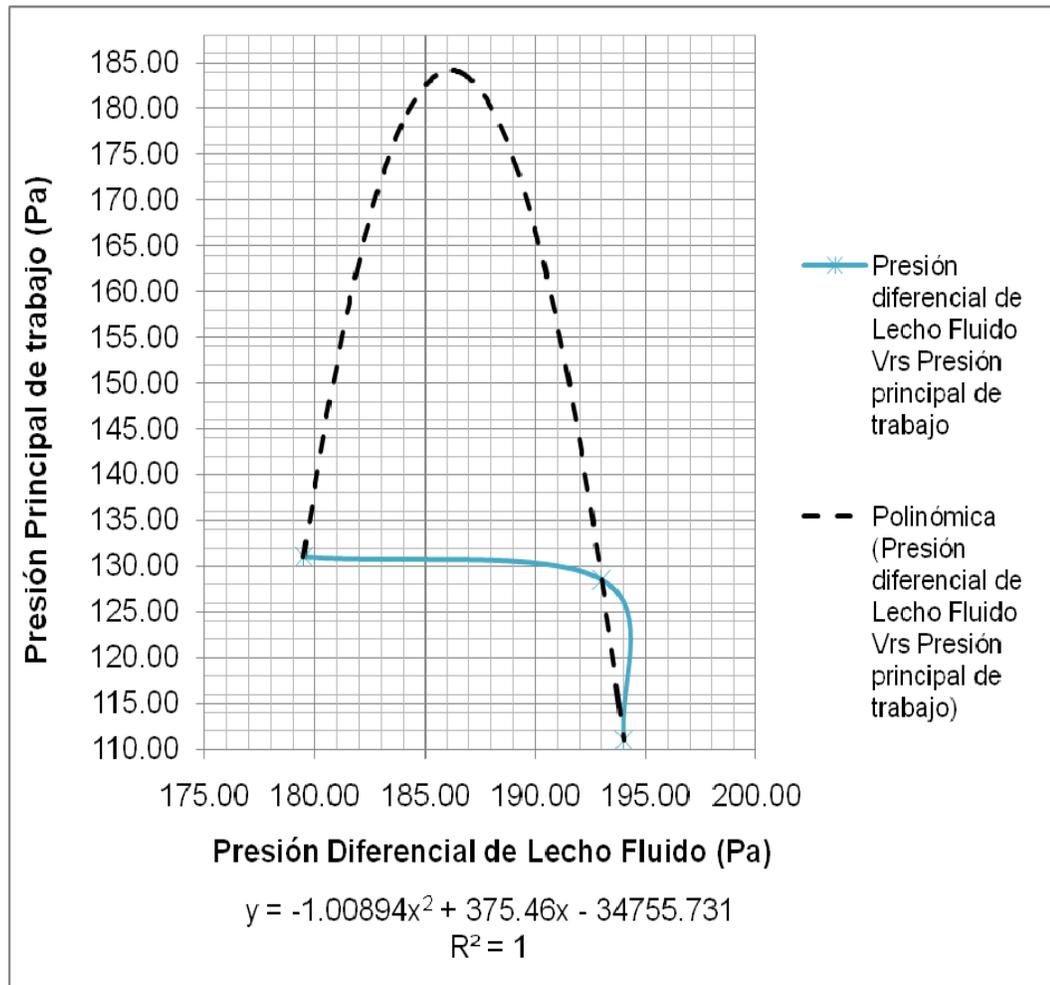
Fuente: Tabla XLVIII y L, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-106, datos calculados.

Figura 23. **Temperatura de aire de entrada vrs. velocidad de aire de operación**



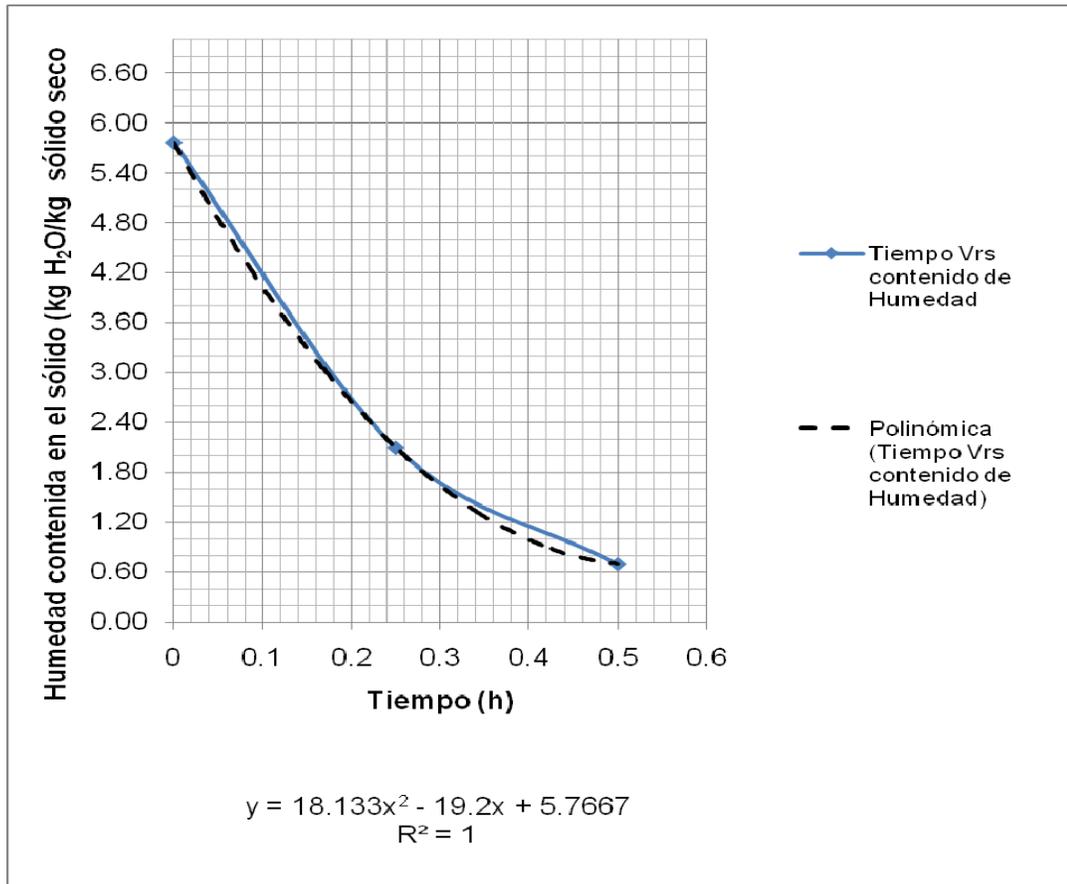
Fuente: Tabla XLVIII y XLIX, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-106, datos calculados.

Figura 24. Presión diferencial de lecho fluido vrs. presión de trabajo principal



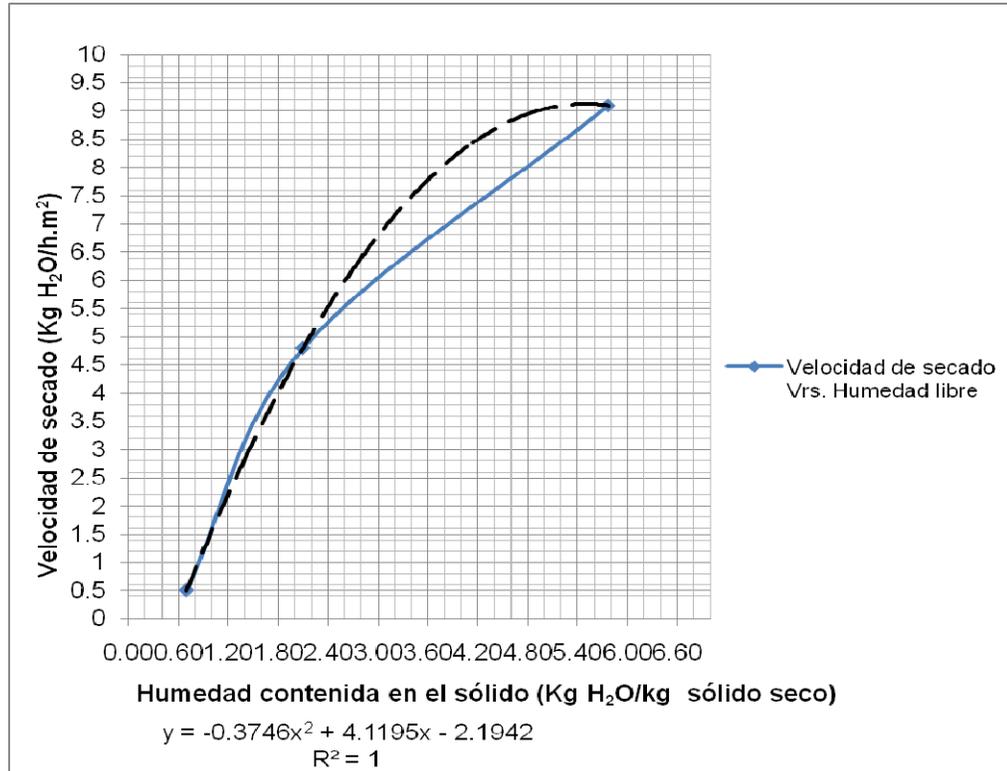
Fuente: Tabla LI Y LII, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-106, datos calculados.

Figura 25. Tiempo vrs. humedad contenida en el sólido.



Fuente: Tabla LIII, protocolo de calificación de operación del equipo SO-EF-106, datos calculados.

Figura 26. Humedad contenido en el sólido vrs. velocidad de secado



Fuente: Tabla LIII, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-106, datos calculados.

# **PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN (IQ) DE LA TABLETEADORA DE FÁRMACOS SÓLIDOS SO-EF-020**

---

## **1. Propósito y alcance**

### **Propósito:**

Demostrar que el equipo utilizado para el tableteado de productos sólidos, se encuentra instalado correctamente de acuerdo a los requerimientos de los usuarios, buenas prácticas de manufactura y normativa vigente para la industria farmacéutica.

### **Alcance:**

Aplica para la tableteadora de fármacos sólidos orales marca MANESTY B3B 16 de código Interno SO -EF-020, ubicada en el área de compresión III del departamento de sólidos de una industria farmacéutica.

---

## **2. Responsabilidades**

### **2.1 Departamento de validaciones y calibraciones:**

#### **Supervisor de validación de procesos críticos y equipos:**

Elaborar y ejecutar el protocolo de calificación de la instalación de la tableteadora fármacos sólidos SO-EF-020.

**Jefe de validaciones y calibraciones:**

Revisar el protocolo de calificación de la instalación de la tableteadora fármacos sólidos SO-EF-020.

**Gerente de control de calidad:**

Aprobar el protocolo de calificación de la instalación de la tableteadora fármacos sólidos SO-EF-020.

**2.2 Departamento de producción de sólidos:**

Apoyar al departamento de validaciones y calibraciones proporcionando la información necesaria de los procedimientos normalizados de operación actuales y condiciones estáticas necesarias del equipo para realizar la calificación.

**2.3 Departamento de mantenimiento:**

Apoyar al departamento de validaciones y calibraciones con la información necesaria de los manuales de instalación de la tableteadora fármacos sólidos SO-EF-020.

**3. Especificaciones del protocolo de calificación**

**3.1 Condiciones generales (criterios de aceptación)**

El protocolo de calificación de la instalación del equipo SO-EF-020 se considera aceptado cuando se cumple con todos los criterios de aceptación de las características necesarias para considerar una instalación calificada de acuerdo a la normativa vigente.

La calificación de instalación sirve como auditoria de calidad previa a la calificación de operación del equipo. Los criterios establecidos son:

Tabla LIV. **Calificación de la instalación (IQ) de la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020**

Formato IQ	Criterio de aceptación
1	Todos los documentos de ingeniería, diseño e instructivos de instalación se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al equipo instalado en planta.
2	Al concluir la inspección física de cada uno de los componentes mayores, estos se encuentran instalados de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones de proveedor.
3	Existen listados de repuestos y lubricantes para el equipo y estos son acorde a los requerimientos.
4	El servicio eléctrico corresponde con los requerimientos de amperaje, voltaje, fases, hertz, conexión a tierra, y fuente de poder como amperaje del interruptor, identificación de tablero de alimentación de acuerdo a lo establecido por el fabricante y diseñador del equipo.

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 51.

### 3.2 Descripción del equipo:

Tabla LV. Descripción del equipo SO-EF-020

Criterio	Descripción
Nombre del equipo	Tableteadora de fármacos sólidos
Identificación interna	SO-EF-020
Marca	MANESTY B3B
Modelo	B3B 16
Máxima presión	6.5 Tons
Diámetro máximo de tableta	5/8" (15.8 mm)
Profundidad máxima de llenado	11/16" (17.4 mm)
Tabletas por minuto	350 (Min) / 700 (Máx)
Peso del equipo	1288 lb / 584 Kg
Altura del equipo	5'6" (167 cm)
Espacio en el piso	28" x 43" (71 x 10.9 cm)

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 52

### 3.3 Calificación de la instalación (IQ)

La instalación del equipo se verificará por medio de inspecciones a los componentes, materiales, servicios auxiliares instalados y de la documentación de ingeniería proporcionada por el contratista. Esta inspección será documentada en los anexos del protocolo.

### **3.3.1 Documentación de ingeniería (requisitos documentales) (formato IQ-1)**

Verifique y documente toda la información generada durante y al final de la fase de instalación del equipo como los planos *as built*, diagrama de instalación, diagramas de equipos, especificaciones del equipo, manuales del equipo y otros documentos relacionados. Además indique donde se pueden localizar los documentos originales con sus revisiones consecutivas.

### **3.3.2 Verificación de equipos y componentes mayores (formato IQ-2)**

Hacer una lista y una inspección física de cada uno de los componentes mayores del equipo tomando como referencia los planos, manuales de equipos, números de identificación, marca, modelo o tipo, número de serie y localización.

### **3.3.3 Lista de repuestos y lubricantes (formato IQ-3)**

Verifique, documente o incluya una lista de repuestos recomendadas por el fabricante. Verifique y documente el listado de lubricantes requeridos para la operación de los componentes del equipo. Identifique si están en contacto con el producto.

### 3.3.4 Verificación del servicio eléctrico (formato IQ-4)

Verifique que el servicio eléctrico corresponda con los requerimientos de amperaje, voltaje, fases, hertz, conexión a tierra, y fuente de poder como amperaje del interruptor, identificación de tablero de alimentación de acuerdo a lo establecido por el fabricante y lo especificado en planos. Una persona capacitada del departamento de mantenimiento debe verificar el suministro de energía eléctrica.

### 3.4 Formatos de calificación de la instalación

#### Calificación de instalación – formato IQ-1

Tabla LVI. Documentación de ingeniería. Manuales, instructivos de instalación, planos y/o diagramas del equipo SO-EF-020

No.	Código	Título	Existe (Si/No)	Fecha	Localización
1	--	BWI Manesty Tableting & Coating Systems	Si	1993	Mantenimiento
2	--	Ensamble de la base de la tableteadora	Si		Manual del equipo
3	--	Ensamble del motor	Si		
4	--	Ajuste del cabezal	Si		
5	--	Ensamble de la cabeza de punzones	Si		
6	--	Ensamble del sistema dosificador	Si		
7	--	Ensamble del sistema de seguridad	Si		

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 53.

## Calificación de instalación – formato IQ-2

Tabla LVII. Componentes mayores del equipo SO-EF-020

### A. COMPONENTES SO-EF-020

Equipo / Componentes	Especificaciones de Diseño	Corresponde (Si/No)
Tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020	Código Interno: SO-EF-020	Si
	Marca: MANESTY B3B 16	Si
	Número de serie: 6C363	Si
	País de origen: Inglaterra	Si
	Velocidad y HP al 50% del ciclo del motor: 1 ½ HP / 1500 rpm	Si
	Velocidad y HP al 60% del ciclo del motor: 1 ½ HP / 1200 rpm	Si
	Tolva	Si
	Guía de punzones	Si
	Punzón Superior (Juegos): 4	Si
	Punzón Inferior (Juegos): 4	Si
	Matriz con 16 posiciones: 4	Si
	Platina	Si
	Zapata de llenado	Si
	Rampa de elevación	Si
	Sistema de lubricación	Si
	Sistema hidráulico	Si
Tablero de controles y voltajes de ajuste	Si	
Caída de las tabletas	Si	

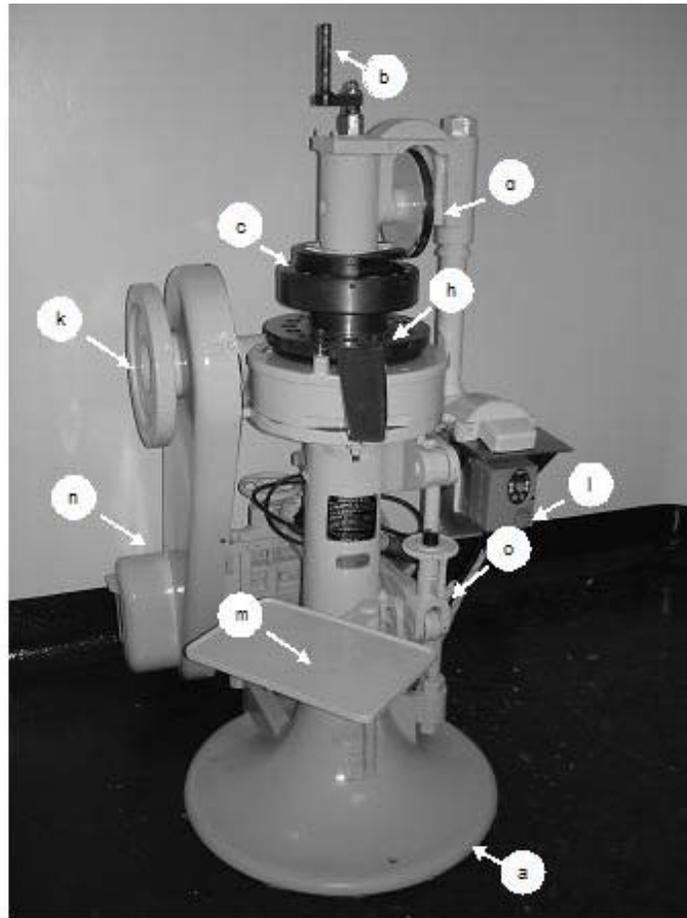
Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 54.

**Calificación de instalación – formato IQ-2**

**COMPONENTES MAYORES DEL EQUIPO**

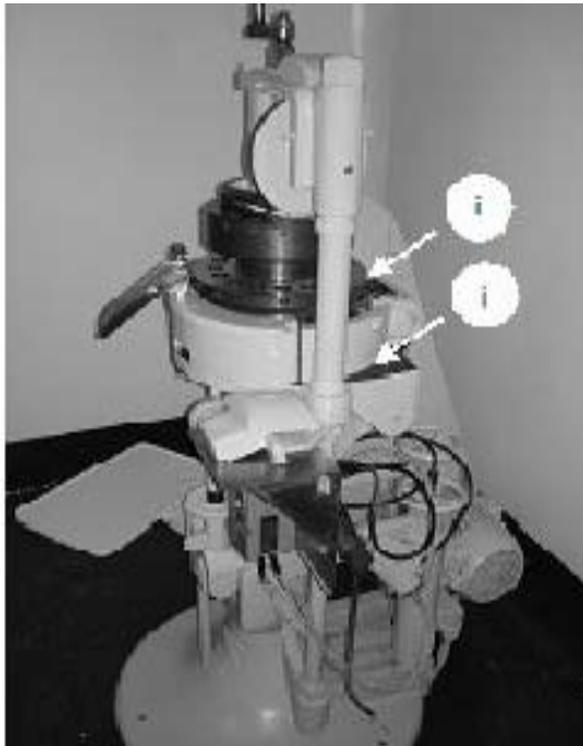
**A. COMPONENTES SO-EF-020 (Inspección de componentes mayores)**

**Figura 99. Vista frontal y partes principales de la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020.**



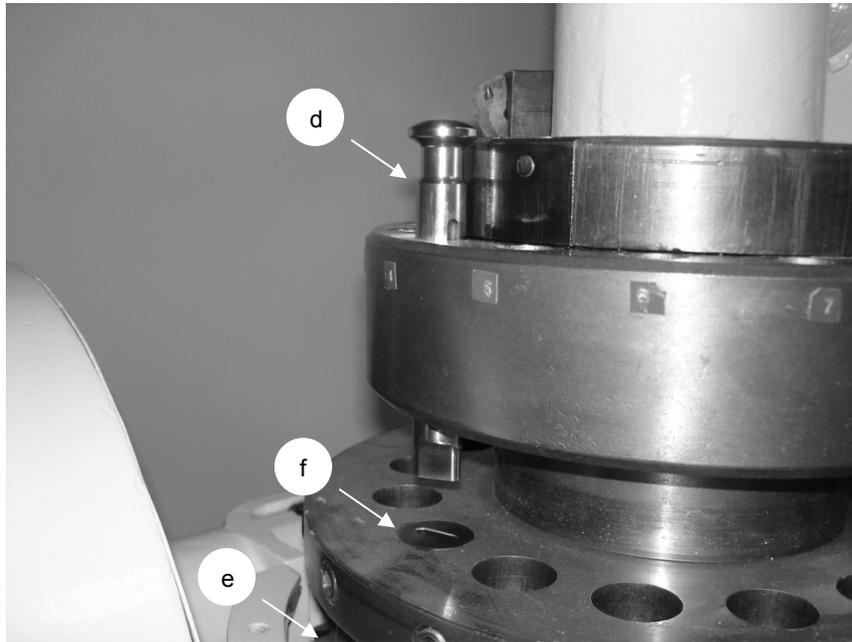
Fuente: Manual de operación de la tableteadora MANESTY B3B serie 6C363

Figura 100. **Vista lateral de la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020**



Fuente: Manual de operación de la Tableteadora MANESTY B3B serie 6C363

Figura 101. **Posición de los punzones en la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020**



Fuente: Manual de operación de la tableteadora MANESTY B3B serie: 6C363

## Calificación de instalación – formato IQ-2

### COMPONENTES MAYORES DEL EQUIPO

#### A. COMPONENTES SO-EF-020 (Inspección de componentes mayores) (Ver figuras 99-101).

Tabla LVIII. Inspección de componentes mayores del equipo SO- EF-020

No.	Componente del equipo SO-EF-020	Instalado (Si/No/NA)
A	Base de hierro fundido	Si
B	Tolva	Si
C	Guía de punzones	Si
D	Punzón superior	Si
E	Punzón inferior	Si
F	Matriz con 16 posiciones	Si
G	Platina	Si
H	Zapata de llenado	Si
I	Rampa de elevación	Si
J	Sistema de lubricación	Si
K	Sistema hidráulico	Si
L	Tablero de controles y voltajes de ajuste	Si
M	Caída de tabletas	Si
N	Motor	Si
O	Graduador de peso	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 42-43.

**Calificación de instalación – formato IQ-2**  
**COMPONENTES MAYORES DEL EQUIPO**

**A. COMPONENTES SO-EF-020 (Inspección de componentes mayores)**

Tabla LIX. Especificaciones de los componentes del equipo SO-EF-020

No.	Especificaciones de los componentes del equipo SO-EF-020	Aceptable (Si/No/NA)
<b>1</b>	<b>Juegos de Punzones</b>	
A	Tipo: Manesty 12-2006	Si
B	Serie parte superior: 094863-4 CD 9194 numerados del 01 al 16	Si
C	Serie parte inferior: 091863-5 CD 9194 numerados del 01 al 16	Si
D	Matriz: 04863-6 CD 9194 numeradas de la 01 a la 16	Si
<b>2</b>	<b>Elípticos lisos</b>	
A	Tipo: Manesty 12-2006	Si
B	Serie parte superior: 094863-1 CD 9193 numerados del 01 al 16	Si
C	Serie parte inferior: 091863-2 CD 9193 numerados del 01 al 16	Si
D	Matriz: 04863-3 CD 9193 numeradas de la 01 a la 16	Si
<b>3</b>	<b>Elípticos con bisectriz</b>	
A	Tipo: Manesty 12-2006	Si
B	Serie parte superior: 094863-7 CD 9229 numerados del 01 al 16	Si
C	Serie parte inferior: 091863-8 CD 9229 numerados del 01 al 16	Si
D	Matriz: 04863-9 CD 9229 numeradas de la 01 a la 16	Si
<b>4</b>	<b>Cóncavos</b>	
A	Tipo: Manesty 12-2006	Si
B	Serie parte superior: 094863-10 CD 9230 numerados del 01 al 16	Si
C	Serie parte inferior: 091863-11 CD 9230 numerados del 01 al 16	Si
D	Matriz: 04863-12 CD 9230 numeradas de la 01 a la 16	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 55.

## Calificación de instalación – formato IQ-2

### COMPONENTES MAYORES DEL EQUIPO

#### A. COMPONENTES SO-EF-020 (Inspección de componentes mayores)

Tabla LX. Especificaciones de componentes eléctricos para el equipo SO-EF-020

No.	Especificaciones de los componentes del equipo SO-EF-020	Aceptable (Si/No/NA)
<b>5</b>	<b>Variador de Velocidad</b>	
A	<b>Marca:</b> Scheider Electric	Si
B	<b>Modelo:</b> ATV31 HU 15M3xA V1.7 IE15	Si
C	<b>Tipo:</b> Telemecanique Altivar 31	Si
D	<b>Especificaciones eléctricas:</b> 200 / 240 V 1.5 Kw / 2 HP	Si
E	<b>Máxima Temperatura:</b> 75 °C	Si
<b>6</b>	<b>Motor</b>	
A	<b>Marca:</b> OMRON SYSDRIVE	Si
B	<b>Modelo:</b> 3G3 JV Inverter	Si
C	<b>Serie:</b> NPIT31308-206-0	Si
D	<b>Voltaje:</b> 200 V 3 fases	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág.56.

**B. CUMPLIMIENTO DE ESPECIFICACIONES DE INSTALACIÓN EN SITIO**

Tabla LXI. **Cumplimiento de instalación en sitio para el equipo SO-EF-020**

No.	Especificaciones de instalación del equipo SO -EF-020	Aceptable (Si/No/NA)
<b>A</b>	<b>INSTALACIÓN</b>	
1	Se ha ajusta el nivel de la tableteadora al momento de su instalación utilizando los orificios 13/16” provistos en la base del equipo	Si
2	Todas las partes que no poseían pintura al momento de la instalación del equipo fueron desengrasadas y limpiadas	Si
3	La tableteadora se ha instalado en un área clasificada 100,000 según NOM-059	Si
4	Se dispuso en el área de instalación de la tableteadora un termohigrómetro análogo debidamente calibrado para llevar los registros de humedad de trabajo	Si
5	El sistema HVAC que brinda servicio al área donde se instaló la tableteadora proporciona una temperatura y humedad controlada	Si
<b>B</b>	<b>LUBRICACIÓN</b>	
1	Se ha instalado un dispositivo de dosificación de aceite en la parte superior del eje de levas para la lubricación del cojinete de la torre principal de compresión	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 57.

### Calificación de instalación – formato IQ-3

Tabla LXII. Lista de repuestos y lubricantes para el equipo SO-EF-020

No.	Código	Título	Existe (Si/No)	Localización
1	No posee	Lista de Refacciones	Si	Mantenimiento / Bodega*
2	No posee	Lista de Lubricantes	Si	Mantenimiento / Bodega*

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 58.

### Calificación de Instalación – Formato IQ-3

Tabla LXIII. Listado de aceites de lubricación para el equipo SO-EF-020

No.	ACEITE / GRASA RECOMENDADO*	EQUIVALENTE UTILIZADO	USO	Aceptable (Si/No)
1	MACOMA 72 OIL	OMALA 220	Lubricación del cojinete de la torre principal de compresión	Si
2	MACOMA 72 OIL	OMALA 220	Lubricación del cojinete del gusano.	Si
3	MACOMA 72 OIL	--	Lubricación	Si
4	ALVANIA No. 3 Grasa	--	Engrase de la polea variadora de velocidad	Si
5	ALVANIA No. 3 Grasa	--	Engrase de los cojinetes del motor	Si
6	MACOMA 72 OIL	ONDINA 68	Lubricación de las cabezas de los punzones	Si
7	VITREA 27 OIL O TELLUS 27 OIL	ONDINA 68	Lubricación de las zancas de los punzones	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 59.

### Calificación de instalación – formato IQ-4

Tabla LXIV. Verificación del servicio eléctrico para el equipo SO-EF-020

Componente eléctrico del Equipo	Suministro eléctrico	Especificación	Aceptable (Si/No)
SO-EF-020	Voltaje	220 V $\pm$ 10%	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 59.

#### 4. Conclusión

Por los resultados que se exhiben en los formatos del protocolo de calificación de la instalación, se concluye que el equipo SO-EF-020 se encuentra completamente calificado en su instalación, según los requisitos de los usuarios finales, el fabricante y normativa aplicable.

# PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN (OQ) DE LA TABLETEADORA DE FÁRMACOS SÓLIDOS SO-EF-020

---

## 1. Propósito y alcance

### **Propósito:**

Demostrar que la tableteadora de fármacos sólidos de código SO- EF-020 opera de forma correcta de acuerdo al proveedor del equipo, los requerimientos de los usuarios, buenas prácticas de manufactura y normativa vigente de la industria farmacéutica.

### **Alcance:**

Aplica para la tableteadora de fármacos sólidos marca MANESTY B3B de código interno SO-EF-020 ubicada en el área de compresión del departamento de sólidos de una industria farmacéutica

---

## 2. Responsabilidades

### **2.1 Departamento de validaciones y calibraciones:**

#### **Supervisor de validación de procesos críticos y equipos:**

Elaborar y ejecutar el protocolo de calificación de la operación de la tableteadora de fármacos sólidos de código SO -EF-020.

#### **Jefe de validaciones y calibraciones:**

Revisar el protocolo de calificación de la operación de la tableteadora de fármacos sólidos de Código SO -EF-020.

**Gerente de control de calidad:**

Aprobar el protocolo de calificación de la operación de la tableteadora de fármacos sólidos de Código SO -EF-020.

**2.2 Departamento de producción de sólidos:**

Apoyar al departamento de validaciones y calibraciones en la ejecución del protocolo en las áreas de producción proporcionado las condiciones dinámicas necesarias.

**2.3 Departamento de mantenimiento:**

Apoyar al departamento de validaciones y calibraciones en la ejecución del protocolo en los procedimientos que requieren personal calificado.

**3. Especificaciones del Protocolo de Calificación**

4.

**3.1 Descripción de la operación Equipo SO-EF-020**

La tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020 es un equipo que cumple la compactación de los gránulos con dispositivos copiados de la industria metalúrgica y tiene todos los elementos que poseen las clásicas prensas.

La parte esencial la constituye la matriz y los punzones. Los dispositivos se ajustan de modo tal, que hay dos tipos de máquinas, las de impacto o excéntricas y las rotativas. En aquéllas la presión de compactación se hace desde el punzón

superior, el inferior la soporta conjuntamente con el granulado; en el ciclo final este punzón inferior eyecta el comprimido formado.

En las rotativas el esfuerzo de compresión es compartido tanto por el punzón superior como inferior. Para los volúmenes de producción reducidos o con muy diversos formatos se prefiere la excéntrica, también para la granulación en seco; para volúmenes de producción grandes se prefieren las rotativas, máquinas más complicadas que las otras, pero de gran rendimiento.

La tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020 es del tipo rotativo. La tolva es fija y la función de zapata de eyección la cumple otra pieza. La matriz y los punzones están adosados a una platina circular y se desplazan con ésta, que tiene un movimiento giratorio horizontal.

La platina tiene una serie de matrices a la que acompañan en su giro, sus correspondientes punzones (superior e inferior).

El equipo opera a un ritmo promedio de 25,000 tabletas por hora como máximo.

### 3.2 Condiciones generales (criterios de aceptación)

Tabla LXV. Calificación de la operación (OQ) de la tableteadora de fármacos sólidos de Código SO -EF-020

Formato OQ	Criterio de aceptación
1	Todos los instrumentos de medición se encuentran instalados y debidamente calibrados
2	Los listados de los procedimientos normalizados de operación, registros e instrucciones de trabajo del equipo utilizado para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración se encuentran disponibles y en un lugar visible, además el personal ha sido capacitado y entrenado en la operación de los mismos. Todos poseen vigencia.
3	El equipo cumple con las verificaciones de operación realizadas. Todos los componentes del equipo operan correctamente en pruebas sucesivas.
4	El equipo puede operar en condiciones límites sin fallo y sus dispositivos de seguridad y alarmas funcionan correctamente.
5	Existe un programa de mantenimiento preventivo desarrollado para el equipo. La información comprendida en el programa coincide con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. El equipo se encuentra de alta en dicho programa.

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 60.

### **3.3 Calificación de la operación (OQ)**

Las pruebas de calificación de operación se efectúan mediante la verificación y documentación de que el equipo es capaz de operar de manera aceptable; tomando en cuenta las especificaciones del fabricante, especificaciones de instalaciones establecidas por la empresa y la normativa vigente.

#### **3.3.1 Instrumental calibrado (formato OQ-1)**

Verifique que todos los instrumentos de medición del equipo se encuentren debidamente calibrados. Anote el tipo de calibración que fue realizada (interna o externa). Verifique que todos los instrumentos poseen su etiqueta de calibración y anote las fechas de calibración actual y de la próxima calibración. Adjunte fotocopia de los certificados de calibración o indique donde se pueden encontrar.

#### **3.3.2 Procedimientos normalizados de operación (PNO's), registros e instrucciones de trabajo (formato OQ-2)**

Hacer una lista o anexar un listado de los Procedimientos Normalizados de Operación e Instrucciones de Trabajo del equipo, utilizados para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración. Verifique que los procedimientos sean adecuados y prácticos y que el personal haya sido capacitado y entrenado en la operación del mismo. Verifique que los procedimientos se

encuentran codificados y que la codificación es vigente. En el caso de los Registros, anote las fechas de vigencia y del último registro.

### **3.3.3 Verificaciones y pruebas de operación (formato OQ-3)**

#### **A. Verificación del funcionamiento general del equipo**

Realice una verificación general de la operación del tableteadora de fármacos sólidos mientras el operador lo utiliza durante una fabricación habitual de un producto. Verifique las presiones de operación, operaciones de limpieza, operación de la agitación, lubricación, acciones antes y después de operación, según los enunciados del formato correspondiente. Determine si cumple o no con los enunciados establecidos.

#### **B. Verificación de la operación general del tableteadora de fármacos sólidos**

Realice cada una de las pruebas descritas en el formato correspondiente y determine si es posible realizarla a cabalidad y que los resultados obtenidos son los esperados en el criterio de aceptación.

### **3.3.4 Prueba del peor de los casos (formato OQ-4)**

Esta prueba será específica del equipo a calificar. Entre ellas y dependiendo de la naturaleza del equipo se deben realizar:

**Prueba: Verificación del funcionamiento de dispositivos de seguridad:** Su objetivo es verificar que los dispositivos de arranque y paro (manual y automático) funcionan en caso de emergencia. Realice pruebas de arranque y paro. Estas pruebas de preferencia deben realizarse planificando con mantenimiento y contar con la presencia de la persona encargada de arrancar el equipo normalmente. Se deben realizar al inicio de un turno normal de producción.

### **3.3.5 Programa de mantenimiento preventivo y correctivo (formato OQ-5)**

Enliste o incluya el programa de mantenimiento preventivo desarrollado para el equipo. Verifique que la información comprendida en el programa coincida con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. Verifique que el equipo o sistema crítico se encuentra de alta en los programas.

### 3.4 Formatos de calificación de la operación (OQ) del equipo SO-EF-020

#### Calificación de operación – formato OQ-1

Tabla LXVI. Verificación del instrumental calibrado externo al equipo

#### SO-EF-020 utilizado durante su operación

No.	Descripción del Instrumento	Marca	Código Interno	Rango	Tipo de Calibración (interna o externa)	Fecha de Calibración	Fecha de Próxima Calibración
1	Termohigrómetro Análogo	TAYLOR	SO-EM-008	0 - 100 % H.R. -15 - 60 °C	Interna	Junio de 2,009	Junio de 2,010
2	Durómetro	ERWEKA	SO-EF-100	Prograble	Interna	Junio de 2,009	Junio de 2,010
3	Friabilizador	ERWEKA	SO-EF-101	Prograble	Interna	Junio de 2,009	Junio de 2,010
4	Balanza	METTLER	SO-EF-009	0 a 310 g	Externa	Junio de 2,009	Junio de 2,010

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 61.

### Calificación de operación – formato OQ-2

Tabla LXV. Procedimientos normalizados de operación e instrucciones de trabajo MANESTY B3B (SO-EF-020)

No.	Código	Nombre	Revisión No.	Localización	Existe (Si/No)
1	GTM-IN-SO-0000	Instructivo de operación y limpieza de la máquina Tableteadora SO-EF-020	02	Área de compresión Sólidos	Si
2	RE-PE-001	Registro de limpieza de la máquina tableteadora	02	Área de compresión Sólidos	Si
3	RE-SO-019	Registro de humedad y temperatura	01	Área de compresión Sólidos	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 62.

### Calificación de operación – formato OQ-3

Tabla LXVIII. Prueba A de funcionamiento del equipo SO-EF-020

No.	Verificación de la operación del equipo SO-EF-020	Aceptable (Si/No/NA)
1	<b>LUBRICACIÓN</b>	
A	La lubricación del cojinete de la torre principal se realiza a una velocidad de 12 gotas por minuto	Si
B	La lubricación del cojinete del gusano se realiza a una velocidad de 6 a 8 gotas por minutos	Si
C	La polea variadora de velocidad se engrase de acuerdo a los tiempos de operación del equipo. 8 Horas al día de operación se engrasa una vez a la semana 16 Horas al día dos veces semanalmente 24 horas al día tres veces semanalmente	Si
D	Las partes que se encuentran sujetas a lubricación continua durante un ciclo normal de operación son: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabezal de punzones</li> <li>• Eje de rotación</li> <li>• Parte baja del punzón</li> </ul>	Si
2	<b>PUNZONES Y MATRICES</b>	
A	Se chequea la altura de los punzones de forma redonda cuando se ha comprimido 10 millones de tabletas (El punzón se descarta si la desviación es mayor a 0.003 pulgadas)	Si
B	Se chequea para punzones de forma especial la altura cuando se ha llegado a comprimir 5 millones de tabletas (El punzón se descarta si la desviación es mayor a 0.005 pulgadas)	Si
C	Los punzones y matrices se limpian con alcohol y madera blanda y no se utiliza una esponja de aluminio o abrasivo. El secado se realiza con un paño libre de pelusa.	Si
D	Se almacenan en una caja de madera y/o de plástico debidamente identificados	Si
E	Al terminar la operación de tableteado se elimina el exceso del material en las matrices y los punzones	Si
F	Siempre se remueven y limpian los punzones superiores y luego los inferiores	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 63.

### Calificación de operación – formato OQ-3

Tabla LXIX. Prueba A de funcionamiento del equipo SO-EF-020  
(continuación)

No.	Verificación de la operación del equipo SO-EF-020	Aceptable (Si/No/NA)
3	<b>AMBIENTE Y SERVICIOS</b>	
A	La temperatura del recinto donde opera la máquina tableteadora no excede los 40 °C y el promedio durante un periodo de 24 horas no debe exceder 35 °C	Si
B	El equipo o las partes del equipo no deben almacenarse a temperaturas menores de -5°C	Si
C	La altitud del sitio de instalación no debe exceder los 1000 metros sobre el nivel del mar	Si
D	El aire suministrado por el sistema HVAC debe estar libre de contaminantes (Clase 100,000) y la humedad relativa no debe exceder el 50% a una temperatura máxima de 40°C. Se permite humedad relativa alta a baja temperaturas p. ej. 90% HR y 20°C.	Si
E	Los contactores deben operar en un rango del 85 al 110% del voltaje del circuito	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 64.

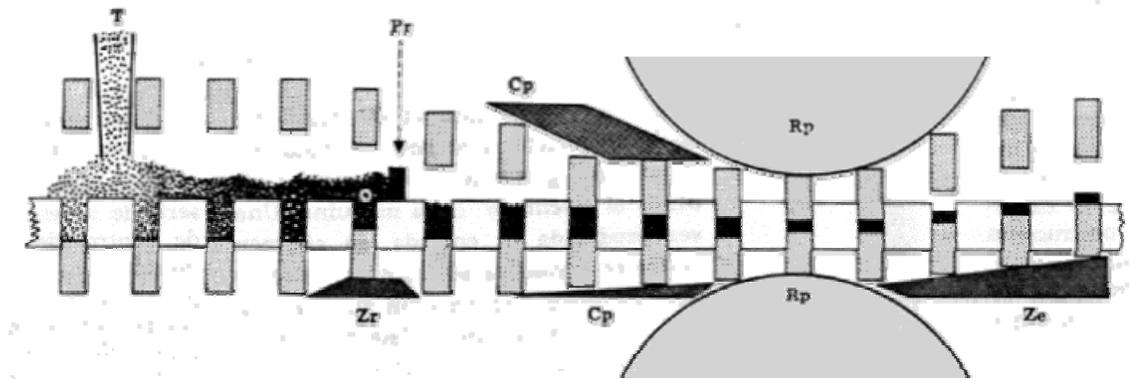
### Calificación de operación – formato OQ-3

Tabla LXX. Prueba B de operación para el equipo SO-EF-020

No.	Variable de operación fase de comprensión	Verificación de la acción realizada durante una operación normal del equipo	Se verifica esta operación? (Si/No/NA)
1	Alimentación	La platina, en su marcha, pasa bajo la tolva fija y se carga de granulado. La cantidad de carga es superior al peso fijado; al continuar la platina su carrera los punzones inferiores se encuentran con la zapata <b>Zr</b> (Figura 1) que regula el volumen final, rechazando el excedente, que es quitado por la pestaña <b>Pr</b> .	Si
2	Pre-compresión	Para cumplir un empaquetamiento suave, dos cuñas de acero <b>Cp</b> producen una ligera compresión -desde arriba y desde abajo- engendrando la deformación elástica y el reacomodo de los gránulos	Si
3	Compresión	Al terminar la zona de cuñas de compresión los punzones se encuentran con las ruedas de presión <b>Rp</b> que con un ligero toque terminan la compresión, produciendo la deformación plástica y el forjado. El comprimido queda terminado.	Si
4	Eyección	Continuando su giro, la platina se encuentra con una pestaña de eyección que saca el comprimido fuera de pista, hacia un canal de caída.	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 65.

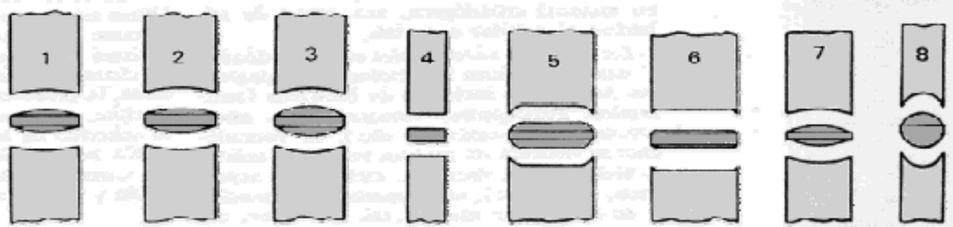
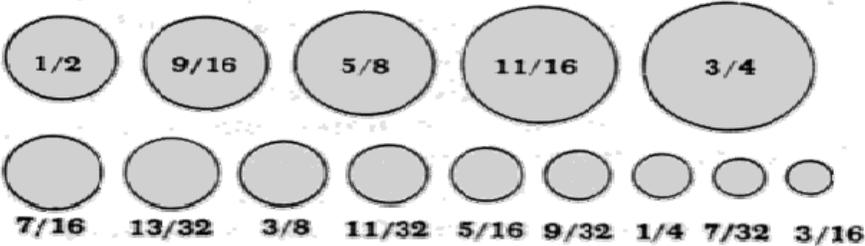
Figura 102. Operación de compresión en la tableteadora rotativa Manesty B3B 16 SO-EF-020.



Fuente: Manual de operación de la tableteadora MANESTY B3B16

Calificación de operación – formato OQ-3

Tabla LXXI. Prueba B de operación para el equipo SO-EF-020  
(Continuación)

No.	Punzones Tipos de Punzones según nomenclatura	Se utilizan durante la operación? (Si/No/NA)
1	<p><b>PUNZONES SEGÚN NOMENCLATURA DE PROYECCIÓN ECUATORIAL</b> ¿Se opera con un juego de punzones según la clasificación universal?</p>	Si (Ver IQ)
<p style="text-align: center;"><b>Figura 103. Punzones de tableteadora SO-EF-020</b></p>  <p style="text-align: center;">Fuente: Manual de operación de la tableteadora MANESTY B3B16 serie: 6C363</p>		
2	<p><b>DIÁMETROS ESTÁNDAR PARA PUNZONES</b> ¿Se opera con dimensiones estándar del diámetro del juego de punzones?</p>	Si (5/8)
<p style="text-align: center;"><b>Figura 104. Diámetros de punzones de tableteadora SO-EF-020</b></p>  <p style="text-align: center;">Fuente: Manual de operación de la tableteadora MANESTY B3B16 serie: 6C363</p>		
3	<p><b>PUNZONES SEGÚN TIPO DE MALLA DE GRANULACIÓN</b> Para compresión mediante el método de humectación, ¿Se selecciona el tipo de punzón adecuado según el tamizado del producto?</p>	N/A

	<b>Diámetro de Punzón</b>	<b>Número de Malla</b>	N/A
A	3/16	20	N/A
B	7/32 a 5/16	16	N/A
C	11/32 a 13/32	14	N/A
D	7/16 en adelante	12	N/A

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 67.

### Calificación de operación – formato OQ-3

#### B. PRUEBA DE OPERACIÓN PARA EL EQUIPO SO-EF-020 (Continuación)

Tabla LXXII. **Máximas cargas aplicadas sobre los punzones según su nomenclatura para el equipo SO-EF-020**

<b>No.</b>	<b>Máximas cargas aplicadas sobre los punzones según su nomenclatura</b>				<b>Aceptable (Si/No/NA)</b>
1	<b>MÁXIMA CARGA PERMISIBLE SOBRE LOS PUNZONES</b>				
	Diámetro del Punzón	Carga aplicada al plano superficial y cóncavo normal (Tons)	Carga aplicada a cóncavas profundas y borde biselado (Tons)	Carga utilizada	
A	1/8"	½	¼	N/A	N/A
B	5/32"	¾	½	N/A	N/A
C	3/16"	1	¾	N/A	N/A
D	7/32"	1 ½	1	N/A	N/A
E	1/4"	2	1 ¼	N/A	N/A
F	9/32"	3	1 ½	N/A	N/A
G	5/16"	3 ¾	1 ¾	N/A	N/A
H	11/32"	4 ¾	2	N/A	N/A
I	3/8"	5 ½	2 ¼	N/A	N/A

J	13/32"	6 ½	2 ½	N/A	N/A
K	7/16"	7 ¾	3	N/A	N/A
L	15/32"	8 ¾	3 ½	N/A	N/A
M	1/2"	10	4	N/A	N/A
N	9/16"	12 ¾	5 ¼	N/A	N/A
O	5/8'	15 ¼	6 ½	No mayor a 13 / 5	Cumple
P	11/16"	18 ½	7 ½	N/A	N/A
Q	3/4"	22	8 ¾	N/A	N/A
R	7/8"	30	12	N/A	N/A
S	1"	35	14	N/A	N/A

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 68.

#### Calificación de operación – formato OQ-4

Tabla LXXIII. **Prueba 1 verificación del funcionamiento de dispositivos de seguridad para el equipo SO-EF-020**

Dispositivo de Seguridad	Prueba	Criterio de aceptación	Aceptable (Si/No)
<b>Tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020</b>			
Paro manual 1	Desactivar el switch On-Off	El equipo debe detener el sistema de operación	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 69.

### Calificación de operación – formato OQ-5

Tabla LXXIV. **Mantenimiento preventivo y programa seguridad del equipo SO-EF-020**

No.	Código MP	Descripción	Frecuencia	Aceptable (Si/No)
1		Formato Electrónico	--	Si

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 70.

¿Se encuentra de alta el equipo en el programa de mantenimiento preventivo?  
(Si/No):     Si    

¿El programa de mantenimiento preventivo contempla el cambio de las piezas afectas al desgaste mecánico como los cojinetes, punzones, matrices y lubricación general? (Si/No):     Si    

#### 4. Conclusión

En base a los resultados obtenidos en la calificación operacional del equipo SO-EF-020 se concluye que opera adecuadamente de acuerdo a los parámetros establecidos en el manual de operación de tableteadora MANESTY B3B 16 serie: 6C363 por el fabricante, buenas prácticas de manufactura y los requerimientos de los usuarios.

# PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO DE (PQ) DE LA TABLETEADORA DE FÁRMACOS SÓLIDOS SO-EF-020

---

## 1. Propósito y alcance

### **Propósito:**

Demostrar que la tableteadora de fármacos sólidos de código SO- EF-020 instalado en la planta producción de una industria farmacéutica del departamento de sólidos, se desempeña de forma adecuada y cumple con las especificaciones de los requerimientos de los usuarios, buenas prácticas de manufactura y normativa vigente para la industria farmacéutica para considerar dicho desempeño calificado.

### **Alcance:**

Aplica para la tableteadora de fármacos sólidos marca MANESTY B3B de código interno SO-EF-020 ubicada en el área de compresión del departamento de sólidos de una industria farmacéutica

---

## **2. Responsabilidades**

### **2.1 Departamento de validaciones y calibraciones:**

#### **Supervisor de validación de procesos críticos y equipos:**

Elaborar, revisar y ejecutar el protocolo de calificación del desempeño la tableteadora de fármacos sólidos de código SO -EF-020 a partir de los lineamientos del presente documento.

#### **Jefe de validaciones y calibraciones:**

Revisar y aprobar el protocolo de calificación del desempeño de la tableteadora de fármacos sólidos de código SO -EF-020.

### **2.2 Departamentos de producción usuarios del equipo:**

Apoyar al departamento de validaciones y calibraciones en la ejecución del protocolo en las áreas de producción proporcionando las condiciones dinámicas necesarias.

### **2.3 Departamento de mantenimiento:**

Apoyar al departamento de validaciones y calibraciones en la ejecución del protocolo en los procedimientos que requieren personal calificado.

---

### 3. Especificaciones del protocolo de calificación

#### 3.1 Condiciones generales (criterios de aceptación)

El protocolo de calificación del desempeño del equipo se considera aceptado cuando se cumple con todos los criterios de aceptación de las características necesarias para considerar un desempeño calificado de acuerdo a la normativa vigente.

La calificación del desempeño sirve como auditoría de calidad previa a la realización del informe final de calificación del equipo y no puede ser iniciada hasta completar a satisfacción la calificación de la operación correspondiente. Para procesos que se realizan en un equipo determinado, la calificación del desempeño de un equipo se puede realizar paralelamente a la validación de dicho proceso: sin embargo esta opción debe ser cuidadosamente evaluada. Los criterios establecidos son:

Tabla LXXV. **Calificación del desempeño del equipo SO-EF-020**

<b>Formato PQ</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
1	El equipo se desempeña de manera reproducible durante al menos tres corridas consecutivas siguiendo el procedimiento normalizado de operación.

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 73.

### **3.2 Calificación del desempeño (PQ) del equipo**

Las pruebas de calificación del desempeño se efectúan mediante la verificación y documentación de que el equipo es capaz de desempeñarse de manera aceptable; tomando en cuenta las especificaciones del fabricante, especificaciones de instalaciones establecidas por la empresa y la normativa vigente. Todos los resultados deben ser registrados en el formato correspondiente y deben ser ejecutados en condiciones dinámicas del equipo.

En general, la prueba de calificación del desempeño del equipo se puede resumir como colocar a funcionar el equipo normalmente (según los SOP's) con producto y en presencia del operario durante tres ocasiones y almacenar la información para la realización de los cálculos estadísticos y gráficos. El equipo debe desempeñarse de manera consistente durante tres pruebas consecutivas.

### **3.3 Procedimiento de calificación del desempeño (PQ-1)**

#### **3.3.1 Materiales y equipo**

Realice un listado de todos los materiales, equipos y/o instrumentos necesarios para llevar a cabo las pruebas de calificación del desempeño de un equipo. Además incluya en el caso de ser un instrumento el código interno y la fecha de calibración o certificado. Cuando sea materia prima el lote del producto y su certificado de calidad o ensayo.

Tabla LXXVI. **Material / Equipo / Instrumento para la calificación desempeño del equipo SO-EF -020**

<b>Material / Equipo / Instrumento</b>	<b>Código Interno / Lote</b>	<b>Fecha de calibración</b>
Balanza	SO-EM-009	Junio de 2,009
Producto Polifármaco Tableta	Lote 1	N/A
Producto Polifármaco Tableta	Lote 2	N/A
Producto Polifármaco Tableta	Lote 3	N/A

Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 74.

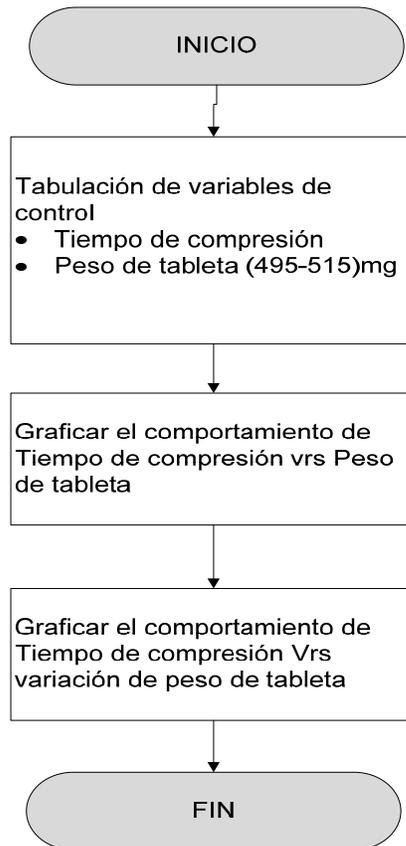
### **3.3.2 Prueba de calificación del desempeño (formato PQ-1)**

Describa y justifique el procedimiento o método a utilizar para evaluar la calificación del desempeño del equipo. Este formato puede constar de una o varias tablas y/o gráficas dependiendo de la metodología utilizada. Debe incluir tablas con cálculos y análisis estadístico, así como los criterios de aceptación.

### 3.4 Formatos de la calificación del desempeño (PQ-2)

Procedimiento de calificación de desempeño la Tableteadora PQ-1

Figura 107. Diagrama de análisis de datos para pruebas de calificación de desempeño del equipo SO-EF-020



Fuente: *Phil Cloud. How to develop and manage qualification protocols for FDA compliance.* Pág. 75.

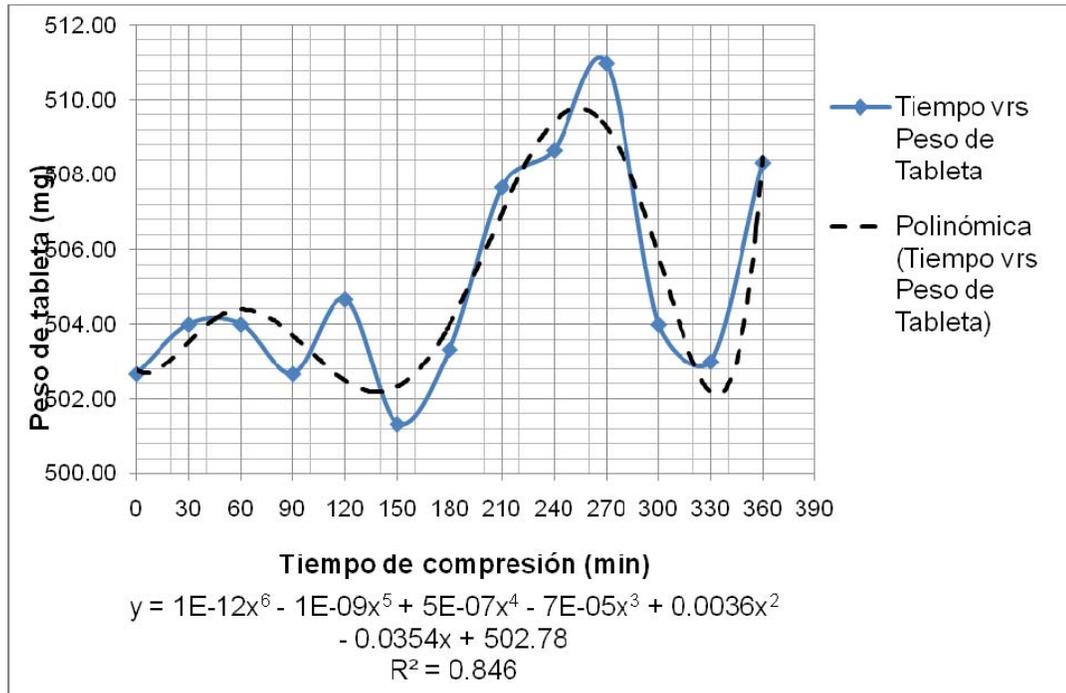
**Tabla LXXVII. Peso de tableta, velocidad de variación de tableta**

Tiempo (min)	Lote1 Peso de tableta (mg)	Lote 2 Peso de tableta (mg)	Lote 3 Peso de tableta (mg)	Peso promedio de tableta (mg)	Desviación estándar de peso de tableta (mg)	Velocidad de variación de peso	Se encuentra el peso dentro del rango aceptable (Si/No)
0	502	508	498	502.67	5.03	-0.49	Si
30	503	509	500	504.00	4.58	0.06	Si
60	502	508	502	504.00	3.46	0.41	Si
90	501	506	501	502.67	2.89	0.75	Si
120	504	507	503	504.67	2.08	1.11	Si
150	502	500	502	501.33	1.15	1.36	Si
180	503	504	503	503.33	0.58	1.26	Si
210	508	507	508	507.67	0.58	0.47	Si
240	512	502	512	508.67	5.77	-1.46	Si
270	511	511	511	511.00	0.00	-5.03	Si
300	504	501	507	504.00	3.00	-10.81	Si
330	502	507	500	503.00	3.61	-19.40	Si
360	507	510	508	508.33	1.53	-31.41	Si

Fuente: Muestra de cálculo, Tabla XC, Análisis de error

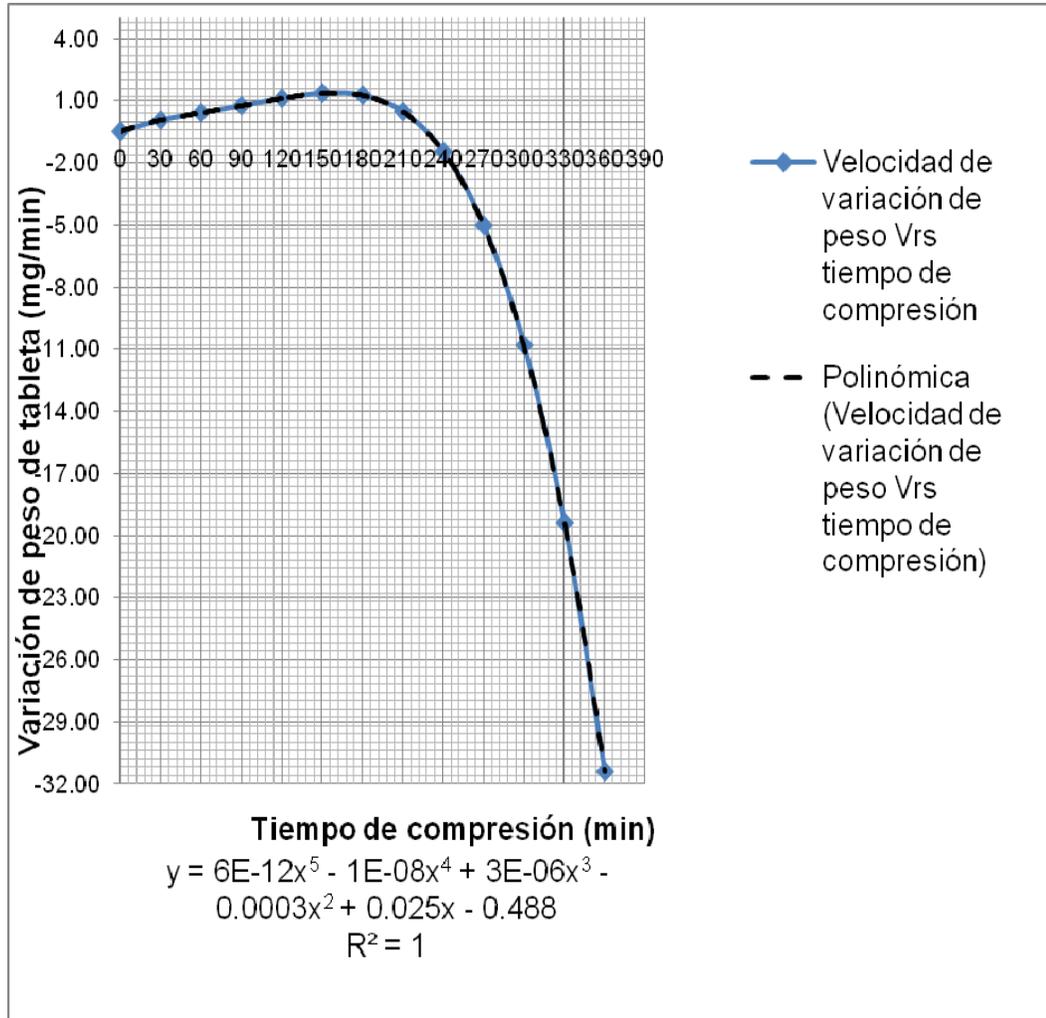
## Calificación de desempeño – formato PQ-2

Figura 28. Tiempo de compresión vrs. peso de tableta



Fuente: Tabla LXXVII, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-020, datos calculados.

Figura 29. Tiempo de Compresión vrs. variación de peso de tableta



Fuente: Tabla LXXVII, protocolo de calificación de desempeño del equipo SO-EF-020, datos calculados.

#### **4. Conclusión**

La información que se muestra en las tablas de verificación de la instalación la tableteadora de fármacos sólidos, SO- EF- 020 demuestra, que cumple con todos los requisitos para desempeñarse adecuadamente dentro de las especificaciones establecidas.

### A.3 ANÁLISIS DE ERROR

1. Desviaciones estándar para los datos tomados de las pruebas de operación y desempeño de los equipos, secador de lecho Fluido SO-EF-106 y la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020.

*Se calculó el con el programa Microsoft Excel.*

Nota: Los datos se encuentran tabulados en las tablas LXXVIII - LXXXIX de la sección de análisis de error.

2. Coeficientes de correlación de las gráficas para las pruebas de desempeño de los equipos, secador de lecho Fluido SO-EF-106 y la tableteadora de fármacos sólidos SO-EF-020.

*Se calculó el con el programa Microsoft Excel.*

Nota: Los datos se encuentran tabulados en la tabla XC de la sección de análisis de error.

**Tabla LXXVIII. Desviación estándar del comportamiento de la temperatura de aire de entrada respecto al flujo de aire de entrada**

No.	Variable de operación	Límites de operación	Temperatura de aire de entrada( °C)			Promedio	Desviación estándar
			1	2	3		
1	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 40 <sup>o</sup> C	45	43	42	43.33	1.53
2	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 60 <sup>o</sup> C	42	47	52	47.00	5.00
3	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 40 <sup>o</sup> C	40	40	40	40.00	0.00
4	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 60 <sup>o</sup> C	51	54	55	53.33	2.08

Fuente: Análisis de error.

Tabla LXXIX. **Desviación estándar del comportamiento de la temperatura de aire de salida respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada**

No.	Variable de operación	Límites de operación	Temperatura de aire de salida( °C)			Promedio	Desviación estándar
			1	2	3		
1	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	38	37	37	37.33	0.58
2	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	33	36	40	36.33	3.51
3	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	37	37	37	37.00	0.00
4	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	46	49	51	48.67	2.52

Fuente: Análisis de error.

Tabla LXXX. Desviación estándar del comportamiento de la velocidad de aire de operación respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada.

No.	Variable de operación	Límites de operación	Velocidad de aire de operación(m <sup>3</sup> /h)			Promedio	Desviación estándar
			1	2	3		
1	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	613	620	623	618.67	5.13
2	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	580	583	590	584.33	5.13
3	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	1627	1633	1637	1632.33	5.03
4	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	1663	1673	1680	1672.00	8.54

Fuente: Análisis de error.

Tabla LXXXI. Desviación estándar del comportamiento de la presión diferencial de lecho fluido respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada

No.	Variable de operación	límites de operación	Presión diferencial de lecho Fluido (Pa)			Promedio	Desviación estándar
			1	2	3		
1	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 40 <sup>o</sup> C	174	172	167	171.00	3.61
2	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 60 <sup>o</sup> C	176	175	179	176.67	2.08
3	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 40 <sup>o</sup> C	177	177	177	177.00	0.00
4	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 60 <sup>o</sup> C	171	175	180	175.33	4.51

Fuente: Análisis de error.

Tabla LXXXII. Desviación estándar del comportamiento de la presión diferencial de cabina de sacudido respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada

No.	Variable de operación	Límites de operación	Presión diferencial de cabina de sacudido (Pa)			Promedio	Desviación estándar
			1	2	3		
1	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 40 <sup>o</sup> C	364	361	364	363.00	1.73
2	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 60 <sup>o</sup> C	362	366	373	367.00	5.57
3	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 40 <sup>o</sup> C	1046	1049	1049	1048.00	1.73
4	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 60 <sup>o</sup> C	1165	1160	1159	1161.33	3.21

Fuente:Análisis de error.

Tabla LXXXIII. Desviación estándar del comportamiento de la presión diferencial de cabina de sacudido respecto al flujo de aire de entrada y temperatura de aire de entrada

No.	Variable de operación	Límites de operación	Presión de trabajo principal (Pa)			Promedio	Desviación estándar
			1	2	3		
1	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	155	150	150	151.67	2.89
2	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	2,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	146	150	155	150.33	4.51
3	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 40°C	136	136	136	136.00	0.00
4	1. Flujo de aire de entrada. 2. Temperatura de aire de entrada	4,000m <sup>3</sup> /h, 60°C	131	131	131	131.00	0.00

Fuente: Análisis de error

**Tabla LXXXIV. Desviación estándar temperatura de aire de entrada del equipo SO-EF-106**

Lote	Temperatura de aire de entrada (°C)		Temperatura de aire de entrada promedio (°C)	Desviación estándar
	Ciclo 1	Ciclo 2		
1	55.00	52.50	53.75	0.177
2	54.00	53.00	53.50	
3	54.50	52.00	53.25	

Fuente: Análisis de error

**Tabla LXXXV. Desviación estándar de velocidad de aire de operación del equipo SO-EF-106**

Lote	Velocidad de aire de operación (m <sup>3</sup> /h)		Velocidad aire de operación promedio (m <sup>3</sup> /h)	Desviación estándar
	Ciclo 1	Ciclo 2		
1	2,053	2,060	2056.5	134.7038418
2	2,247	2247	2247	
3	2,087	2,033	2060	

Fuente: Análisis de error

Tabla LXXXVI. Desviación estándar de temperatura del producto SO-EF-106

Lote	Temperatura de producto (°C)	Desviación estándar
1	48	0.707
2	49	
3	50	

Fuente: Análisis de error

Tabla LXXXVII. Desviación estándar de presión principal de trabajo del equipo SO-EF-106

Lote	Presión principal de trabajo (Pa)		Presión principal de trabajo promedio (Pa)	Desviación estándar
	Ciclo 1	Ciclo 2		
1	131.00	131.00	131.00	1.77
2	131.00	126.00	128.50	
3	111.00	111.00	111.00	

Fuente: Análisis de error

Tabla LXXXVIII. **Desviación estándar de presión diferencial de lecho fluido del equipo SO-EF-106**

Lote	Presión diferencial de lecho fluido (Pa)		Presión diferencial de lecho fluido (Pa)	Desviación estándar
	Ciclo 1	Ciclo 2		
1	177.00	182.00	179.50	8.10
2	194.00	192.00	193.00	
3	194.00	194.00	194.00	

Fuente: Análisis de error

Tabla LXXXIX. **Desviación estándar humedad del sólido**

Lote	Humedad (kg H <sub>2</sub> O/kg sólido seco)	Humedad (kg H <sub>2</sub> O/kg sólido seco)	Humedad (kg H <sub>2</sub> O/kg sólido seco)
	t=0(h)	t=0.25(h)	t=0.5 (h)
1	5.80	2.10	0.70
2	5.80	2.10	0.80
3	5.70	2.10	0.60
Humedad promedio (kg H <sub>2</sub> O/kg sólido seco)	5.77	2.10	0.70
Desviación estándar	0.058	0	0.1

Fuente: Análisis de error

Tabla XC. Desviación estándar para el peso de tableta del equipo

SO-EF-020

Tiempo (min)	Lote1 Peso de tableta(mg)	Lote 2 Peso de tableta(mg)	Lote 3 Peso de tableta(mg)	peso promedio de tableta (mg)	Desviación estándar de peso de tableta (mg)
0	502	508	498	502.67	5.03
30	503	509	500	504.00	4.58
60	502	508	502	504.00	3.46
90	501	506	501	502.67	2.89
120	504	507	503	504.67	2.08
150	502	500	502	501.33	1.15
180	503	504	503	503.33	0.58
210	508	507	508	507.67	0.58
240	512	502	512	508.67	5.77
270	511	511	511	511.00	0.00
300	504	501	507	504.00	3.00
330	502	507	500	503.00	3.61
360	507	510	508	508.33	1.53

Fuente: Análisis de error

Tabla XCI. **Coefficientes de correlación**

<b>Figura</b>	<b>Ecuación matemática</b>	<b>Coefficiente de correlación (R<sup>2</sup>)</b>
22	$y = -4x + 263$	1
23	$y = -3024x^2 + 323560x - 8652769$	1
24	$y = -1.1941x^2 + 444.63x - 41204$	1
25	$y = 18.133x^2 - 19.2x + 5.7667$	1
26	$y = -0.957757x^2 + 7.892433x - 4.549402$	1
28	$y = 1E-12x^6 - 1E-09x^5 + 5E-07x^4 - 7E-05x^3 + 0.0036x^2 - 0.0354x + 502.78$	0.846
29	$y = 6E-12x^5 - 1E-08x^4 + 3E-06x^3 - 0.0003x^2 + 0.025x - 0.488$	1

Fuente: Análisis de error.