


<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>INSPECCION DE SÓLIDOS</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-092-12</b>
		<b>Versión:</b> <b>12</b>
		Vigencia: 20/02/2023 Vencimiento: 20/02/2025
		Página 1 de 16

## 1. PROPÓSITO

Inspeccionar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Describir los puntos de control por parte de Aseguramiento de calidad en el proceso de manufactura de sólidos.

## 2. ALCANCE

El presente método de inspección aplica únicamente al Área de Sólidos.

## 3. DOCUMENTOS RELACIONADOS

CÓDIGO	NOMBRE DEL DOCUMENTO
HT.	Hoja Técnica
PEO-AC-044	Limpieza y desinfección de manos
PEO-AC-056	Revisión y Recopilación de Documentación Adjunta a Hojas Técnicas
PEO-PD-063	Ingreso a la Planta de Producción
PEO-AC-065	Uso y Limpieza de equipo -Friabilizador-
PEO-AC-066	Uso y Limpieza de equipo -Desintegrador-
PEO-AC-067	Uso y Limpieza de Equipo - Durómetro Erkewa TB24-
PEO-AC-071	Uso y Limpieza de Equipo –Balanza de Humedad-

## 4. DEFINICIONES

No aplica

## 5. RESPONSABILIDAD Y AUTORIDAD

### RESPONSABILIDAD

**Inspector de Calidad:** Es el responsable de cumplir lo descrito en este procedimiento y tiene la autoridad para determinar cuando un producto es no conforme de acuerdo a sus especificaciones.


**Analistas Físicoquímicos:** Es el responsable de realizar los análisis químicos correspondientes.

**Jefe de Control de Calidad:** Es el responsable de supervisar a los Inspectores de Calidad para garantizar que se cumpla con el procedimiento y también tiene la autoridad para sancionar al Inspector cuando no cumpla con dicho procedimiento.

### AUTORIDAD

**Gerencia de Aseguramiento de Calidad:** Tiene la autoridad para cambiar el procedimiento de Inspección de inyectables cuando considere que de acuerdo a las prioridades se necesita cambiar las actividades a ejecutar

Elaborado por: Asistente de Documentación	Firma	Fecha: 20/02/2023
Revisado por: Jefe de Control de Calidad	Firma	Fecha: 20/02/2023
Aprobado por: Gerente de Aseguramiento de Calidad	Firma	Fecha: 20/02/2023

<p>Laboratorios Bonin</p> 	<p><b>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</b></p> <p><b>INSPECCION DE SÓLIDOS</b></p> <p><b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b></p>	<p><b>Código:</b> <b>PEO-AC-092-12</b></p> <p><b>Versión: 12</b></p> <p>Vigencia: 20/02/2023 Vencimiento: 20/02/2025</p> <p>Página 2 de 16</p>
---	--	--

## 6. CONTENIDO

### 6.1. Materiales y Equipo a Utilizar

- 6.1.1. Durómetro
- 6.1.2. Desintegrador
- 6.1.3. Friabilizador
- 6.1.4. Balanza analítica
- 6.1.5. Balanza de humedad
- 6.1.6. Vernier
- 6.1.7. Torquímetro
- 6.1.8. Equipo de laboratorio
- 6.1.9. Cuaderno y hojas técnicas de control

### 6.2. Precauciones y Medidas de Seguridad


- 6.2.1. El **Inspector de Calidad** debe contar con todo el equipo necesario para la inspección y análisis del producto.
- 6.2.2. El **Inspector de Calidad** debe verificar y supervisar las áreas de mezclado, tableado, recubrimiento, blister y empaque de sólidos. Así como también el proceso de mezclado llenado y empaque de polvos para suspensión.
- 6.2.3. El **Inspector de Calidad** debe estar informado del horario de producción.
- 6.2.4. Cualquier resultado fuera de los límites debe ser consultado con el **Jefe de Control de Calidad** y la **Gerencia de Aseguramiento de Calidad**.
- 6.2.5. El **Personal de Producción** no podrá iniciar el proceso de tableado hasta que no tenga el visto bueno de Aseguramiento de Calidad.
- 6.2.6. El **Inspector de Calidad**, debe llenar toda la documentación necesaria de manera correcta.

### 6.3. Ingreso a Planta

- 6.3.1. El **Inspector de Calidad** debe cumplir con el procedimiento de uso de indumentaria **PEO-PD-063 Ingreso a Planta de Producción**, antes de ingresar al área blanca se sólidos.

### 6.4. Despeje de Línea Inicial:

- 6.4.1. Previo a que inicien los procesos de granulación, tableado, recubrimiento, impresión del aluminio, blisteado y/o empaque; los operarios de producción deben solicita despeje de línea al **Inspector de Calidad**.
- 6.4.2. El **Inspector de Calidad** debe ingresar a las áreas de mezclado (Sala 416), tableado (Salas 412 y 413), recubrimiento (Sala 410), blisteado (Sala 409) y empaque de sólidos según lo indicado en el **PEO-PD-063 Ingreso a Planta de Producción**.
- 6.4.3. El **Inspector de Calidad** debe verificar cada sala según lo indicado en el **FO-AC-108**

<div>Laboratorios Bonin</div> <div></div>	<div>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</div> <div>INSPECCION DE SÓLIDOS</div> <div>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</div>	<div>Código:</div> <div>PEO-AC-092-12</div>
		<div>Versión:</div> <div>12</div>
		<div>Vigencia:</div> <div>20/02/2023</div> <div>Vencimiento:</div> <div>20/02/2025</div>
		<div>Página 3 de 16</div>

**Despeje de línea de manufactura**, de cumplir con todos los aspectos o parámetros indicados el Inspector de Calidad debe proceder a firmar el formulario **FO-AC-108**, autorizando la liberación del área correspondiente.

**6.4.4.** Al mismo tiempo el **Inspector de Calidad** debe firmar las boletas **FO-PD-011**


**Equipo/Utensilio Limpio y FO-PD-010 Área limpia**, que han sido previamente firmadas por los operarios de producción encargados de áreas.

## **6.5. Producto en Proceso**

### **6.5.1. Proceso de Granulación**

#### **6.5.1.1. Granulación Húmeda:**

- a) Durante la etapa de granulación húmeda, según lo indicado en la **Hoja Técnica HT.**, el **operario de producción** debe enviar a través del **Inspector de Calidad** una muestra de granulo no menor a 5 gramos, para la determinación del % de humedad en el Depto. de Aseguramiento de Calidad.
- b) La muestra de granulo debe ir en una bolsa, la cual debe ser identificada con el nombre del producto, No. De lote, tiempo en minutos de secado y la fecha en la cual se está muestreando y enviando para el análisis.
- c) Una vez ingresada la muestra al Depto. de Aseguramiento de Calidad, el **Inspector de Calidad**, procede a iniciar con la determinación del % de humedad, haciendo uso de la balanza de humedad, ver **PEO-AC-071 Uso de Equipo –Balanza de Humedad-**.
- d) Precalentar el horno de la balanza de humedad aproximadamente 1 min. Colocar la graduación de temperatura 100° C aproximadamente por 10 min, colocar un plato de aluminio, eliminar tara y pesar aproximadamente 5.0 g de granulado y cerrar la cámara de la balanza de humedad, presionar el botón Start.
- e) Con los datos obtenidos en la balanza de humedad, comparar los resultados con las especificaciones establecidas según el producto, ver **A01-PEO-AC-092 Especificaciones Técnicas de Sólidos Bonin y/o A02-PEO-AC-092 Especificaciones Técnicas de Sólidos – Maquila**.
- f) El Inspector de Calidad debe anotar los resultados en el **FO-AC-061 Informe de Análisis**, el cual debe estar revisado y firmado por el **Jefe de Control de Calidad** u Otro **Profesional** del Depto. De Aseguramiento de Calidad, luego se debe e informar al Supervisor de producción.
- g) El **Supervisor de producción** firma la boleta **FO-AC-061 Informe de Análisis**, quien se queda con la boleta blanca y la boleta verde se la entrega al **Inspector de Calidad**, para adjuntar al expediente de Aseguramiento de Calidad.
- h) Si existe algún dato fuera de los límites establecidos el **Inspector de Calidad** debe dar

<div>Laboratorios Bonin</div> <div></div>	<div>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</div> <div>INSPECCION DE SÓLIDOS</div> <div>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</div>	<div>Código:</div> <div>PEO-AC-092-12</div>
		<div>Versión:</div> <div>12</div>
		<div>Vigencia:</div> <div>20/02/2023</div> <div>Vencimiento:</div> <div>20/02/2025</div>
		<div>Página 4 de 16</div>


aviso inmediatamente al **Supervisor de producción**, al **Jefe de Control Calidad y/o a la Gerencia Aseguramiento de Calidad** y al **Operario de Producción** encargado del proceso de granulación.

- i) El Operario de Producción, procede a secar o humectar según lo indicado por el **Supervisor de Producción**, para luego enviar muestra del granulo a través de **Inspector de Calidad al Depto. de Aseguramiento de Calidad** para la determinación de humedad según el numeral 6.5.1.1.

**Nota 1:** En los casos de granulación en seco o en la mezcla de polvos no aplica la prueba de determinación de Humedad, el Operario de producción, después finalizar las mezclas procede al envío de muestras, debidamente identificada con el Nombre del Producto, No. De Lote y Fecha del envío al Depto. de Aseguramiento de Calidad según lo indicado en el numeral 6.5.2.

#### **6.5.2. Cuantificación del Principio(s) Activo(s):**

- 6.5.2.1. Una vez preparado el granulo, el **Operario de producción**, debe enviar una muestra de la mezcla o granulo, al Depto. de Aseguramiento de Calidad, para el análisis fisicoquímico correspondiente según el producto.
- 6.5.2.2. Al ingresar la muestra al Depto. de Aseguramiento de Calidad, es recibida por el **Inspector de Calidad y/o Analista Fisicoquímico**, quien debe ingresar en el **FO-AC-179 Libro electrónico de Análisis químico Bonin y/o FO-AC-208 Libro de Análisis químico Maquila**.
- 6.5.2.3. El Analista Fisicoquímico procede a realizar el análisis según lo establecido en la metodología Analítica **MA.PTT.**.
- 6.5.2.4. Después de realizados los análisis el Analista Fisicoquímico, con los datos obtenidos debe llenar el **FO-AC-061 Informe de Análisis** y reportar al **Jefe de Control de Calidad** u otro **Profesional del Departamento de Aseguramiento de Calidad** quien verificara los resultados, debiendo firmarlo. Los resultados quedan registrados también en el **FO-AC-135 Cuaderno de análisis**.
- 6.5.2.5. Seguidamente el **Analista Fisicoquímico** envía el **FO-AC-061 Informe de Análisis Químico** al **Inspector de Calidad**, quien reporta de los resultados del análisis al **Supervisor de Producción**, quien verifica los resultados y firma la boleta de recibido, la boleta blanca queda con el **Supervisor de Producción** y la boleta verde se la entrega al **Inspector de Calidad** para adjuntar al expediente del producto que se lleva en **Aseguramiento de Calidad**.
- 6.5.2.6. El **Inspector de Calidad** tiene la responsabilidad de anotar los resultados obtenidos en la **Hoja Técnica HT**.

<p>Laboratorios Bonin</p> 	<p><b>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</b></p> <p><b>INSPECCION DE SÓLIDOS</b></p> <p><b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b></p>	<p><b>Código:</b> <b>PEO-AC-092-12</b></p> <p><b>Versión:</b> <b>12</b></p> <p>Vigencia: 20/02/2023 Vencimiento: 20/02/2025</p> <p>Página 5 de 16</p>
---	--	---

**6.5.2.7. Nota 1:** Para todo análisis de producto en proceso y producto terminado debe indicarse el equipo empleado para realizar dicho análisis, llenando la boleta **FO-AC-084 Registro de Equipo Utilizado**, la cual se adjuntará a la papelería generada por Aseguramiento de Calidad.

**6.5.3. Ensayos Fisicoquímicos Tabletas sin Recubrimiento (núcleo):**

**6.5.3.1.** Si los resultados de cuantificación de principios activos en granulación son satisfactorios, y si el **Operario de Producción** cuenta con la boleta de aprobación **FO-AC-061 Informe de Análisis**, puede continuar con el proceso de compresión, para lo cual se debe considerar lo siguiente:

**6.5.3.2.** El **Operario de Producción**, debe solicitar despeje de línea según el numeral 6.4.

**6.5.3.3.** El **Operario de Producción** debe graduar la maquinaria según lo establecido en la Hoja Técnica, y obtener una cantidad de tabletas para el análisis fisicoquímico en el Depto. de Aseguramiento de Calidad.

**6.5.3.4.** Las muestras obtenidas, se envían al Depto. de Aseguramiento de Calidad, las mismas deben ser enviadas en bolsa debidamente identificadas con el Nombre del Producto, No. De lote y Fecha del envío.

**6.5.3.5.** Al momento de ser recibidas en el Depto. de aseguramiento de Calidad, el **Inspector de Calidad** debe realizar los siguientes ensayos:

**a) Peso promedio:**

El Inspector debe pesar individualmente 20 tabletas en balanza analítica, anotando cada peso en el **FO-AC-031 Control de parámetros físicos de tabletas/núcleos/tabletas recubiertas**.

Debe observar que cada una de las tabletas esté dentro de los límites aceptables de peso en gramos ( $\pm 5\%$  de variación peso ideal).


Finalmente debe calcular el peso promedio de las tabletas, anotar en **FO-AC-031 Control de parámetros físicos de tabletas/núcleos/tabletas recubiertas**.

**b) Medidas**

Dependiendo de la forma de la tableta se miden individualmente 10 tabletas, haciendo uso del vernier; las cuales no deben de sobrepasar la medida especificada en **A01-PEO-AC-092 Especificaciones Técnicas de Sólidos Bonin y/o A02-PEO-AC-092 Especificaciones Técnicas de Sólidos – Maquila**. Dependiendo la forma de la tableta se medirá lo siguiente:

**Tabletas redondas:** las medidas son: diámetro y grosor.

**Tabletas oblongas:** ancho, largo y grosor.

<div>Laboratorios Bonin</div> <div></div>	<div>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</div> <div>INSPECCION DE SÓLIDOS</div> <div>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</div>	<div>Código:</div> <div>PEO-AC-092-12</div>
		<div>Versión:</div> <div>12</div>
		<div>Vigencia:</div> <div>20/02/2023</div> <div>Vencimiento:</div> <div>20/02/2025</div>
		<div>Página 6 de 16</div>

Anotar los resultados obtenidos de las mediciones en el **FO-AC-091 Hoja de Cálculos**, determinar el promedio de la medición, dejando evidencia de los datos en el **FO-AC-031 Control de parámetros físicos de tabletas/núcleos/tabletas recubiertas**, **FO-AC-113 Control de Sólidos** y **FO-AC-091 Hoja de Cálculos**.

#### 6.5.3.6. Ensayo de Dureza

- a) El Inspector de Calidad debe determinar la dureza a 6 tabletas en el durómetro. Debe seguir las instrucciones provistas en el **PEO-AC-067 Uso y Limpieza de Equipo – Durómetro Erweka TB24-**.
- b) Anotar los resultados de cada medición y el dato promedio de la misma en formulario **FO-AC-031 Control de parámetros físicos de tabletas/núcleos/tabletas recubiertas**.

#### 6.5.3.7. Friabilidad


- a) El **Inspector de Calidad** procederá a determinar la friabilidad según el peso unitario de las tabletas, tal como se muestra a continuación:
- b) Para tabletas con peso unitario  $\leq 650$  mg tomar una muestra equivalente a 6.5 g (Ejemplo: Si las tabletas pesan 650 mg deberán tomarse 10).
- c) Para tabletas con peso unitario  $> 650$  mg tomar 10 tabletas.
- d) Proceder a pesar las tabletas previamente despolvadas en una balanza analítica. Anotar el peso inicial en el **FO-AC-031 Control de parámetros físicos de tabletas/núcleos/tabletas recubiertas**.
- e) Seguidamente colocar las tabletas en el disco del friabilizador y operar el aparato, ver **PEO-AC-065 Uso y Limpieza de equipo -Friabilizador-**.
- f) Hacer girar el disco por 100 revoluciones completas.
- g) Determinar nuevamente el peso de las tabletas y anotar este dato en el **FO-AC-031 Control de parámetros físicos de tabletas/núcleos/tabletas recubiertas**; determinar el porcentaje de friabilidad según la fórmula:  

$$\frac{[(\text{Peso inicial (g)} - \text{Peso final (g)}) / \text{peso inicial (g)}] * 100}{1} = \% \text{ Friabilidad}$$
- h) Anotar este resultado obtenido en el **FO-AC-031 Control de parámetros físicos de tabletas/núcleos/tabletas recubiertas**.

#### 6.5.3.8. Desintegración

- a) El **Inspector de Calidad** debe colocar una tableta en cada uno de los tubos de la canasta de desintegración
- b) **Proceder según PEO-AC-066 Uso y Limpieza de equipo -Desintegrador-**.



<div>Laboratorios Bonin</div> <div></div>	<div>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</div> <div>INSPECCION DE SÓLIDOS</div> <div>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</div>	<div>Código:</div> <div>PEO-AC-092-12</div>
		<div>Versión:</div> <div>12</div>
		<div>Vigencia:</div> <div>20/02/2023</div> <div>Vencimiento:</div> <div>20/02/2025</div>
		<div>Página 7 de 16</div>

- c) Sumergir las tabletas en agua a 37° C y medir el tiempo en que se desintegren completamente las tabletas, con un cronómetro.
- d) Anotar el tiempo obtenido en el **FO-AC-031 Control de parámetros físicos de tabletas/núcleos/tabletas recubiertas**.
- e) El tiempo de desintegración debe ser menor o igual al especificado en el **A01-PEO-AC-092 Especificaciones Técnicas de Sólidos Bonin y/o A02-PEO-AC-092 Especificaciones Técnicas de Sólidos – Maquila** Reportar los resultados en **FO-AC-031 Control de parámetros físicos de tabletas/núcleos/tabletas recubiertas**
- f) Si una o dos tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba 2 o 3 veces, con 6 tabletas adicionales.

**Nota 1:** En el caso de las vitaminas (y otros productos en donde se encuentra indicado), se colocarán encima de las tabletas discos plásticos

**Nota 2:** Los datos de las pruebas anteriores deben transcribirse al **FO-AC-113 Control de sólidos**.

**6.5.3.9.** De obtener resultados favorables de los ensayos anteriores, el **Inspector de Calidad** debe reportar los resultados obtenidos con sus especificaciones en el **FO-AC-061 Informe de Análisis**.


**6.5.3.10.** Presentar los resultados al **Jefe de Control de Calidad** u otro **Profesional del Departamento de Aseguramiento de Calidad** quien verificará los resultados y procederá a firmar la boleta **FO-AC-061 Informe de Análisis**.

**6.5.3.11.** Seguidamente el **Inspector de Calidad** debe trasladar la boleta **FO-AC-061 Informe de Análisis** al **Supervisor de Producción**, para su conocimiento y firma de conformidad.

**6.5.3.12.** Si los resultados son satisfactorios, el **Operario de Producción** procede a realizar la compresión del granulado previamente aprobado.

**6.5.3.13.** El **Inspector de Calidad** debe realizar monitoreos aleatorios, con la finalidad de verificar que los siguientes parámetros se mantengan dentro de parámetros establecidos:

- a) Peso Promedio
- b) Dureza
- c) Friabilidad
- d) Desintegración
- e) Medidas

<div>Laboratorios Bonin</div> <div></div>	<div>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</div> <div>INSPECCION DE SÓLIDOS</div> <div>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</div>	<div>Código:</div> <div>PEO-AC-092-12</div>
		<div>Versión:</div> <div>12</div>
		<div>Vigencia:</div> <div>20/02/2023</div> <div>Vencimiento:</div> <div>20/02/2025</div>
		<div>Página</div> <div>8 de 16</div>

**6.5.3.14.** Dejando evidencia de las verificaciones en los formularios: **FO-AC-031 Control de parámetros físicos de tabletas/núcleos/tabletas recubiertas.**

**6.5.3.15.** Durante el proceso de compresión, el **Inspector de Calidad** deberá proporcionar muestras de las tabletas en núcleo, y entregar al **Analista Fisicoquímico** para que determine:

- a) Cuantificación del activo
- b) Disolución
- c) Uniformidad de contenido, según lo indique la **Metodología Analítica MA.PTT.**

**6.5.4. Pruebas Físicas para Tablet Recubiertas:**

**6.5.4.1.** Este numeral solo aplica a las tabletas que llevan recubrimiento según lo indicado en la formulación de la **Hoja Técnica HT**; siempre y cuando los resultados de tabletas sin recubrimiento (núcleo) hayan cumplido con los ensayos fisicoquímicos indicados en el numeral 6.5.3.

**6.5.4.2.** Al momento que el **Operario de producción**, haya finalizado con el proceso de recubrimiento según lo indicado en la **Hoja Técnica HT**, debe solicitar al **Inspector de Calidad**, el muestreo aleatorio de tabletas recubiertas, las cuales deberán ser colocadas en bolsa, debidamente identificadas con Nombre del Producto, No. De Lote y Fecha de Envío, para luego ser trasladadas al Depto. de Aseguramiento de Calidad.

**6.5.4.3.** Al momento de la recepción en el Depto. de Aseguramiento de Calidad, el Inspector de Calidad debe proceder a realizar los siguientes ensayos:

- a) Peso Promedio ver 6.5.3.5. a
- b) Desintegración ver 6.5.3.8
- c) Medidas ver 6.5.3.5.b


**6.5.4.4.** Los resultados obtenidos los debe anotar en el **FO-AC-031 Control de parámetros físicos de tabletas/núcleos/tabletas recubiertas** y en **FO-AC-091 Hoja de Cálculos**, comparar los resultados con el **A01-PEO-AC-092 Especificaciones Técnicas de Sólidos Bonin** y/o **A02-PEO-AC-092 Especificaciones Técnicas de Sólidos – Maquila/ A07-PEO-AC-092 Tablet Bonin y GB Pharma.**

**6.5.4.5.** Al mismo tiempo se entregan muestras de tabletas recubiertas al Analista Fisicoquímico, para que realice los análisis correspondientes:

- a) Cuantificación del activo
- b) Disolución
- c) Uniformidad de contenido, según lo indique la **Metodología Analítica MA.PTT.**

**6.5.4.6.** Tanto el **Inspector de Calidad** como el **Analista Fisicoquímico** proceden a elaborar la boleta **FO-AC-061 Informe de análisis**, con los resultados obtenidos, y trasladan los resultados al **Jefe de Control de Calidad** u otro **Profesional de Departamento de Aseguramiento de Calidad** para la revisión y firma.



<p>Laboratorios Bonin</p> 	<p><b>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</b></p> <p><b>INSPECCION DE SÓLIDOS</b></p> <p><b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b></p>	<p><b>Código:</b> <b>PEO-AC-092-12</b></p> <p><b>Versión: 12</b></p> <p>Vigencia: 20/02/2023 Vencimiento: 20/02/2025</p> <p>Página 9 de 16</p>
---	--	--

**6.5.4.7.** El **Inspector de Calidad** debe trasladar las boletas **FO-AC-061 Informe de análisis**, al Supervisor de Producción, quien verifica y firma las boletas, de conformidad de los ensayos. Todos los resultados de las pruebas físicas quedan también registrados en el **FO-AC-135 Cuaderno de análisis**.

**Nota 1:** En el caso de tabletas con recubrimientos entéricos se deben sumergir durante 1 hora en HCl 0.1% (el cumplimiento de la prueba se evidencia cuando la tableta queda intacta) y posteriormente se coloca en un buffer de fosfatos pH 6.8 de 45 a 60 minutos (el cumplimiento de la prueba se evidencia cuando la tableta se desintegra totalmente).

**6.5.5. Inspección del Proceso de Blisteadado (Empaque primario):**

**6.5.5.1.** Una vez autorizado por el Depto. de Aseguramiento de Calidad el proceso de blisteo, el **Inspector de calidad** debe considerar los siguientes aspectos a verificar:

a) **Impresión de Aluminio:** El **Operario de Producción** debe solicitar el Vo.Bo. de Impresión del Aluminio al **Inspector de Calidad**, quien debe realizar:  
**Despeje de Línea** de área de impresión, ver **numeral 6.4**.

a.1 Si el resultado del Despeje de línea es satisfactorio el **Inspector de Calidad** solicita al **Operario de producción** que imprima el Aluminio con el producto que corresponda, para comparar y verificar según las especificaciones establecidas en el Cliché ver **ACC- Formato de Clichés –Bonin- y/o MAC- Formato Clichés –Maquila-**.

a.2 Si la información corresponde a los establecido, el **Inspector de Calidad**, autoriza al **Operario de producción**, para que inicie con la impresión del foil de aluminio, debiendo firmar la **Hoja Técnica HT:** como constancia de su aprobación

b) **Proceso de Blisteo:**


b.1 Previo a dar inicio con el proceso de Blisteo, el Operario de Producción solicite el Vo.Bo. el **Inspector de Calidad** quien debe verificar:

b.1.1 **Despeje de línea** del área de blíster, ver **numeral 6.4**.

b.1.2 Si el despeje es satisfactorio el **Inspector de Calidad**, solicita al **Operario de Producción** blísteres impresos a los cual les deberá verificar, la impresión del No. De lote, Fecha de Vencimiento, Impresión del Aluminio, y comparar la información contra la Hoja Técnica, la impresión del blíster, que corresponda con la información de la Hoja técnica y el **FO-OP-001 Programa semanal de producción**.

b.1.3 **Realizar prueba de Sello:** Tomar 10 blíster de la máquina (5 de dos cortes y 3 de 3 cortes, en el caso del equipo UHLMANN y/o 3 de 4 cortes en el caso del equipo GPM).

b.1.4 Sumergir lo blíster en una solución de azul de metileno colocada en una cámara de vacío, conectar la bomba de vacío por un tiempo de 4 minutos a una presión de 9 a 10 libras.

<p>Laboratorios Bonin</p> 	<p><b>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</b></p> <p><b>INSPECCION DE SÓLIDOS</b></p> <p><b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b></p>	<p><b>Código:</b> <b>PEO-AC-092-12</b></p> <p><b>Versión: 12</b></p> <p>Vigencia: 20/02/2023 Vencimiento: 20/02/2025</p> <p>Página 10 de 16</p>
---	--	---

**b.1.5** Transcurrido los 4 minutos no se debe observar penetración del colorante en ninguna parte del empaque de blíster.

**b.1.6** Anotar los resultados obtenidos en el **FO-AC-O18 Control de pruebas de sellado en el área de blíster** indicando la fecha, hora, producto, lote, realizado por, dictamen y observaciones, así como también la revisión de las burbujas que contienen las tabletas,

La prueba de sello se debe realizar cada hora o según sea necesario.


#### **6.5.6. Llenado de Tabletetas en Frasco Plástico (Empaque Primario)**

##### **6.5.6.1. Llenado de Polvos**

- a) El operario de producción previo al llenado de tabletetas en frasco plástico, debe solicitar el Vo. Bo. Del **Inspector de Calidad**, quien debe verificar lo siguiente:
- b) **Despeje de Línea** de área de impresión, ver **numeral 6.4**
- c) Al cumplir con el Despeje de Línea, el Inspector de Calidad autoriza el inicio de llenado en frasco plástico, según lo indicado en **Hoja Técnica HT**.
- d) Verificar que lleve la cantidad tabletetas por frasco, indicada en la **Hoja técnica HT**. y en el **FO-OP-001 Programa semanal de producción**, así como también el valor de torque indicado en el Anexo **A08-PEO-AC-092 Especificaciones de Torque Tabletetas y Polvos para Suspensión**.
- e) Durante el proceso de verificación el Inspector de Calidad, debe anotar los resultados en el **FO-AC-091 Hoja de Cálculos**.
- f) Así mismo firma la **Hoja Técnica HT**. como constancia de su verificación.
- g) El **Inspector de Calidad** debe realizar inspecciones del proceso y anotar los datos en el **FO-AC-091 Hoja de Cálculos**.

##### **6.5.6.2. Sellado de frasco**

- a) El **Inspector de Calidad**, verifica el sellado de los frascos que contienen los polvos para suspensión, haciendo el uso del torquí metro.
- b) Verifica que los resultados cumplan con las especificaciones **A08-PEO-AC-092 Especificaciones de Torque Tabletetas y Polvos para Suspensión**.
- c) Anota los datos obtenidos en cada uno de los monitoreos en el **FO-AC-091 Hoja de cálculos**.
- d) Al momento de finalizar el llenado de polvos para suspensión, debe reportar el valor promedio de torque en el registro **FO-AC-091 Hoja de cálculos y FO-AC-113 Registro**

<div>Laboratorios Bonin</div> <div></div>	<div>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</div> <div>INSPECCION DE SÓLIDOS</div> <div>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</div>	<div>Código:</div> <div>PEO-AC-092-12</div>
		<div>Versión:</div> <div>12</div>
		<div>Vigencia:</div> <div>20/02/2023</div> <div>Vencimiento:</div> <div>20/02/2025</div>
		<div>Página</div> <div>11 de 16</div>

## Control de Sólidos.

### 6.5.7. Llenado de Polvos para Suspensión (Empaque Primario)

#### 6.5.7.1. Llenado:

- a) Si los resultados de la Cuantificación del principio activo según el numeral 6.5.2.
- b) El **Operario de producción**, solicita el VoBo. Del **Inspector de Calidad** para dar inicio al llenado de polvo en frasco según lo indicado en la **Hoja Técnica HT**.
- c) El **Inspector de Calidad**, debe realizar el Despeje de línea, ver numeral 6.4.
- d) Si el despeje de línea es satisfactorio, el **Inspector de Calidad**, autoriza el inicio del proceso de llenado, solicita muestras de frasco con producto para verificar el peso, el cual debe cumplir con lo especificado en **Hoja Técnica HT. y A03-PEO-AC-092 Especificaciones Técnicas de Polvos para suspensión**.
- e) El **Inspector de Calidad**, debe anotar los resultados de la verificación de pesos en el **FO-AC-091 Hoja de cálculos**.
- f) Al finalizar el llenado de polvos para suspensión, el Inspector de Calidad debe reportar el peso promedio en el registro **FO-AC-091 Hoja de cálculos y FO-AC-113 Control de Sólidos**.


**NOTA:** En cada una de las etapas de granulación, tableta núcleo, tableta recubierta y tableta en blíster el **Inspector de Calidad** deberá firmar el **A011-PEO-PD-078 Identificación de sólidos**, indicando el estatus del mismo.

#### 6.5.7.2. Sellado de frasco

- a) El Inspector de Calidad, verifica el sellado de los frascos que contienen los polvos para suspensión, haciendo el uso del torquí metro.
- b) Verifica que los resultados cumplan con las especificaciones **A08-PEO-AC-092 Especificaciones de Torque Tabletas y Polvos para Suspensión**.
- c) Anota los datos obtenidos en cada uno de los monitoreos en el **FO-AC-091 Hoja de cálculos**.
- d) Al momento de finalizar el llenado de polvos para suspensión, debe reportar el valor promedio de torque en el registro **FO-AC-091 Hoja de cálculos y A08-PEO-AC-092 Especificaciones de Torque Tabletas y Polvos para Suspensión**.

### 6.6. Proceso de Empaque Secundario

- 6.6.1. Durante el proceso de empaque secundario el **Inspector de Calidad**, debe corroborar la información siguiente y anotarla en el **FO-AC-019 Inspección de empaque del área de sólidos**:

<div>Laboratorios Bonin</div> <div></div>	<div>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</div> <div>INSPECCION DE SÓLIDOS</div> <div>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</div>	<div>Código:</div> <div>PEO-AC-092-12</div>
		<div>Versión:</div> <div>12</div>
		<div>Vigencia:</div> <div>20/02/2023</div> <div>Vencimiento:</div> <div>20/02/2025</div>
		<div>Página</div> <div>12 de 16</div>

- 6.6.1.1. Identificación del producto.
- 6.6.1.2. Marcado del No. de lote y fecha de expiración el contenedor.
- 6.6.1.3. Impresión del texto del empaque.
- 6.6.1.4. Marcado del No. de lote y fecha de expiración en la caja individual.
- 6.6.1.5. Número/s de registro
- 6.6.1.6. Conteo de la cantidad de caja individual por corrugado.
- 6.6.1.7. Toda la información anotada debe coincidir con la **Hoja técnica HT.**, en el **FO-OP-001 Programa semanal de producción**, **FO-AC-111** Listado de Registros de Fecha de Expiración de Productos Maquilas, Bonin, GB Pharma, **FO-AC-112** Listado de Precios, Producto Terminado y Listado de registro sanitario.

#### 6.7. Despeje de Línea Final

- 6.7.1. El **Operario de Producción** debe llenar y firmar el **FO-AC-133 Despeje de Línea Final**, luego el **Inspector de Calidad** debe verificar cada sala según lo indicado en el **FO-AC-133 Despeje de línea final**, de cumplir con todos los aspectos o parámetros indicados el **Inspector de Calidad** debe proceder a firmar el formulario **FO-AC-133**.

#### 6.8. Muestras de Retención y para análisis microbiológico

- 6.8.1 El Inspector de Calidad debe, tomar las muestras según el **A06-PEO-AC-092 Cantidad de unidades que se toman para bodega de retención y análisis microbiológico de comprimidos y semisólidos** de producto ya empackado.
- 6.8.2 Anotar la cantidad de muestras tomadas en la **Hoja técnica**, así como firma y fecha de toma de las mismas. Posteriormente enviar las muestras al departamento de Aseguramiento de calidad para el traslado de las muestras a la Bodega de retención por parte del encargado de la misma quien debe anotar en el **FO-AC-062 Libro de Control de Ingresos de Producto a Bodega de Retención** o en **FO-AC-097 Libro Control de Ingresos de Bodega de Retención Productos Maquilado**, los datos correspondientes y al Laboratorio de análisis microbiológico en donde deberá anotar las muestras en el registro **FO-AC-170 Control de análisis microbiológico**.

#### 6.9. Elaboración de Certificados de Calidad


- 6.9.1. El **Inspector de Calidad**, al momento de contar con los resultados químicos de cada lote fabricado que da la aprobación del producto, debe proceder con la elaboración del certificado de Análisis.

#### 6.10. Tramite Final de la documentación

- 6.10.1. Ver procedimiento de **PEO-AC-056 Revisión y Recopilación de Documentación Adjunta a Hojas Técnicas**.

## 7. REVISIÓN DE ESTE DOCUMENTO

El presente documento debe revisarse el 20/02/2025 o antes de su vencimiento si fuere necesario.

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>INSPECCION DE SÓLIDOS</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-092-12</b>
		<b>Versión:</b> <b>12</b>
		Vigencia: 20/02/2023 Vencimiento: 20/02/2025
		Página 13 de 16

## 8. BIBLIOGRAFÍA

Metodología Interna de Laboratorios Bonin

USP 40 <1216> Friabilidad de Tabletas.

USP 40 <1217> Fuerza de Ruptura de las Tabletas.

## 9. ARCHIVO


El presente documento será archivado en Gestión de Calidad bajo condiciones de seguridad adecuadas, además se emiten dos copias controladas para el área de Aseguramiento de Calidad siendo los responsables Asistente de Documentación y Jefe de Control de Calidad.

## 10. ANEXOS

CODIGO	NOMBRE
A01-PEO-AC-092	Especificaciones Técnicas de Sólidos-Bonin-
A02-PEO-AC-092	Especificaciones Técnicas de Sólidos-Maquilas-
A03-PEO-AC-092	Especificaciones Técnicas de Polvos para Suspensión.
A06-PEO-AC-092	Cantidad de Unidades que se Toman para Bodega de Retención en el Área de Comprimidados y Semisólidos.
A07-PEO-AC-092	Tabletas Bonin y GB Pharma
A08-PEO-AC-092	Anexo Especificaciones de Torque Tabletas y Polvo para Suspensión
A011-PEO-PD-078	Identificación de sólidos
ACC	Formato de Clichés –Bonin-
MAC	Formato Clichés –Maquila-


## 11. CONTROL DE REGISTROS

CODIGO Y NOMBRE DEL REGISTRO	RESPONSABLE DE SU ARCHIVO	MODO DE INDIZACION Y ARCHIVO	ACCESO AUTORIZADO	TIEMPO DE CONSERVACION
FO-AC-061 Informe de análisis	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Hoja Técnica, Estanterías y Archivos	Departamento Aseguramiento de Calidad	5 años
FO-AC-031 Control de parámetros físicos detabletas/núcleos/tabletas recubiertas	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Hoja Técnica, Estanterías y Archivos	Departamento deAseguramiento de Calidad	5 años
FO-AC-113 Control de sólidos	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Hoja Técnica, Estanterías y Archivos	Departamento Aseguramiento de Calidad	5 años

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>INSPECCION DE SÓLIDOS</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-092-12</b>
		<b>Versión:</b> <b>12</b>
		Vigencia: 20/02/2023 Vencimiento: 20/02/2025
		Página 14 de 16

CODIGO Y NOMBRE DEL REGISTRO	RESPONSABLE DE SU ARCHIVO	MODO DE INDIZACION Y ARCHIVO	ACCESO AUTORIZADO	TIEMPO DE CONSERVACION
FO-AC-091 Hoja de cálculos	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Hoja Técnica, Estanterías y Archivos	Departamento Aseguramiento de Calidad	5 años
FO-AC-18 Control de pruebas de sellado en el área de blíster	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Hoja Técnica, Estanterías y Archivos	Departamento Aseguramiento de Calidad	5 años
FO-AC-19 Inspección de empaque área de sólidos	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Hoja Técnica, Estanterías y Archivos	Departamento Aseguramiento de Calidad	5 años
FO-AC-084 Registro de Equipo Utilizado	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Adjunto a la Hoja Técnica en Archivo	Gerencia de Aseguramiento de Calidad	5 años
FO-AC-062 Libro de Control de Ingresos de Bodega de Retención	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Estanterías y Archivos	Aseguramiento de Calidad	5 años
FO-AC-097 Libro Control de Ingresos de Bodega de Retención Productos Maquillado	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Estanterías y Archivos	Aseguramiento de Calidad	5 años
FO-AC-108 Despeje de Línea de Manufactura	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Archivo	Aseguramiento de Calidad	5 años
FO-AC-179 Libro electrónico de Análisis Químico Bonin	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Estanterías y Archivos	Aseguramiento de Calidad	5 años
FO-AC-111 Listado de Registros de Fecha de Expiración de Productos Maquilas, Bonin, GB Pharma Departamento de Aseguramiento de Calidad	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Estanterías y Archivos	Aseguramiento de Calidad	5 años
FO-AC-112 Listado de Precios, Producto Terminado	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Estanterías y Archivos	Aseguramiento de Calidad	5 años
FO-OP-001 Programa Semanal de Producción	Producción	Estanterías y Archivos	Aseguramiento de Calidad	5 años




<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>INSPECCION DE SÓLIDOS</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-092-12</b>
		<b>Versión:</b> <b>12</b>
		Vigencia: 20/02/2023 Vencimiento: 20/02/2025
		Página 15 de 16

CODIGO Y NOMBRE DEL REGISTRO	RESPONSABLE DE SU ARCHIVO	MODO DE INDIZACION Y ARCHIVO	ACCESO AUTORIZADO	TIEMPO DE CONSERVACION
FO-AC-135 Cuaderno de análisis	Departamento de Aseguramiento de Calidad	Número correlativo en archivo	Gerencia de Aseguramiento de Calidad	5 años

## 12- CAMBIOS EN EL DOCUMENTO

Versión	DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO
1	Cambio en el título del método de inspección, abarcando únicamente sólidos y eliminando del método todo lo referente a semisólidos. Inclusión del procedimiento de desintegración de tabletas con recubrimiento entérico. Cambio de tiempos e inclusión de parámetros de presión para la bomba de vacío empleada en la prueba de sellado. Inclusión de la cantidad de muestra a tomar del blisteado según equipo empleado. Eliminación de la inspección del precio al público y consulta del listado de precios, en la inspección de empaque.
2	Referencia en el trámite final de documentación al PR-CC-56 Procedimiento Para revisión y Recopilación de Documentación Adjunta a Hojas Técnicas. Alineación de la metodología de Friabilidad con la USP 35 NF 30. Referencia al A08-MI-04 Anexo Especificaciones de Torque Tablet y Polvo para Suspensión y al PR-CC-49. Procedimiento para Uso de Equipo – Durómetro Erweka TB24- Inclusión de Bibliografía. Inclusión en documentos relacionados la boleta FO-CC-84 Registro de Equipo Utilizado.
3	Se cambia el formato del documento según lo indicado en el PEO-SGC-001-11 Elaboración, Aprobación, Revisión y Control de documentos, con ello cambia la numeración de la versión anterior. En la sección 5. Responsabilidad y Autoridad, se elimina al Jefaturas de Aseguramiento de Calidad, agregando en su lugar al Jefe de Control de Calidad.
4	Cambio de formato y versión-
5	Se modificó el código del Libro de análisis químico Bonin de R06.PC.01 a FO-AC-179. En el numeral 6.5.2.4 se agregó u otro Profesional del Departamento de Aseguramiento de Calidad quien verificara los resultados, debiendo firmar la boleta R01-PC-01 Informe de Análisis Químico. En el numeral 6.5.3.10 u otro Profesional del Departamento de Aseguramiento de Calidad quien verificará los resultados y procederá a firmar la boleta R01.PC.01 Informe de Análisis Químico. En el numeral 6.5.4.6 u otro Profesional de Departamento de Aseguramiento de Calidad para la revisión y firma. En el numeral 6.5.1.1 inciso f) se agregó: el cual debe estar revisado por otra persona del área de Aseguramiento de Calidad. Se agregó en el numeral 6.7 el procedimiento para el Despeje de Línea Final.
6	Cambio en el código del R01.PC.01 a FO-AC-206 Informe de Análisis Químico. Se agregó la NOTA: En cada una de las etapas de granulación, tableta núcleo, tableta recubierta y tableta en blíster el Inspector de Calidad deberá firmar el A011-PEO-PD-078 Identificación de sólidos, indicando el estatus del mismo.
7	Se agrega en el numeral 6.8 las muestras para análisis microbiológico que se toman según el A06-PEO-AC-092 Cantidad de unidades que se toman para bodega de retención y

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN</b>  <b>INSPECCION DE SÓLIDOS</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>PEO-AC-092-12</b>
		<b>Versión:</b> <b>12</b>
		Vigencia: 20/02/2023 Vencimiento: 20/02/2025
		Página 16 de 16

Versión	DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO
	análisis microbiológico de comprimidos y semisólidos.
8	Se agrega información en punto 6.5.5.1.
9	Se eliminó el formato R02-PC-01 por el FO-AC-091 Hoja de Cálculos. Se eliminó el formato R03.MI.04 por el FO-AC-113 Control de Sólidos. Se eliminó el formato R02.MI.04 por el FO-AC-031 Control de parámetros físicos de tabletas/núcleos/tabletas recubiertas. Se eliminó el formato RO7-PC-01 por el FO-AC-208 Libro de Análisis químico Maquila. Se eliminó el formato R10-PC-01 por el FO-AC-062 Libro de Control de Ingresos de Bodega de Retención. Se eliminó el formato FO-AC-206 por el FO-AC-061 Informe de Análisis. Se cambió el responsable de archivo en el Programa de Producción (De Aseguramiento de Calidad a Producción). Cambio a USP 40.
10	Se cambia el nombre del FO-AC-179 pues se utiliza como libro electrónico y no físico y del FO-AC-061 (se elimina la palabra químico). Se agrega el registro FO-AC-135 Cuaderno de análisis en los numerales 6.5.2.4 y 6.5.4.7, también en el numeral 11 Control de registros.
11	En el numeral 6.5.1.1, inciso d; se agregó el tiempo para la determinación de humedad de gránulos.