

12
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
ZARAGOZA

DETERMINACION DE LA CAPACIDAD DE PROCESO
DE LLENADO DE PRODUCTOS ESTERILES
Y NO ESTERILES

T E S I S
Q U E P R E S E N T A
P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E
Q U I M I C O F A R M A C E U T I C O B I O L O G O
O S C A R S E R G I O C E R V A N T E S M E N D O Z A



México, D. F.

1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Indice

I.	Introducción.....	1
II.	Antecedentes.....	2
	A. Capacidad de proceso.....	3
	1. Medida de la capacidad de proceso.....	4
	2. Aplicaciones de la capacidad de proceso.....	5
	B. Gráficas de control.....	7
	1. Gráficas de control de \bar{X} y R.....	7
	2. Determinación de los límites de control.....	8
	3. Determinación de los límites de alerta.....	9
	4. Aplicaciones y ventajas de las gráficas de control de \bar{X} y R.....	10
	C. Procesos de llenado.....	11
	1. Llenado de líquidos.....	12
	2. Problemas del proceso de llenado volumétrico y su corrección.....	15
III.	Planteamiento del problema.....	18
IV.	Objetivos.....	19
V.	Parte Experimental.....	20
	A. Diagrama de flujo.....	20
	B. Matriz de muestreo.....	20
	C. Material y equipo.....	20
	D. Método.....	22
	1. Productos estériles.....	22
	a. Solución estéril para liofilizar.....	22
	b. Suspensión inyectable estéril 2 ml.....	24
	c. Solución inyectable estéril 2 ml.....	24
	d. Solución inyectable estéril 1 ml.....	24
	2. Productos no estériles.....	25
	a. Suspensión oral 296 ml.....	25
	b. Suspensión oral 180 ml.....	25

c. Suspensión oral 120 ml.....	25
d. Jarabe 120 ml.....	25
e. Jarabe 80 ml.....	25
VI. Resultados.....	26
VII. Discusión de resultados.....	38
VIII. Conclusiones.....	43
IX. Proposiciones.....	44
X. Anexos.....	49
A. Determinación de la variación (s) por rango en procesos de llenado (criterio de la compañía).....	49
B. Determinación de la variación por el método de la esperanza media de cuadrados.....	51
C. Determinación de la capacidad de proceso.....	55
D. Determinación de promedios de llenado, límites de control para \bar{X} y R y límites de alerta para \bar{X} (criterio de la compañía).....	56
E. Determinación del promedio de llenado al 1 σ y límites de control y de alerta para \bar{X} para productos no estériles.....	61
F. Factores para estimar la desviación estándar y los límites de control 3-sigma de \bar{X} y R a partir de \bar{R}	62
G. Glosario de símbolos.....	63
XI. Bibliografía.....	68

I. INTRODUCCION

La presente tesis fué realizada en la Industria Farmacéutica con el fin de determinar la Capacidad de Proceso de Llenado de nueve formulaciones farmacéuticas (cuatro estériles y cinco no estériles) para optimizar los procedimientos de control de tales procesos.

Cada proceso de llenado presenta variaciones de contenido de producto, en base a las cuales se determinaron las respectivas Capacidades de Proceso.

Las Capacidades de Proceso de Llenado calculadas indicaron que en los nueve procesos estudiados es posible optimizar los procedimientos de control ya existentes (promedios de llenado y límites de control).

Para tal optimización se determinaron, en base a la variación de contenido de cada proceso de llenado, nuevas especificaciones de control (nuevos promedios de llenado y límites de control).

Las nuevas especificaciones para el control de los procesos determinadas y propuestas, al reunir los requisitos establecidos por la compañía donde se realizó este trabajo (15) y por la U.S.P. XXI (8), aseguran el control de los procesos de llenado y la calidad de los productos en cuanto a contenido.

Este trabajo está a disposición de todos los profesionales que deseen optimizar sus procedimientos de control no solo de procesos de llenado, sino de todos aquellos procesos en los que esté involucrada la variación de una variable de control en un proceso.

II. ANTECEDENTES

La Capacidad de Proceso de Llenado indica la habilidad o aptitud que tiene una máquina llenadora para llevar a cabo el envasado de un producto en forma uniforme. En el caso de productos farmacéuticos, el contenido en los envases debe ser tal que cumpla con ciertas especificaciones establecidas en base a consideraciones de carácter legal, al uso y al costo del producto. Esto significa que debe asegurarse que el contenido de producto en los envases va a cumplir adecuadamente:

- A. Con la cantidad indicada en la etiqueta del producto, esto es, que el contenido en el envase debe ser, al menos, el que indica la etiqueta, de tal manera que se asegure que el consumidor recibirá, a cambio de lo que paga, un producto que cumple con disposiciones de carácter legal.
- B. Con el empleo terapéutico al que está destinado, esto es, que el contenido de producto en el envase no debe ser menor a la cantidad indicada en la U.S.P. XXI (8) como dosis efectiva (que podría ser una dosis ineficaz para la terapia), ni excesivamente grande de tal manera que sea potencialmente insegura (tóxica). Y
- C. Con los rendimientos esperados, esto es, que el contenido de producto en el envase no debe ser excesivamente mayor a la cantidad indicada en la etiqueta del producto, ya que de lo contrario se obtendrían menores rendimientos.

Para alcanzar estas condiciones es necesario determinar, en base a la variabilidad en el llenado presentada por la máquina, la capacidad del proceso (bajo control), la cual indica si es factible, o no, proponer nuevas especificaciones de llenado (promedio de llenado y límites de control) que, por una parte, se van a utilizar para controlar el proceso de llenado durante el tiempo que dure y, por otra, van a asegurar que se va a mandar al mercado un producto con una calidad de contenido uniforme y aceptable.

En seguida se indican los antecedentes necesarios para apoyar este trabajo de tesis.

A. CAPACIDAD DE PROCESO. La Capacidad de proceso se define como la reproducibilidad inherente medible de un producto que es determinada por un proceso (1). Para comprender mejor este concepto en seguida se explica el significado de cada uno de los términos empleados en la definición.

Capacidad. Esta palabra se utiliza en el sentido de una aptitud basada en un funcionamiento probado para alcanzar resultados medibles (1).

Proceso. Esta palabra se refiere a una sola y única combinación de máquinas, herramientas, métodos, materias y hombres empleados en la producción de un producto determinado (1).

Reproducibilidad inherente. Estos términos se refieren a la uniformidad de un producto resultante de un proceso en estado de control estadístico, esto es, de un proceso en el que la variación presente es debida únicamente al azar, o sea, a la probabilidad, y no a causas asignables, esto es, a causas externas detectables (desajuste de una máquina, errores humanos, etc.). Cuando un proceso está en estado de control estadístico se dice que está "en control". La reproducibilidad inherente es sinónimo de reproducibilidad instantánea. En la figura 1 se indica un proceso en estado de control estadístico en el que hay reproducibilidad instantánea; como se observa, la secuencia de los subgrupos de muestras tomadas de un proceso dado no sufre desviaciones con el tiempo (1).

Medible. Esta palabra se refiere al hecho de que la Capacidad de Proceso es cuantificada a partir de datos obtenidos de la medición de un trabajo realizado por un proceso (1).

Producto. Es toda unidad producida por un proceso y que, en conjunto, poseen las mismas características dentro de ciertos límites de variación. Esta palabra se refiere al hecho de que sobre el produc

to se realizan mediciones a partir de las cuales se obtiene una variación (1).

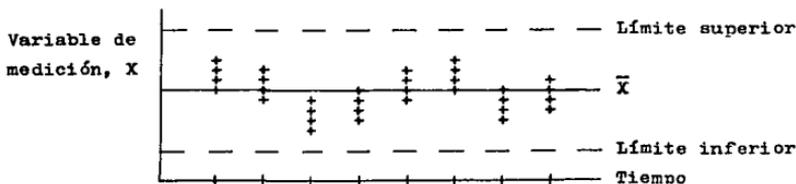


Fig. 1. Ejemplo de un proceso en estado de control estadístico en el que hay reproducibilidad instantánea o inherente.

1. Medida de la Capacidad de Proceso. La Capacidad es una propiedad medible de un proceso (así como el volumen es una propiedad medible de un envase). La medida resultante se expresa en términos de $6 s_{\bar{x}}$ de variación (ver Anexo G). La fórmula más ampliamente adoptada para la Capacidad de Proceso es la siguiente (1):

$$\text{CAPACIDAD DE PROCESO} = 6 s_{\bar{x}} \quad 1$$

Existen varios métodos para medir la Capacidad de Proceso, sin embargo, el método más rigurosamente correcto es el de las gráficas de control (las cuales se describirán más adelante). Dependiendo del tamaño del lote se toma un determinado número representativo de subgrupos de muestras de un tamaño dado de un proceso en control. Los pesos promedio y los rangos de los pesos de cada subgrupo (suponiendo un proceso de llenado) son probados en las gráficas de control correspondientes. Si no hay evidencia de que los promedios y los rangos probados se desvían de los límites de control (ver Anexo G), se calcula la Capacidad de Proceso como seis veces la desviación estándar de los promedios de los subgrupos de muestras utilizados (1).

Otros métodos para determinar la Capacidad de Proceso son los siguientes:

Método de la distribución de frecuencia. Este método consiste básicamente en tomar un determinado número de muestras consecutivas y en ordenar los datos obtenidos en una forma de distribución de frecuencias (histograma de frecuencias). Posteriormente se calcula la desviación estándar de los datos y se determina la Capacidad de Proceso como seis veces la desviación estándar. Este método no es muy confiable dado que no es posible detectar cambios o tendencias en el proceso (1).

Método de la gráfica de lote. En general este método consiste en tomar al azar un determinado número de subgrupos de muestras y calcular con los datos obtenidos la desviación estándar y la Capacidad de Proceso. Este método tampoco es recomendable ya que al tomar las muestras al azar se está introduciendo un error, que puede ser considerable sobre todo si el lote es grande (1).

2. Aplicaciones de la Capacidad de Proceso. La principal razón de la cuantificación de la Capacidad de Proceso es la de determinar si el proceso es capaz de mantener la variación previamente determinada, esto es, la variación permitida dentro de los límites de control. La Capacidad de Proceso nos indica que la variación en el proceso debe ser menor o igual a la variación permitida dentro de los límites de control. Como se observa en la figura 2, es obvio que la variación determinada por la Capacidad de Proceso es menor a la variación tolerada por los límites de control y que, por lo tanto, el proceso es capaz de cumplir con la tolerancia requerida, entendiéndose por tolerancia la variación permitida por los límites de control (1).

Hay casos en los que la Capacidad de Proceso determinada es mayor a la capacidad tolerada (esto sucede cuando causas asigna-

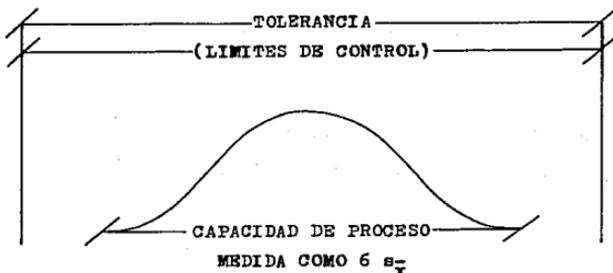


Fig. 2. Comparación de la variación determinada por la Capacidad de Proceso con respecto a la variación tolerada por los límites de control.

bles¹ están alterando el proceso); en estos casos debe modificarse el proceso variando sus condiciones hasta encontrar aquel que nuevamente cumpla con la tolerancia permitida, o bien debe proponerse una nueva tolerancia (mayor a la anterior) que cumpla con la Capacidad de Proceso determinada (en ambos casos se debe evitar alterar considerablemente tanto la funcionalidad del producto como el costo). Contrariamente, cuando se encuentra que la Capacidad de Proceso es menor a la tolerancia permitida (como en la figura 2), pueden reducirse considerablemente los límites de control disminuyendo con esto los costos de producción (1).

¹En procesos de llenado los principales tipos de causas asignables que producen la pérdida del control de los mismos son: desajuste de algún mecanismo de la maquinaria, alteración de las condiciones de operación del proceso y alteración del proceso por las características especiales del producto. Estas causas se describen más adelante.

Por otra parte, la Capacidad de Proceso se utiliza para la selección de entre varios procesos aquel que proporcione un producto que reúna las especificaciones establecidas adecuadamente o bien de entre varias máquinas aquella que proporcione una variación que cumpla con las especificaciones establecidas (1).

- B. GRAFICAS DE CONTROL.** Una gráfica de control es una comparación gráfica de los datos del funcionamiento de un proceso con los límites de control delineados como líneas límites sobre la gráfica. Los datos de funcionamiento de un proceso consisten usualmente de grupos de medidas (subgrupos de muestras) seleccionadas en secuencia regular de producción. Estas representaciones gráficas contienen las especificaciones (determinadas estadísticamente) necesarias para mantener un proceso bajo control durante el lapso de duración de éste (1, 2, 3, 4, 15 y 23).

Existen cuatro tipos de gráficas de control:

Las gráficas de variables de \bar{X} (promedios), R (rangos), X (observaciones individuales) y s (desviaciones estándar).

Las gráficas de fracción defectuosa.

Las gráficas de número de defectos por unidad.

Y las gráficas para muestreo de aceptación (2).

Por su sencillez y utilidad, las gráficas comúnmente empleadas en los procesos de llenado son las de variables de \bar{X} y R (15 y 23).

1. Gráficas de Control de \bar{X} y R. Estas gráficas se indican en las figuras 3 y 4. Como se observa, en ambas gráficas se establecen las especificaciones para el control del proceso, las cuales son, suponiendo un proceso de llenado, las siguientes:
 - a. El promedio de llenado (\bar{x} en la gráfica de control de \bar{X} , figura 3) que se define como la cantidad promedio de producto a la que se llenará cada envase.
 - b. Los límites de control superior (LCS) e inferior (LCI) indicados en ambas gráficas (figuras 3 y 4), que son los límites

que se emplean como criterio para determinar si el proceso de llenado está en control o si es necesario realizar alguna acción sobre él para colocarlo nuevamente en control.

- c. Los límites de alerta superior (LAS) e inferior (LAI) indicados en la gráfica de control de \bar{X} (figura 3) que son límites más estrechos que los límites de control, y que se emplean como criterio para determinar si es necesario realizar alguna acción sobre el proceso antes de perder su control (15 y 23).

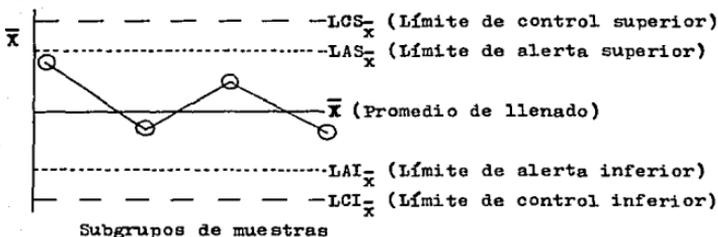


Fig. 3. Gráfica de control de \bar{X} (para pesos promedio de subgrupos de muestras).

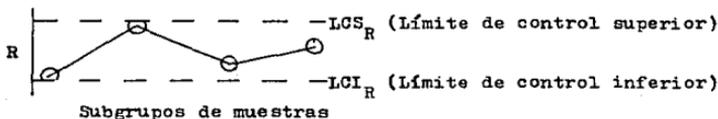


Fig. 4. Gráfica de control de R (para rangos de subgrupos de muestras).

2. Determinación de los Límites de Control. La determinación de los límites de control se basa en los siguientes fundamentos:
- a. En el sistema solo actúa, en condiciones de operación constantes, una pequeña variabilidad probabilística, esto es,

una variabilidad ocasionada por el azar.

- b. Los datos utilizados en la determinación provienen de una población de distribución normal, esto es, de una población donde la mayoría de los datos se van a acumular alrededor de un valor central y algunos pocos se van a distribuir con valores mayores o menores del valor central. Está comprobado que en una población normal el 50 % de los datos se localizan en el intervalo $\mu \pm 0.6745 \sigma$, el 68.26 % dentro de $\mu \pm \sigma$, el 95.46 % dentro de $\mu \pm 2 \sigma$ y el 99.73 % de los datos en el intervalo $\mu \pm 3 \sigma$ (3).

Los límites de control se calculan en base a un valor promedio (en procesos de llenado el promedio de llenado, \bar{X}) \pm n veces la desviación estándar (s). En procesos de llenado generalmente se utiliza una variación de $\pm 3 s$, lo que nos indica que si solo hay causas de variación debidas al azar, el 99.73 % de los datos se localizarán dentro de los límites de control y el 0.27 % será una falsa alarma. Cuando se obtiene un promedio y/o un rango que excede los límites de control significa que causas asignables están entrando al proceso y que éstas deben investigarse y eliminarse (3 y 15).

Se proporcionan más detalles sobre la determinación de límites de control en los Anexos D y G.

3. Determinación de los Límites de Alerta. Los límites de alerta se calculan en base a un valor promedio (en procesos de llenado el promedio de llenado, \bar{X}) \pm 2 veces la desviación estándar (s). Si solo hay causas de variación debidas al azar, el 95.46% de los datos se localizarán dentro de los límites de alerta, el 4.27 % será una alarma que indicará una posible pérdida del control del proceso y el 0.27 % será una falsa alarma. Cuando se tiene un promedio localizado entre los límites de alerta y de control de la gráfica de control de \bar{X} significa la posible en-

trada de causas asignables al proceso y que puede realizarse alguna acción para evitar la pérdida del control del mismo (15).

4. Aplicaciones y Ventajas de las Gráficas de Control de \bar{X} y R.

Como se mencionó anteriormente, las gráficas de control de \bar{X} y R son una herramienta muy útil para mantener bajo control un proceso dado durante el lapso de duración de éste. Esto asegura la obtención de un lote con una característica de calidad aceptable y uniforme, reduciendo con esto tanto la cantidad de productos defectuosos así como la pérdida de costos. Estas gráficas son útiles para detectar fácilmente y eliminar causas asignables que interfieren en un proceso determinado y sirven como herramienta para evitar la posible aparición de éstas en lotes futuros (cuando se presenta una causa asignable debe anotarse en la gráfica la hora y la etapa del proceso en que se presentó, el tipo de causa y como se eliminó ésta). Adicionalmente, estas gráficas indican cuando no debe interrumpirse un proceso, ya que interrupciones muy frecuentes contribuyen en la alteración de la variabilidad de un proceso (1, 2, 3, 4 y 23).

También, como se mencionó anteriormente, las gráficas de control de \bar{X} y R sirven como guía para la determinación de capacidades de proceso, así como para la revisión de tolerancias. Hay casos en los que la variabilidad de un proceso en varios lotes es mayor o menor a la tolerada por los límites de control, en tales casos pueden proponerse nuevos límites de control en base a la nueva variabilidad encontrada, sin afectar, por supuesto, tanto los costos de producción como la funcionalidad del producto (1 y 20).

En los procesos de llenado de productos farmacéuticos es deseable que el contenido en los envases sea lo más uniforme y menos variable posible. Esto se logra mediante el uso simultáneo de las gráficas de control de \bar{X} y R, ya que mientras la gráfica de

\bar{X} indica la uniformidad en el llenado, la gráfica de R indica que tan variable es el contenido en los envases. La gráfica de \bar{X} puede indicar que en promedio se está llenando adecuadamente, pero la gráfica de R puede detectar que la amplitud en el llenado es demasiado alta, y viceversa, la gráfica de R puede indicar que la amplitud o variabilidad en el llenado es la adecuada, pero la gráfica de \bar{X} puede detectar que el promedio de llenado se desvía de los límites de control. Por estas razones es importante la utilización simultánea de las gráficas de control de \bar{X} y R en procesos de llenado (15 y 23).

Otra ventaja de las gráficas de control de \bar{X} y R en procesos de llenado es la rapidez y facilidad con las que se hacen tanto los cálculos como las gráficas (basta con calcular el promedio y el rango del subgrupo de muestras y registrar los resultados en las gráficas de control correspondientes). La rapidez es una ventaja importante ya que es necesario determinar rápidamente si el proceso está bajo control o si es necesario detener inmediatamente el proceso para colocarlo nuevamente en control (2). Por último, una ventaja importante de la gráfica de control de \bar{X} es que aparte de los límites de control también contiene límites de alerta (de advertencia o atención) los cuales, como se indicó anteriormente, detectan una posible pérdida del control del proceso (2, 15 y 23).

- G. PROCESOS DE LLENADO. El proceso de llenado consiste, básicamente, en el envasado final de un producto (sólido o líquido) en el recipiente en el que llegará hasta el consumidor (4, 5, 6, 7 y 10). En seguida se proporciona la información necesaria para la comprensión del proceso de llenado de líquidos y de los factores que lo afectan (y que por lo tanto influyen en la determinación de la capacidad de proceso).

1. Llenado de Líquidos. Existen tres métodos generales para el llenado de líquidos, a continuación se describen.
 - a. Método Gravimétrico. En este método los envases se llenan hasta un peso determinado y generalmente está limitado para volúmenes muy grandes o para productos muy viscosos. Este método es el menos utilizado (6).
 - b. Método de Nivel Constante. En este método se usa al envase como medida de control del llenado de cada unidad. La cantidad llenada varía según se ajuste la altura a la cual el envase será llenado. Las máquinas de llenado de nivel constante se basan en el principio del sifón. Dentro de este método se distinguen tres categorías:
 - i. Llenado por vacío. En este método se hace un sello entre la cabeza de llenado y el envase (ver figura 5); posteriormente se desarrolla un vacío dentro del envase que causa el flujo del producto, por diferencia de presiones, desde el tanque abastecedor hasta el envase; el nivel del producto se eleva hasta que alcanza el tubo de vacío (colocado a un nivel constante) y, en ese instante, el sello se pierde mecánicamente y el vacío liberado; cualquier líquido que haya sido jalado por el tubo de vacío es recolectado y reciclado al tanque abastecedor.
 - ii. Llenado por vacío-gravedad. En este método el tanque abastecedor está a un nivel arriba del envase de tal manera que el flujo del producto es el resultado de la presión negativa en el envase y la fuerza de gravedad.
 - iii. Llenado por vacío-presión. En este método se aplica una presión positiva sobre el tanque abastecedor de tal manera que la diferencia de presiones permite un llenado rápido, aún de productos muy viscosos. Tanto este método

do como el de vacio-gravedad requieren de un sistema de válvulas para abrir y subsecuentemente cerrar el flujo desde el tanque abastecedor (6).

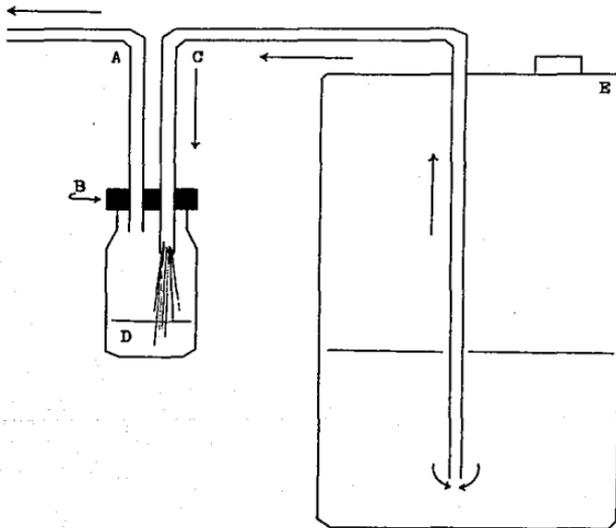


Fig. 5. Llenado de nivel constante por vacio. (A) Tubo de vacio; (B) Cabeza de llenado; (C) Tubo de descarga; (D) Envase a llenar; (E) Tanque abastecedor.

- c. Método Volumétrico. Este llenado se realiza por medio del desplazamiento positivo de un pistón, lo que proporciona una variación en el llenado de fracciones de mililitro. El mecanismo general de las máquinas de llenado volumétrico (que es el mismo para todas las máquinas de llenado con las que se realizó esta tesis) es el siguiente (ver figura 6): Al bajar el pistón (A) dentro del cilindro (B) se cierra la válvula (D) permitiéndose la entrada del producto desde el tanque abastecedor por medio de la válvula (C). Al subir el pistón (A), se cierra la válvula (C) y se abre la válvula (D) permitiéndose el paso del producto a través de una manguera de plástico hasta la aguja inyectora (E) donde se libera el producto dentro del envase a llenar (F) (6, 10, 13 y 14).

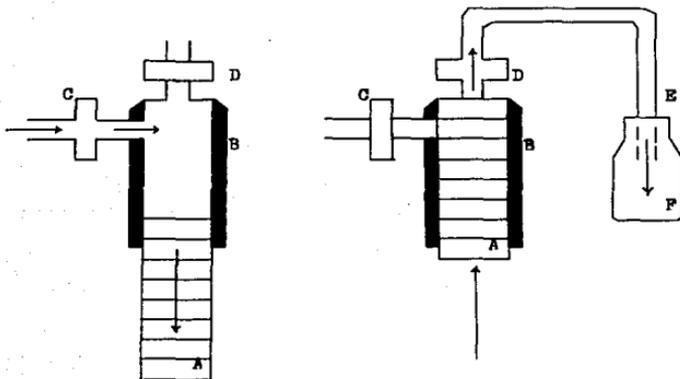


Fig. 6. Llenado volumétrico. (A) Pistón; (B) Cilindro; (C) y (D) Válvulas; (E) Aguja inyectora; (F) Envase.

Puede hacerse llegar el producto desde el tanque abastecedor hasta el pistón por dos mecanismos: por simple gravedad o por medio de la aplicación de una presión positiva constante con una bomba (6).

La cantidad a llenar de un producto dado se mide por la fuerza del pistón, la cual se determina por la distancia que tenga que recorrer dentro del cilindro. La única manera de ajustar el volumen de llenado durante el proceso es por medio de un tornillo que regula la distancia que recorre el pistón dentro del cilindro (6, 13 y 14).

Las máquinas de llenado volumétrico de volúmenes pequeños tienen un mecanismo de retracción el cual, al terminar la expulsión del producto en el envase, elimina por aspiración la gota de producto que queda adherida en la punta de la aguja inyectora (6).

Hay máquinas que tienen un pistón por aguja inyectora o bien, un pistón para dos o más agujas inyectoras (en este caso, cada aguja puede llenar un envase o bien, cada aguja proporciona un volumen parcial de manera que la suma de los volúmenes proporcionados por cada aguja es el volumen final que deberá contener el envase después de pasar por cada aguja). Las máquinas llenadoras pueden tener desde una hasta doce o más agujas inyectoras (en este último caso cada aguja o una combinación de ellas puede llenar un envase). También hay máquinas llenadoras que tienen un dispositivo dosificador que regula la cantidad de producto que entra en los pistones independientemente de que la distancia que recorre cada pistón puede ajustarse individualmente (13 y 14).

2. Problemas del Proceso de Llenado Volumétrico y su Corrección.

Los problemas más comunes que se presentan durante los procesos de llenado volumétrico, y su corrección, son los siguientes.

- a. Variación de la presión producida por la bomba (si se usa) variando con esto el volumen llenado. También hay producción de salpicamientos y espuma si el producto es envasado a alta presión disminuyendo el volumen envasado. Estos problemas se eliminan utilizando una presión adecuada y constante (6).
- b. Apertura y cerrado fuera de tiempo de las válvulas variando con esto el volumen llenado. También, hay productos muy ligeros que pueden pasar a través de los pistones produciendo gotos y disminuyendo el volumen llenado. Estos problemas se eliminan con un correcto armado y ajuste (6).
- c. Los productos muy viscosos causan que los pistones se peguen al cilindro disminuyendo el volumen llenado. También, las partículas de una suspensión pueden adherirse a los pistones, válvulas y mangueras disminuyendo el volumen llenado. Este problema solo se puede solucionar interrumpiendo el proceso para lavar las partes obstruidas (6).
- d. La producción de espuma que produce disminuciones en el volumen llenado. Este problema se evita disminuyendo la turbulencia, evitando en lo máximo posible la entrada de aire al tanque abastecedor, disminuyendo la velocidad de llenado, disminuyendo la presión de la bomba (si se usa) y, en el caso de suspensiones, disminuyendo la velocidad de agitación en el tanque abastecedor (6).
- e. Cuando la aguja inyectora es demasiado gruesa o bien no penetra lo suficiente dentro del envase se producen salpicamientos en la boca y en el exterior del envase disminuyendo el volumen llenado. Este problema se elimina usando una aguja de tamaño adecuado y tratando que la aguja penetre lo suficiente al envase (6).
- f. Hay productos muy viscosos que fluyen lentamente disminuyendo el volumen llenado. En algunos casos este problema se so-

- luciona reduciendo la viscosidad del producto por calentamiento (6).
- g. La velocidad de llenado demasiado alta o no uniforme produce variaciones en el volumen llenado. Este problema se evita llenando a una velocidad adecuada y constante (6).
 - h. Si la extensión de la manguera de plástico que une al pistón con el tanque abastecedor (o la que une al pistón con la aguja inyectora) es demasiado larga y/o gruesa se disminuye el volumen llenado. Este problema se evita utilizando mangueras de longitud y grosor adecuados (6).
 - i. Si se está haciendo un llenado por gravedad, se presenta una disminución en el volumen llenado a medida que el proceso avanza, sobre todo cuando el tanque abastecedor está demasiado alejado del pistón. Este problema puede eliminarse mediante el empleo de una bomba que compense la disminución de la presión dentro del tanque (6).
 - j. Cuando se llena con dos o tres agujas un mismo envase aumenta la variabilidad del llenado, por lo que se tiene que tener precaución sobre el contenido individual proporcionado por cada aguja.
 - k. Cuando se realiza el proceso de llenado en diferentes turnos puede haber variaciones debido a maneras diferentes de manejo y ajuste de las máquinas llenadoras. Esto puede solucionarse mediante la unificación de criterios entre los diferentes operadores y ajustadores.
 - l. La falta de mantenimiento preventivo sobre las máquinas llenadoras que producen interrupciones frecuentes del proceso. Este problema se elimina con un adecuado programa de mantenimiento preventivo.

- luciona reduciendo la viscosidad del producto por calentamiento (6).
- g. La velocidad de llenado demasiado alta o no uniforme produce variaciones en el volumen llenado. Este problema se evita llenando a una velocidad adecuada y constante (6).
 - h. Si la extensión de la manguera de plástico que une al pistón con el tanque abastecedor (o la que une al pistón con la aguja inyectora) es demasiado larga y/o gruesa se disminuye el volumen llenado. Este problema se evita utilizando mangueras de longitud y grosor adecuados (6).
 - i. Si se está haciendo un llenado por gravedad, se presenta una disminución en el volumen llenado a medida que el proceso avanza, sobre todo cuando el tanque abastecedor está demasiado alejado del pistón. Este problema puede eliminarse mediante el empleo de una bomba que compense la disminución de la presión dentro del tanque (6).
 - j. Cuando se llena con dos o tres agujas un mismo envase aumenta la variabilidad del llenado, por lo que se tiene que tener precaución sobre el contenido individual proporcionado por cada aguja.
 - k. Cuando se realiza el proceso de llenado en diferentes turnos puede haber variaciones debido a maneras diferentes de manejo y ajuste de las máquinas llenadoras. Esto puede solucionarse mediante la unificación de criterios entre los diferentes operadores y ajustadores.
 - l. La falta de mantenimiento preventivo sobre las máquinas llenadoras que producen interrupciones frecuentes del proceso. Este problema se elimina con un adecuado programa de mantenimiento preventivo.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

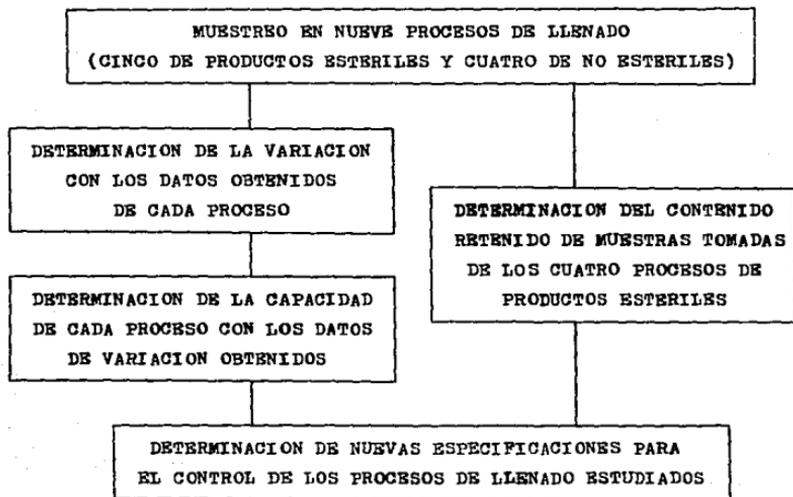
Actualmente la compañía donde se realizó este trabajo utiliza para controlar sus procesos de llenado promedios y límites de control para promedios establecidos en base a un cierto porcentaje de la cantidad indicada en la etiqueta del producto, arriba de esta cantidad. Estas especificaciones cumplen con los requerimientos establecidos por la compañía (15) y por la U.S.P. XXI (8), pero no ha sido determinada experimentalmente la capacidad de cada proceso de llenado, de tal manera que no se tiene la capacidad óptima de estos procesos. Por lo anterior se hace indispensable determinar la capacidad de los procesos de llenado para, y si es posible, optimizarlos, lo que a la vez significaría una buena oportunidad para reducir costos (aumentar rendimientos).

IV. OBJETIVOS

- A. Determinar la capacidad de cada proceso de llenado estudiado en base a la variabilidad de contenido de producto presentada por cada uno de ellos.
- B. Si la capacidad determinada de cada proceso estudiado lo indica, establecer nuevas especificaciones para el control del llenado en las siguientes máquinas llenadoras:
 - M.A.R. y Gozzoli (del Area de Acondicionamiento)
 - M.A.R. y Perry Accofil (del Area Estéril)

V. PARTE EXPERIMENTAL

A. DIAGRAMA DE FLUJO.



B. MATRIZ DE MUESTREO. En la tabla 1 se proporciona la matriz de muestreo, la cual indica la forma como se realiza la toma de muestras. El muestreo se realiza en base a las Buenas Prácticas de Manufactura (8, 16 y 17).

C. MATERIAL Y EQUIPO. Cofias

- Guantes de cirujano
- Ropa estéril (cubrebocas, overoles, capuchas, cubrezapatos y guantes de cirujano)
- Pinzas de disección

T A B L A 1
MATRIZ DE MUESTREO

Producto	Máquina	Velocidad de la máquina	Intervalo de tiempo entre cada muestreo (min) ^a	Número de agujas de llenado ^b	Número de muestras consecutivas ^d	Número de lotes muestreados ^e	Total de muestras
Solución estéril para liofilizar	M.A.R.	42-46 frascos/min	5	1	2	3	212
Suspensión inyectable estéril 2 ml	Perry Accofil	156 frascos/min	15	6	6 (1 por aguja)	3	342
Solución inyectable estéril 2 ml	Perry Accofil	300 frascos/min	30	12	12 (1 por aguja)	3	1284
Solución inyectable estéril 1 ml	Perry Accofil	300 frascos/min	30	12	12 (1 por aguja)	3	1908
Suspensión oral 296 ml	M.A.R.	45-50 frascos/min	15	3 ^c	5	3	670
Suspensión oral 180 ml	M.A.R.	45-50 frascos/min	15	2 ^c	5	3	620
Suspensión oral 120 ml	M.A.R.	42-55 frascos/min	15	2 ^c	5	3	485
Jarabe 120 ml	Cozzoli	48-60 frascos/min	60	4	3 por aguja	3	852
Jarabe 80 ml	Cozzoli	60 frascos/min	60	4	3 por aguja	3	1032

a. El intervalo de tiempo entre cada muestreo se selecciona arbitrariamente. Esto depende de la duración del proceso, de las facilidades para muestrear sin interferir el trabajo de los obreros y operadores y del número de subgrupos de muestras establecido por la compañía como requisito para la realización del estudio estadístico (15).

b. Cada aguja llena un frasco.

c. La máquina tiene tres o dos agujas de llenado, según el caso, y en conjunto llenan un frasco.

d. El número de muestras consecutivas se selecciona de tal manera que sea posible calcular fácil y rápidamente el promedio y el rango del subgrupo de muestras, cuidando de muestrear todas las agujas de llenado.

e. El número de lotes a muestrear señalado por la compañía como requisito mínimo para realizar el estudio estadístico es de tres (15).

Ligas de hule
Papel aluminio
Balanzas analíticas Mettler modelos PB 30, PE 160, PL 200 y PL 1200
Pesas para calibración de balanzas analíticas de 1, 2, 5, 10, 20, 50 y 500 g
Jeringas desechables de 3, 5 y 20 ml
Agujas desechables para inyección de 25 mm del número 20
Alcohol etílico
Agua destilada
Máquinas llenadoras del Area de Acondicionamiento: M.A.R. (Macchine Automatiche Riempitrici) modelo MmL Cozzoli modelo F520Q
Máquinas llenadoras del Area Estéril:
M.A.R. modelo Mm P/2
Perry Accofil modelo FC

D. METODO. En seguida se describe el trabajo experimental que se realizó por producto (15, 16, 17, 18 y 19).

1. Productos Estériles.

- a. Solución estéril para liofilizar. Se realizó un muestreo como se indica en la matriz (tabla 1). El contenido de producto en cada frasco ampula se determina de la siguiente forma:
- i. Marcar el frasco ampula.
 - ii. Tarar la balanza analítica a utilizar con el peso del frasco ampula vacío.
 - iii. Introducir el frasco en la línea del proceso y sacarlo una vez que ha sido llenado.
 - iv. Pesar el frasco ampula lleno. El peso observado en la balanza es el contenido de producto en el frasco.

v. Registrar el peso² en la gráfica de control.

El contenido retenido (DH, ver Anexos D y G) se determina con 30 frascos ampula llenos (10 por lote muestreado) de la siguiente manera:

- i. Calibrar la balanza analítica a utilizar.
- ii. Reconstituir el liofilizado de los 30 frascos ampula con 8 ml de agua para inyección.
- iii. Numerar los frascos ampula y pesarlos.
- iv. Extraer el contenido de cada frasco ampula con jeringas de 20 ml y agujas para inyección de 25 mm del número 20 de la siguiente manera: tarar la balanza con el peso de la jeringa vacía; insertar la aguja de la jeringa a través del tapón de hule del frasco introduciendo un poco de aire; invirtiendo tanto el frasco ampula como la jeringa extraer lentamente la mayor cantidad posible de contenido; sacar la aguja del frasco, jalando simultáneamente (todavía en posición invertida) con el pistón de la jeringa para evitar goteos de producto; expulsar lentamente el contenido de la jeringa en algún recipiente; pesar la jeringa ya evacuada registrando el peso observado en la balanza.
- v. Pesar todos los frascos ampula ya evacuados.

²Para la determinación del contenido envasado en productos farmacéuticos es más recomendable hacerlo por peso que por volumen ya que de esta manera el error experimental es menor y se hacen determinaciones más rápidas. Diario y antes de iniciar algún proceso de llenado debe calibrarse la balanza analítica que se utilizará con pesas de diferentes pesos patrón para asegurarse que se van a hacer determinaciones de peso correctas (19).

- vi. Con unas pinzas, quitar cuidadosamente a cada frasco ampula tanto el casquillo de aluminio como el tapón de hule colocando cada componente con su respectivo frasco en charolas individuales de papel aluminio.
 - vii. Enjuagar el contenido de cada charola con agua destilada y después con alcohol etílico al 95 %.
 - viii. Secar el contenido de cada charola en una estufa a 105 °C por una hora.
 - ix. Enfriar el contenido de cada charola a temperatura ambiente por una hora.
 - x. Pesarse todos los frascos ampula secos con sus respectivos componentes (tapones de hule y casquillos) cuidando de pesar todos los fragmentos de vidrio y/o aluminio presentes.
- b. Suspensión inyectable estéril 2 ml. Se realizó un muestreo como se indica en la matriz (tabla 1). El contenido en cada frasco ampula se determina como se indica en D.l.a. El contenido retenido se determina como se indica en D.l.a. (excepto el paso ii) utilizando 30 frascos ampula (10 por lote muestreado) y jeringas de 5 ml.
- c. Solución inyectable estéril 2 ml. Se realizó un muestreo como se indica en la matriz (tabla 1). El contenido en cada frasco ampula se determina como se indica en D.l.a. El contenido retenido se determina como se indica en D.l.a. (excepto el paso ii) utilizando 30 frascos ampula (10 por lote muestreado) y jeringas de 5 ml.
- d. Solución inyectable estéril 1 ml. Se realizó un muestreo como se indica en la matriz (tabla 1). El contenido en cada frasco ampula se determina como se indica en D.l.a. El contenido retenido se determina como se indica en D.l.a. (excepto el paso ii) utilizando 30 frascos ampula (10 por lote

muestreado) y jeringas de 3 ml.

2. Productos No Estériles.

- a. Suspensión oral 296 ml. Se realizó un muestreo como se indica en la matriz (tabla 1). El contenido de producto en cada frasco se determina de la siguiente manera:
 - i. Marcar y pesar el frasco vacío en la balanza.
 - ii. Introducir el frasco en la línea del proceso y sacarlo una vez que ha sido llenado.
 - iii. Pesar el frasco lleno. El contenido del frasco es la diferencia de los dos pesos.
- b. Suspensión oral 180 ml. Se realizó un muestreo como se indica en la matriz (tabla 1). El contenido de producto en cada frasco se determina como se indica en D.2.a.
- c. Suspensión oral 120 ml. Se realizó un muestreo como se indica en la matriz (tabla 1). El contenido de producto en cada frasco se determina como se indica en D.2.a.
- d. Jarabe 120 ml. Se realizó un muestreo como se indica en la matriz (tabla 1). El contenido de producto en cada frasco se determina como se indica en D.2.a.
- e. Jarabe 80 ml. Se realizó un muestreo como se indica en la matriz (tabla 1). El contenido de producto en cada frasco se determina como se indica en D.2.a.

VI. RESULTADOS

En la tabla 2 se indican los valores calculados de rango promedio (\bar{R}), desviación estándar (s) y, si es el caso, del contenido retenido (DH) para cada producto como se indica en los Anexos A y D, así como el tamaño y número de subgrupos de muestras considerados.

Para el caso de los jarabes, la variación de los procesos se determinó no solo por rango, sino también por el método de la esperanza media de cuadrados como se indica en el Anexo B. En la tabla 3 se indican las variaciones que se obtienen por ambos métodos.

En base a las variaciones obtenidas de cada producto se determinó la correspondiente capacidad de proceso como se indica en el Anexo C. La tabla 4 indica las capacidades de proceso calculadas y se comparan con las variaciones de volumen permitidas actualmente.

Con los valores calculados de contenido retenido (DH), desviación estándar (s) y rango promedio (\bar{R}) de cada producto se calcularon los promedios de llenado, los límites de control y de alerta para promedios y los límites de control para rangos como se indica en el Anexo D. Estos valores se indican en la tabla 5 en donde se comparan con las especificaciones utilizadas actualmente.

En la tabla 6 se comparan las desviaciones estándar calculadas para cada proceso con las variaciones máximas permitidas por la compañía. Para los productos no estériles se calcularon los promedios de llenado al 1 % con respecto a la cantidad indicada en la etiqueta de cada uno de ellos y los correspondientes límites de control y de alerta para promedios con una variación de $\pm 3 s$ y $\pm 2 s$ respectivamente como se indica en el Anexo E. Los resultados se indican en la tabla 7.

En la tabla 8 se comparan los rangos promedio (\bar{R}) calculados con los rangos comprendidos dentro de los límites de control para rangos que se calcularon.

TABLA 2
VALORES CALCULADOS DE \bar{R} , s Y DH PARA CADA PRODUCTO

Producto	Número de subgrupos	Tamaño de subgrupo	\bar{R} (ml)	s (ml)	DH (ml)
Solución estéril para liofilizar	106	2	0.045	0.040	0.188
Suspensión inyectable estéril 2 ml	57	6	0.059	0.024	0.135
Solución inyectable estéril 2 ml	107	12	0.071	0.022	0.138
Solución inyectable estéril 1 ml	159	12	0.075	0.023	0.121
Suspensión oral 296 ml	134	5	2.270	0.976	—
Suspensión oral 180 ml	124	5	1.787	0.769	—
Suspensión oral 120 ml	97	5	2.072	0.891	—
Jarabe 120 ml ^a	71	4	1.330	0.646	—
Jarabe 80 ml ^a	86	4	0.605	0.294	—

a. En estos casos, los rangos de cada subgrupo no se calculan con valores individuales como en los demás productos. Como se indica en la matriz de muestreo (tabla 1), se toman tres muestras por aguja (cuatro agujas), se promedian y se calcula el rango entre los cuatro promedios de cada subgrupo. Por esta razón se toma cuatro como tamaño de subgrupo.

TABLA 3
VARIACIONES CALCULADAS POR RANGO Y POR
LA ESPERANZA MEDIA DE CUADRADOS PARA JARABES

Producto	Desviación estándar (s) calculada (ml)	
	por rango	por la esperanza media de cuadrados
Jarabe 120 ml	0.646	0.694
Jarabe 80 ml	0.294	0.269

TABLA 4
COMPARACION DE LAS CAPACIDADES DE PROCESO CALCULADAS
CON LAS VARIACIONES DE VOLUMEN PERMITIDAS ACTUALMENTE

Producto	Capacidad de proceso ($6 \frac{s}{x}$) calculada (ml)	Variación de volumen actual (ml) ^a
Solución estéril para liofilizar	0.171	0.320
Suspensión inyectable estéril 2 ml	0.058	0.100
Solución inyectable estéril 2 ml	0.038	0.100
Solución inyectable estéril 1 ml	0.040	0.100
Suspensión oral 296 ml	2.620	14.800
Suspensión oral 180 ml	2.062	9.000
Suspensión oral 120 ml	2.392	6.000
Jarabe 120 ml	1.937	6.000
Jarabe 80 ml	0.883	4.000

a. Esta variación se determinó en base a la variación permitida por los límites de control para promedios utilizados actualmente y que se indican en la tabla 5.

T A B L A 5

PROMEDIOS, LÍMITES DE CONTROL Y LÍMITES DE ALERTA CALCULADOS COMPARADOS CON LAS ESPECIFICACIONES ACTUALES

Producto	Promedio de llenado (ml) ^a		Límites de control para \bar{X} (ml) ^b		Límites de alerta para \bar{X} (ml) ^b	Límites de control para R (ml)
	Actual	Calculado	Actuales	Calculados	Calculados	Calculados
Solución estéril para liofilizar	8.000 (5.0 %)	7.886 (3.52 %)	7.840-8.160 (± 5.7 s)	7.801-7.970 (± 3 s)	7.829-7.942 (± 2 s)	0.000-0.148
Suspensión inyectable estéril 2 ml	2.200 (10.0 %)	2.181 (9.05 %)	2.150-2.250 (± 5.1 s)	2.153-2.210 (± 3 s)	2.162-2.200 (± 2 s)	0.000-0.118
Solución inyectable estéril 2 ml	2.200 (10.0 %)	2.181 (9.05 %)	2.150-2.250 (± 7.9 s)	2.162-2.200 (± 3 s)	2.168-2.193 (± 2 s)	0.020-0.122
Solución inyectable estéril 1 ml	1.200 (20.0 %)	1.166 (16.60 %)	1.150-1.250 (± 7.5 s)	1.146-1.186 (± 3 s)	1.153-1.179 (± 2 s)	0.021-0.129
Suspensión oral 296 ml	303.400 (2.5 %)	297.300 (0.44 %)	296.000-310.800 (± 17.0 s)	295.900-298.600 (± 3 s)	296.400-298.100 (± 2 s)	0.000-4.800
Suspensión oral 180 ml	184.500 (2.5 %)	181.000 (0.55 %)	180.000-189.000 (± 13.1 s)	180.000-182.000 (± 3 s)	180.300-181.700 (± 2 s)	0.000-3.800
Suspensión oral 120 ml	123.000 (2.5 %)	121.100 (0.92 %)	120.000-126.000 (± 7.5 s)	119.900-122.300 (± 3 s)	120.300-121.900 (± 2 s)	0.000-4.400
Jarabe 120 ml	123.000 (2.5 %)	120.800 (0.66 %)	120.000-126.000 (± 9.3 s)	119.800-121.800 (± 3 s)	120.100-121.500 (± 2 s)	0.000-3.000
Jarabe 80 ml	82.000 (2.5 %)	80.400 (0.50 %)	80.000-84.000 (± 13.6 s)	79.900-80.800 (± 3 s)	80.100-80.7000 (± 2 s)	0.000-1.400

a. El porcentaje entre paréntesis indica el porcentaje que le corresponde con respecto a la cantidad indicada en la etiqueta arriba de esta cantidad.

b. La cantidad entre paréntesis indica el número de desviaciones estándar (s) comprendidas dentro de los límites.

TABLA 6
COMPARACION DE LAS VARIACIONES CALCULADAS
CON LAS MAXIMAS PERMITIDAS POR LA COMPAÑIA

Producto	Desviación estándar (s) calculada (ml)	Variación máxima permitida	
		(ml)	(%) ^a
Solución estéril para liofilizar	0.040	0.365	(4.8)
Suspensión inyectable estéril 2 ml	0.024	0.096	(4.8)
Solución inyectable estéril 2 ml	0.022	0.096	(4.8)
Solución inyectable estéril 1 ml	0.023	0.048	(4.8)
Suspensión oral 296 ml	0.976	8.880	(3.0)
Suspensión oral 180 ml	0.769	5.400	(3.0)
Suspensión oral 120 ml	0.891	3.600	(3.0)
Jarabe 120 ml	0.646	3.600	(3.0)
Jarabe 80 ml	0.294	2.400	(3.0)

a. La cantidad entre parentesis indica el porcentaje de la cantidad indicada en la etiqueta de cada producto tomado como criterio de variación para la determinación del promedio de llenado según se indica en el Anexo D.

TABLA 7
 PROMEDIOS DE LLENADO AL 1 %, LÍMITES DE CONTROL ($\pm 3 s$)
 Y DE ALERTA ($\pm 2 s$) PARA PROMEDIOS PARA PRODUCTOS NO ESTERILES

Producto	Promedio (ml)	Límites de control para promedios (ml)		Límites de alerta para promedios (ml)	
		inferior	superior	inferior	superior
Suspensión oral					
296 ml	298.9	297.6	300.2	298.0	299.8
Suspensión oral					
180 ml	181.8	180.8	182.8	181.1	182.5
Suspensión oral					
120 ml	121.2	120.0	122.4	120.4	122.0
Jarabe					
120 ml	121.2	120.2	122.2	120.6	121.8
Jarabe					
80 ml	80.8	80.4	81.2	80.5	81.1

TABLA 8
 COMPARACION DE LOS RANGOS PROMEDIO CALCULADOS
 CON LOS RANGOS COMPRENDIDOS DENTRO DE LOS LIMITES
 DE CONTROL PARA RANGOS CALCULADOS

Producto	Rango promedio (\bar{R}) calculado (ml)	Rango (R) comprendido dentro de los límites de control para rangos calculados (ml)
Solución estéril para liofilizar	0.045	0.148
Suspensión inyectable estéril 2 ml	0.059	0.118
Solución inyectable estéril 2 ml	0.071	0.102
Solución inyectable estéril 1 ml	0.075	0.108
Suspensión oral 296 ml	2.270	4.800
Suspensión oral 180 ml	1.787	3.800
Suspensión oral 120 ml	2.072	4.400
Jarabe 120 ml	1.330	3.000
Jarabe 80 ml	0.605	1.400

En las figuras 7 a la 15 se indican las diferencias en las distribuciones de frecuencia entre las especificaciones utilizadas actualmente, las calculadas según el criterio de la compañía y, para el caso de los productos no estériles, las calculadas con el promedio de llenado al 1 %.

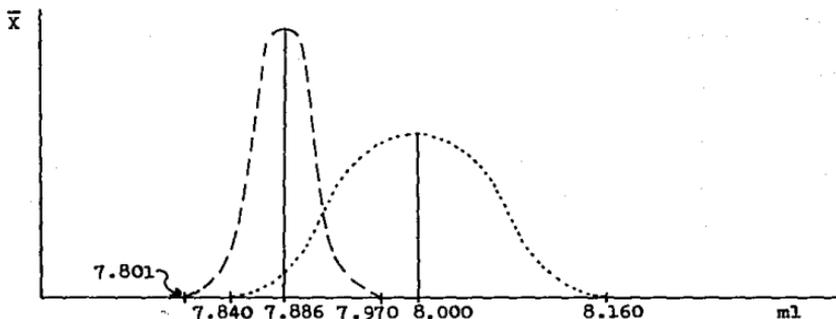


Fig. 7. Comparación de las distribuciones de frecuencia de las especificaciones actuales (.....) y las calculadas según el criterio de la compañía (- - -) de la solución estéril para liofilizar.

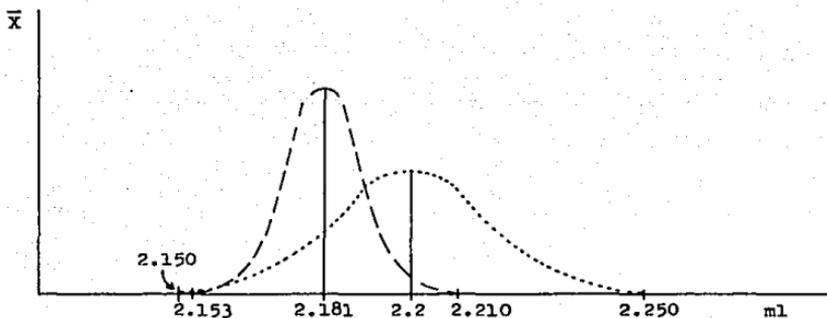


Fig. 8. Comparación de las distribuciones de frecuencia de las especificaciones actuales (.....) y las calculadas según el criterio de la compañía (---) de la suspensión inyectable estéril de 2 ml.

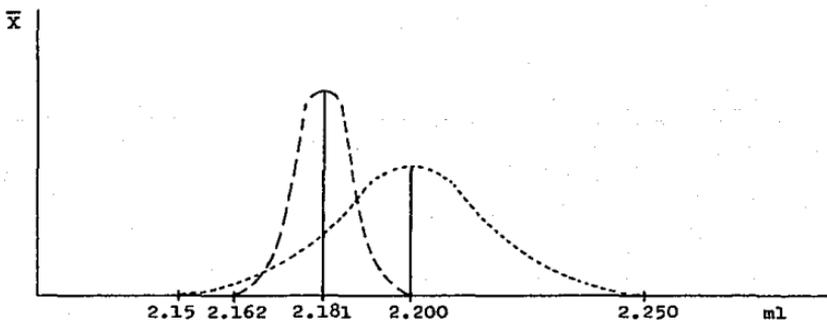


Fig. 9. Comparación de las distribuciones de frecuencia de las especificaciones actuales (.....) y las calculadas según el criterio de la compañía (---) de la solución inyectable estéril de 2 ml.

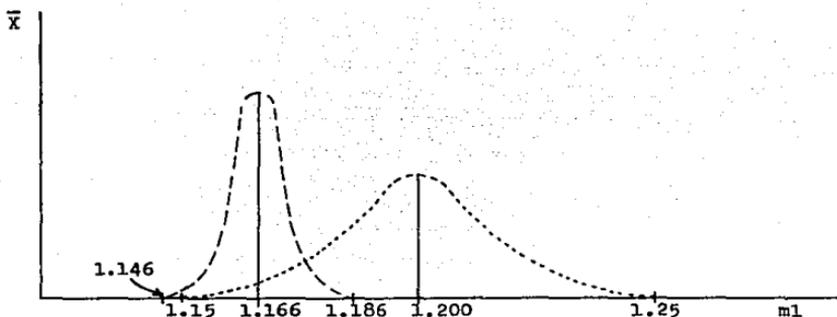


Fig. 10. Comparación de las distribuciones de frecuencia de las especificaciones actuales (.....) y las calculadas según el criterio de la compañía (---) de la solución inyectable estéril de 1 ml.

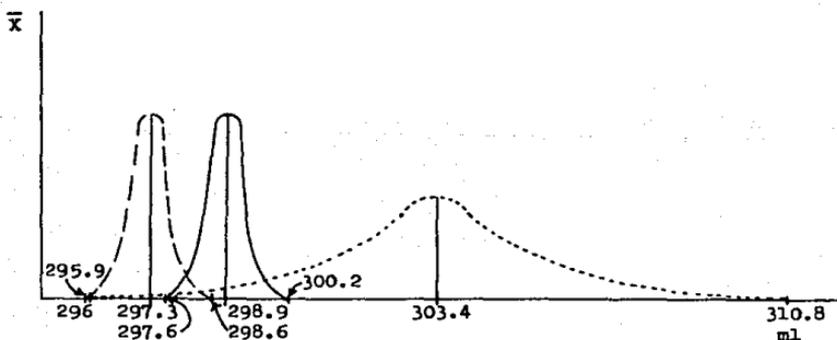


Fig. 11. Comparación de las distribuciones de frecuencia de las especificaciones actuales (.....), las calculadas según el criterio de la compañía (---) y las calculadas con el promedio de llenado al 1 % (—) de la suspensión oral de 296 ml.

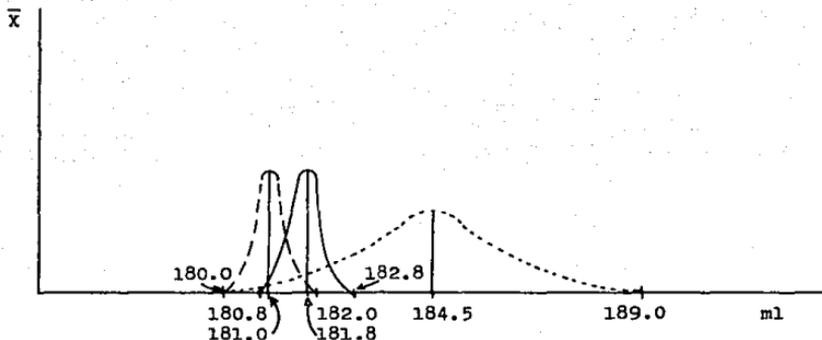


Fig. 12. Comparación de las distribuciones de frecuencia de las especificaciones actuales (.....), las calculadas según el criterio de la compañía (---) y las calculadas con el promedio de llenado al 1 % (—) de la suspensión oral de 180 ml.

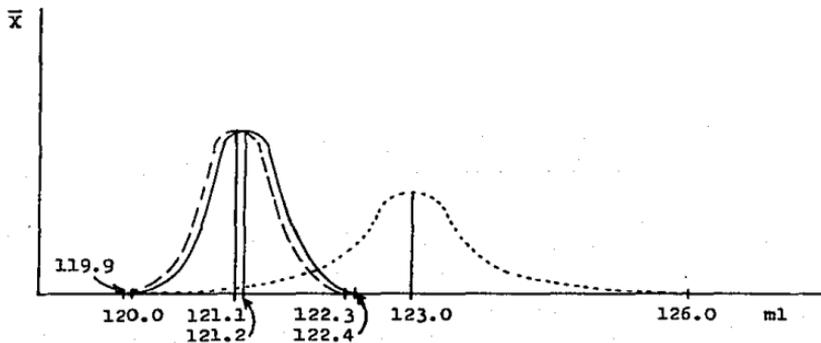


Fig. 13. Comparación de las distribuciones de frecuencia de las especificaciones actuales (.....), las calculadas según el criterio de la compañía (---) y las calculadas con el promedio de llenado al 1 % (—) de la suspensión oral de 120 ml.

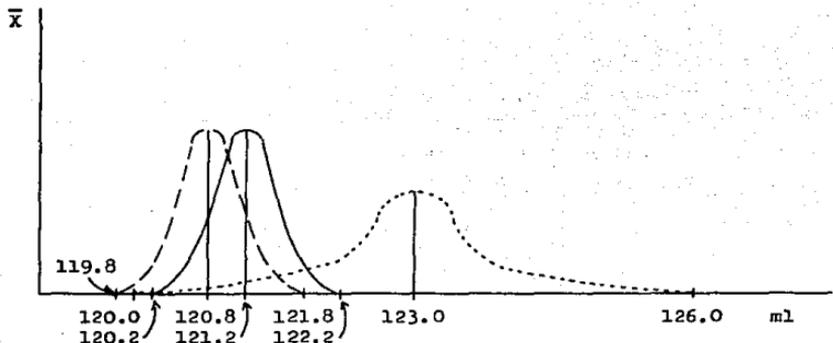


Fig. 14. Comparación de las distribuciones de frecuencia de las especificaciones actuales (.....), las calculadas según el criterio de la compañía (---) y las calculadas con el promedio de llenado al 1 % (—) del jarabe de 120 ml.

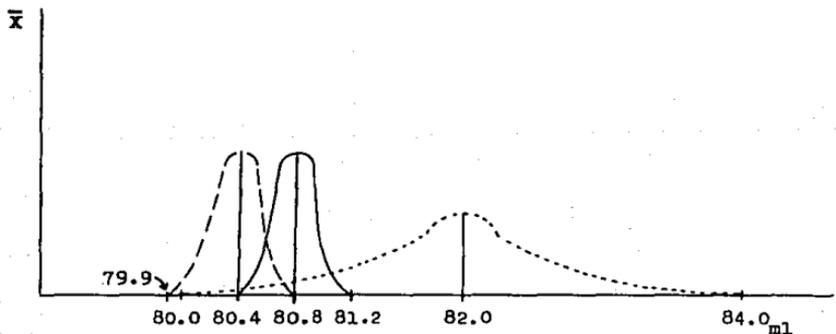


Fig. 15. Comparación de las distribuciones de frecuencia de las especificaciones actuales (.....), las calculadas según el criterio de la compañía (---) y las calculadas con el promedio de llenado al 1 % (—) del jarabe de 80 ml.

VII. DISCUSION DE RESULTADOS

A. Estadísticamente hablando los resultados obtenidos son correctos ya que fueron determinados con una gran cantidad de datos. La compañía donde se realizó esta tesis establece que para realizar este tipo de estudios se consideren al menos 40 subgrupos de muestras de al menos el llenado de tres lotes del producto en estudio (15). Estadísticamente hablando para este tipo de estudios son suficientes 25 subgrupos de muestras (2).

En la tabla 2 se observa que para los nueve productos en estudio el número de subgrupos de muestras considerados es mayor al número establecido (en algunos casos es mucho mayor) y, además, se cumple con el requisito de muestrear al menos tres lotes, como se indica en la matriz de muestreo (tabla 1).

B. Por las razones expuestas arriba, las variaciones (s) calculadas por rango para cada proceso son correctas. Estas se indican en la tabla 2.

Para el caso de los jarabes, el cálculo de la variación en el llenado se realizó en base a rangos de promedios y no en base a rangos de observaciones individuales. Estos productos se muestrearon de diferente manera (como se indica en la matriz de muestreo, tabla 1) con el objeto de determinar la variación por el método de la esperanza media de cuadrados. Los resultados obtenidos por ambos métodos son prácticamente los mismos (como se indica en la tabla 3) por lo que puede asegurarse que las variaciones en los procesos de llenado de jarabes determinadas por el método de los rangos son correctas.

C. En la tabla 4 se compara la capacidad de proceso calculada con su respectiva variación de volumen permitida actualmente. Como se observa, en todos los casos la variación comprendida por la capacidad de proceso es menor a la permitida actualmente por los límites

de control para promedios. Estos resultados sugirieron el establecimiento de nuevas especificaciones para el control de los procesos de llenado, ya que las actuales, si bien reúnen los requisitos indicados en la U.S.P. XXI (8) y por la compañía (15), están propiciando que se manden al mercado productos con un contenido mayor al óptimo y con una mayor variación de contenido (como se demostrará más adelante).

- D. En la tabla 5 se comparan las especificaciones utilizadas actualmente para el control de los procesos con las especificaciones calculadas tal y como lo establece la compañía. Como se observa, en todos los casos los promedios de llenado calculados son menores a los utilizados actualmente, lo que indica que, como se mencionó anteriormente, el contenido promedio de producto es mayor al óptimo (que es el calculado). En la tabla 5 se indican, abajo de los promedios de llenado, los porcentajes que les corresponden con respecto a la cantidad indicada en la etiqueta de cada producto. La diferencia entre ambos porcentajes es notoria. La diferencia entre los promedios utilizados actualmente y los calculados se observa más fácilmente en las gráficas de las figuras 7 a la 15.
- E. En la tabla 5 también se observa que la variación de llenado permitida dentro de los límites de control para promedios utilizados actualmente es mayor a la variación permitida por los límites calculados, lo que indica que actualmente la variación de contenido es grande. Como se indica en la misma tabla 5, el número de desviaciones estándar (s) comprendidas dentro de los límites de control para promedios actuales es mucho mayor al número comprendido dentro de los límites calculados ($\frac{1}{3}$ s). Esta situación también puede observarse en las gráficas de las figuras 7 a la 15, en donde es notoria la diferencia entre las distribuciones de frecuencia.
- Otro criterio para establecer la diferencia entre las variaciones de llenado calculadas y las permitidas actualmente consiste en la

comparación de las desviaciones estándar calculadas con el porcentaje de la cantidad indicada en la etiqueta de cada producto establecido por la compañía como criterio para la determinación de promedios de llenado. Como se indica en el Anexo D, la forma de calcular el promedio de llenado depende de si la variación calculada de cada proceso es mayor o menor a la variación máxima permitida por la compañía, la cual consiste en el 3 % de la cantidad indicada en la etiqueta de las suspensiones orales y jarabes, y en el 4.8 % de la cantidad indicada en la etiqueta de productos estériles de dosis únicas. Como se observa en la tabla 6, en todos los casos la desviación estándar calculada para cada proceso es mucho menor a la variación máxima permitida por la compañía.

- F. Para el caso de los productos no estériles se presentan dos situaciones: primero, la U.S.P. XXI (8) y la compañía no establecen que en estos productos deba calcularse el contenido retenido (DH) como en el caso de los productos estériles; y segundo, algunos límites de control inferiores para promedios calculados se localizan abajo de la cantidad indicada en la etiqueta de cada producto (como se indica en la tabla 5). Como medida de control se sugirió calcular el promedio de llenado al 1 % de la cantidad indicada en la etiqueta del producto arriba de ésta, y los límites de control para promedios con este promedio ± 3 s. Los resultados se indican en la tabla 7. Con el promedio de llenado al 1 %, si bien un poco más alto que el calculado inicialmente, por una parte se obtienen límites de control inferiores localizados arriba de la cantidad indicada en la etiqueta del producto y, por otra, se asegura que el producto se llenará con un exceso para compensar la cantidad de producto que al quedar adherido al envase no es aprovechable por el consumidor. Los resultados de la modificación a los cálculos establecidos por la compañía se observan mejor en las gráficas de las figuras 11 a la 15, en donde se observa que al desplazar a la derecha el

promedio de llenado calculado, también se desplazan los límites de control quedando los límites de control inferiores arriba (en magnitud) de la cantidad indicada en la etiqueta del producto. En estas gráficas también se observa que la amplitud de los límites calculados con el promedio de llenado al 1 % no se modifica con respecto a la amplitud de los límites calculados inicialmente ya que ambos se calcularon con una dispersión de $\pm 3 s$.

- G. Por otra parte, en la misma tabla 5 se indican los límites de control para rangos calculados según lo indica la compañía. Como se observa en la tabla 8, el rango promedio (\bar{R}) calculado para cada proceso entra fácilmente dentro del rango permitido dentro de los límites para rangos calculados correspondientes. Esto puede tomarse como criterio para demostrar la validez de los límites para rangos propuestos en la tabla 5.
- H. Finalmente, y por lo que a capacidades de proceso se refiere, los resultados indican que éstas son características para cada producto, como se indica en la tabla 4. Sin embargo, pueden hacerse algunas observaciones.

En la máquina llenadora Perry Accofil del Area Estéril se envasan dos productos de 2 ml en frasco ampula (una suspensión y una solución) y se encontró que el promedio de llenado para ambos productos es idéntico (2.181 ml), pero que los límites de control para promedios son diferentes (2.153-2.210 ml para la suspensión y 2.162-2.200 ml para la solución). Esto se debe precisamente a que tienen diferentes capacidades de proceso (0.058 ml para la suspensión y 0.038 ml para la solución), determinadas en este caso por el número de agujas de llenado (6 para la suspensión y 12 para la solución), y por la diferente naturaleza física de los productos. En la misma máquina se llena una solución de 1 ml en frasco ampula y se encontró que para ésta la capacidad de proceso (0.040 ml) es un poco mayor a la de la solución de 2 ml (llenadas ambas con 12

agujas). Esto se debe a que, en condiciones de operación constantes, la variación en procesos de llenado de volúmenes pequeños es mayor a la que presentan los procesos de llenado de volúmenes más grandes.

Esta última situación se observa con la máquina llenadora M.A.R. del Area de Acondicionamiento en donde se envasan dos suspensiones orales, de 120 y 180 ml, con dos agujas de llenado. En este caso también la capacidad de proceso de llenado de la suspensión de 120 ml (2.392 ml) es mayor a la de la suspensión de 180 ml (2.062 ml). No puede hacerse alguna comparación entre las capacidades de proceso de éstas suspensiones con la de la suspensión oral de 296 ml que también se llena en esta máquina pero con tres agujas. Obviamente, en este caso la variación en el llenado de la suspensión de 296 ml es mayor.

En la máquina llenadora Cozzoli del Area de Acondicionamiento se llenan dos jarabes, de 80 y 120 ml, con cuatro agujas de llenado. Cabría esperarse que la capacidad de proceso de llenado del jarabe de 80 ml fuera mayor a la del jarabe de 120 ml, sin embargo esto no es así. La capacidad de proceso del jarabe de 80 ml es de 0.883 ml y la del jarabe de 120 ml es de 1.937 ml. En este caso las capacidades de proceso están influenciadas por la velocidad del llenado. La velocidad de llenado del jarabe de 80 ml es de 60 frascos/min (constante), mientras que la velocidad para el jarabe de 120 ml es de 48-60 frascos/min, una velocidad no constante y que por lo tanto indica que las condiciones de operación del proceso, en cuanto a velocidad, fueron modificadas continuamente, aumentando con esto la variación en el proceso.

Está claro que no pueden hacerse comparaciones entre capacidades de proceso en diferentes máquinas puesto que las condiciones de operación en cada una de ellas son diferentes.

VIII. CONCLUSIONES

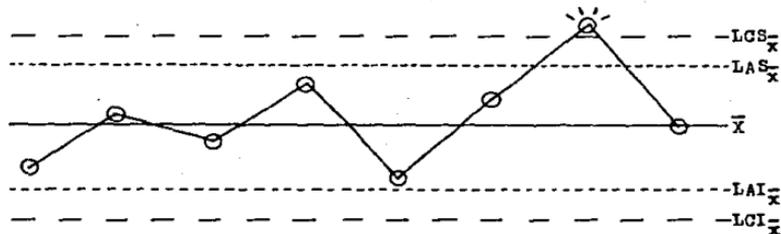
A. La determinación de la capacidad de un proceso de llenado es una herramienta útil para decidir entre la modificación de los procedimientos de control de tal proceso y el mantenimiento de los mismos.

Este estudio demuestra, según las capacidades de proceso determinadas, que es necesaria la implantación de nuevas especificaciones para el control de los procesos de llenado que se estudiaron.

B. Las nuevas especificaciones de llenado que se proponen cumplen satisfactoriamente con los requisitos de contenido establecidos por la compañía donde se realizó este trabajo (15) y por la U.S.P. XXI (8). Tales especificaciones van, por una parte, a asegurar el control de los procesos de llenado y, por lo tanto, a mejorar la calidad de los productos en cuanto a contenido promedio y en cuanto a variación de contenido y, por otra parte, a producir considerables ahorros (considerando los nueve productos que se estudian en este trabajo, hay un ahorro anual de más de 312,000 unidades con un costo aproximado de 31.5 millones de pesos).

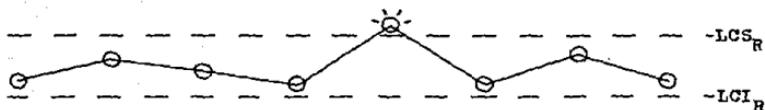
IX. PROPOSICIONES

- A. Para el control de los procesos de llenado de los productos estériles que se estudiaron en este trabajo se propone el empleo de los promedios de llenado, los límites de control y de alerta para promedios y los límites de control para rangos calculados según el criterio de la compañía y que están indicados en la tabla 5.
- B. Para el control de los procesos de llenado de los productos no estériles que se estudiaron en este trabajo se propone el empleo de los promedios de llenado calculados al 1 % y los límites de control y de alerta para promedios calculados a partir de éstos y que se indican en la tabla 7, así como los límites de control para rangos indicados en la tabla 5.
- C. Se propone el empleo simultáneo de las gráficas de control de \bar{X} y R durante los procesos de llenado.
- D. Se propone el empleo de los límites de alerta para promedios para el control de los procesos de llenado.
- E. Se proponen los siguientes criterios para detener un proceso de llenado para ajustar el volumen.
1. Cuando el promedio del subgrupo de muestras se desvía de los límites de control en la gráfica de control para \bar{X} . Por ejemplo:

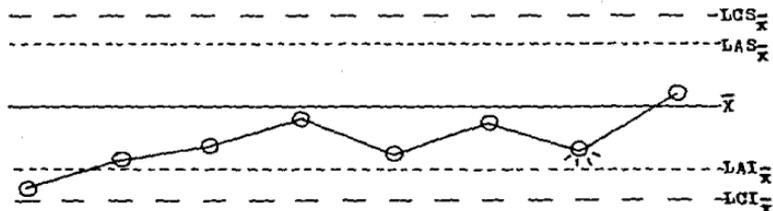


2. Cuando el rango del subgrupo de muestras se desvía de los lími-

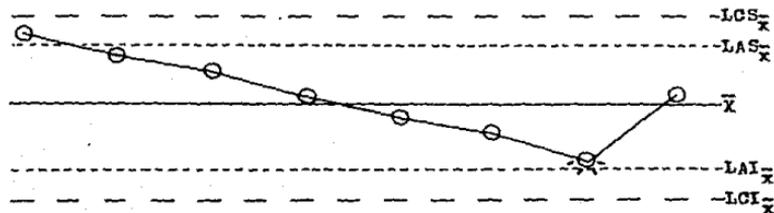
tes de control en la gráfica de control para R. Por ejemplo:



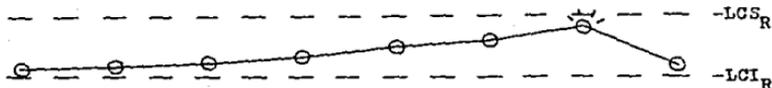
3. Cuando se localizan siete promedios consecutivos arriba o abajo del promedio de llenado en la gráfica de control para \bar{X} . Por ejemplo:



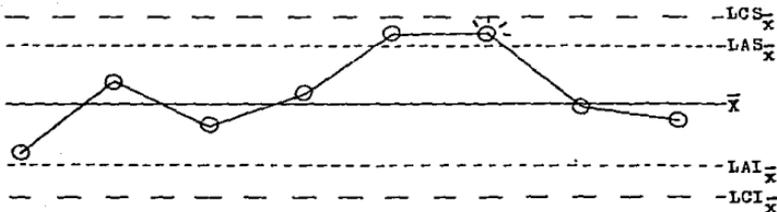
4. Cuando siete promedios consecutivos indican una tendencia ascendente o descendente en la gráfica de control para \bar{X} . Por ejemplo:



5. Cuando siete rangos consecutivos indican una tendencia ascendente en la gráfica de control para R. Por ejemplo:



6. Cuando se localizan dos promedios consecutivos entre los límites de control y de alerta en la gráfica de control para \bar{X} . Por ejemplo:



- F. El empleo de las especificaciones propuestas para el control de los procesos de llenado debe sujetarse a un estudio (9, 11 y 12) que incluya lo siguiente:
1. Llenado de lotes piloto empleando para controlar los procesos las gráficas de \bar{X} y R simultáneamente, realizando muestreos como los que se indican en la matriz (tabla 1).
 2. Determinación de un rango de velocidades de llenado dentro del cual se controle adecuadamente el proceso en las gráficas de control iniciando el estudio con las velocidades indicadas en la matriz de muestreo (tabla 1).
 3. Determinación del contenido retenido en muestras de productos estériles llenados con las especificaciones propuestas con el fin de establecer si los nuevos promedios de llenado están incluyendo el exceso determinado anteriormente.
 4. Para el caso de la suspensión inyectable estéril de 2 ml el estudio debe incluir la determinación, durante el proceso de lle-

nado, del contenido de principio activo, ya que en este caso no solo importa el volumen contenido en el frasco ampula, sino también el contenido de principio activo suspendido (21 y 22).

- G. Se propone determinar la capacidad de los procesos de llenado de otros productos cuyas especificaciones de llenado podrían ser susceptibles de optimización (existen al menos 30 productos más que son elaborados por la compañía).
- H. Se propone determinar periódicamente (cada año) la capacidad de los procesos de llenado de cada producto.
- I. La U.S.P. XXI (8) recomienda ciertos excesos de volumen para productos estériles con el fin de compensar la cantidad de producto que al quedar adherida al envase y a la jeringa no es aprovechada por el consumidor. Se sugiere realizar un estudio parecido a la de terminación del contenido retenido en productos estériles para establecer parámetros de exceso de volumen en productos no estériles.
- J. Se proponen, para mejorar los procedimientos de operación en las máquinas llenadoras, las siguientes recomendaciones:
1. Evitar durante los procesos cambiar continuamente la velocidad de llenado, ya que las interrupciones y los cambios de velocidad aumentan la variación en el llenado. Es conveniente mantener durante todo el proceso la misma velocidad.
 2. Unificación de criterios para armar y ajustar las máquinas llenadoras entre los diferentes operadores y ajustadores. Esto disminuye la variación en el proceso así como pérdidas de tiempo.
 3. En los procesos de llenado en la máquina Perry Accofil del Area Estéril se recomienda mayor cuidado para mantener el nivel de producto en el tanque abastecedor (el cual se bombea desde un garrafón), ya que en ocasiones este nivel baja o sube demasiado, bajando o subiendo con esto el volumen promedio llenado.
 4. Para los procesos de llenado en la máquina M.A.R. del Area de

Acondicionamiento se hacen las siguientes recomendaciones: Cambiar continuamente los empaques de los pistones, ya que éstos al gastarse por la fricción continua, dan lugar a que el producto atraviese el cilindro produciendo goteos incrementando con esto la variación del llenado.

Actualmente el producto a envasar se hace llegar desde el tanque abastecedor por gravedad, esto produce que, avanzado el proceso, el volumen promedio llenado disminuya, aumentando las interrupciones. Para evitar este problema se recomienda el empleo de una bomba para homogenizar el flujo del producto.

5. Realizar continuamente mantenimiento preventivo sobre todas las máquinas llenadoras (y todas las demás de la línea, esto es, tapadoras, engargoladoras y etiquetadoras) para evitar detener los procesos, ya que, como se mencionó anteriormente, las interrupciones aumentan la variación en el volumen llenado.

X. ANEXOSA. DETERMINACION DE LA VARIACION (g) POR RANGO EN PROCESOS DE LLENADO (CRITERIO DE LA COMPAÑIA).

1. Muestreo. Para realizar este tipo de estudios la compañía (15) establece que deben tomarse al menos 40 subgrupos de muestras (en gramos) del llenado de al menos tres lotes de un producto determinado en la misma máquina. Los promedios de todos los subgrupos de muestras deben localizarse dentro de los límites de control para promedios utilizados para controlar el proceso.
2. Cálculo del Rango de cada Subgrupo de Muestras. El rango de cada subgrupo de muestras del total obtenido del proceso de llenado de un producto determinado se calcula con la siguiente fórmula:
la:

$$R = X_M - X_m \quad 2$$

donde R es el rango del subgrupo de muestras.

X_M es el valor mayor (en g) de los datos de un subgrupo.

X_m es el valor menor (en g) de los datos de un subgrupo.

Para el caso de los jarabes, el rango de cada subgrupo no se determinó con observaciones individuales como en el caso de los demás productos, sino con promedios de muestras por aguja. Como se indica en la matriz de muestreo (tabla 1) se tomaron tres muestras por aguja (cuatro agujas), se calculó el promedio de las muestras de cada aguja y se determinó el rango entre los cuatro promedios.

3. Cálculo del Rango Promedio. El rango promedio de un proceso se determina con la siguiente fórmula:

$$\bar{R} = \frac{\sum_{i=1}^k R_i}{k} \quad 3$$

donde \bar{R} es el rango promedio del proceso.

R_i indica los rangos de cada subgrupo de muestras.

k es el número de subgrupos de muestras.

4. Cálculo de la Desviación Estándar (s). La desviación estándar del proceso se calcula con la siguiente fórmula:

$$s = \frac{\bar{R}}{d_2}$$

4

donde s es la desviación estándar del proceso.

\bar{R} es el rango promedio del proceso.

d_2 es una constante que depende del tamaño de los subgrupos de muestras (n). Estos valores se encuentran en el

Anexo F.

B. DETERMINACION DE LA VARIACION POR EL METODO DE LA ESPERANZA MEDIA DE CUADRADOS.

Otra manera de determinar la variación de un proceso es por medio de un análisis de varianza por esperanza media de cuadrados (1). Debido a que para determinar la variación en procesos de llenado es necesario el manejo de un gran número de datos, no es recomendable el empleo de este método dado lo engorroso de los cálculos. Se ha comprobado que cuando se maneja un gran número de datos, el resultado que se obtiene del cálculo de la variación por esperanza media de cuadrados y por rangos es prácticamente el mismo. Por lo tanto, cuando se tiene un gran número de datos (20 o más subgrupos de datos) es más recomendable el empleo del método de los rangos por la facilidad y rapidez con las que se realizan los cálculos. De cualquier manera, y con el fin de hacer una comparación entre los dos métodos, se determinó la variación de los procesos de llenado de los jarabes de 80 y 120 ml por esperanza media de cuadrados, para lo cual se consideró el siguiente modelo estadístico lineal anidado o jerárquico:

$$X_{ijk} = \mu + T_i + A_{j(i)} + \epsilon_{k(ij)} \quad 5$$

donde X_{ijk} es la observación individual.

μ es la media poblacional.

T_i es el efecto del tiempo en la observación individual (variación entre tiempos), con $i = 1, \dots, t$ tiempos.

$A_{j(i)}$ es el efecto de las agujas en la observación individual (variación entre agujas dentro de tiempos), con $j = 1, \dots, a$ agujas.

$\epsilon_{k(ij)}$ es el error experimental (variación dentro de agujas) con $k = 1, \dots, r$ replicaciones.

En base al modelo propuesto se construyeron tablas de análisis de

varianza (ANOVA) para cada proceso como la que se indica en la tabla 9.

TABLA 9
TABLA DE ANOVA

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Esperanza media de cuadrados
Entre tiempos T_i	$t-1$	$SC_T - C$	$\frac{SC_T - C}{t-1}$	$s_e^2 + r s_A^2 + r a s_T^2$
Entre agujas dentro de tiempos $A_{j(i)}$	$t(a-1)$	$SC_A - SC_T$	$\frac{SC_A - SC_T}{t(a-1)}$	$s_e^2 + r s_A^2$
Dentro de agujas $e_{k(ij)}$	$ta(r-1)$	$SC_{TOT} - SC_A$	$\frac{SC_{TOT} - SC_A}{ta(r-1)}$	s_e^2

Las fórmulas de cálculo que se emplean son las siguientes.

La corrección (C) se calcula con:

$$C = \frac{X_{...}^2}{tar}$$

6

La suma de cuadrados total (SC_{TOT}) con:

$$SC_{TOT} = \sum_{k=1}^r \sum_{j=1}^a \sum_{i=1}^t X_{ijk}^2$$

7

La suma de cuadrados entre agujas (SC_A) con:

$$SC_A = \frac{\sum_{j=1}^a \sum_{i=1}^t x_{ij}^2}{r}$$

8

Y la suma de cuadrados entre tiempos (SC_T) con:

$$SC_T = \frac{\sum_{i=1}^t x_{i..}^2}{ar}$$

9

Para evitar hacer esta serie de cálculos engorrosos, los datos obtenidos pueden introducirse en una computadora previamente programada, la cual proporciona directamente las esperanzas medias de cuadrados con las que se puede determinar, con simples despejes, la varianza del factor de variación entre agujas dentro de tiempos (s_A^2). La raíz cuadrada de esta varianza es la desviación estándar del proceso.

En realidad, la variación total del proceso es la suma de las variaciones proporcionadas por cada factor de variación, o sea:

$$s_{TOT}^2 = s_A^2 + s_T^2 + s_e^2 \quad 10$$

Sin embargo, la variación que se considera para este estudio es la variación entre agujas dentro de tiempos, que es la que en realidad se calcula por el método de rangos y la que interesa. Para efectos de control del proceso, es más importante la variación de volumen entre agujas, dado que es la que proporciona información de la variabilidad del llenado a lo largo de todo el proceso. La variación entre tiempos indica la variación en el llenado entre toma y toma de muestras, información que para efectos de control no es muy importante dado que esta variación puede modificarse (ajustando la máquina) cuando hay desviaciones de los límites de control, mientras que la variación entre agujas no. La variación dentro de agujas indica la variación de volumen individual de cada

aguja, información también poco útil dado que el efecto de esta variación en la variación entre agujas es mínimo (prácticamente la variación dentro de agujas está incluida dentro de la variación entre agujas).

De cualquier manera, por este método es posible calcular cada una de las variaciones que influyen en la variabilidad total de un proceso. Esto se puede hacer igualando las medias de cuadrados calculadas con sus respectivas esperanzas medias de cuadrados; cada una de las varianzas (empezando por s_e^2) se obtiene por simples despejes.

C. DETERMINACION DE LA CAPACIDAD DE PROCESO.

La teoría estadística demuestra que la desviación estándar de la distribución de frecuencias de una población de promedios (\bar{X}), o sea $s_{\bar{x}}$, es igual a s/\sqrt{n} (1 y 2), por lo tanto la capacidad de proceso puede determinarse con la siguiente fórmula:

$$\text{CAPACIDAD DE PROCESO} = 6 \frac{s}{\sqrt{n}} \quad 11$$

donde s es la desviación estándar del proceso.

n es el tamaño de los subgrupos de muestras.

D. DETERMINACION DE PROMEDIOS DE LLENADO, LIMITES DE CONTROL PARA \bar{X} Y R Y LIMITES DE ALERTA PARA \bar{X} (CRITERIO DE LA COMPAÑIA).

1. Determinación del Promedio de Llenado.

- a. Suspensiones orales y jarabes. El cálculo se realiza en base a la comparación de la desviación estándar del proceso calculada y el 3 % de la cantidad indicada en la etiqueta del producto. Esto se realiza de la siguiente manera:

- i. Cálculo de la cantidad indicada en la etiqueta del producto en g multiplicando la cantidad en ml por la densidad del producto.
- ii. Cálculo del 3 % de la cantidad indicada en la etiqueta del producto en g multiplicando ésta por 0.03 .
- iii. Cálculo del promedio de llenado según el siguiente criterio:

si $s \leq 0.03L$, entonces

$$\bar{X} = L + 1.28s \quad 12$$

si $s > 0.03L$, entonces

$$\bar{X} = 0.95L + 3s \quad 13$$

donde \bar{X} es el promedio de llenado (en g).

L es la cantidad indicada en la etiqueta del producto (en g).

s es la desviación estándar del proceso (en g).

En todos los procesos estudiados la desviación estándar calculada fué menor al 3 % de la cantidad indicada en la etiqueta del respectivo producto, por lo que siempre se utilizó la fórmula 12 para calcular el promedio de llenado.

- iv. Transformación de las unidades del promedio de llenado calculado de g a ml dividiendo el promedio entre la densidad del producto.

b. Productos estériles de dosis únicas. El cálculo se realiza en base a la comparación de la desviación estándar del proceso calculada y el 4.8 % de la cantidad indicada en la etiqueta del producto. Esto se realiza de la siguiente manera:

- i. Cálculo de la cantidad indicada en la etiqueta del producto en g.
- ii. Cálculo del 4.8 % de la cantidad indicada en la etiqueta del producto en g.
- iii. Cálculo del contenido retenido (18) en g con la siguiente fórmula:

$$DH = SH + C/CH \quad 14$$

donde DH es el contenido retenido (en g).

SH es la cantidad promedio de producto (en g) que queda adherida en la jeringa después de que el producto ha sido administrado. Esta cantidad promedio se obtiene de las diferencias de peso entre las jeringas con producto y las jeringas ya evacuadas.

C/CH es la cantidad promedio de producto (en g) que queda adherida dentro del frasco ampolla o ampolleta después de que el producto ha sido extraído con la jeringa. Esta cantidad promedio se obtiene de las diferencias de peso entre los envases ya evacuados y los envases secos.

iv. Cálculo del promedio de llenado según el siguiente criterio:

si $s \leq 0.048L$, entonces

$$\bar{X} = L + DH + 1.96s \quad 15$$

si $s > 0.048L$, entonces

$$\bar{X} = 0.95L + DH + 3s \quad 16$$

donde \bar{X} es el promedio de llenado (en g).

L es la cantidad indicada en la etiqueta del producto (en g).

DH es el contenido retenido (en g).

s es la desviación estándar del proceso (en g).

En todos los procesos estudiados la desviación estándar calculada fué menor al 4.8 % de la cantidad indicada en la etiqueta del respectivo producto por lo que siempre se utilizó la fórmula 15 para calcular el promedio de llenado.

v. Transformación de las unidades del promedio de llenado calculado de g a ml.

2. Determinación de los Límites de Control para \bar{X} . La manera de calcular estos límites para suspensiones orales, jarabes y productos estériles es la siguiente.

a. Cálculo de los límites de control para promedios con las siguientes fórmulas:

$$LCS_{\bar{X}} = \bar{X} + A_2 \bar{R} \quad 17$$

$$LCI_{\bar{X}} = \bar{X} - A_2 \bar{R} \quad 18$$

donde $LCS_{\bar{X}}$ es el límite de control superior para promedios (en g).

$LCI_{\bar{X}}$ es el límite de control inferior para promedios (en g).

\bar{X} es el promedio de llenado (en g).

A_2 es una constante que depende del tamaño de los subgrupos de muestras (n). Estos valores se encuentran en el Anexo F.

\bar{R} es el rango promedio del proceso (en g).

b. Transformación de las unidades de los límites de control para promedios calculados de g a ml.

3. Determinación de los Límites de Alerta para \bar{X} . La manera de calcular estos límites para suspensiones orales, jarabes y productos estériles es la siguiente.

- a. Cálculo de los límites de alerta para promedios con las siguientes fórmulas:

$$LAS_{\bar{X}} = \bar{X} + 0.667A_2\bar{R} \quad 19$$

$$LAI_{\bar{X}} = \bar{X} - 0.667A_2\bar{R} \quad 20$$

donde $LAS_{\bar{X}}$ es el límite de alerta superior para promedios (en g).

$LAI_{\bar{X}}$ es el límite de alerta inferior para promedios (en g).

\bar{X} es el promedio de llenado (en g).

A_2 es una constante que depende del tamaño de los subgrupos de muestras (n). Estos valores se encuentran en el Anexo F.

\bar{R} es el rango promedio del proceso (en g).

- b. Transformación de las unidades de los límites de alerta para promedios calculados de g a ml.

4. Determinación de los Límites de Control para R. La manera de calcular estos límites para suspensiones orales, jarabes y productos estériles es la siguiente.

- a. Cálculo de los límites de control para rangos con las siguientes fórmulas:

$$LCS_R = D_4\bar{R} \quad 21$$

$$LCI_R = D_3\bar{R} \quad 22$$

donde LCS_R es el límite de control superior para rangos (en g).

LCI_R es el límite de control inferior para rangos (en g).

D_4 y D_3 son constantes que dependen del tamaño de los subgrupos de muestras (n). Estos valores se encuentran en el Anexo F.

\bar{R} es el rango promedio del proceso (en g).

- b. Transformación de las unidades de los límites de control para rangos calculados de g a ml³.

³El criterio de la compañía es que en cálculos intermedios se redondeé hasta la tercera cifra después del punto decimal y que, en el resultado final (promedio de llenado o límites) en ml, se redondeé hasta la tercera cifra después del punto decimal en aquellos productos cuyo contenido es menor a 10 g y a una cifra después del punto decimal en aquellos productos cuyo contenido es mayor a 100 g (15).

E. DETERMINACION DEL PROMEDIO DE LLENADO AL 1 % Y LIMITES DE CONTROL Y DE ALERTA PARA \bar{X} PARA PRODUCTOS NO ESTERILES.

1. Determinación del Promedio de Llenado. El promedio de llenado se calcula con la siguiente fórmula:

$$\bar{X} = L + 0.01L$$

23

donde \bar{X} es el promedio de llenado (en ml).

L es la cantidad indicada en la etiqueta del producto (en ml).

2. Determinación de los Límites de Control y de Alerta para \bar{X} .

Estos cálculos se realizan como se indica en el Anexo D tomando en cuenta el promedio de llenado calculado al 1 %.

F. FACTORES PARA ESTIMAR LA DESVIACION ESTANDAR Y LOS LIMITES DE CONTROL 3-SIGMA DE \bar{X} Y R A PARTIR DE \bar{R} .

Tamaño de subgrupo (n)	d_2	A_2	D_4	D_3
2	1.128	1.880	3.268	0.000
3	1.693	1.023	2.574	0.000
4	2.059	0.729	2.282	0.000
5	2.326	0.577	2.114	0.000
6	2.534	0.483	2.004	0.030
7	2.704	0.419	1.924	0.118
8	2.847	0.373	1.864	0.185
9	2.970	0.337	1.816	0.220
10	3.078	0.308	1.777	0.239
11	3.173	0.285	1.740	0.260
12	3.258	0.265	1.717	0.284
15	3.472	0.223	1.650	0.350
20	3.735	0.179	1.590	0.410

G. GLOSARIO DE SIMBOLOS.

A_2 Coeficiente de \bar{R} empleado para determinar los límites de control 3-sigma mayor y menor del valor central de una gráfica de control para promedios (\bar{X}). Como se indica en su fórmula, esta constante depende del tamaño (n) de los subgrupos de muestras (1 y 2).

$$A_2 = \frac{3}{d_2 \sqrt{n}} \quad 24$$

C/CH Cantidad promedio de producto que queda adherida a un frasco ampula o ampolleta una vez que el producto ha sido extraído con una jeringa, y que se utiliza para calcular el contenido retenido (DH) en productos estériles (18).

d_2 Factor empleado en relación al muestreo por variables, que es función del tamaño de los subgrupos de muestras (n) y expresa la razón entre el valor esperado de \bar{R} de una serie larga de datos de una población normal y la desviación estándar de esa población como lo indica la siguiente fórmula (1 y 2).

$$d_2 = \frac{\bar{R}}{C} \quad 25$$

D_3 Coeficiente de \bar{R} utilizado para determinar el límite de control inferior 3-sigma en una gráfica de control para rangos (R). Tiene la siguiente fórmula (1 y 2):

$$D_3 = 1 - \frac{3C_R}{d_2 C} \quad 26$$

D_4 Coeficiente de \bar{R} utilizado para determinar el límite de control superior 3-sigma en una gráfica de control para rangos (R). Tiene la siguiente fórmula (1 y 2):

$$D_4 = 1 + \frac{3C_R}{d_2 C} \quad 27$$

DH Es la cantidad promedio de producto que queda adherida tanto en el envase (frasco ampula o ampolleta) como en la jeringa una vez que el producto ha sido evacuado de ambos sig temas. El contenido retenido tiene la siguiente fórmula (18):

$$DH = SH + C/CH \quad 28$$

Este valor se toma en cuenta en el cálculo del promedio de llenado de inyectables en cumplimiento de ciertas especificaciones establecidas por la U.S.P. XXI (8), las cuales proporcionan un margen de seguridad para que el paciente que recibe el medicamento reciba realmente la cantidad indicada en la etiqueta del producto. Tales especificaciones se indican en el siguiente cuadro:

Volumen indicado en la etiqueta (ml)	Volumen de exceso recomendado para líquidos móviles (ml)
0.5	0.10
1.0	0.10
2.0	0.15
5.0	0.30
10.0	0.50
20.0	0.60
30.0	0.80
50.0 o más	2 %

- k Número de subgrupos de muestras (1 y 2).
- L Contenido de producto indicado en la etiqueta del medicamento (15).
- $LAI_{\bar{x}}$ Límite de alerta (de advertencia o atención) inferior para una gráfica de control para promedios (\bar{X}) (2, 15 y 23).
- $LAS_{\bar{x}}$ Límite de alerta (de advertencia o atención) superior para una gráfica de control para promedios (\bar{X}) (2, 15 y 23).
- LCI_R Límite de control inferior para una gráfica de control para

rangos (R) (1, 2, 15 y 23).

LCS_R Límite de control superior para una gráfica de control para rangos (R) (1, 2, 15 y 23).

$LCI_{\bar{x}}$ Límite de control inferior para una gráfica de control para promedios (\bar{x}) (1, 2, 15 y 23).

$LCS_{\bar{x}}$ Límite de control superior para una gráfica de control para promedios (\bar{x}) (1, 2, 15 y 23).

Los límites de control para \bar{x} se calculan con la siguiente fórmula:

$$\bar{x} \pm A_2 \bar{R} \quad 29$$

el significado de estos límites es el siguiente: si se sustituye la fórmula 25 en la fórmula 24 se tiene que

$$A_2 = \frac{3C}{\bar{R} \sqrt{n}} \quad 30$$

si se sustituye la fórmula 30 en la fórmula 29 se tiene que los límites son

$$\bar{x} \pm \frac{3C}{\sqrt{n}} \quad 31$$

La fórmula 31 indica que los límites de control se calculan en base a una variabilidad de $\pm 3C$, pero que la amplitud de éstos depende del tamaño de los subgrupos de muestras, esto es, mientras mayor sea el número de muestras por subgrupo, los límites serán menos amplios y, por lo tanto, más sensibles para detectar la pérdida del control de un proceso. El factor 0.667 de las fórmulas 19 y 20 empleadas para calcular los límites de alerta para promedios indica que éstos están abarcando 2/3 partes de los límites de control para promedios, o sea, tienen una amplitud de $\pm 2C$. A partir de la fórmula 31 puede desarrollarse la fórmula 32, la cual puede utilizarse para determinar el número de desviaciones estándar comprendidas dentro de los límites de control para

promedios con una amplitud determinada.

$$\# = \frac{f\sqrt{n}}{C}$$

32

donde # es el número de desviaciones estándar comprendidas dentro de los límites de control para promedios de una amplitud determinada.

f es la amplitud entre los límites de control para promedios.

n es el tamaño de los subgrupos de muestras.

C es la desviación estándar del proceso.

- n Tamaño de los subgrupos de muestras, esto es, el número de muestras consideradas en cada subgrupo (1 y 2).
- R Amplitud, diferencia entre el valor máximo (X_M) y el valor mínimo (X_m) de un subgrupo de muestras (1 y 2).
- \bar{R} Promedio de un conjunto de amplitudes o rangos (1 y 2).
- s Estimador muestral de la desviación estándar de una población (1 y 2).
- s_R Estimador muestral de la desviación estándar de una población de rangos de muestras (1 y 2).
- $s_{\bar{X}}$ Estimador muestral de la desviación estándar de una población de promedios de muestras (1 y 2).
- s^2 Estimador muestral de la varianza de una población (1 y 2).
- SH Cantidad promedio de producto que queda adherida a una jeringa una vez que el producto ha sido evacuado y que se utiliza para calcular el contenido retenido en productos estériles (18).
- X Número que representa el valor de alguna variable. En control estadístico de calidad, X suele ser el valor observado de alguna característica de calidad para una unidad (1 y 2).
- \bar{X} Promedio (media aritmética) de dos o más valores de X (1 y

2). Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^k x_i}{k}$$

33

μ Media poblacional (1 y 2).

σ Desviación estándar de una población, esto es, la desviación estándar de valores individuales de X (1 y 2). Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2/n}{n-1}}$$

34

σ_R Desviación estándar de una población de rangos de muestras (1 y 2).

$\sigma_{\bar{x}}$ Desviación estándar de una población de promedios de muestras (1 y 2).

σ^2 Varianza de una población, esto es, la varianza de valores individuales de X (1 y 2).

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Juran J. M., Quality Control Handbook, 3th. ed., McGraw-Hill Book Co., New York, N. Y., 1979, 9-1—9-51, 23-1—23-25, 27-1—27-49, 31-16.
2. Leavenworth R. S. y Grant E. L., Control Estadístico de Calidad, C. E. C. S. A., México, D. F., 1984, 1-249.
3. Bauer E. L., A Statistical Manual for Chemist, 2th. ed., Academic Press, U. S. A., 1971, 1-108.
4. Osol A., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th. ed., Mack Publishing Co., Easton, Penn., 1980, 104-135, 1475-1484.
5. Helman J., Farmacotécnica Teórica y Práctica, Tomo IV, C. E. C. S. A., México, D. F., 1981, 1909-1923.
6. Lachman L. et. al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2th. ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1976, 562-565, 586-623.
7. Turco S. and King R. E., Esterile Dosage Forms, 2th. ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1979, 55-79.
8. The United States Pharmacopeia XXI, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md., 1985, 1138, 1351.
9. Motola S., Validation of Aseptic Filling for Solution Drugs Products, Parenteral Drug Association, Inc., 1980, 1-29.
10. Peate J., "Developments in Bagging and Filling Technology", Process Engin., 65: [10], 71-73, (1984).
11. Ylla-Catalá M., "La Validación: un reto actual. Normas para la Práctica de una correcta Validación", C. I. F., 2: [1], 25-28, (1983).
12. Ira R. B., "Process Validation. A U. S. viewpoint", Mfg. Chem., 54: [1], 34-35, (1983).
13. Tecnomac S. P. A., "Macchine Automatiche Riempitrici", Milano, Ita.

14. Cozzoli Machine Co., "Heavy duty table Top Liquid Fillers", Plainfield, N. J.
15. The Upjohn Co., "Operating Procedure O25. Determination of Fill Targets and Fill Control Limits for Automated Fluid, Powder, Ointment and Esterile Solution Pharmaceutical Filling Operations", Kalamazoo, Mich., (1981).
16. The Upjohn Co., "O. P. 047. Esterile Products Filling and Sealing-Control Inspection of Solutions, Suspensions and Oils", Kalamazoo, Mich., (1983).
17. The Upjohn Co., "O. P. 271. Control Inspection of Fluid Filling and Packaging (Fluid Packaging Area)", Kalamazoo, Mich., (1984).
18. The Upjohn Co., "O. P. 306. Determination of Delivery Holdup", Kalamazoo, Mich., (1983).
19. The Upjohn Co., "O. P. 384. Daily and Quaterly checks of Top Loading Balances", Kalamazoo, Mich., (1983).
20. The Upjohn Co., "O. P. 537. Use of Release Limits and Process Capability Limits", Kalamazoo, Mich., (1985).
21. Grimes T. L., "Recommendations for maintaining Uniform Dispersion of Solids in Aqueous Suspensions", Control News Bulletin of The Upjohn Co., 3-5, (1974-3).
22. Upjohn-Belgium, "In Process Control System for Content Uniformity of Suspensions", Belgium, (1986).
23. Upjohn S. A. de C. V., "Procedimiento para el Control de Llenados", México, D. F., (1984).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**