



FACULTAD DE FARMACIA

**REVALIDACIÓN DE LOS PROCESOS DE
FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS EN UN
LABORATORIO FARMACEUTICO**

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

ROBERTO CARLOS GONZÁLEZ PIZARRO

Directores de Internado: Patricia Carreño G.

Héctor Rojas C.

2012

*Dedicada a Dios por darme la fortaleza, salud, perseverancia,
paciencia y permitirme a terminar una más de mis metas.*

*"Me has dado a conocer los caminos de la vida; me
llenaras de alegría en tu presencia" Hch 2:28*

*Dedicada también a mi hermana Krishna, tu
voz y recuerdos siempre me harán feliz.*

AGRADECIMIENTOS

- ❖ A Knop Laboratorios, por la posibilidad de realizar mi internado en sus dependencias. A los operadores de la Sección de Sólidos y Líquidos por la disposición de entregar sus conocimientos, experiencia y su amistad.
- ❖ A mi Directora de Tesis, Profesora Patricia Carreño, por su gran apoyo, conocimiento y dedicación.
- ❖ A mis amigos de La Calera: Pino, Margaret, Xoxito, Michael, Pato, Diego, Natalia, que siempre estuvieron conmigo tratando de distraerme y creando los mejores recuerdos en mi vida.
- ❖ A mis amigos y compañeros de la universidad: Paulina, Patiño, Camilo, Mister, Feña, Nicol, Ñung, Javiera, Ale, Miguel, Rudy, Marcela, que me han dado innumerables momentos felices y me han apoyado en todos estos años.
- ❖ A mis amigos de la iglesia: Rachel, Tara, Lucho, Christine, Caro, Manuel, Fabres, Jorge, Lechi, Javier, por ayudarme en mi tesis, animarme a confiar más en Dios y por su amistad en todo este tiempo.
- ❖ Finalmente, agradezco a mi gran familia por apoyarme en todo momento, ustedes sin excepción fueron el factor esencial para terminar mis estudios universitarios, gracias por confiar en todo que me he propuesto en mi vida, los quiero mucho.

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	9
MATERIALES Y METODOS	10
1. Diagnóstico de la Situación	10
2. Selección del Producto	11
3. Selección de Etapas	12
3. Calificación de Equipos	13
3.1 Confección de Protocolos de Calificación de Instalación (IQ) y de Calificación Operación (OQ).	13
3.2. Calificación de Instalación	13
3.3. Calificación de Operación	13
4. Técnicas de Muestreo de los Controles de Calidad	14
4.1. Homogeneidad de Mezclado y Tiempo Optimo de Mezclado	14
4.2. Densidad Aparente y Densidad de Compactación	15
4.3. Determinación de Ángulo de Reposo.	16
4.4. Determinación del Tamaño de Partícula y su Distribución	17
4.5. Determinación del Tiempo Óptimo de Secado	18
4.6. Análisis Producto en Proceso	19
4.7. Análisis Producto Terminado	19
5.Límites de Aceptación	20
6. Plan de Muestreo	21
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
1. Requisitos para la Validación	22
2. Calificación de Equipos	23
3. Validación de Metodología Analíticas	24

3.1. Validación N°1	24
3.1.1. Mezclado	24
3.1.2. Secado	26
3.1.3. Compresión	28
3.2. Validación N° 2	34
3.2.1. Mezclado	34
3.2.2. Secado	38
3.2.3. Compresión	40
CONCLUSIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	46
ANEXOS	49

RESUMEN

El mejoramiento continuo, como parte de las Buenas Prácticas de Manufactura, es una de las principales líneas para asegurar la calidad de los productos y los procesos. El Plan Maestro de Validación, confeccionado por el Departamento de Aseguramiento de Calidad de Knop Laboratorios, es un documento que tiene por objetivo planificar y coordinar los diversos pasos del proceso de validación.

En este proyecto, se realizó la validación de los procesos de fabricación de comprimidos de Knop Laboratorios. Antes de iniciar la revalidación se comprobó la calificación de los equipos involucrados en este proceso. En segundo lugar, se validaron las etapas críticas, como la uniformidad de contenido en el mezclado, secado del granulado y los comprimidos como producto terminado.

Finalmente, se concluyó que las operaciones unitarias de mezclado y de secado son adecuados para proporcionar productos semielaborados de calidad consistente. Por otra parte, en la etapa de compresión, es necesario implementar las optimizaciones propuestas con el fin de cumplir con los requisitos para poder validar este proceso de fabricación de comprimidos.

ABSTRACT

As part of Good Manufacturing Practices, the continuous improvement is one of the most important lines to ensure the quality of products and processes. The Validation Master Plan, prepared by the Department of Quality Assurance of Knop Laboratories, is a document which aims to plan and coordinate the various steps of the validation process.

In this project, the validation of tablet manufacturing processes of Knop Laboratories was performed. Before beginning the revalidation the qualifications of the equipment involved in this process were checked. Then the critical steps were validated such as content uniformity during mixing, drying of the granulate and the tablets as a finished product.

Finally, it was concluded that the unit operations of mixing and drying are adequate to provide semi-elaborated products of consistent quality. On the other hand, in the compression steps, it is necessary to implement the proposed improvements to meet the requirements of validation for the manufacturing process of tablets.

INTRODUCCIÓN

Para la población es de suma importancia contar con medicamentos eficaces, seguro y de calidad. Es por ello, que para la industria farmacéutica es esencial tener un sistema que asegure estos requerimientos. La normativa que resguarda estos principios son las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o en inglés las Good Manufacturing Practices (cGMP), que se definen como normas técnicas mínimas establecidas, para todos los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos farmacéuticos (MINSAL, 2011).

En la manufactura de los productos farmacéuticos se debe tener control de todos los aspectos relacionado con el producto, ya sea materias primas, almacenamiento, transporte, personal, equipos, control de calidad, documentación registro de cada proceso, entre otros. Para obtener un alto grado de calidad en los medicamentos se requiere garantizar que cada etapa de producción se realiza de forma adecuada y cumpliendo los parámetros de calidad establecidos. Para esto, cada etapa crítica del proceso de fabricación debe estar validada y las demás etapas deben estar bajo control para así maximizar la probabilidad que el producto terminado cumpla todas las especificaciones de calidad.

En Chile, el Instituto de Salud Pública (ISP) establece que los laboratorios farmacéuticos deben acreditar que la fabricación de los medicamentos se ajusta al concepto de aseguramiento de calidad, en el sentido de demostrar que los

métodos de análisis y de fabricación están validados y son conducentes a la obtención de productos que cumplen con los requisitos de calidad establecidos en el respectivo registro sanitario (MINSAL, 2011).

Validación

La validación se define como la acción documentada, que demuestra que los procedimientos, procesos, actividades o sistemas empleados en la producción y en el control de calidad de un producto, son conducentes a los resultados dispuestos, dentro de los límites establecidos (MINSAL, 2011). La validación tiene por objetivo mantener la consistencia de un proceso y garantizar la calidad y seguridad de los productos lote a lote (FDA, 2011). Los estudios de validación son aplicables a las pruebas analíticas, equipos, sistemas y servicios del establecimiento como por ejemplo aire, agua, vapor, y a procesos como el de fabricación y de limpieza entre otros (OMS, 1998). Para una industria farmacéutica, el contar con procesos validados significa tener productos de calidad que le permitan garantizar su efectividad para entrar y mantenerse en el exigente mercado farmacéutico. Además, representa un valioso ahorro de tiempo y recursos ya que se minimizan los riesgos de perder lotes de producción por errores generados durante la fabricación (FDA, 1987). La validación de procesos se puede establecer mediante estudios prospectivos, concurrentes o retrospectivos (OMS, 1998), y últimamente se incluye la validación esbelta.

La validación prospectiva, es realizada antes de la distribución de un producto nuevo, es decir, durante la etapa de desarrollo.

La validación retrospectiva, se realiza cuando el producto ya se encuentra en etapa de distribución, efectuándose el estudio sobre la base de datos acumulados del producto, a partir de los registros de producción y control de calidad de lotes ya fabricados.

La validación concurrente, es aquel estudio que demuestra y establece evidencia documentada de que un proceso hace lo que debe hacer, basado en información generada durante una implementación real del proceso, es decir, en su etapa de comercialización (Collins y Sides, 2006).

Validación esbelta (Lean Validation), está basada en los resultados que consideran la identificación de atributos de calidad. Permite poner énfasis en los factores que realmente afectan la calidad del producto (Godínez, 2008).

La revalidación, se efectúa cuando se ha introducido algún cambio en un proceso previamente validado que pueda afectar su calidad, seguridad y eficacia del medicamento manufacturado y de esta manera exigir una nueva validación.

Validación de Procesos

Se entiende por validación de procesos como el acopio y evaluación de datos, desde la etapa de diseño del proceso hasta la producción comercial, donde se establece con evidencia científica, que un proceso es capaz siempre de ofrecer productos de calidad (FDA, 2011). El proceso tendrá que satisfacer en forma adecuada y uniforme todos los criterios de aceptación cada vez para que se pueda

considerar un proceso validado. En muchos casos se aplica el denominado “peor caso” en la validación, a fin de comprobar que el proceso será aceptable en condiciones extremas (OMS, 1998). Lo anterior, implica que la validación de procesos debe cubrir las etapas y parámetros críticos en el proceso de fabricación de un producto farmacéutico, es decir, aquellos que pueden tener un impacto en la calidad del producto (ISP, 2010). La validación de procesos se puede llevar a cabo en base a un análisis de riesgo del proceso de producción.

Análisis de Riesgo

Consiste en la evaluación de los riesgos y la identificación de peligros asociados con la exposición a esos riesgos. El riesgo se entiende como una combinación de la probabilidad de ocurrencia de un daño y la severidad del mismo. En relación a medicamentos, el manejo del riesgo de calidad se enfoca sobre la protección del paciente (ICH Q9, 2011).

El validar un proceso utilizando el análisis de riesgo permite identificar los parámetros críticos y no críticos en donde la calidad del producto se puede ver afectada. Esta herramienta puede justificar el establecimiento de los rangos de calidad de los componentes de entrada, los parámetros del equipo (calificación), y en la identificación de las etapas críticas (ISP, 2010; FDA, 2011).

En Knop Laboratorios para la gestión del riesgo de la calidad de los productos farmacéuticos utilizan la metodología de Análisis de Modo de Fallas y Efectos (AMFE) o en inglés Failure Mode Effects and Analysis (FMEA).

FMEA, es un método que prevé una evaluación de los posibles modos de falla de los procesos y sus efectos en los resultados y/o el rendimiento del producto. Una vez que los modos de falla se establecen, la reducción del riesgo puede ser utilizado para eliminar, contener, reducir o controlar las posibles fallas. Este método se basa en el producto y la comprensión del proceso y se puede aplicar a equipos e instalaciones y ser utilizado para analizar la operación de fabricación y su efecto sobre el producto o proceso (IEC, 2006; ICH Q9, 2011).

Este método analiza, los posibles fallos que pueden ocurrir en los diferentes elementos del proceso (materiales, equipo, mano de obra, métodos y entorno) y cómo éstos influyen en el producto resultante. Los términos en los que se plantea el FMEA son los siguientes: ¿Qué puede ir mal? (Modos de fallo), ¿Cuán mal puede ir? (Efectos) y ¿Cómo se pueden evitar las fallas? (Análisis de causas) (Barrientos, 2011). De ahí que esta metodología permite identificar las etapas críticas del proceso y determinar el producto representativo considerado “peor caso”.

Calificación

La calificación es un requisito previo de cualquier validación y se define como la acción de comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo está instalado apropiadamente, y/o funciona correctamente y conduce a los resultados esperados. Los equipos cuyo desempeño consistentemente pueden tener un impacto en la calidad de los productos son aquellos que se deben

calificar. Conjuntamente a lo anterior, el continuo desempeño adecuado de los equipos es importante para asegurar consistencia lote a lote (ISP, 2011).

La validación incluye 4 tipos de calificaciones: Calificación de Diseño (Design Qualification, DQ), de Instalación (Installation Qualification, IQ), de Operación (Operation Qualification, OQ) y de Desempeño (Performance Qualification, PQ) (WHO, 2002).

Calificación de Diseño: Corresponde a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas de apoyo, servicios, equipos y procesos se han diseñado en concordancia con los requisitos de GMP.

Calificación de Instalación: esta calificación debe aportar evidencia documentada que la instalación fue completa y satisfactoria. La ejecución de las pruebas asegura que las instalaciones de maquinaria, dispositivos de medición, servicios y áreas de fabricación utilizados en los procesos de fabricación están seleccionados en forma apropiada y correctamente instalados y que funcionan en concordancia con las especificaciones establecidas.

Calificación de Operación: Verificación documentada de que un sistema o subsistema se comporta según lo esperado, en todos los rangos de operación preestablecidos.

Calificación de Desempeño: Verificación documentada de que un equipo o sistema funciona consistentemente y entrega reproducibilidad dentro de especificaciones y parámetros definidos durante periodos prolongados, bajo las condiciones de uso de rutina.

Protocolo de Validación

El protocolo de validación es una parte fundamental de la validación. Este documento describe las actividades a ser desarrolladas en una validación, incluyendo los criterios de aceptación para la aprobación de un proceso de fabricación. Un protocolo escrito especifica las condiciones de fabricación, controles, pruebas, entre otros (FDA, 2011). En este documento en general se incluye los siguientes elementos:

- Condiciones de fabricación, conteniendo además parámetros de funcionamiento.
- Pruebas a realizar y los criterios de aceptación para cada parámetro.
- Plan de muestreo, incluyendo puntos de muestreo, número de muestras y frecuencia de muestreo para cada operación.
- Descripción de los métodos estadísticos a utilizar en el análisis de los datos obtenidos.

Capacidad de Proceso

La FDA recomienda que para la evaluación de la estabilidad y reproducibilidad del proceso se determine la capacidad de proceso (FDA, 2011).

El análisis de la capacidad de proceso es el examen de la variabilidad y distribución inherente de un proceso, con el fin de estimar su habilidad para producir resultados que sean conformes con el rango de variación permitido por las especificaciones. La capacidad de proceso se puede expresar

convenientemente como un índice, que relaciona la variabilidad real del proceso con la tolerancia permitida por las especificaciones. Un índice de la capacidad de proceso utilizado ampliamente para datos variables es C_p , que establece una relación entre los límites de las especificaciones y la variabilidad del proceso con los datos centralizados. Otros índices son C_{pk} , que describe la capacidad real de un proceso que puede o no estar centrado y C_{pm} que describe la variación alrededor del valor objetivo del proceso que se quiere alcanzar. El análisis de la capacidad de proceso proporciona una evaluación de la variabilidad de éste y una estimación del porcentaje de elementos no conformes que se pueden esperar. La utilización de esta herramienta permite a la industria estimar los costos de las no conformidades, y así guiar las decisiones con respecto a la mejora del proceso (ISO, 2003).

Debido a los últimos cambios en los procesos de Knop Laboratorios así como los nuevos equipos en la Sección Sólidos, además del cambio de proveedores de materias primas, se procedió a revalidar los procesos de fabricación de comprimidos para cumplir el Plan Maestro de Validación (PMV) 2011 con el fin certificar la calidad de los productos ante el Instituto de Salud Pública (ISP) y la comunidad.

OBJETIVOS

Objetivo general

Revalidar los procesos de fabricación de comprimidos de la Sección de Sólidos en Knop Laboratorios.

Objetivos específicos

- Implementar los prerequisites para llevar a cabo el estudio de Revalidación.
- Verificar la calificación de los equipos involucrados en las etapas definidas como críticas del proceso de fabricación de comprimidos.
- Seleccionar el producto en base al “peor caso” para la revalidación de los procesos de fabricación de comprimidos.
- Capacitar al personal involucrado en la fabricación de las formas farmacéuticas sólidas.
- Confeccionar el Informe de Validación.

MATERIALES Y METODOS

Para validar los procesos de fabricación de sólidos es necesario identificar los factores que pueden interferir en los procesos de manufactura de estos productos. Es por ello, que en Knop Laboratorios se realizó un diagnóstico de situación de la sección de sólidos. Este análisis permitió enfocarse a aquellos aspectos a mejorar para cumplir los prerequisites de la validación que involucraron la calificación de equipos, validación de los sistemas de apoyo y capacitación de personal, entre otros. Una vez cumplido lo anterior se identificaron las etapas críticas del proceso a validar, y luego se seleccionó el producto que participaría en la validación, a través de un análisis de riesgo. Finalmente, se llevó a cabo la validación como tal. Por lo tanto, el plan de trabajo del estudio de validación se basó en los siguientes ítems:

1. Diagnóstico de la Situación

Se confrontó la realidad del momento la Sección de Sólidos respecto a los requisitos de la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos (ISP, 1999). Conjuntamente, en forma preliminar se verificaron los prerequisites para llevar a cabo la validación (Tabla N°1). Para ello, se analizó exhaustivamente el trabajo de los operarios, y el desempeño de los equipos, sistemas auxiliares críticos, procedimientos operativos

estándar (POE) de limpieza y sanitización de equipos y áreas, y las planillas de fabricación de la sección de sólidos.

Tabla N°1: Prerrequisitos de la Validación

Prerrequisitos
Equipos de producción calificados
Instrumentos Calibrados
Metodologías analíticas de cuantificación de los PA validadas
Cumplimiento de instructivos y procedimientos operativos
Sistema de obtención de agua purificada validado
Sistema de obtención de aire validado
Metodologías de limpieza y sanitización de equipos y áreas validadas
Personal capacitado

*PA: Principio Activo

2. Selección del Producto

Para validar los procesos de fabricación de sólidos, se seleccionó el producto representativo utilizando el criterio del “peor caso”. La metodología empleada fue un análisis de riesgo llamado Análisis de Modo de Fallas y Efectos (AMFE) o en inglés Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) en donde se analizó cada producto, método de fabricación (vía húmeda, vía seca y compresión directa), y las operaciones involucradas.

Para ser considerado peor caso se especificó que el producto seleccionado debía tener una alta rotación, ser representativo de la sección de sólidos, poseer la mayor cantidad de operaciones unitarias críticas involucradas en su fabricación y estar dentro de los productos estrella de la empresa, es decir, productos que conforman el 80% de la venta del laboratorio.

El producto que cumplió con las características antes mencionadas y obtuvo el mayor puntaje en el análisis de riesgo fue carbonato de litio de 300 mg en comprimidos (Anexo nº1). Este producto es una maquila de Knop Laboratorios, entendiéndose por maquila cuando un laboratorio elabora un medicamento de otra entidad farmacéutica.

3. Selección de Etapas

En el proceso de fabricación de sólidos a validar, se identificaron y justificaron las operaciones unitarias críticas. En la selección de las etapas críticas y la selección del producto se utilizó el método de análisis de riesgo FMEA. Este método recomendado por la FDA, determina la criticidad y las operaciones unitarias más sensibles a tener posibles fallas. Las operaciones unitarias críticas identificadas fueron: mezclado, secado y compresión.

Los equipos involucrados en la manufactura del comprimido en estudio son los siguientes:

Tabla Nº 2: Descripción de los Equipos Críticos en la Validación

Equipo	Marca/Modelo	Capacidad
Mezclador Planetario	Artofex VT – 410	360 kg secos 250 kg húmedos
Granuladora de Disco	MH	20 kg mezcla húmeda
Estufa de Secado	Copreva AA	120 kg granulado húmedo
Granulador Oscilante	FrewittMG203	10 kg de granulo seco
Comprimidora Rotatoria	SeJong GRC – 18S	108.000 unidades/h
Despolvador	SeJong Deduster	108.000 unidades/h
Colector de Polvo	Kevac KF 22	115 kg de polvo

3. Calificación de Equipos

3.1 Confección de Protocolos de Calificación de Instalación (IQ) y de Calificación Operación (OQ).

Para dar cumplimiento al formato de validación de procesos en la calificación de los equipos se tomó como pauta la Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos, Capítulo Validación (ISP, 2010) y la Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices de la FDA de EE.UU. (FDA, 2011).

3.2. Calificación de Instalación

Para la calificación de instalación de los equipos se procedió a la revisión de la documentación disponible. Además, un técnico especializado de Knop Laboratorios evaluó los componentes considerando descripción y diagrama del equipo, planos de instalación, capacidad, manuales de usuario y de operaciones básicas, especificación y condición de los componentes principales e instrumentos de medición y finalmente observaciones encontradas durante el estudio, ya sea falencias, criterio de aprobación o rechazo de la calificación.

3.3. Calificación de Operación

Para la calificación operacional se verificó documentadamente que los sistemas funcionaban de la forma esperada para las condiciones puntuales de este estudio y bajo los siguientes criterios para asegurar que:

- Los equipos funcionan de acuerdo con los procedimientos escritos.
- La totalidad de las alarmas y los controles se desempeñan correctamente.
- Todos los ensayos de funcionamiento cumplen con los criterios.
- El personal que opera el equipo se encuentra calificado.
- La documentación esté de acuerdo con el funcionamiento del equipo, ya sea registro de horas maquinas (HM), programas de mantención y calibración de instrumentos de medición, entre otros.
- Se registren observaciones encontradas durante el estudio, ya sea falencias, criterio de aprobación o rechazo de la calificación.

4. Técnicas de Muestreo de los Controles de Calidad

4.1. Homogeneidad de Mezclado y Tiempo Optimo de Mezclado

Para la determinación del grado de homogeneidad de mezclado y del tiempo óptimo de mezclado (TOM) se analizaron 3 lotes de comprimidos. Para ello, se extrajeron 4 muestras de 3 puntos diferentes del mezclador, superior, medio y fondo, cada 5 min durante un periodo de 20 min. Para la valoración de carbonato de litio se utilizó la técnica de uniformidad de dosis unitaria descrita en la USP 31, 2008. Esta cuantificación se realizó en el Centro de Ensayos y Estudios Externos, de la Facultad de Química, de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

4.2. Densidad Aparente y Densidad de Compactación

La densidad aparente de un polvo es la relación entre la masa de una muestra de polvo sin compactar y su volumen, incluyendo la contribución del espacio interpartículas. El aumento del volumen de un polvo depende de varios factores entre los que se encuentran el método de preparación, además del tratamiento y almacenamiento de la muestra. Por otra parte, la densidad de compactación, es la acción de reducir los espacios interpartículas de la densidad aparente por efecto de una fuerza mecánica (Jato, 1997; USP 34, 2011).

Con el fin de determinar la densidad aparente se extrajeron al final del mezclado 3 muestras de diferentes puntos del mezclador, superior, medio y fondo, para cada lote de comprimidos. Para ello, se introdujo en una probeta de 250 mL (error ± 2 mL) aproximadamente 100 g de muestra y se midió el volumen ocupado. Luego, a la probeta se le aplicaron pequeños golpes dejándola caer de una altura de 2,5 cm, hasta que el volumen permaneciera sin variación. Finalmente, se determinó la densidad bulk, densidad tap, índice de Haussner e índice de compresibilidad utilizando las siguientes formulas (USP 34, 2011).

$$\textbf{Densidad Bulk: } \frac{\textit{Masa de la muestra (g)}}{\textit{Volumen de la muestra (mL)}}$$

$$\textbf{Densidad Tap: } \frac{\textit{Masa de la muestra (g)}}{\textit{Volumen compactado de la muestra (mL)}}$$

$$\textbf{Indice de Haussner: } \frac{\textit{Volumen inicial de la muestra (mL)}}{\textit{Volumen Final de la muestra (mL)}}$$

$$\text{Índice de compresibilidad: } \frac{[100 \times \text{Volumen inicial} - \text{Volumen final}]}{\text{Volumen inicial}}$$

Tabla Nº 3: Escala de Fluidez de acuerdo a los índices de compresibilidad y Haussner

Características de Flujo	Índice Compresibilidad	Índice de Haussner
Excelente	≤10	1,00 – 1,11
Bueno	11 – 15	1,12 – 1,18
Mínimamente bueno	16 – 20	1,19 – 1,25
Aceptable	21 – 25	1,26 – 1,34
Malo	26 – 31	1,35 – 1,45
Muy Malo	32 – 37	1,46 – 1,59
Demasiado Malo	≥ 38	≥ 1,60

* (USP 34, 2011)

4.3. Determinación de Ángulo de Reposo.

Para medir las características reológicas del polvo se procedió a determinar el ángulo de reposo. Para ello, se extrajeron 3 muestras al final de la etapa de mezclado de diferentes puntos del mezclador, superior, medio y fondo, para cada lote del producto en estudio. Alrededor 100 g de muestra se dejaron fluir a través de un embudo montado en un soporte universal ubicado a una altura de 30 cm aproximadamente. Finalmente, se midió la altura del cono formado por el libre flujo de la muestra desde el embudo a fin de calcular el ángulo de reposo (USP 34, 2011). Este procedimiento se realizó por triplicado, para cada lote de producción.

$$\tan \alpha: \frac{\text{Altura del cono}}{0,5 \times \text{Diametro del cono}}$$

Donde α es el ángulo de reposo del cono (USP 34, 2011)

Tabla N° 4: Propiedades de Flujo correspondiente al Angulo de reposo

Propiedades de Flujo	Angulo de reposo (°)
Excelente	25 – 30
Bueno	31 – 35
Justo	36 – 40
Probable	41 – 45
Pobre	46 – 55
Muy pobre	56 – 65
Demasiado Pobre	≥ 66

* (USP 34, 2011)

4.4. Determinación del Tamaño de Partícula y su Distribución

Para determinar el tamaño de partícula y su distribución se realizó el análisis granulométrico mediante tamización, con el objeto de separar las distintas fracciones del granulado en función del tamaño, utilizando la serie de tamices Tyler 20, 40, 60 y 100 mesh, montados en un tamiz vibratorio Wilson Sieve Tester, modelo SS – 15, serial 5248. En el tamiz superior se colocó una muestra de alrededor de 100 g y se agitaron los tamices 15 min (USP 34, 2011).

Tabla N° 5: Clasificación de los Polvos según su fineza

Clasificación	Abertura del Tamiz d_{50}^{**} (µm)
Muy grueso	> 1000
Grueso	355 – 1000
Moderadamente fino	180 – 355
Fino	125 – 180
Muy fino	90 – 125

* (USP 34, 2011)

** d_{50} = la abertura más pequeña de tamiz a través de la cual pasa una cantidad igual o superior al 50% del material

4.5. Determinación del Tiempo Óptimo de Secado

Para la determinación de la cinética de secado del granulado se utilizó el método de pérdida de peso por desecación en una balanza de humedad. Para ello se muestrearon 2 bandejas superiores, 2 bandejas del medio y 2 bandejas inferiores de la estufa de lecho estático, para determinar posibles variaciones entre ellas debido al tipo de flujo de aire que presenta este equipo (Figura N° 1).

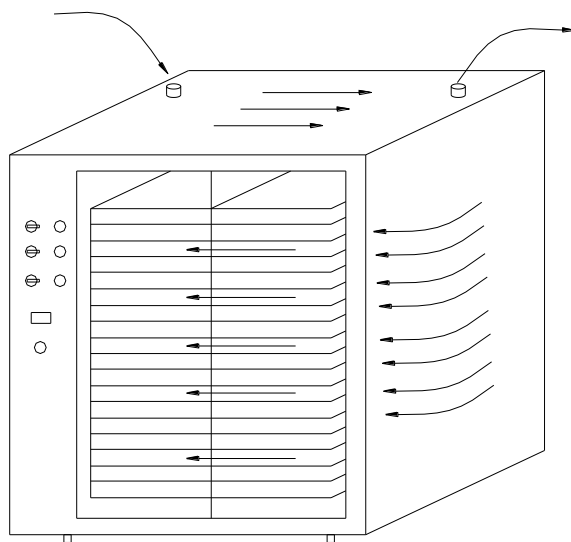


Figura N° 1: Esquema de flujo de aire de la estufa (Rojas, 2006)

Para la toma de muestra se sacaron 5 g aproximadamente de granulado desde 5 puntos diferente de la bandeja (centro y 4 esquinas). Cuando fue necesario se redujo el tamaño de partícula a 2 mm aproximadamente con un mortero y pistilo (USP 34, 2011). Posteriormente, se sometió la muestra a la pérdida de peso por desecación exponiéndola 5 min a 105°C en una balanza de humedad Precisa®, modelo XM60, serie 330XM, y sensibilidad 0,001 g. Se realizó

la curva de secado con la humedad residual obtenida en función del tiempo total y se determinó en estas los periodos de secado, constantes de secado y el tiempo óptimo de secado.

4.6. Análisis Producto en Proceso

En la etapa de compresión se registró el peso y la dureza de 10 comprimidos tomados cada 30 min a fin de confeccionar las cartas control de la planilla de producción de producto. El muestreo se realizó de acuerdo a la metodología del Departamento de Control de Calidad del Knop Laboratorios. Para la medición del peso de los comprimidos se utilizó una balanza Adventure® TM Ohaus, sensibilidad 0,01 g y la dureza fue medida con un Durómetro Erweka® Apparatebau que tiene como unidad de medición el Kilopondio (Kp).

4.7. Análisis Producto Terminado

En el producto terminado se realizaron los siguientes controles de acuerdo a la metodología del Departamento de Control de Calidad de Knop Laboratorios y lo estipulado en el registro sanitario del producto. De esta forma se realizó identificación y valoración de principio activo, aspecto, altura, diámetro, peso, dureza, friabilidad, test de desintegración y test de disolución.

5.Límites de Aceptación

Tabla N° 6: Límites de Aceptación para las Variables Controladas

Variables a Determinar	Criterios Predeterminados
Mezclado	
Homogeneidad de la mezcla	< 5% RSD
Granulometría	ND
Densidad aparente	ND
Ángulo de reposo	ND
Secado	
Porcentaje de Humedad	Menor o igual 3,5 % de humedad
Tiempo de Secado	36 – 48 h
Compresión	
Aspecto	Comprimidos circulares biconvexos ranurados en cruz por una cara
Color	Blanco con probable moteado característico de la materia prima
Diámetro	11,5 ± 5% (10,93 – 12,08 mm)
Altura	4,3 mm ± 5% (4,09 – 4,25 mm)
Peso promedio	500 mg ± 3% (485 – 515 mg)
Dureza	3 – 10 Kp
Friabilidad	Máximo 1,0%
Desintegración	Máximo 30 min en agua a 37 °C
Identificación de PA	Positivo
Valoración de PA	300 mg ± 10% (270 – 330 mg)
Test de disolución	Q ≥ 80%, 30 min, 100 rpm, aparato 1 agua/900 mL por fotometría de llama

* ND: No Determinado

* RSD: Densidad Relativa Estándar

6. Plan de Muestreo

En Knop Laboratorios, se trabajó con 3 lotes de producción por validación tal como lo estipula el ISP (ISP, 2010). Para decir que un proceso se encuentra validado, se requiere que los 3 lotes fabricados posean resultados aceptables. En caso que alguno de ellos se encuentre no conforme se repetirá el muestreo para obtener las especificaciones requeridas, en caso contrario no se proseguirán las pruebas hasta la revisión del proceso de fabricación. En el proceso de validación las operaciones fueron ejecutadas por distintos operarios para analizar la variabilidad del producto al ser elaborados.

Las condiciones del Plan de Muestreo se basaron en la NCh 1208 (INN, 1976) y la NCh 44-2007 que se detallan en la tabla N° 7.

Tabla N° 7: Plan de Muestreo de Producto

	En Proceso	Terminado
Tipo de Muestra	Simple	Especial S3
Tipo de Inspección	Normal	Normal
Nivel de Inspección	Tipo II	Tipo II

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Requisitos para la Validación

En la siguiente tabla se presenta el estado de cumplimiento de los requisitos de este estudio de validación.

Tabla N° 8: Cumplimiento de los Requisitos de Validación.

Requisitos de la Validación	Evaluación
Equipos de producción calificados	Cumple
Instrumentos calibrados	Cumple
Metodologías analíticas de cuantificación de los p.a. validadas	Cumple
Cumplimiento de instructivos y POE	Cumple
Personal capacitado	Cumple
Sistema de obtención de agua purificada validado	Cumple
Sistema de obtención de aire validado	Cumple
Metodologías de limpieza y sanitización de equipos y áreas validadas	Cumple

Al comienzo del estudio de validación, a través del diagnóstico de situación, se observó que el personal incorporado recientemente no estaba calificado en lo referente a buenas prácticas de documentación, cumplimiento de los procedimientos de limpieza y uso de equipos de seguridad, entre otros. Por lo anterior, a lo largo del estudio los operadores fueron capacitados en cGMP, específicamente en buenas prácticas de documentación, cumplimiento de POE e instructivos de procedimientos de proceso y limpieza de equipos, quedando el personal de la Sección de Sólidos calificados.

2. Calificación de Equipos

A continuación se presentan la calificación de instalación y la de operación de los equipos de producción, el detalle de éstos se encuentra desde el anexo 2 al 7.

Tabla N° 9: Calificación de Instalación (IQ) y de Operación (OQ).

Equipo Critico	IQ	OQ
Mezclador Planetario	Cumple	Cumple
Granuladora de Disco	Cumple	Cumple
Estufa de Secado	Cumple	Cumple
Granulador Oscilante	Cumple	Cumple
Comprimidora Rotatoria	Cumple	Cumple
Despolvador	Cumple	Cumple
Colector de Polvo	Cumple	Cumple

Como prerrequisito de la validación se calificaron los equipos involucrados en la manufactura de comprimidos. Es por ello que en este estudio se calificaron los equipos que no habían sido calificados, estos son la comprimidora rotatoria, despolvador y colector de polvo. Los otros equipos fueron calificados en un anterior estudio de validación el año 2006, por lo tanto solo se realizó una verificación del estado y funcionamiento de estos.

3. Validación de Metodología Analíticas

3.1. Validación N°1

3.1.1. Mezclado

Grado de Homogeneidad del Principio Activo

En la primera evaluación no se pudo cuantificar el principio activo en la mezcla debido a que los lotes del producto sometido a validación no cumplieron con los límites de aceptación del registro sanitario.

Densidad Aparente y de Compactación

Los promedios, desviación estándar y RSD de la densidad aparente, la densidad de compactación y los índices de Haussner y de compresibilidad de 3 lotes se presenta en la siguiente tabla.

Tabla N° 10: Densidad e Índices del granulado

	Densidad Aparente (g/mL)	Densidad de Compactación (g/mL)	Índice de Haussner	Índice de Compresibilidad (%)
Promedio	0,94 ± 0,02	1,05 ± 0,03	1,13 ± 0,01	11,36 ± 0,64
RSD	2,47	2,90	0,88	5,63

Analizados los 3 lotes, la mezcla mostró un índice de compresibilidad de 11,36 ± 0,64 % y un índice de Haussner de 1,13 ± 0,01 y por lo tanto ambos

índices indican que la mezcla de polvo presentó buenas características de flujo (USP 34, 2011).

Ángulo de Reposo

Se determinó que el valor promedio del ángulo de reposo fue de $23,8 \pm 0,2^\circ$ con un RSD de $0,76^\circ$, de acuerdo a ello, la mezcla presentó excelentes propiedades de flujo (USP 34, 2011).

Análisis Granulométrico

En la tabla N° 11 se encuentran la distribución granulométrica de cada lote. La determinación se realizó por triplicado para cada mesh.

Tabla N° 11: Distribución Granulométrica

N° mesh (Tyler)	Cantidad Retenida (%)	RSD
20	$0,2 \pm 0,1$	63,4
40	$55,2 \pm 4,5$	8,2
60	$12,3 \pm 1,8$	14,9
100	$5,8 \pm 1,0$	18,1

Con los resultados de la prueba de granulometría se confeccionó un histograma de frecuencia (Figura N° 2), que relacionó la cantidad retenida en cada mesh con el diámetro de abertura del tamiz (μm).

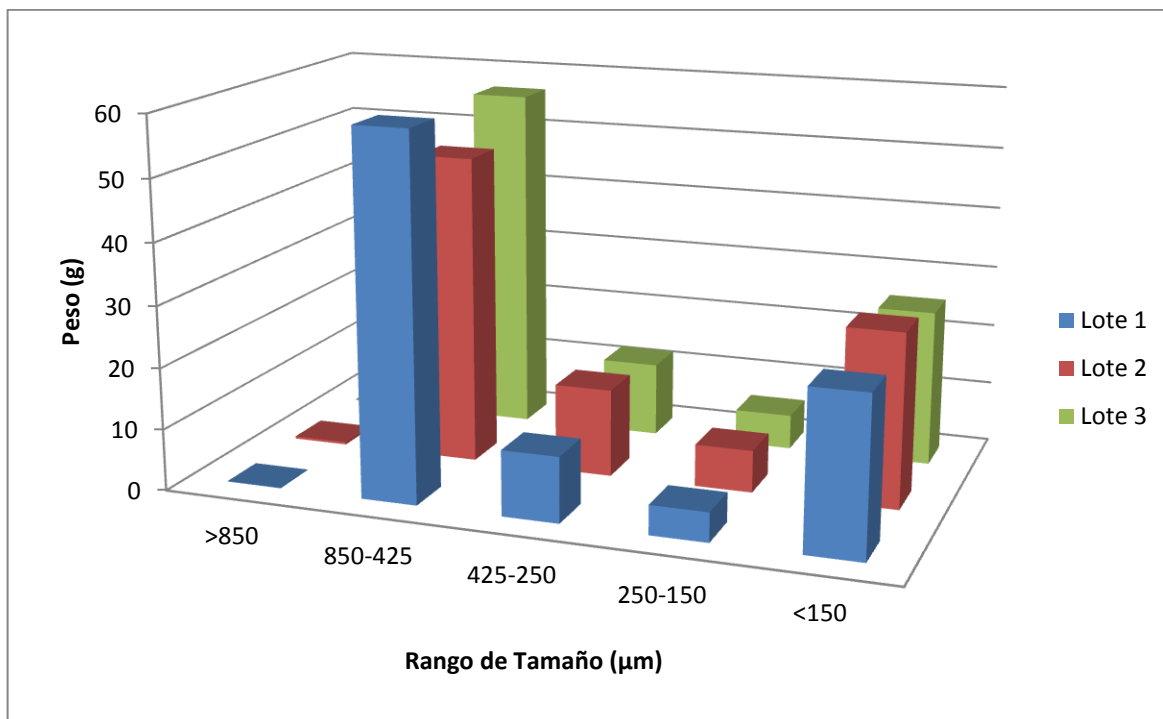


Figura N° 2: Distribución Granulométrica de los lotes

El valor de d_{50} que representa el menor diámetro de apertura por el cual pasa el 50% o más del polvo se encontró en el rango de 355 a 1000 μm. Por lo tanto, la mezcla se clasificó como polvo grueso (USP 34, 2011).

3.1.2. Secado

La humedad para el granulado de carbonato de litio 300 mg especificada en el POE debe ser menor o igual a 3,5% para un tiempo de secado desde 36 a 48 h. En la siguiente figura se muestra el comportamiento de secado en las bandejas 1, 2, 19, 20, 39 y 40, las que se numeraron de arriba hacia abajo.

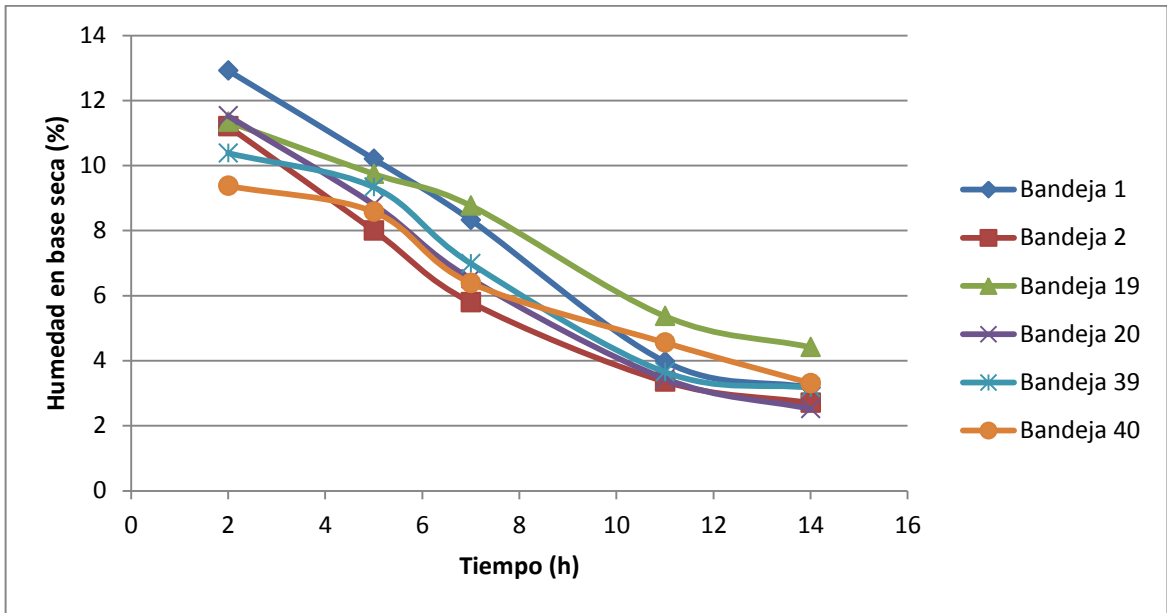


Figura N° 3: Cinéticas de secado de las diferentes bandejas

A continuación se presentan un gráfico de la cinética del proceso de secado promedio de las bandejas.

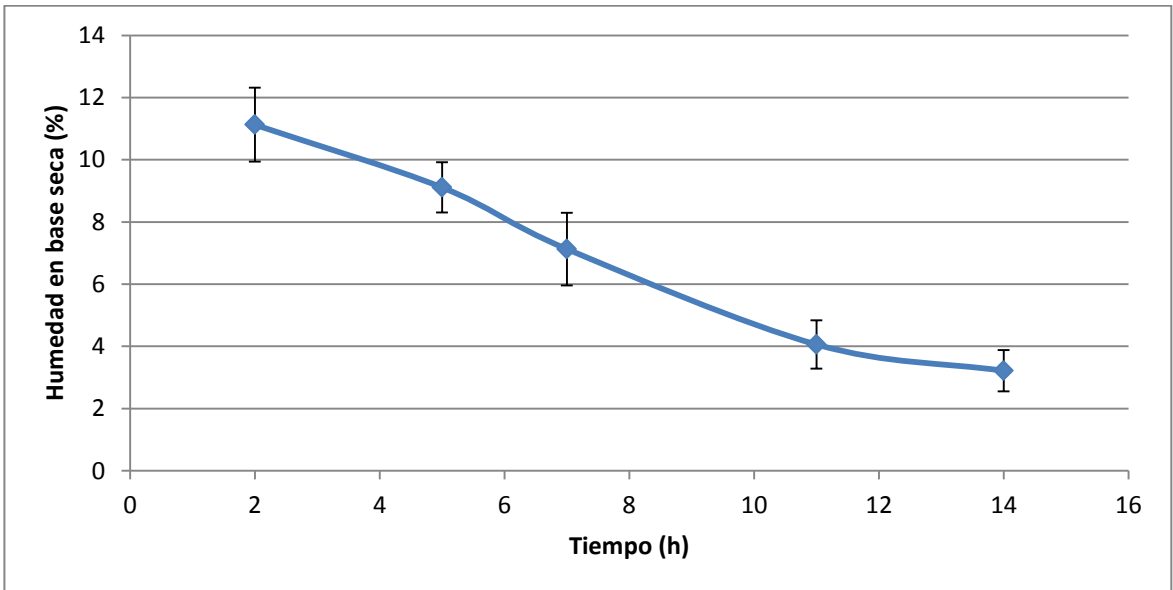


Figura N° 4: Cinética de secado

Las variaciones que presentan las bandejas, en relación con el secado del granulado, a los diferentes tiempos está dada por el comportamiento del flujo de aire que presenta la estufa (Fig N° 1). A pesar de la variabilidad de humedad por bandeja que presenta la estufa, este equipo logra secar el granulado en aproximadamente 14 h.

Tiempo Óptimo de Secado

Se procedió a calcular el tiempo óptimo de secado, teniendo en consideración que la humedad residual objetivo es $< 3,5\%$ y que el comportamiento de secado para el último descenso apreciado de humedad presenta una constante de velocidad de $-0,51 \text{ h}^{-1}$. Con lo anterior, se determinó que el tiempo de secado necesario se encuentra de entre 13 y 14,8 h para que el granulado tenga una humedad residual de acuerdo a las especificaciones.

3.1.3. Compresión

Control en Proceso

Peso: En la tabla N° 12 se muestra el peso promedio y desviación estándar de los comprimidos de cada lote con sus respectivos valores de capacidad de proceso (Capacidad de proceso C_p ; Índice de rendimiento C_{pk} o Capacidad Real; Índice Taguchi C_{pm})

Tabla N° 12: Capacidad de Proceso para Peso de Comprimidos

Lote	X (mg)	n	Cp	Cpk	Cpm
1	507,22 ± 5,82	100	0,45	0,85	0,54
2	506,40 ± 7,63	140	0,66	0,38	0,50
3	507,63 ± 8,49	170	0,59	0,29	0,44

La capacidad del proceso de los 3 lotes presenta un $C_p < 0,67$, indicando que el proceso no se encuentra centralizado, por lo tanto el índice de capacidad estará dado por C_{pk} siendo este < 1 . Además un $C_{pm} < 1$ en los 3 lotes indica que la media del proceso está fuera de la tercera parte media de las especificaciones, concluyéndose que el proceso es insuficiente y poco capaz (Montgomery, 1991).

Dureza: La tabla N° 13 presenta los resultados en proceso de la dureza promedio y desviación estándar de los comprimidos con sus valores de C_p , C_{pk} y C_{pm} de los 3 lotes respectivos.

Tabla N°13: Capacidad de Proceso para Dureza de Comprimidos

Lote	X (mg)	N	Cp	Cpk	Cpm
1	5,68 ± 0,68	80	1,73	1,32	1,09
2	5,76 ± 0,74	140	1,58	1,24	1,11
3	5,43 ± 1,37	257	0,85	0,59	0,67

La capacidad del proceso respecto a la dureza de 2 de los 3 lotes presenta un $C_p > 1,33$ y por lo tanto, en estos casos se concluye que el proceso se

encuentra centrado cumpliendo con las especificaciones. Sin embargo, el lote 3 presenta un C_p entre los valores de 0,67 y 1 lo que da cuenta de un proceso no centrado, por que el índice de capacidad estaría dado por C_{pk} siendo este < 1 . El caso es el mismo para C_{pm} que presenta un valor $> 1,0$ para 2 lotes indicando que la media de los datos está dentro de la tercera parte media de las especificaciones. Se estableció que para el lote 3 el proceso es insuficiente y poco capaz (Montgomery, 1991).

Control de Producto Terminado

Apariencia de los comprimidos: En la siguiente tabla se presenta los resultados del cumplimiento de las especificaciones del aspecto y color de los comprimidos en los 3 lotes.

Tabla N° 14: Aspecto y Color de 3 lotes de Comprimidos

Lote	Ensayos	Especificaciones	Resultados
1, 2, 3	Aspecto	Comprimidos circulares biconvexos ranurados en cruz por una cara	Cumplen
1, 2, 3	Color	Blanco con probable moteado característico de la materia prima	Cumplen

Debido a que todos los lotes de producción cumplen con las especificaciones del registro sanitario, se aprobó este parámetro.

Diámetro: El resultado promedio del diámetro y con la respectiva capacidad de proceso de cada lote de comprimidos se muestra en la siguiente tabla.

Tabla Nº 15: Capacidad de Proceso para Diámetro de Comprimidos.

Lote	X (mg)	n	Cp	Cpk	Cpm
1	11,56 ± 0,05	10	3,71	3,36	2,33
2	11,58 ± 0,04	70	5,23	4,51	2,05
3	11,54 ± 0,05	40	3,97	3,76	3,17

La capacidad del proceso de los 3 lotes presenta un Cp, Cpk y Cpm > 1,33 por lo tanto, este proceso se encuentra centrado cumpliendo con las especificaciones y resultando un proceso muy adecuado (Montgomery, 1991).

Altura: A continuación se presenta los resultados de la altura de los comprimidos con su respectiva capacidad de proceso.

Tabla Nº 16: Capacidad de Proceso para la Altura de los Comprimidos

Lote	X (mg)	N	Cp	Cpk	Cpm
1	4,26 ± 0,09	10	0,79	0,62	0,70
2	4,28 ± 0,08	70	0,95	0,83	0,89
3	4,36 ± 0,08	40	0,91	0,70	0,72

La capacidad del proceso de altura de los comprimidos de los 3 lotes presentó valores entre $0,67 < Cp < 1$, entonces el proceso se encuentra no centrado y no cumple con las especificaciones. Por lo tanto, la capacidad del proceso es proporcionada por el índice Cpk siendo este < 1 y con un valor de Cpm < 1 indicando que la media del proceso está afuera de las media de las

especificaciones, por lo que se concluye que este proceso es insuficiente y poco capaz (Montgomery, 1991).

Friabilidad: Se realizaron 2 ensayos para el lote N° 1 y 7 ensayos para los lotes N°s 2 y 3. Cada prueba fue realizada a 10 comprimidos como lo estipula la USP 34, 2001 para comprimidos que pesan 650 mg o menos. La pérdida promedio de los 3 lotes fue de $0,32 \pm 0,16$ %. Con estos valores se concluye que se cumple los requerimientos de la USP 34, 2011 y con el registro sanitario donde ningún ensayo debe tener una pérdida de peso de no más del 1% del peso total de la muestra.

Desintegración: Los lotes analizados presentaron un tiempo de desintegración promedio de $12,50 \pm 1,13$ min y por lo tanto, estos lotes de producción cumplen con el tiempo de desintegración estipulado en el registro sanitario que no debe superar los 30 min.

Identificación de PA: Para los 3 lotes la identificación del PA carbonato de litio, realizados por un laboratorio externo de control de calidad fue positiva.

Valoración de PA: La valoración de carbonato de litio de los 3 lotes cumplió con las especificaciones del registro sanitario.

Test de Disolución: El objetivo fue comprobar que el test de disolución realizado en el aparato 1 a 100 rpm cumpliera con la especificación de este producto, que señala que se requiere un $Q \geq 80\%$ a los 30 min. El resultado indicó que los 3 lotes cumplieron con dicha especificación.

Análisis de la Validación N° 1: Durante este estudio, en el análisis granulométrico se observó la presencia de un 40% aproximadamente de polvo fino en el granulado seco. Lo anterior causó dificultades para alcanzar los límites de aceptación en la etapa de compresión, principalmente para los parámetros de dureza, peso y altura de los comprimidos. Para un comprimido de tamaño mayor a 12,2 mm como es el caso de este producto, el granulado debe tener un 60% de partículas de 1.520 μm (tamiz 12) (Rojas, 2006). Por lo tanto, el polvo de la mezcla se clasifica como muy grueso (USP 34, 2011). Otro motivo de la variabilidad de los parámetros, tal como lo demuestran los índices de capacidad de procesos, es la utilización del aglutinante kollidon® 30, en un 3% en la formulación patrón de carbonato de litio. Aunque lo anterior, se encuentra dentro de los límites teóricos aceptables en general para las formulaciones, cuando se trabaja con carbonatos estos índices deben ser mayores e incluso, a veces, usar otras estrategias como doble granulación o doble compresión para aumentar el tamaño de partícula del gránulo. Lo anterior se debe a que el granulado seco suele ser muy friable, generando una disminución del tamaño de partícula en exceso durante la etapa de tamización. Esta friabilidad excesiva constituyó una de las principales causas de la obtención de polvo fino durante la validación N°1. Es recomendable que para los carbonatos se utilice un aglutinante que posea mayor capacidad aglutinante y de adhesión que el kollidon® 30, como el kollidon® 70 (BASF, 1998). El otro motivo que podría generar polvo fino, es la incorporación de un gran porcentaje de materia primas en la fase externa con tamaño de partículas pequeñas como en este caso la celulosa microcristalina y el primogel® (almidón glicolato de sodio),

este último tiene un tamaño de partícula de 25 μm aproximadamente. Con lo expuesto anteriormente, se realizó una optimización de la planilla de fabricación (anexo N°8) cambiando el orden de incorporación de las materias primas y el porcentaje a agregar en cada fase (fase interna y externa).

3.2. Validación N° 2

3.2.1. Mezclado

Grado de Homogeneidad del Principio Activo

Para medir la eficiencia del mezclado se utilizó la prueba del grado de homogeneidad del principio activo. El tiempo especificado es de 15 min y el criterio de aceptación un $\text{RSD} \leq 5\%$ (FDA, 2003). En la tabla N° 17 se muestran los resultados de los 3 lotes para cada tiempo de mezclado, además en la figura N° 5 se presenta graficada la Desviación estándar relativa (RSD) en función del tiempo de mezclado.

Tabla N° 17: Variación del grado de Homogeneidad en el Tiempo

Tiempo (min)	Concentración de principio activo (%)	RSD
5	65,1 \pm 0,5	0,8
10	65,3 \pm 1,0	1,6
15	67,0 \pm 0,7	1,0
20	66,6 \pm 2,0	3,0

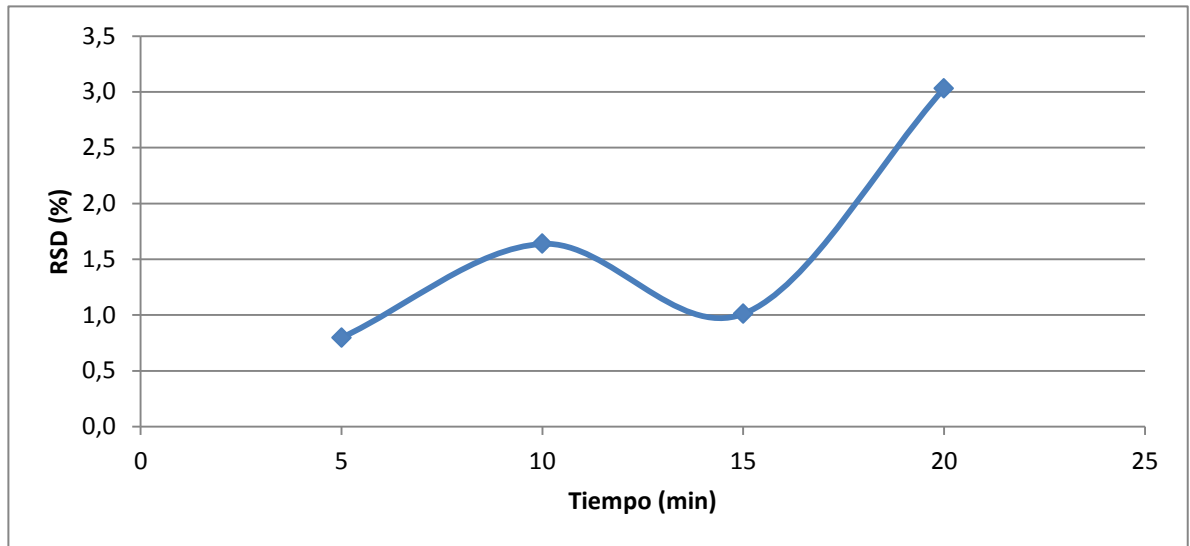


Figura N°5: Dispersión de la concentración de PA en diversas partes del mezclador de acuerdo al tiempo de mezclado

La figura N° 5 muestra la dispersión de los datos de acuerdo a la RSD en función al tiempo de mezclado. Del gráfico se desprende que a los 15 min se obtiene la mayor homogeneidad del PA, además este tiempo posee la menor dispersión, que si bien es superado a los 5 min no presenta una homogeneidad adecuada. Es por ello, que se corroboró lo señalado por la planilla de fabricación que estipula un TOM de 15 min al presentar un RSD de 1,01%.

Densidad Aparente y de Compactación

Los resultados de cada lote se presentan en la siguiente tabla en donde se muestra la densidad aparente, densidad de compactación y los índices de

Hausner y de compresibilidad como valores promedios, desviación estándar y RSD.

Tabla N° 18: Densidad e Índices del granulado

Lote	Densidad Aparente (g/mL)	Densidad de Compactación (g/mL)	Índice de Hausner	Índice de Compresibilidad %
Promedio	0,72 ± 0,01	0,84 ± 0,02	1,18 ± 0,05	14,12 ± 0,66
RSD	1,81	2,78	4,04	4,67

La mezcla en los tres lotes presenta un índice de compresibilidad promedio de 14,12 ± 0,66 % y un índice de Hausner promedio de 1,18 ± 0,05. Ambos índices clasifican a la muestra con buenas características de flujo (USP 34, 2011).

Ángulo de Reposo y Fluidez

Se determinó que el valor promedio del ángulo de reposo es menor a 30,78 ± 0,54° con un RSD de 0,76°, de acuerdo a ello, se clasifica la mezcla con excelentes propiedades de flujo (USP 34, 2011).

Análisis Granulométrico

En la tabla N° 19 se muestra la distribución granulométrica de cada lote. La determinación se realizó por triplicado para cada mesh.

Tabla N°19: Distribución Granulométrica

N° mesh (Tyler)	Cantidad Retenida (%)	RSD
20	0,2 ± 0,1	63,4
40	55,2 ± 4,5	8,2
60	12,3 ± 1,8	14,9
100	5,8 ± 1,0	18,1

Con los resultados obtenidos se confeccionó un histograma de frecuencia (Figura N° 6), que relaciona la cantidad retenida en cada mesh con el diámetro de abertura (μm).

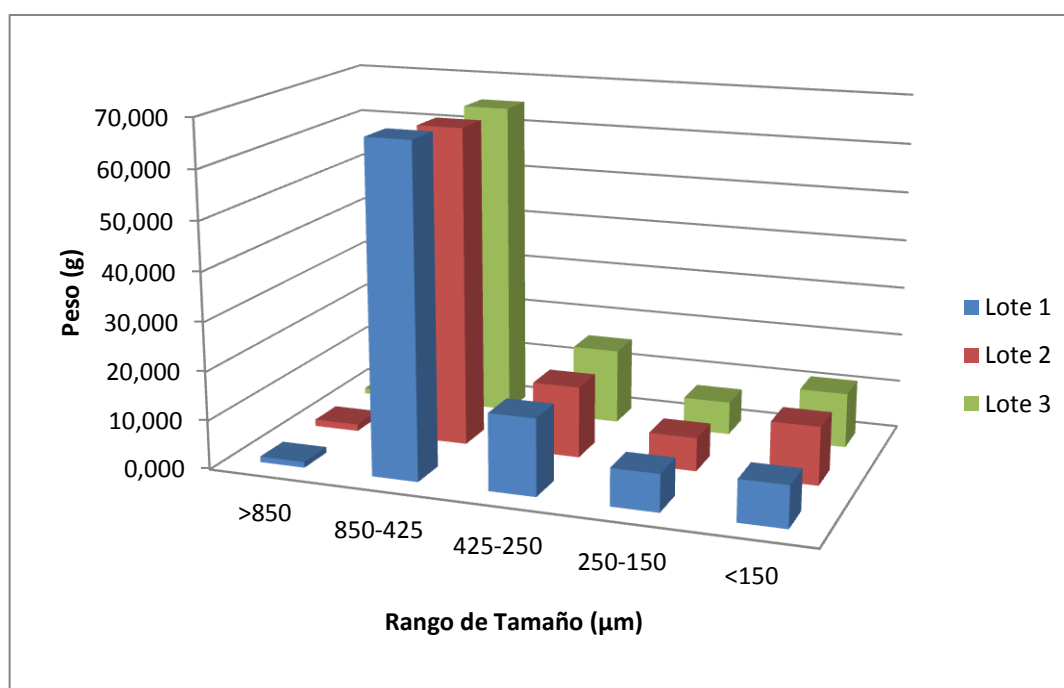


Figura N°6: Distribución Granulométrica de los lotes

El valor d_{50} , representa el menor diámetro de abertura por el cual pasa el 50% o más de polvo. Los tres lotes muestreados, tienen un d_{50} en el rango de 355

y 1000 μm . Por lo tanto, de acuerdo a la USP 34 de 2011 se puede clasificar esta mezcla como polvo grueso.

3.2.2. Secado

La humedad para el granulado de carbonato de litio 300 mg especificada en el POE debe ser a menor o igual a 3,5% para un tiempo de secado desde 36 a 48 h. En la siguiente figura se muestra el comportamiento de secado en las bandejas 1, 2, 19, 20, 39 y 40, las que se numeraron de arriba hacia abajo.

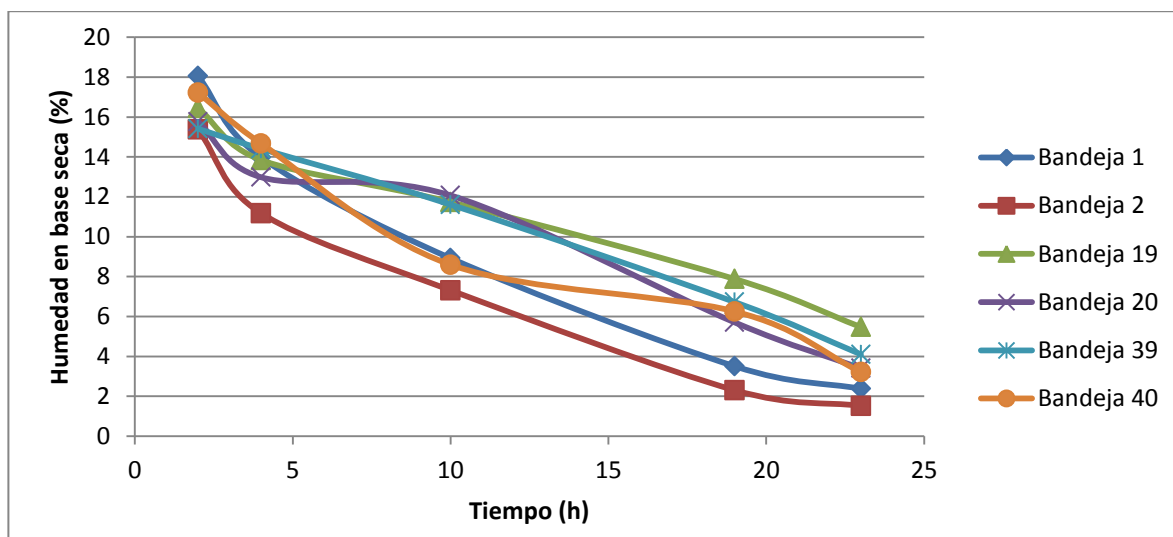


Figura N°7: Cinéticas de secado de las diferentes bandejas

A continuación se presentan un gráfico de la cinética del proceso de secado general.

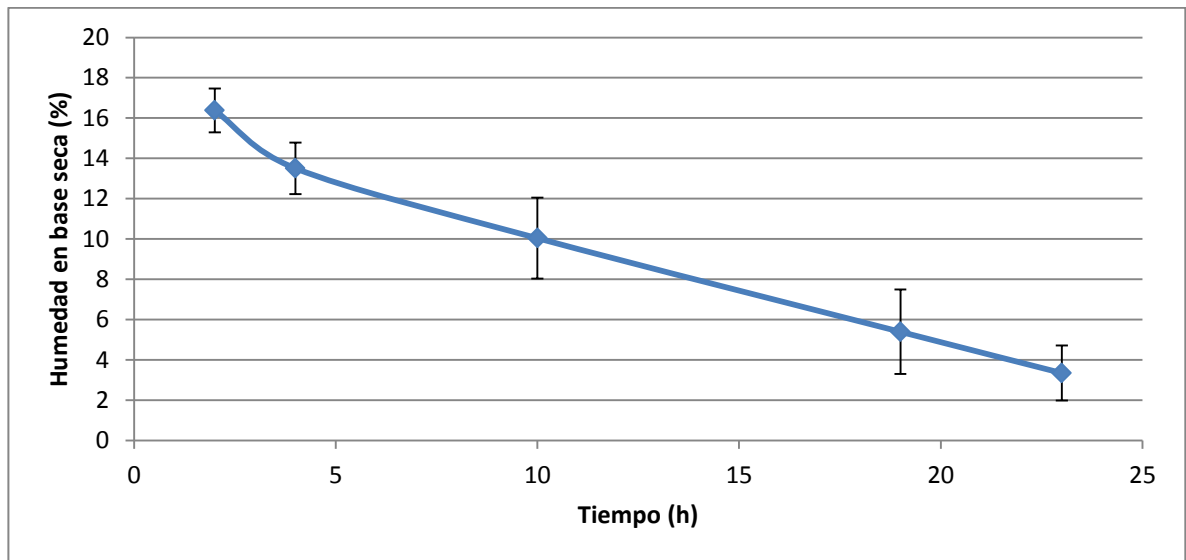


Figura N°8: Cinética de secado

Las variaciones que presentan las bandejas, en relación con el secado del granulado, a los diferentes tiempos está dada por el comportamiento del flujo de aire que presenta la estufa (Fig N° 1). A pesar de la variabilidad de humedad por bandeja que presenta la estufa, este equipo logra secar el granulado en aproximadamente 23 h.

Tiempo Óptimo de Secado

Se procedió a calcular el tiempo óptimo de secado, teniendo en consideración que la humedad residual objetivo es $< 3,5\%$ y que el comportamiento de secado para el último descenso apreciado de humedad presenta una constante de velocidad de $-0,28 \text{ h}^{-1}$. Con lo anterior se determinó que se requiere un tiempo de secado se encuentra entre 22,7 y 23,7 h para que el granulado alcance una humedad residual de acuerdo a las especificaciones.

3.2.3. Compresión

Control de Proceso

Peso: En la tabla N° 20 se muestra el peso promedio y desviación estándar de los comprimidos de cada lote con sus respectivos valores de capacidad de proceso (Capacidad de proceso Cp; Índice de rendimiento Cpk o Capacidad Real; Índice Taguchi Cpm).

Tabla N° 20: Capacidad de Proceso para Peso de Comprimidos

Lote	X (mg)	N	Cp	Cpk	Cpm
1	504,96 ± 5,09	100	0,98	1,31	0,70
2	500,28 ± 4,98	100	1,00	1,02	1,00
3	504,44 ± 5,89	180	0,85	1,10	0,68

Las capacidades de proceso de los 3 lotes poseen un valor entre $0,67 < Cp < 1$ lo que indica que el proceso no está centrado, por lo tanto el índice capacidad está dado por Cpk que para que se considere un proceso capaz debe tener un valor de $1 < Cp < 1,33$. Se concluyó que el proceso es adecuado para lo que fue diseñado, pero requiere un control estricto para evitar que el parámetro baje del valor 1 (Montgomery, 1991).

Dureza: La tabla N° 21 detalla los resultados de la dureza promedio de los comprimidos en proceso con sus valores de Cp, Cpk y Cpm para los 3 lotes.

Tabla Nº 21: Capacidad de Proceso para Dureza de Comprimidos

Lote	X (mg)	N	Cp	Cpk	Cpm
1	5,76 ± 0,63	90	1,86	1,47	1,20
2	5,00 ± 0,46	100	2,55	1,46	0,75
3	5,34 ± 0,50	160	2,35	1,57	0,92

Los 3 lotes de producción poseen un Cp >>> 1,33 en relación a su dureza con un indicando que el proceso es muy adecuado y, solo se requiere hacer ajustes para que los resultados se ubiquen en la tercera parte media de las especificaciones, por tener un Cpm < 1 para 2 lotes (Montgomery, 1991).

Control de Producto Terminado

Apariencia de comprimidos: en la siguiente tabla se presenta los resultados del aspecto y color de comprimidos en los 3 lotes.

Tabla Nº 22: Aspecto y Color de Comprimidos

Lote	Ensayos	Especificaciones	Resultados
1, 2, 3	Aspecto	Comprimidos circulares biconvexos ranurados en cruz por una cara	Cumplen
1, 2, 3	Color	Blanco con probable moteado característico de la materia prima	Cumplen

Todos los lotes de producción cumplen con las especificaciones estipuladas en el registro sanitario, aprobándose este parámetro.

Diámetro: En la tabla N° 23 se muestra los diámetros de los comprimidos de cada lote.

Tabla N° 23: Capacidad de Proceso para Diámetro de Comprimidos.

Lote	X (mg)	n	Cp	Cpk	Cpm
1	11,50 ± 0,00	10	>1,33	>1,33	>1,33
2	11,50 ± 0,00	10	>1,33	>1,33	>1,33
3	11,50 ± 0,00	10	>1,33	>1,33	>1,33

La capacidad del proceso de los 3 lotes se encuentra en el valor de $C_p > 1,33$ lo que permite concluir que el proceso se encuentra centrado cumpliendo con las especificaciones y es adecuado (Montgomery, 1991).

Altura: A continuación se presenta los resultados de la altura de los comprimidos con su respectiva capacidad de proceso.

Tabla N° 24: Capacidad de Proceso para de Altura de los Comprimidos

Lote	X (mg)	N	Cp	Cpk	Cpm
1	4,36 ± 0,06	10	1,26	1,55	0,91
2	4,30 ± 0,00	10	>1,33	>1,33	>1,33
3	4,37 ± 0,04	10	1,75	2,31	0,86

Los lotes 2 y 3 poseen un $C_p > 1,33$ siendo un proceso muy adecuado para lo que fue diseñado. Por otra parte, el lote 1 presenta un C_p entre 1 y 1,33, indicando que los datos no están centrados pero sí que se encuentran dentro de

las especificaciones. Por lo tanto, la capacidad del proceso está dada por Cpk siendo este $> 1,33$ para el lote 1. 2 de los 3 lotes presentan un Cpm < 1 indicando que los datos no están posicionados en la tercera parte de la media de las especificaciones y por lo tanto, solo se deben hacer ajustes para lograr este parámetro. Se concluyó que el proceso es muy adecuado (Montgomery, 1991).

Friabilidad: Se realizaron 2 ensayos para el lote N°1 y 7 ensayos para los lotes N°s 2 y N°3. Cada prueba fue realizada con 10 comprimidos como lo estipula la USP 34, 2001 para comprimidos que pesan 650 mg o menos. El porcentaje de pérdida promedio de los 3 lotes fue de $0,29 \pm 0,04$ mg. Con estos valores se deduce que se cumple con los requerimientos de la USP 34, 2011 y el registro sanitario donde ningún ensayo debe tener una pérdida de peso de no más del 1% del peso total de la muestra.

Desintegración: Los lotes analizados presentaron un tiempo de desintegración promedio de $18,70 \pm 2,31$ min y por lo tanto cumplen con el tiempo de desintegración estipulado en el registro sanitario que no debe superar los 30 min.

Identificación de PA: En la tabla que está a continuación se señala que para los 3 lotes la identificación del PA carbonato de litio, realizados por un laboratorio externo de control de calidad fue positiva.

Valoración de PA: La valoración de carbonato de litio de los 3 lotes cumplió con las especificaciones del registro sanitario.

Test de Disolución: El objetivo fue comprobar que el test de disolución cumpliera con la especificación de este producto, que señala que se requiere un $Q \geq 80\%$ a los 30 min. Sin embargo, los 3 lotes no cumplieron con la especificación de $Q \geq 80\%$ a los 30 min en el aparato 1 a 100 rpm.

Análisis de la Validación N°2: En la segunda validación se cumplió con la mayoría de los límites de aceptación. Las modificaciones del orden y los porcentajes de incorporación de las materias primas en cada fase permitieron obtener índices de capacidad de procesos aceptables para la etapa de compresión. Sin embargo, el test de disolución presentó un $Q < 80\%$ a los 30 min, en contraste con la validación N° 1 que sí cumplió con este parámetro. Lo anterior, se debió a que se incorporó el primogel® en su totalidad en la fase interna, aumentando el tiempo de desintegración de 13 a 19 min en comparación con la validación N° 1 que estaba en la fase externa, y por ende dificultando la liberación del principio activo desde el comprimido al medio de solución. Es por ello que se recomienda que para optimizar la fórmula patrón de los comprimidos de carbonato de litio la cantidad de desintegrante se divida en 2 partes iguales y una de ellas se incorpore en la fase interna y la otra en la fase externa a fin de cumplir con la disolución requerida en las especificaciones de calidad. Con la validación N°2 se confeccionó el informe final de validación para el laboratorio, fundamentándose todas las desviaciones ocurridas durante el estudio y en base a esto se realizaron las recomendaciones para la mejora del proceso de fabricación de carbonato de litio 300 mg.

CONCLUSIONES

- La utilización de la herramienta estadística de capacidad de proceso para garantizar la calidad de un producto permitió interpretar la dispersión de datos y enfocar las acciones correctivas al proceso que presentaba desviaciones fuera de las especificaciones.
- Las operaciones de Mezclado y Secado entregan resultados consistentes y reproducibles dentro de los límites predeterminados, y por lo tanto, permiten obtener un producto semielaborado de calidad.
- En la operación de Compresión se deben hacer ajustes para que los comprimidos alcance con la totalidad de las especificaciones de calidad del producto y así, cumplir con los requisitos para revalidar el proceso de fabricación de comprimidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ◆ Basf. Kollidon®. Polyvinylpyrrolidone for the Pharmaceutical Industry. Cuarta Edición, 1998.
- ◆ Barrientos, J. Validación del Proceso de Producción de Formas Farmacéuticas Semisólidas. Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, 2010.
- ◆ Collins B. y Sides K. 2006. Current Good Validation Practice. Pharmaceutical Engineering. November/December 2006; 80-92.
- ◆ FDA. Guideline on General Principles of Process Validation. Food and Drug Administration, 1987.
- ◆ FDA. Guidance for Industry Manufacturing, Power Blends and Finished Dosage. Food and Drug Administration, 2003.
- ◆ FDA. Guidance for Industry Manufacturing, Process Validation: General Principles y Practices. Food and Drug Administration, 2011.
- ◆ Godínez E. Validación de la Metodología Analítica en el Proceso de Fabricación de una Crema Antimicótica y la Cuantificación de Clotrimazol como Ingrediente Activo. Tesis para optar al Título de Ingeniero Químico, Universidad de San Carlos de Guatemala, 2008.
- ◆ ICH Q9. Quality Risk Management. European Medicines Agency. 2011.
- ◆ IEC 60812. Analysis Techniques for System Reliability – Procedure for Failure Mode and Effects Analysis (FMEA). International Electrotechnical Commission, 2006.

- ◆ INN, Norma Chilena Oficial 1208. Control de Calidad – Inspección por Variables – Tablas y Procedimientos de Muestreo, Instituto Nacional de Normalización, Primera edición, 1976.
- ◆ ISO. Guidance on Statistical Techniques for ISO 9001:2000. Segunda Edición, The International Organization Standardization, 2003.
- ◆ ISP. Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos. Instituto de Salud Pública, 1999.
- ◆ ISP. Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos, Capítulo Validación. Instituto de Salud Pública, 2010.
- ◆ Jato, J (ed). Tecnología Farmacéutica. Volumen I, Capítulo Sólidos Pulverulentos. Editorial Síntesis, Madrid, 1997.
- ◆ Ministerio de Salud de Chile, Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. DS N° 3, 2010.
- ◆ Montgomery, D. Introducción al Control Estadístico de la Calidad, grupo editorial Iberoamericana, México DF, 1991.
- ◆ INN, Norma Chilena Oficial 44, Control de Calidad – Inspección por Variables – Tablas y Procedimientos de Muestreo, Instituto Nacional de Normalización, Segunda Edición, 2007.
- ◆ OMS. Guía de la OMS Sobre los Requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación, Segunda Parte: Validación, 1998.
- ◆ Rojas, M. Validación de las Operaciones de Mezclado, Secado y Compresión en la Producción de Comprimidos. Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, 2006.

- ◆ The United States Pharmacopeia USP XXXI. The National Formulary 26. Washington D.C. The United States Pharmacopeia Convention, Inc, 2008.
- ◆ The United States Pharmacopeia USP XXXIV. The National Formulary 29. Washington D.C. The United States Pharmacopeia Convention, Inc, 2011.
- ◆ WHO. Supplementary Training Modules on Good Manufacturing Practices Module 1. 2002

ANEXOS

Anexo N°1: Selección del “Peor Caso”

Anexo N°2: Calificación de Instalación de Comprimidora Rotatoria

Anexo N°3: Calificación de Operación de Comprimidora Rotatoria

Anexo N°4: Calificación de Instalación de Despolvador

Anexo N°5: Calificación de Operación de Despolvador

Anexo N°6: Calificación de Instalación de Colector de Polvo

Anexo N°7: Calificación de Operación de Colector de Polvo

Anexo N°8: Optimización de Planilla de Fabricación

Anexo N°9: Expresiones Matemáticas y Estadísticas

**ANEXO N°1: SELECCIÓN DEL
“PEOR CASO”**

Knop Laboratorios														
Departamento Aseguramiento de Calidad														
Registro: Analisis de Riesgo														
SECCIÓN: SÓLIDOS			LINEA: GRANULACIÓN POR VÍA HÚEMDA		VERSIÓN:				FECHA DE VIGENCIA:					
Producto	Etapas del Proceso	Operaciones	Modo de Fallas (Peligros)	Tipo de Peligro (F: físico; Q: químico; M: microbiológico)	Efectos	Severidad	Causa Potencial	Ocurrencia	Medidas de control del Proceso	Detección	IPR	Acciones Propuestas		
Carbonato de Litio	Verificación de MP	verificación documental, pesos y análisis M.P.	MP no corresponde	Q	Producto adulterado	9	Error dispensación	1	Valoración p.a.	2	18			
			Cantidad no corresponde		Producto adulterado		Error dispensación		Valoración p.a.					
			Contaminación MP	M	Producto terminado contaminado	9	Condiciones ambientales inadecuadas Manipulación operario incorrecta	1	Control de flujo y microbiológico del aire Capacitación y evaluación continua	2	18			
Mezclado	Mezclar en seco las materias primas por 20 min hasta homogenizar mezcla Humectar la mezcla completamente y mezcle por 20 min	Mezcla no homogénea ni uniforme	M;Q;F	Producto semielaborado contaminado, alteraciones de características granulado y del proceso de compresión	8	Tiempo mezclado, velocidad mezclador y temperatura inadecuadas	1	Tiempo mezclado, velocidad y temperatura mezclador preestablecidas	2	16				
		Contaminación microbiológica mezcla y falta de humectación				Condiciones ambientales inadecuadas Limpieza equipo incorrecta y/o falta mantenimiento equipos para granulación.		1			Análisis microbiológico a P.T. Control de flujo y microbiológico del aire	2		
Granulado y Secado	Granulación de la mezcla Secado en horno de la mezcla humectada	Mal granulado	Q;F	Producto a granel con falta de secado o excesivo secado	8	Granulador incorrecto para esta mezcla	1	Validación limpieza y sanitización de equipos, mantención continua a equipos	2	16				
		Producto a granel con falta de secado o excesivo secado				Tiempo inapropiado de secado		1			Control de proceso por Control de Calidad	2		
Control de producto a granel	Toma de muestra por Control en proceso	Características granulado y % humedad fuera de especificación para proceso de compresión	Q;F	Producto semielaborado fuera de especificación	8	Cambio de materia prima, método, operario, maquina, etc.	1	Control de proceso por Control de Calidad	2	16				
Compresión	Ajustar formato maquina compresora Ajustar parametros de compresión para comprimidos (dureza, altura y peso) y velocidad compresión	Variación en uniformidad de contenido	F	Producto rechazado (producto a granel fuera de especificación)	8	Segregación del granulado en la tolva	2	Control de uniformidad de contenido en comprimidos	2	16				
		Variación en el peso, dureza y altura de los comprimidos				Punzones y matriceria desgastada, granulado muy húmedo		2			Control de peso, dureza y altura en proceso y producto terminado	4	64	Incorporar Plasdone, Rehumectar toda la mezcla.
		Comprimidos partidos, laminados o capping				Baja presión y velocidad de compresión		2			Velocidad de compresión previmante establecida	3	48	Disminuir la velocidad de compresion
		Comprimidos blandos				1		2				16		
Realizado por:					Fecha realización:			Aprobado por:						

Índice de Severidad

Efecto	Severidad de falla	Evaluación
Peligro sin advertencia	Calificado con muy alta severidad cuando afecta la calidad del producto. La falla ocurrirá sin aviso	10
Peligro con advertencia	Calificado con muy alta severidad cuando afecta la calidad del producto. La falla ocurrirá con aviso	9
Muy critico	Interrupción mayor a la línea de producción. El 100 % del producto tendría que ser rechazado. Producto no cumple especificaciones de calidad	8
Crítico	Interrupción mayor a la línea de producción. El producto tendría que ser inspeccionado y un porcentaje debe ser rechazado. Producto cumple especificaciones pero presenta desviaciones desfavorables respecto al resultado esperado.	7
Moderado	Interrupción menor a la línea de producción. El producto tendría que ser inspeccionado y un porcentaje debe ser rechazado. Producto cumple especificaciones.	6
Bajo	Interrupción menor a la línea de producción. El 100 % del producto debe ser reprocesado. Producto cumple especificaciones pero presenta desviaciones desfavorables respecto al resultado esperado	5
Muy bajo	Interrupción menor a la línea de producción. El 100 % del producto debe ser reprocesado. Producto cumple especificaciones.	4
Menor	Interrupción mínima a la línea de producción. Una parte de la producción tendría que ser reprocesada en la línea pero fuera de la estación.	3
Muy menor	Interrupción mínima a la línea de producción. Una parte de la producción puede ser reprocesada en la línea pero en la misma estación.	2
Ninguno	No hay interrupción a la línea de producción. Sin efecto.	1

Índice de Ocurrencia

Probabilidad de Ocurrencia		Rangos de posible falla	Escala
Muy alta	La falla es casi inevitable.	> 1 en 2 1 en 3	10 9
Alta	Generalmente asociado con procesos similares a procesos previos que a menudo han fallado.	1 en 8 1 en 20	8 7
Moderada	Generalmente asociado con procesos similares a procesos previos los cuales han experimentado fallas ocasionales, pero no en mayores proporciones	1 en 80 1 en 400 1 en 2000	6 5 4
Baja	fallas aisladas asociadas con procesos similares	1 en 15000	3
Muy baja	Solamente fallas aisladas asociadas con procesos casi idénticos.	1 en 150000	2
Remota	Falla improbable. Fallas nunca asociadas con procesos casi idénticos.	< 1 en 150000	1

Índice de Detección

Criterio: la probabilidad de un defecto será detectada por los controles en proceso, antes que el próximo proceso, o antes que el producto salga del área de manufactura.	Detección	Tipos de control	Escala
Muy remota posibilidad de que los controles de proceso detectaran una causa potencial y su subsiguiente falla	Muy remota	DETECTA LA FALLA/DEFECTO Inspección 100 % después del proceso, mantenimiento correctivo con parada del proceso	8
Remota posibilidad de que los controles actuales detectaran las fallas	Remota	DETECTA LA FALLA/DEFECTO Inspección 100 % durante el proceso, mantenimiento correctivo durante la corrida de producción con generación de defectos	7
Probabilidad muy baja de que los controles actuales detectaran las fallas	Muy baja	DETECTA LA FALLA/DEFECTO Inspección por atributo, mantenimiento correctivo programado fuera de corrida de producción generando algunos defectos	6
Probabilidad baja de que los controles actuales detectaran detectarían las fallas	Baja	DETECTA LA CAUSA Verificación durante el proceso sobre los elementos del mismo y no sobre el producto	5
probabilidad moderada de que los controles actuales detectaran las fallas	Moderada	DETECTA LA CAUSA Lista de verificación puesta en marcha a los elementos del proceso. Auditoria de producto de materia prima. (los defectos tendrían que ser evitados antes de la producción)	4
Probabilidad moderada alta de que los controles actuales detectarían las fallas	Moderadamente alta	DETECTA LA CAUSA Control estadístico de procesos, producto rechazado puede ser devuelto a proveedor	3
Probabilidad alta de que los controles actuales detectaran las fallas	Alta	DETECTA LA CAUSA Cartas de control (grafico rango-promedio)	2
Probabilidad muy alta de que los controles detectarían las fallas	Muy alta	DETECTA LA CAUSA Diseño de experimentos	1

Cálculo del Número o índice de Prioridad de Riesgo (NPR o IPR)

Es un valor que establece una jerarquización de los problemas a través de la multiplicación del grado de ocurrencia, severidad y detección, éste provee la prioridad con la que debe de atacarse cada modo de falla, identificando ítems críticos.

$$\mathbf{NPR (IPR) = \text{Índice de Ocurrencia} * \text{Índice Severidad} * \text{Índice Detección.}$$

Dado que tal índice va asociado a la prioridad de intervención, suele llamarse índice de Prioridad del Riesgo. Debe ser calculado para todas las causas de fallo. El NPR es usado con el fin de priorizar la causa potencial del fallo para posibles acciones correctivas.

Cuando el IPR para cada modo de fallo, supere el valor de 20, se tendrá que proponer e implementar una acción correctiva para controlar este desvío. Mientras más modos de fallo, más crítico el proceso de producción del producto. Índice de criticidad para sólidos, con valores mayores a 42 se considera crítico.

El carbonato de litio de 300 mg tuvo un índice de prioridad de riesgo de 46.

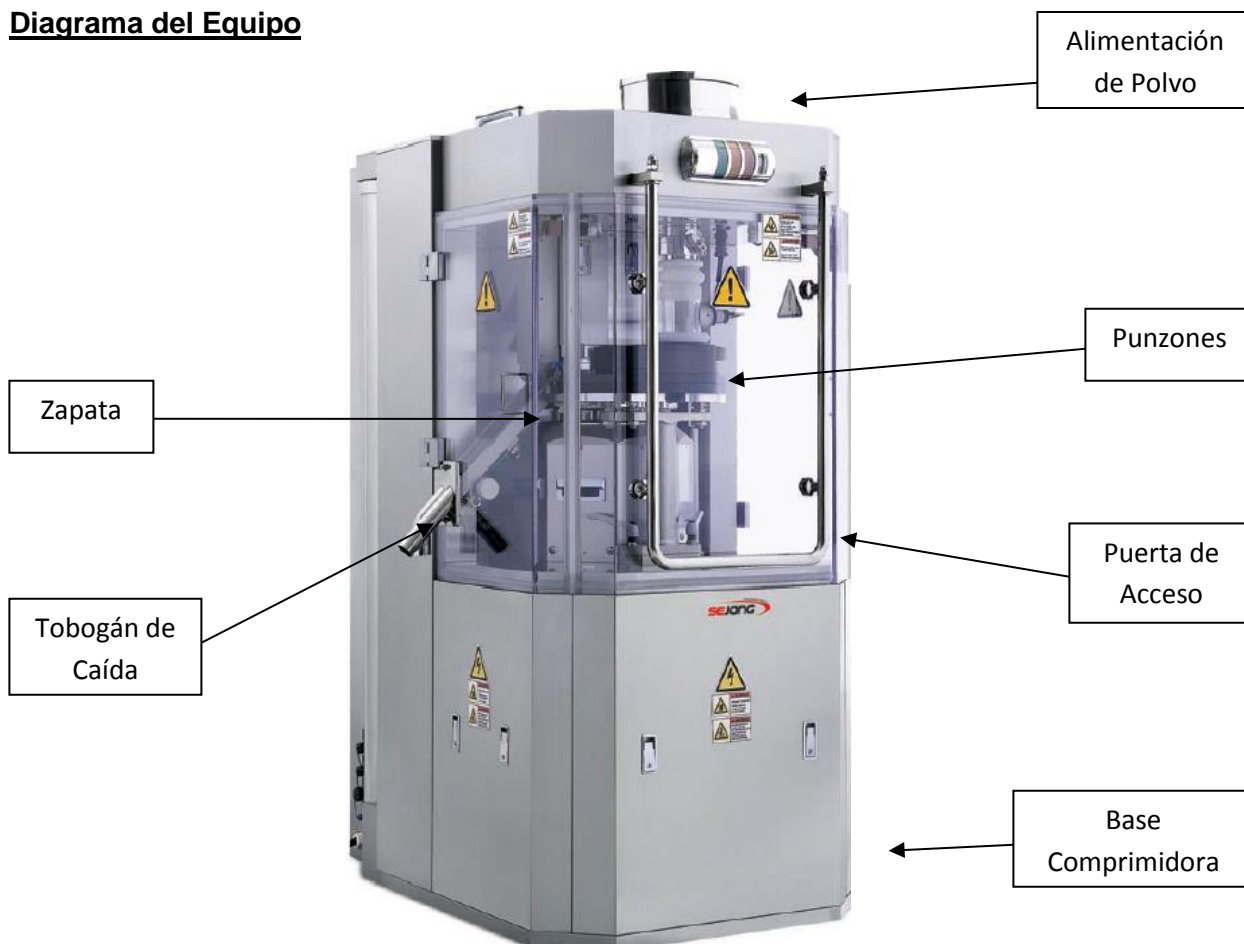
**ANEXO N°2: CALIFICACION DE INSTALACION
COMPRIMIDORA
SEJONG N° 137**

Nombre del Equipo	Comprimidora SeJong
Código	137
Modelo	GRC – 18S
Proveedor	SeJong Pharmatech CO., LTD.
Ubicación	Sección de Sólidos

Descripción del Equipo

Es una comprimidora pequeña, capaz de producir un máximo de 108.000 comprimidos por hora. Implementa un sistema de alimentación de polvo automático acoplado a un sistema de vacío. Con su pantalla táctil permite al usuario operar la máquina con facilidad y ajustar los parámetros a las especificaciones que son requeridas.

Diagrama del Equipo



1. Equipo Principal

Nombre	Especificaciones	Cumple	
		SI	NO
Dimensiones	Altura: 1.728 mm (sin tolva) 1.987 mm (con tolva) Largo: 1.300 mm Ancho: 800 mm	X	
Capacidad y/o Rendimiento	¿Cumple con el rendimiento de 108.000 comprimidos/horas establecida por su proveedor?	X	
Alimentación / Potencia	¿Cuenta con una fuente de alimentación de 380 V?	X	
Área destinada para el Equipo	¿El equipo se encuentra ubicado en un piso plano y nivelado?	X	
Componentes Mecánicos	¿Se encuentran todos los componentes mecánicos instalados correctamente?	X	
Componentes Eléctricos	¿Se encuentran todos los componentes eléctricos instalados correctamente?	X	
Instrumentos de Medición	¿Requiere instrumentos de medición? ¿Cuáles? • Panel	X	
Sistemas y servicios de apoyo	¿Requiere de sistemas de apoyos? ¿Cuáles? • Aire comprimido • Sistema de Vacío • Colector de polvo • Despolvador	X	
Manual de usuario original	¿Cuenta con su manual de usuario?	X	
Manual de Operaciones básicas	¿Cuenta con manual de operaciones básicas?	X	
Diagrama/Planos	¿Se encuentra disponible un diagrama o plano del equipo?	X	
Otros	N.A.		

2. Especificaciones por Componentes del Equipo

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Motor Principal Marca: Siemens Modelo: 1LA 7113-4AA90-Z	1	Descripción: Motor de inducción de 3 fases de alta eficiencia Fuente de poder: 220 /380V, 60Hz	X	
Reductor Marca: Na-Woo Tech Modelo: RA641	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Correa en V Marca: MISUBOSHI Modelo: N.A.	3	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Sensor de Llenado Marca: Autonics Modelo: PR08 – 1.5DN	1	Descripción: Sensor de luz tipo circulo Distancia de detención: 1,5mm ¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Motor de Inducción Marca: Oriental Motor Modelo: 5IK40GN-CWT	1	Fuente de poder: 220V, 60Hz ¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Inductor de Engranajes Marca: Oriental Motor Modelo: 5GN150RH	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Celda de Carga Marca: Ms Cell	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Motor de Conexión Mecánica Marca: Nord Gear Pte Ltda. Modelo: SK80S/4	1	Potencia:0,55Kw Alimentación eléctrica: 220/ 380V, 60Hz ¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Alimentador de Engranajes Marca: Nord Gear Pte Ltda. Modelo: SK1S 40VF	1	Potencia: 50 Hz: 0,55Kw/ 60Hz: 0.63Kw Fuente de poder: 230/400V, 50/60 Hz ¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Correa Dentada Marca: Bando Modelo: N.A.	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Sensor de Polvo Marca: Carlo Modelo: EC3016NPAPL	1	Descripción: Tornillo circular Distancia de detención: 16 mm ¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Sensor de Puerta Marca: Autonics Modelo: PR08-1.5DN	1	Descripción: Tornillo circular Distancia de detención: 1,5 mm ¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Límite del Interruptor de la Puerta Marca: Telemecanique Modelo: XCS-PA791	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Llave del Límite del Interruptor de la Puerta Marca: Telemecanique Modelo: XCS-Z13	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Sensor de Descarga Marca: Omron Modelo: E2E-X2ME1	1	Descripción: Tornillo circular Distancia de detención: 2 mm ¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Sensor Contador Marca: Omron Modelo: E2E-X2ME1	1	Descripción: Tornillo circular Distancia de detención: 2 mm ¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Sensor RPM Marca: Omron Modelo: E2E-X2ME1	1	Descripción: Tornillo circular Distancia de detención: 2 mm ¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Motor de Ruedas Superiores de Pre y Compresión Marca: Oriental Motor Modelo: 5IK60GU-CWT	1	Fuente de poder: 220V, 60Hz ¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Inductor de engranajes de Ruedas Superiores de Pre y Compresión Marca: Oriental Motor Modelo: 5GU1	1	Distancia de detención: 2 mm ¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	

3. Equipos Accesorios 1

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Pantalla Táctil Marca: Pro-face Modelo: AST3501-T1-D24	1	Serial: 085371C000315 ¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	

4. Instrumentos de Medición

No aplica

Observaciones:

El Reductor (Marca: Na-Woo Tech Modelo: RA641) presenta una leve fuga de aceite, no obstante este componente trabaja sin inconvenientes. Dentro de los meses de Mayo-Junio del 2011 se tendrá la visita del proveedor de la comprimidora SeJong para solucionar este problema.

Conclusión de la Calificación

Aprobación Calificación Instalación Sí ~~_____~~ No _____

Realizado por:

ROBERTO GONZALEZ P.

Aprobado por:

PATRICIA ARROYO T.

HECTOR ROJAS C.

Razón de Modificaciones

Versión	Motivo Modificación	Fecha

**ANEXO N°3: CALIFICACION DE OPERACIÓN
COMPRIMIDORA SEJONG
N° 137**

Nombre del Equipo	Comprimidora SeJong
Código	137
Modelo	GRC – 18S
Proveedor	SeJong Pharmatech CO., LTD.
Ubicación	Sección de Solidos.

1. Área

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿El área está limpia? Señale observaciones, si corresponde. ----- -----	X	
¿El área está ordenada? Señale observaciones, si corresponde. ----- -----	X	
¿El área posee un Sistema de Diferencial de Presión? Señale observaciones, si corresponde. ----- -----	X	

2. Documentación

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿Existen POS que norman el desarrollo de las actividades? Señale nombre de documentos, versión y fecha de vigencia. Instructivo: “Manual de Operaciones Básicas Despolvador Comprimidora SeJong 138” Versión: 01 Código: I146DP Vigencia: 02/05/11	X	
¿Existen POS que norman la mantención integral del sistema? Señale nombre de documentos, versión y fecha de vigencia. Instructivo: “Manual de Operaciones Básicas Despolvador Comprimidora SeJong 138” Versión: 01 Código: I146DP Vigencia: 02/05/11	X	
¿Existe la totalidad de los registros asociados al funcionamiento del Equipo?	X	
¿Los registros son completados correcta y oportunamente?		

3. Personal

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
El equipo ¿Es operado por personal Calificado?	X	
¿Existen registros de la calificación de cada operador?	X	

4. Instrumentos de Monitoreo

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿Están establecidos los límites de alerta y de acción, para cada uno de los parámetros críticos?	X	
¿Existen sensores y/o alarmas para monitorear los parámetros críticos? Señale cuales: Sensores: Polvo, puertas, descarga de polvo, contador, RPM, temperatura de equipo (motor principal)	X	
¿Están calibrados los instrumentos de monitoreo?	X	

5. Equipo

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
Al girar la llave selectora I-0 del tablero eléctrico, ¿Enciende correctamente el Equipo?	X	
Al encender el Equipo, ¿Se carga la Pantalla Táctil?	X	
Una vez funcionando ¿El equipo enciende la luz verde?	X	
¿La Pantalla Táctil permite controlar todas las funciones del equipo durante la operación del proceso?	X	
Al abrir la puerta de la comprimidora ¿Se detiene el equipo y enciende la luz roja de alarma en el equipo?	X	
¿Funciona correctamente el botón de marcha manual?	X	
¿Las velocidades de compresión funcionan correctamente? Indique velocidades testeadas: 16.200; 20.000; 30.000; 56.000; 70.000; 81.000; 90.000;108.000	X	
¿El equipo cuenta con un Paro de emergencia (Stop emergency) que opera correctamente?	X	
¿El Equipo cuenta con sensor nivel de carga automática que opere correctamente?	X	
¿El sistema de lubricación de punzones funciona correctamente?	X	
El sistema de succión de polvo ¿Funciona correctamente?	X	
El alimentador mecánico de producto ¿Funciona correctamente?	X	
El manómetro del sistema de vacío ¿Funciona correctamente?	X	
El sistema de vacío ¿Funciona correctamente?	X	
El sensor contador y RPM ¿Funciona correctamente?	X	

Observaciones:

Conclusión de la Calificación

Aprobación Calificación Operación Sí ~~_____~~ No _____

Realizado por:

ROBERTO GONZALEZ P.

Aprobado por:

PATRICIA ARROYO T.

HECTOR ROJAS C.

Razón de Modificaciones

Versión	Motivo Modificación	Fecha

**ANEXO N°4: CALIFICACION DE INSTALACION
DESPOLVADOR COMPRIMIDORA SEJONG N°**

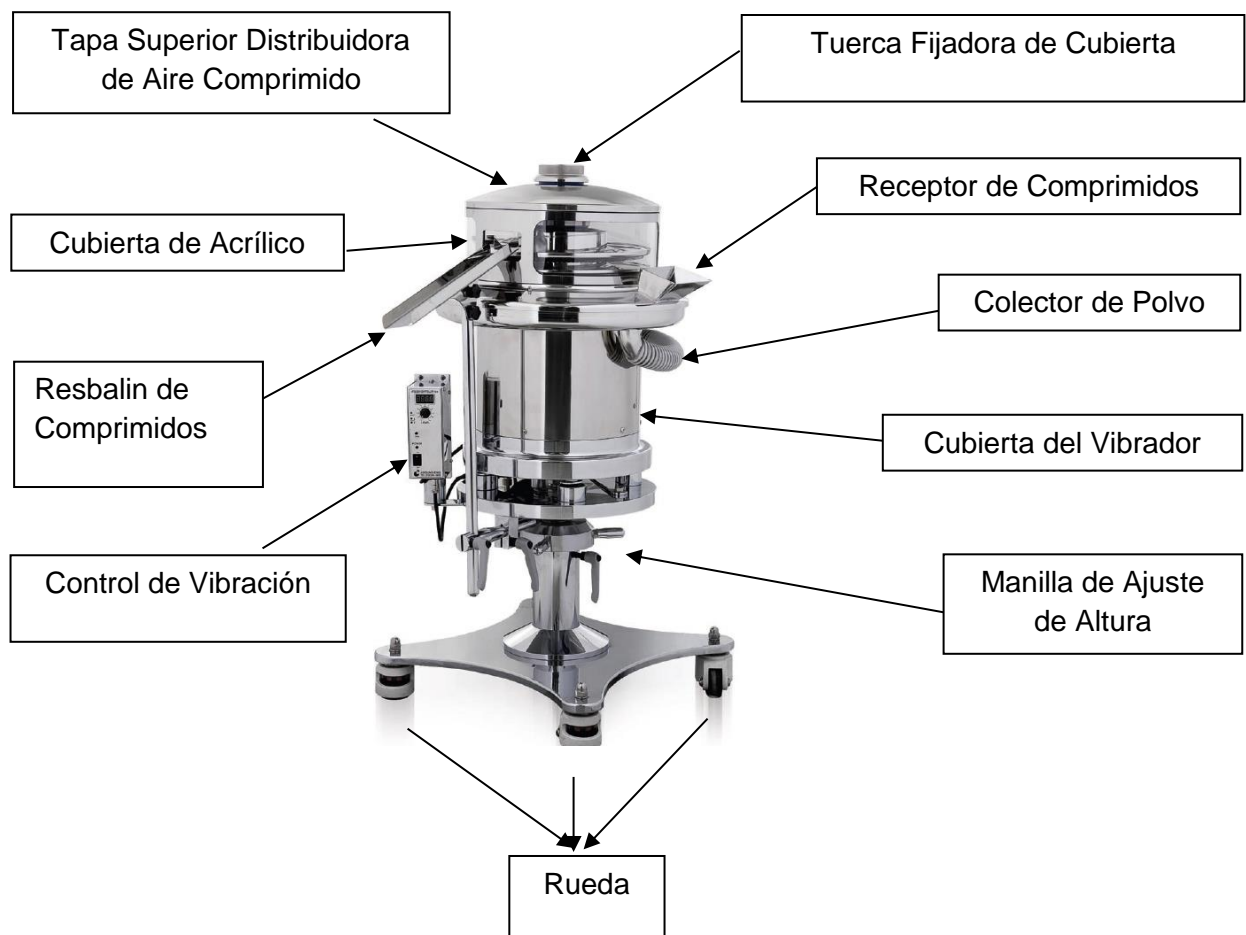
138

Nombre del Equipo	Despolvador Comprimidora SeJong
Código	138
Modelo	Deduster
Proveedor	SeJong Pharmatech CO.LTD.
Ubicación	Sección de Sólidos

Descripción del Equipo

Este equipo tiene como propósito remover el polvo remanente de los comprimidos fabricados por la comprimidora SeJong, utilizando para ello un sistema de vibración con un sistema de inyección de aire limpio. Además, el Despolvador se conecta al colector de polvo, que inhala el polvo que se desprende del comprimido por efecto de las vibraciones y el aire inyectado.

Diagrama del Equipo



1. Equipo Principal

Nombre	Especificaciones	Cumple	
		SI	NO
Dimensiones	Altura: 960 cm Volumen: 700 cm ³	X	
Capacidad y/o Rendimiento	¿Cumple con el rendimiento de 120.000 comprimidos/horas establecida por su proveedor?	X	
Alimentación / Potencia	¿Cuenta con una fuente de alimentación de 220 V?	X	
Área destinada para el Equipo	¿El equipo se encuentra ubicado en un piso plano y nivelado?	X	
Componentes Mecánicos	¿Se encuentran todos los componentes mecánicos instalados correctamente?	X	
Componentes Eléctricos	¿Se encuentran todos los componentes eléctricos instalados correctamente?	X	
Instrumentos de Medición	¿Requiere instrumentos de medición? ¿Cuáles? • No requiere	N.A.	
Sistemas y servicios de apoyo	¿Requiere de sistemas de apoyos? ¿Cuáles? • Aire comprimido • Sistema de Vacío (Colector de polvo)	X	
Manual de usuario original	¿Cuenta con su manual de usuario?	X	
Manual de Operaciones básicas	¿Cuenta con manual de operaciones básicas?	X	
Diagrama/Planos	¿Se encuentra disponible un diagrama o plano del equipo?	X	
Otros	N.A.		

2. Especificaciones por Componentes del Equipo

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Tuerca fijadora de cubierta	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Tapa superior distribuidora de aire	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones? ¿Los orificios de salida del aire comprimido no se encuentran obstruidos?	X	
Cubierta de acrílico	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Receptor de comprimidos	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Resbalin de comprimidos	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Colector de polvo	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Vibrador	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Cubierta del vibrador	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Manija de ajuste de altura	3	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Rueda	4	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Control de vibración	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	

3. Equipos Accesorios

No aplica

4. Instrumentos de Medición

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Control de aire comprimido (manometro)	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	

Observaciones:

- El control de entrada de aire comprimido al Despolvador se encuentra fijado solo con un tornillo en vez de dos. Este debe ser reparado para evitar el desprendimiento de éste del Despolvador.

Conclusión de la Calificación

Aprobación Calificación Instalación Sí ~~_____~~ No _____

Realizado por:

ROBERTO GONZALEZ P.

Aprobado por:

PATRICIA ARROYO T.

HECTOR ROJAS C.

Razón de Modificaciones

Versión	Motivo Modificación	Fecha

**ANEXO N°5: CALIFICACION DE OPERACIÓN
DESPOLVADOR DE COMPRIMIDORA SEJONG
N° 138**

Nombre del Equipo	Despolvador de Comprimidora SeJong
Código	138
Modelo	Deduster
Proveedor	SeJong Pharmatech CO. LTD.
Ubicación	Sección de Sólidos

1. Área

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿El área está limpia? Señale observaciones, si corresponde. ----- -----	X	
¿El área está ordenada? Señale observaciones, si corresponde. ----- -----	X	
¿El área posee un Sistema de Diferencial de Presión? Señale observaciones, si corresponde. ----- -----	X	

2. Documentación

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿Existen POS que norman el desarrollo de las actividades? Señale nombre de documentos, versión y fecha de vigencia. Instructivo: "Manual de Operaciones Básicas Despolvador Comprimidora SeJong 138". Versión: 01 Código: I146DP Vigencia: 19/04/11	X	
¿Existen POS que norman la mantención integral del sistema? Señale nombre de documentos, versión y fecha de vigencia. Instructivo: "Manual de Operaciones Básicas Despolvador Comprimidora SeJong 138". Versión: 01 Código: I146DP Vigencia: 19/04/11	X	
¿Existe la totalidad de los registros asociados al funcionamiento del Equipo?	X	
¿Los registros son completados correcta y oportunamente?	X	

3. Personal

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
El equipo ¿Es operado por personal Calificado?	X	
¿Existen registros de la calificación de cada operador?	X	

4. Instrumentos de Monitoreo

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿Están establecidos los límites de alerta y de acción, para cada uno de los parámetros críticos?	X	
¿Existen sensores y/o alarmas para monitorear los parámetros críticos? Señale cuales: Manómetro	X	
¿Están calibrados los instrumentos de monitoreo?	X	

5. Equipo

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
Al mover el interruptor a la posición de ON del control de vibración ¿Enciende correctamente el equipo?	X	
Una vez funcionado ¿El equipo enciende la luz verde?	X	
El interruptor del control vibratorio del equipo ¿Funciona correctamente cuando se lleva a la posición de 50%?	X	
El sistema de vibración del equipo ¿Funciona correctamente?	X	
El sistema de inyección de aire comprimido ¿Funciona correctamente?	X	
El ducto colector de polvo ¿Funciona correctamente?	X	
La trinca de fijación de altura ¿Funciona correctamente?	X	
La trinca de fijación de resbalin de comprimidos ¿Funciona correctamente?	X	
El manómetro ¿Funciona correctamente?	X	

Observaciones:

Conclusión de la Calificación

Aprobación Calificación Operación Sí ~~_____~~ No _____

Realizado por:

ROBERTO GONZALEZ P.

Aprobado por:

PATRICIA ARROYO T.

HECTOR ROJAS C.

Razón de Modificaciones

Versión	Motivo Modificación	Fecha

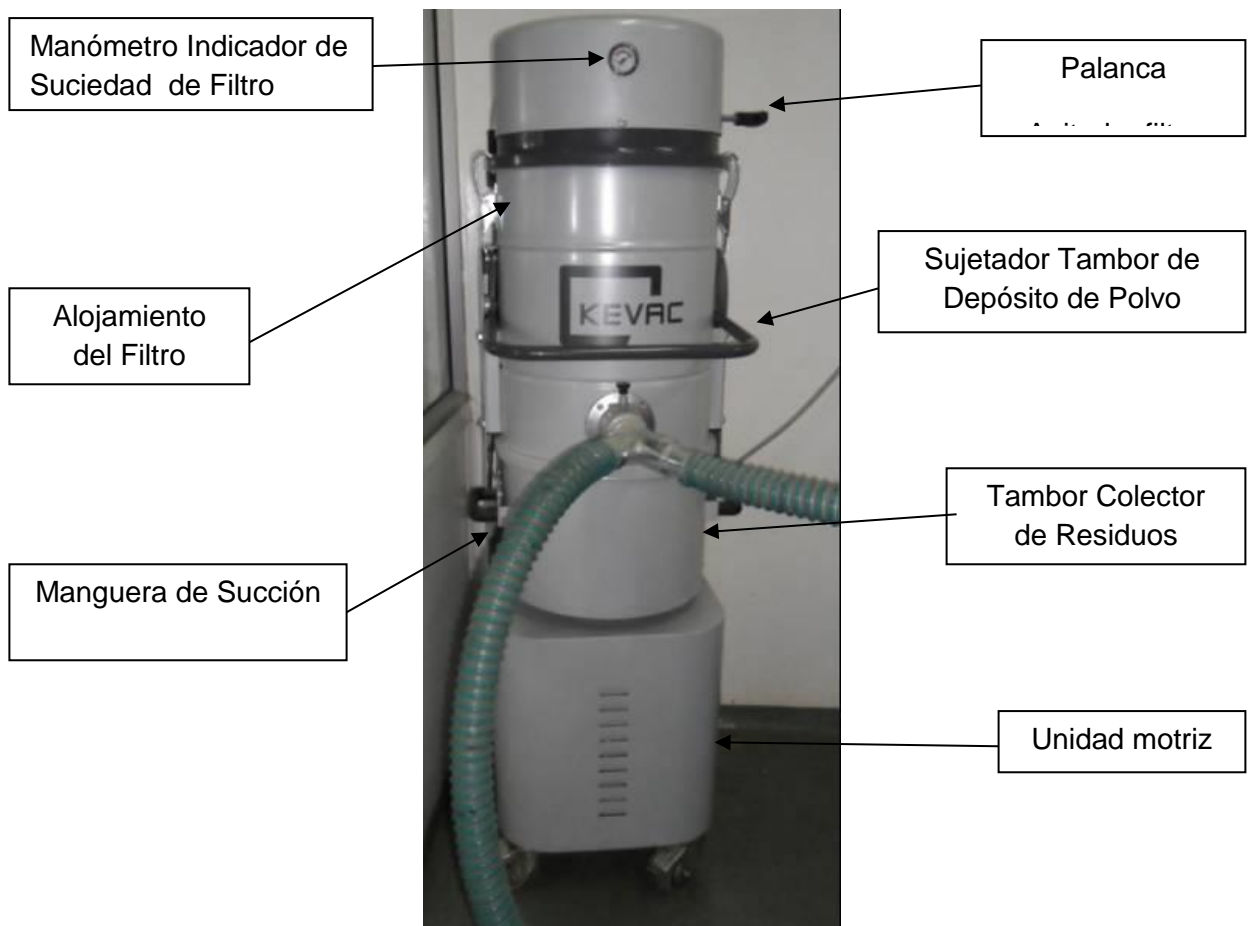
**ANEXO N°6: CALIFICACION DE INSTALACION
COLECTOR DE POLVO COMPRIMIDORA
SEJONG N° 153**

Nombre del Equipo	Colector de Polvo Comprimidora SeJong
Código	153
Modelo	KF 22
Proveedor	Kevac S.R.I
Ubicación	Sección de Sólidos

Descripción del Equipo

Este equipo conectado al cuerpo principal (Comprimidora SeJong), permite trabajar en un ambiente agradable, ya que succiona fuertemente el polvo dentro de la máquina. También, al conectarlo al Despolvador de la Comprimidora SeJong, succiona el polvo que proviene de los comprimidos, actuando como sistema de vacío.

Diagrama del Equipo



1. Equipo Principal

Nombre	Especificaciones	Cumple	
		SI	NO
Dimensiones	750 x 580 (mm)	X	
Capacidad y/o Rendimiento	Cap. máx. 115 Kg	X	
Alimentación / Potencia	¿Cuenta con una fuente de alimentación de 440 V; 50 Hz?	X	
Área destinada para el Equipo	¿El equipo se encuentra ubicado en una plataforma plana y nivelado?	X	
Componentes Mecánicos	¿Se encuentran todos los componentes mecánicos, instalados correctamente?	X	
Componentes Eléctricos	¿Se encuentran todos los componentes eléctricos instalados correctamente?	X	
Instrumentos de Medición	¿Requiere instrumentos de medición? ¿Cuáles? <ul style="list-style-type: none"> Manómetro indicador de suciedad de filtro 	X	
Sistemas y servicios de apoyo	¿Requiere de sistemas de apoyos? ¿Cuáles? <ul style="list-style-type: none"> No requiere 	N.A.	
Manual de usuario original	¿Cuenta con su manual de usuario?	X	
Manual de Operaciones básicas	¿Cuenta con su manual de operaciones básicas?	X	
Diagrama/Planos	¿Se encuentra disponible un diagrama o plano del equipo?	X	
Otros	N.A.		

2. Especificaciones por Componentes del Equipo

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Tapa superior de Fijación de Filtro	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Filtro	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Tambor Colector	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Palanca Agitador de Polvo	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Sujetador de Tambor Colector de Residuos	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Unidad Motriz	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	
Manguera de Succión	2	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	

3. Equipos Accesorios

No Aplica

4. Instrumentos de Medición

Nombre	Cant.	Especificaciones	Cumple	
			SI	NO
Manómetro Indicador de Suciedad de Filtro	1	¿Se encuentra presente y en buenas condiciones?	X	

Observaciones:

El filtro del Colector de Polvo de la Comprimidora SeJong realiza efectivamente su función. Sin embargo, al observar el filtro se puede encontrar que esta pronto a cumplir su vida útil. El Departamento de Producción, ya está al tanto de esta situación por lo que ya ha hecho la solicitud de compra de un filtro nuevo al proveedor.

Conclusión de la Calificación

Aprobación Calificación Instalación Sí ~~_____~~ No _____

Realizado por:

ROBERTO GONZALEZ P.

Aprobado por:

PATRICIA ARROYO T.

HECTOR ROJAS C.

Razón de Modificaciones

Versión	Motivo Modificación	Fecha

**ANEXO N°7: CALIFICACION DE OPERACIÓN
COLECTOR DE POLVO COMPRIMIDORA
SEJONG N° 153**

Nombre del Equipo	Colector de Polvo Comprimidora SeJong
Código	153
Modelo	KF 22
Proveedor	Kevac S.R.I
Ubicación	Sección de Sólidos

1. Área

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿El área está limpia? Señale observaciones, si corresponde. ----- -----	X	
¿El área está ordenada? Señale observaciones, si corresponde. ----- -----	X	
¿El área posee un Sistema de Diferencial de Presión? Señale observaciones, si corresponde. ----- -----	X	

2. Documentación

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿Existen POS que norman el desarrollo de las actividades? Señale nombre de documentos, versión y fecha de vigencia. Instructivo: "Manual de Operaciones Básicas Colector de Polvo Comprimidora Sejong 153" Versión: 01 Código: I075DP Vigencia: 02/05/11	X	
¿Existen POS que norman la mantención integral del sistema? Señale nombre de documentos, versión y fecha de vigencia. Instructivo: "Manual de Operaciones Básicas Colector de Polvo Comprimidora Sejong 153" Versión: 01 Código: I075DP Vigencia: 02/05/11	X	
¿Existe la totalidad de los registros asociados al funcionamiento del Equipo?	X	
¿Los registros son completados correcta y oportunamente?	X	

3. Personal

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
El equipo ¿Es operado por personal Calificado?	X	
¿Existen registros de la calificación de cada operador?	X	

4. Instrumentos de Monitoreo

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿Están establecidos los límites de alerta y de acción, para cada uno de los parámetros críticos?	X	
¿Existen sensores y/o alarmas para monitorear los parámetros críticos? Señale cuales: Manómetro indicador de suciedad de filtro	X	
¿Están calibrados los instrumentos de monitoreo?	X	

5. Equipo

Especificaciones	Cumple	
	SI	NO
¿El interruptor On/Off funciona correctamente?	X	
¿El sistema de succión del equipo funciona correctamente?	X	
¿El manómetro indicador de suciedad de filtro funciona correctamente?	X	
¿La palanca de agitador de filtro funciona correctamente?	X	
El sujetador del tambor de depósito de polvo ¿Funciona correctamente?	X	

Observaciones:

Conclusión de la Calificación

Aprobación Calificación Operación Si ~~_____~~ No _____

Realizado por:

ROBERTO GONZALEZ P.

Aprobado por:

PATRICIA ARROYO T.

HECTOR ROJAS C.

Razón de Modificaciones

Versión	Motivo Modificación	Fecha

**ANEXO N°8: ANÁLISIS DE CAMBIO DE
FORMULA PATRÓN DE CARBONATO DE
LITIO.**

Materia Prima	Batch standar	% de la formulación	% teórico en formulación	Función
Carbonato de Litio	82,5 Kg	60	---	Principio Activo
Lactosa Monohidrato (200 mesh)	12,92 Kg	9,4	---	Diluyente
Polividona K 30 (Kollidon 30)	4,12 Kg	3	2 – 5	Aglutinante
Almidón Glicolato de Sodio (Primogel)	13,61Kg	10	1 – 20	Desintegrante
Estearato de Magnesio	0,688 Kg	0,5	≤ 4	Lubricante
Celulosa Microcristalina (Avicel PH102)	15,68 Kg	11,4	10 – 20	Diluyente
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil)	0,495 Kg	0,36	0,1 – 0,5	Glidants
Lauril Sulfato de Sodio	7,48 Kg	5,44	≤ 1	Antiadherente
Alcohol Etílico*	18,98 L	---	---	---
Agua Desmineraliza*	18,98 L	---	---	---

* Se evapora durante el proceso de fabricación; se utiliza 10 L de alcohol y 10 L de agua para la granulación

Según la planilla de producción los componentes que se granulan son:

Materia Prima	Cantidad	% en el comprimido
Carbonato de Litio	82,5 Kg	60
Lactosa Monohidrato (200 mesh)	12,92 Kg	9,4
Polividona K 30 (Kollidon 30)	4,12 Kg	3
Celulosa Microcristalina (Avicel PH102)	7,84 Kg	5,7
Lauril Sulfato de Sodio	7,48 Kg	5,44
Alcohol Etílico*	10 L	---
Agua Desmineraliza*	10 L	---

* es la cantidad que habitualmente se utiliza para granular el carbolit

Una vez seco el granulado (alrededor de 12 hrs), se tamiza y se mezcla con el resto MP:

Materia Prima	Cantidad	% en el comprimido
Almidón Glicolato de Sodio (Primogel)	13,61Kg	10
Estearato de Magnesio	0,688 Kg	0,5
Celulosa Microcristalina (Avicel PH102)	7,84Kg	5,7
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil)	0,495 Kg	0,36

Los resultados de esta forma de fabricación

Análisis granulométrico (al final del 2º mezclado)

Nº mesh	Cantidad Retenida Acumulada (%)			% Promedio	S	RSD
	Lote 1	Lote 2	Lote 3			
20	0,09	0,38	0,22	0,23	0,15	65,21
40	59,05	50,58	56,78	55,47	4,38	7,90
60	69,67	64,86	68,88	67,80	2,58	3,81
100	74,45	71,71	74,55	73,57	1,61	2,19

Conclusión: Alrededor de un 25% de polvo pasa el tamiz nº 100 (abertura de 150 µm) siendo clasificado como polvo muy fino y fino. Según la literatura, una tableta de 12,2 mm cm de diámetro (la tableta de Carbolit posee un diámetro de 11,5 mm), debe poseer un 60% de gránulos de tamaño de 1520 µm (tamiz nº 12). En consecuencia, el problema de la formulación es la cantidad de polvo fino que posee la mezcla.

Ensayos realizados

1.- El fin de este ensayo es comprobar la cantidad de polvo que proviene de la etapa de la granulación, es por ello que al lote 2 se le extrajo una muestra antes del tamizarse con el granulador oscilante (una vez que la mezcla se saco de la estufa de lecho estático).

Nº mesh	Cantidad Retenida Acumulada (%)
20	29,49
40	71,70
60	86,33
100	92,89

Conclusión: La cantidad de partículas que quedan retenidas el mesh n° 40 es de alrededor de 70% siendo clasificado el polvo como grueso. Sin embargo, aun así existe una cantidad considerable de alrededor del 15% de polvo moderadamente fino, fino y muy fino.

2.- El fin de este ensayo es comprobar la cantidad de polvo fino que se forma en el tamizado por la acción de granulador oscilante, es por ello que al lote 3 se le extrajo una muestra después del tamizado y antes de agregar el resto de MP.

N° mesh	Cantidad Retenida Acumulada (%)
20	0,51
40	64,41
60	81,01
100	89,31

Conclusión: La cantidad de partículas que quedan retenidas el mesh n° 40 es de alrededor de 65% siendo clasificado el polvo como grueso. Sin embargo, aun así existe una cantidad considerable de alrededor del 20% de polvo moderadamente fino, fino y muy fino. Entonces la acción del tamizado aporta un 5% de polvos finos en general.

3.- El fin de este ensayo es comprobar la cantidad de polvo formado si se granula todas las materias primas de una sola vez es por ello que se analizo un lote que no se realizo según la planilla de producción (se granulo todas las materias primas exceptuando el estearato de magnesio). Se extrajo una muestra de 100 g una vez terminado el mezclado final con estearato de Mg.

N° mesh	Cantidad Retenida Acumulada (%)
20	0,5
40	58,06
60	79,03
100	88,37

Conclusión: La distribución de las partículas es semejante a la planilla de fabricación vigente, habiendo alrededor de 20% de polvos finos, esto se debe que el granulo resulta ser muy friable y al ser tamizado por el granulador oscilante se produce la formación del polvo fino. La friabilidad del granulo se atribuye a la concentración que se encuentra el aglutinante en la solución 1+1, siendo esta de 10%, lo recomendable es que se halle entre 15-20% aproximadamente.

Análisis de la forma de fabricación

Según el análisis granulométrico al final del 2º mezclado, se tiene un 30% de polvos finos y muy finos. Esto es efecto de los las materias primas agregadas en la fase externa

Materia Prima	Tamaño de partícula (µm)
Almidón Glicolato de Sodio (Primogel)	6 – 25
Estearato de Magnesio	---
Celulosa Microcristalina (Avicel PH102)	90
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil)	8 – 20
Lauril Sulfato de Sodio	≤ 5

Los polvos agregados en el segundo mezclado son de tamaño de $\leq 90 \mu\text{m}$, logrando pasar la malla de mesh 100. Por la tanto las materias primas que se agregan aportan un 22 % de polvo fino y muy fino. El restante polvo fino se le atribuye a la etapa de tamizado, ya que el granulo resulta ser friable.

Propuestas para la optimización de la planilla de fabricación de Carbolit.

1º.- Que algunos o partes de los componentes de la fase externa se trasladen a la fase interna para disminuir el porcentaje de polvo fino en el segundo mezclado. También disminuir la cantidad de alcohol y agua utilizada, para que el aglutinante se encuentre en una concentración del 20% aproximadamente.

Fase interna

Materia Prima	Batch standar	% de la formulación
Carbonato de Litio	82,5 Kg	60
Lactosa Monohidrato (200 mesh)	12,92 Kg	9,4
Polividona K 30 (Kollidon 30)	4,12 Kg	3
Almidón Glicolato de Sodio (Primogel)	13,61 Kg	10
Celulosa Microcristalina (Avicel PH102)	15,68 Kg	11,4
Lauril Sulfato de Sodio	6,08 Kg	4,42
Alcohol Etílico*	10 L	---
Agua Desmineraliza*	10 L	---

Fase externa

Materia Prima	Batch standar	% de la formulación
Estearato de Magnesio	0,688 Kg	0,5
Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil)	0,495 Kg	0,36
Lauril Sulfato de Sodio	1,4 Kg	1,02

Esta forma de producción excede la capacidad de la estufa Copreva AA, por lo que se recomienda disminuir el tamaño del lote a 122 Kg.

2º.- Al ser el granulo friable se recomienda que la malla del tamizador no se instale muy tensa, para favorecer el tamizado en vez de la molienda.

3º.- Hacer una doble compresión, para favorecer la homogeneidad del tamaño de partícula grosera.

4.- Disminuir el tiempo de secado del granulado húmedo a un rango de 12-15 horas en vez de 30 – 48 horas (para bach original)

**ANEXO N°9: FÓRMULAS MATEMÁTICAS Y
TRATAMIENTO ESTADÍSTICO**

Promedio o Media

$$\mu = \frac{\sum_{i=1}^n Xi}{n}$$

Desviación Estándar

$$\sigma = \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^n (\mu_1 - \mu_2)^2}}{n-1}$$

Desviación Estándar Relativa

$$RSD = \frac{\sigma * 100}{\mu}$$

Coefficiente de Variación

$$CV = \frac{\sigma}{\mu}$$

Capacidad de Proceso

$$Cp = \frac{(LSE - LIE)}{6\sigma}$$

$$Cpk: \text{Min} \left(\frac{LSE - \mu}{3\sigma}; \left(\frac{\mu - LIE}{3\sigma} \right) \right)$$

Donde:

LSE: Límite Superior de las especificaciones

LIE: Límite Inferior de las especificaciones

T: Centro o promedio de las especificaciones

Interpretación de la Capacidad de proceso

Valor Índice	Condición
$C_p > 1,33$	Adecuado
$1,00 < C_p < 1,33$	Adecuado, pero requiere de un control estricto
$0,67 < C_p < 1,00$	No adecuado, requiere un análisis del proceso
$C_p < 0,67$	No adecuado, requiere modificaciones
$C_{pk} = C_p$	El proceso está centrado
$C_{pk} < C_p$	El proceso no está centrado
$C_{pm} > 1,33$	La media de las especificaciones está dentro de la quinta parte de las especificaciones
$C_{pm} < 1,00$	La media de las especificaciones está dentro de la tercera parte de las especificaciones

