

10
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"



CALIFICACION DEL PROCESO DE REVISION
OPTICA MEDIANTE UN ESTUDIO
RETROSPECTIVO Y PROSPECTIVO EN
PRODUCTOS PARENTERALES DE BAJO
VOLUMEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

NOE GERMAN CORTES AGUILAR



MEXICO, D.F.

OCTUBRE DE 1992



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

INTRODUCCION	1
I. FUNDAMENTACION DEL TEMA	2
II. ANTECEDENTES HISTORICOS	3
III. ANTECEDENTES TEORICOS	4
A. VALIDACION	4
1. ANTECEDENTES	4
2. DEFINICION	4
3. TIPOS DE VALIDACION	5
a. VALIDACION RETROSPECTIVA	5
b. VALIDACION PROSPECTIVA	5
c. VALIDACION CONCURRENTE	5
d. REVALIDACION	5
4. VALIDACION Y CALIFICACION	5
a. EQUIPO	6
b. INSTALACIONES	6
c. PERSONAL	6
B. PRODUCTOS PARENTERALES	7
1. DEFINICION	7
a. CLASIFICACION	7
2. RECIPIENTES	7
3. CONTROLES QUE SE EFECTUAN A PRODUCTOS PARENTERALES	9
a. pH	9
b. ISOTONICIDAD	9
c. ESTERILIDAD	9
d. LIBRE DE PIROGENOS	9
e. VOLUMEN CORRECTO	9
f. CIERRE HERMETICO	10
g. MATERIAL PARTICULADO	10
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
V. OBJETIVOS	17
VI. HIPOTESIS	18

VII. PARTE EXPERIMENTAL	19
A. MATERIAL	19
B. DESARROLLO EXPERIMENTAL	20
1. PROTOCOLOS DE CALIFICACION	20
a. ESTUDIO RETROSPECTIVO	25
1) DESCRIPCION	24
2) INFORMACION	24
3) ANALISIS DE RIESGO	27
4) EVALUACION	29
b. INSTALACIONES	35
1) DESCRIPCION	36
2) INFORMACION	36
3) ANALISIS DE RIESGO	40
4) EVALUACION	40
c. EQUIPO	45
1) DESCRIPCION	44
2) INFORMACION	44
3) EQUIPO	44
4) ANALISIS DE RIESGO	47
5) EVALUACION	47
6) MANTENIMIENTO	48
7) OBSERVACIONES	48
d. PERSONAL	49
1) DESCRIPCION	50
2) INFORMACION	50
3) ANALISIS DE RIESGO	51
4) EVALUACION DE PERSONAL	52
5) CALIFICACION DE PERSONAL	60
6) OBSERVACIONES	60
e. PROCEDIMIENTOS	61
1) DESCRIPCION	62
2) INFORMACION	62
3) ESTRUCTURA	62
4) CALIFICACION	63
5) ANALISIS DE RIESGO	63
6) EVALUACION	64
7) CALIFICACION DE DOCUMENTOS	66
VIII. DISCUSION DE RESULTADOS	67
IX. CONCLUSIONES	72

X. SUGERENCIAS	75
A. PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA EL AREA DE REVISION OPTICA DE PRODUCTOS PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN	74
B. PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA EL EQUIPO EMPLEADO EN LA REVISION OPTICA DE PRODUCTOS PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN	78
C. PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA LAS AMPOLLETAS LLENAS ESTERILES DESPUES DE SER SOMETIDAS A LA PRUEBA DE HERMETICIDAD	82
D. PROCEDIMIENTO DE REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS ESTERILES DE PEQUEÑO VOLUMEN CON VEHICULO OLEOSO	86
E. PROCEDIMIENTO DE REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS ESTERILES DE PEQUEÑO VOLUMEN CON VEHICULO ACUOSO	90
F. PROCEDIMIENTO DE ROTACION DEL PERSONAL ENCARGADO DE LA REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS ESTERILES DE PEQUEÑO VOLUMEN	94
G. PROCEDIMIENTO PARA LA PERIODICIDAD DEL EXAMEN OFTALMOLOGICO PARA EL PERSONAL ENCARGADO DEL PROCESO DE REVISION OPTICA	97
ANEXOS	100
BIBLIOGRAFIA	114

INTRODUCCION

A todo proceso productivo el control de la calidad constituye un aspecto primordial del mismo y es un hecho que de nada sirve poseer la maquinaria y las construcciones más sofisticadas, si el personal operario carece de adiestramientos necesarios para desempeñar correctamente sus funciones. La importancia de estos factores sobresale en la industria farmacéutica donde es imperativo conjugar los esfuerzos de todas las personas involucradas en la elaboración y control de productos que, por su propósito y destino, se deben ajustar a las normas más rigurosas de calidad. Esto es posible solamente si todos los individuos que intervienen directa o indirectamente, en la fabricación de medicamentos están concientes de la trascendencia de su trabajo.

En el área de productos estériles, son bien conocidas los estrictos controles que deben observarse durante toda su manufactura con el fin de obtener un medicamento exento de cualquier tipo de contaminación, y la obtención de un rendimiento aceptable (disminución de mermas por defectos). Para cumplir con tales exigencias, es necesario poseer un área y equipo adecuado, debiendo contarse además, como un factor imprescindible con un personal capacitado, responsable y motivado en su trabajo de manera que esté siempre dispuesto a obtener la calidad especificada en el producto que elabora.

Es innegable que el aprobar un producto estéril para su uso público representa en sí una gran responsabilidad, pues de no reunir las condiciones de pureza que le deben ser inherentes, bien podría costar la vida o la pérdida de una facultad al paciente. Lo anterior constituye un motivo de preocupación para cada fabricante, ya que la reputación de su laboratorio puede verse afectada, además que puede ser clausurado.

Por lo tanto la calificación de área, equipo, procedimientos, y la capacitación de personal se considera como una necesidad de primera importancia. En vista de todo lo anterior el departamento de revisión óptica y de hermeticidad juega un papel primordial en la calidad del producto, por lo que es necesario calificarlo y evaluarlo, para asegurar un control óptimo así como mejorar el rendimiento.

En el presente trabajo se plantea la forma de calificar área, equipo, procedimientos, y personal involucrado en el proceso de revisión óptica, cubriendo con ello una necesidad que existía en el laboratorio de Aplicaciones Farmacéuticas.

I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

La administración de fármacos a un paciente por inyección debajo de la piel o membranas mucosas ha sido designada como ruta parenteral (1). Los productos farmacéuticos así administrados se conocen como parenterales, estas formas farmacéuticas deben estar libres de compuestos tóxicos y de contaminación microbiana, por lo cual se deben seleccionar cuidadosamente todos los componentes y procesos involucrados en su fabricación para eliminar las contaminaciones de origen físico, químico y microbiológico (2).

Debido a los riesgos y peligros potenciales derivados de la contaminación de estas formas farmacéuticas se ha incrementado el estudio, cuidado y optimización de los controles de calidad de estas preparaciones, poniendo mucho énfasis en el control microbiológico, hermeticidad y revisión óptica.

Es así como la industria farmacéutica se apega a las especificaciones exigidas por las autoridades sanitarias y que ayudan a elevar la calidad del producto. Es por eso que se considera fundamental realizar primero un estudio retrospectivo para enfocar que problemas o defectos se tiene en el proceso y posteriormente realizar el estudio prospectivo que tiene como objetivo calificar al personal encargado de la revisión óptica, el área donde se efectúa, equipo y procedimientos, así de esta manera se conseguira una mejor calidad del producto con un mayor rendimiento.

II. ANTECEDENTES HISTORICOS

El desarrollo de los productos estériles no fue posible sino hasta después de los trabajos sobre microbiología de Koch y Pasteur, después de que Chamberland desarrollara las técnicas de esterilización por aire caliente y vapor; mas o menos al mismo tiempo Nordtmeyer desarrollaba un filtro hecho por Kieselguhr y Limousin diseñaba una ampollita de vidrio. (1)

En 1800 Wood invento la jeringa. En 1870 la real sociedad médica y quirúrgica de Londres, redactó un reporte en que estableció las bases de la terapia hipodérmica y señaló que los fármacos inyectados bajo la piel tendrían los mismos efectos terapéuticos que los que se administraban oralmente, no obstante aquellos podrían diferir en intensidad. El reporte sugiere que las soluciones para ser inyectadas deben ser claras y neutras. (1)

En 1874 la farmacopea británica reconoció oficialmente la primera solución inyectable, (una solución de morfina). En 1889 se preparó una inyección de ergotamina con 1 % de fenol como agente conservador. En 1905 Duffour hizo una tesis doctoral sobre esterilización de soluciones hipodérmicas. (1)

En 1911, Martindale y Wynn enfatizaron la importancia de los procesos de esterilización y las técnicas asepticas para la manipulación de los componentes en la fabricación de inyectables. (1)

A mediados del siglo XX, el Dr Seibert proporciono pruebas de que la fiebre después de una inyección, era una reacción causada por productos del crecimiento bacteriano que podian ser eliminados del agua por destilacion y del vidrio por calentamiento a temperaturas elevadas. Todo esto permitio el desarrollo de los productos estériles como los encontramos en nuestros días. (1)

III. ANTECEDENTES TEORICOS

A. VALIDACION

1. ANTECEDENTES

Debido a la responsabilidad moral y civil de sus productos la industria farmacéutica ha sido severamente legislada en lo que a seguridad y eficacia de sus productos se refiere. Uno de los primeros organos legisladores fueron las Farmacopeas Nacionales, siendo una de las primeras la farmacopea británica editada en 1864. Desde entonces se han ampliado y reforzado los controles legales que exigen que se cumplan estandares de pureza y potencia de medicamentos y que se prevenga su adulteracion y contaminación .

En 1906 el acta de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos, indicaba tanto en los productos como en la obtención de las materias primas deberian tomarse las medidas necesarias para prevenir adulteraciones. En 1938 el acta de alimentos , fármacos y cosméticos, también de los Estados Unidos exigía la certeza de la seguridad de los medicamentos producidos.(7)

En la ultima decada han surgido exigencias crecientes en la fabricación y control de los medicamentos. En 1976 las Practicas Adecuadas de Manufactura vigentes señalan la necesidad de la certificación de los procesos de esterilización. La nueva edicion de ese documento en 1979, trata de la validación general de este proceso (7).

El concepto de validación es el centro de los mayores cambios en los lineamientos de P.A.M , implica el poner a prueba un proceso con el objeto de determinar sus parámetros optimos de operación y su metodología de control, para asi reproducir eficazmente lote tras lote un producto farmacéutico acorde a las especificaciones establecidas.

2. DEFINICION

En el mes de junio de 1987 la F.D.A define como validación de procesos, " Es el establecimiento de evidencia documentada la cual provee un alto grado de garantia de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados".(6)

3. TIPOS DE VALIDACION

a. Validación retrospectiva. Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto en distribución esta siendo fabricado con efectividad (la validación retrospectiva no se puede aplicar a equipos de proceso). El protocolo para la validación retrospectiva debe definir la manera en que se llevara a cabo la recolección de datos, la evaluación de estos y el tratamiento estadístico a usar, también debe contener los resultados esperados y criterios de aceptación.

b. Validación Prospectiva. Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control (aplicable a nuevos productos, reformulaciones o cambios de equipo al proceso). Dicha validación debe seguir un protocolo que incluya criterios de aceptación para cada variable crítica o que este relacionado a la calidad del producto o a la efectividad del proceso.

c. Validación concurrente. Es un tipo de validación prospectiva que se aplica exclusivamente en productos y procesos en el que se realiza una implementación y el cual queda bajo control, con el análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso cada vez que se fabrique un lote.

d. Revalidación. Se le domina a un tipo de validación prospectiva que se desarrolla en procesos ya validados en los que se han efectuado una modificación significativa. El procedimiento es el mismo que para una validación prospectiva, pero los controles se efectúan principalmente en las áreas donde se halla realizado el cambio.

Las razones de la industria farmacéutica para validar un proceso son tres:

1. Regulación sanitaria marcados por la ley general de salud para productos farmacéuticos.

2. Aseguramiento de la calidad del producto, el laboratorio es responsable de proporcionar al consumidor productos de óptima calidad.

3. Aspectos economicos (reducción de costos).(7)

4. VALIDACION Y CALIFICACION

Quando se habla de validación es frecuente emplear los términos validación y calificación de forma indistinta. Sin embargo conceptualmente son diferentes puesto que validar es comprobar y certificar que un metodo, sistema o proceso cumple

con aquello para lo que esta calificado. En tanto calificar es dotar de cualidades o características a técnicas, maquinaria, aparatos y materiales.

Calificación: Antes de validar cualquier proceso debemos de estar seguros que todo aquello que va a intervenir para su realización este debidamente calificado, es decir evaluar las cualidades o características de todo aquello que pueda afectar la calidad de conformancia de un producto, tales como materiales, equipos, sistemas e instalaciones, personal, procedimientos de operación, basandonos en exigencias previamente establecidas.

a. Equipo. La calificación del equipo comienza con el diseño o proceso de selección, seguido de la instalación y comprobación de su funcionamiento, el equipo requiere también del desarrollo de procedimientos que describen su correcta operación.

b. Instalaciones. La calificación de una instalación incluye cuatro fases, diseño, construcción, verificación y mantenimiento. En la fase de diseño debe considerarse la finalidad de la instalación, los productos a fabricar los lineamientos de P.A.M. y los requerimientos de productividad, así como el costo. La ultima fase de calificación de una instalación consiste en el establecimiento de procedimientos de mantenimiento preventivo, limpieza, desinfección y control ambiental.

c. Personal. El personal es el componente mas importante en un proceso por ello, la calificación del personal mediante el entrenamiento y la experiencia es absolutamente esencial para el éxito del programa de validación en su totalidad, el operador calificado esta entrenado en todos los aspectos de su trabajo; técnico, supervisión, productividad y Prácticas Adecuadas de Manufactura (P.A.M.).

De acuerdo con lo anterior se establecen los siguientes puntos para calificar a un operador de inspección óptica :

- Conocimiento de las funciones propias del puesto y su interrelación con el personal del departamento.
- Conocimiento de los procedimientos de inspección óptica.
- Aprobación de un examen de habilidades para inspeccionar ópticamente envases de vidrio llenos.
- Conocimiento de las normas a seguir en su lugar de trabajo y en general de los P.A.M.

B. PRODUCTOS PARENTERALES

1. DEFINICION

Son formas farmacéuticas dosificadas libres de contaminación microbiana y de compuestos tóxicos; por lo cual se deben seleccionar cuidadosamente todos los componentes y procesos involucrados en su fabricación para eliminar las contaminaciones de origen físico, químico y microbiológico. Los inyectables son preparados estériles para uso parenteral, pueden ser una suspensión, solución o emulsión que contiene uno o mas fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos en agua para inyección o en un líquido no acuoso o una mezcla de líquido miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados, que se destinan para ser introducidos al organismo parenteralmente por diferentes vías : subcutáneas, intradérmicas, intramuscular, intrarraquidea, epidural, intraarticular etc.(3).

a. Clasificación. Los inyectables se pueden clasificar en general en cinco categorías :

- 1). Soluciones previamente preparadas.
- 2). Por via seca, producto soluble listo para ser conuinado con un solvente, previo a usar.
- 3). Suspensiones previamente preparadas.
- 4). Por via seca, producto insoluble en condiciones para ser combinado con un vehículo previo a usar.
- 5). Emulsiones.

La mayoría de los productos parenterales son soluciones acuosas preferentemente por su compatibilidad fisiológica y su versatilidad en consideración a su ruta de administración. A veces se requiere de una sustancia no acuosa o cosolventes para efectuar la disolución, además, dependiendo de las propiedades del principio activo se desarrolla una suspensión o una emulsión (3).

2. LOS RECIPIENTES

Los recipientes para los preparados para inyección, no actuan física o químicamente con los preparados de tal manera que alteren la concentración, calidad o pureza más allá de los requisitos oficiales en condiciones normales de manejo, transporte, almacenamiento, venta o uso. Los contenedores o recipientes para productos parenterales tienen muchas ventajas:

- Tienen una excelente resistencia química .
- No interaccionan con el producto.
- No absorbe, ni emite ingredientes orgánicos.
- El vidrio con que esta fabricado es impermeable, no penetra ni sale vapor de agua o gases.
- Son transparentes, para facilitar la inspección del producto.

- Son rígidos, fuertes y muy estables, ofrecen resistencia a la ruptura, al frío y al vacío.
- Pueden calentarse a 121°C para su esterilización por calor húmedo o incluso a temperaturas de 260°C para su esterilización por calor seco sin presentar deformación.(4)

El material con que se elaboran los recipientes son de vidrio y se clasifican en tres tipos.

Tipo I : los cuales son de borosilicatos y se utiliza mas frecuentemente para inyectables.

Tipo II: Pueden emplearse para inyectables cuya estabilidad ha sido demostrada y con un tratamiento previo en la superficie.

Tipo III: Ofrece baja resistencia hidrolítica y se utiliza para preparados inyectables con vehiculos no acuoso o bien para polvos inyectables (5).

El tipo de vidrio I es relativamente bajo en Na_2O y también es relativamente alto en Al_2O_3 el cual es el componente principal para darle una estabilidad y durabilidad química, su alta resistencia a compuestos alcalinos, la función de B_2O_3 es de no permitir el transporte de productos no alcalinos. Este tipo se emplea para fabricar frascos viales, ampolletas que contendran pequeño volumen y ampolletas con gran volumen(4).

El tipo de vidrio II es el más comercial, el cual es desalcalinizado en su superficie al momento de fabricar los recipientes, este proceso de desalcalinización se realiza tratando la superficie con compuestos sulfurosos, típicamente empleando dióxido de sulfuro el cual es introducido en el recipiente de manera mecánica, y en la superficie del vidrio con sulfato de sodio, este tipo se emplea para fabricar recipientes que contendran un volumen de 100 ml o más(4).

El tipo de vidrio III es un vidrio que no es tratado y el cual ofrece una baja resistencia hidrolítica, ya que si es llenado con una solución acuosa ésta disolverá algunos componentes del vidrio esto sucedera en el almacenaje, es por eso que se recomienda el empleo de este tipo para soluciones oleosas o para polvos, se fabrican ampolletas para volúmenes pequeños(4).

Para el envase de soluciones o medicamentos parenterales se conocen los siguientes recipientes:

- Para dosis simples.
- Para dosis múltiples.
- Para infusiones.

La ampolleta desde hace muchos años, se prefiere Score Break (Ampolleta Cintada) la cual es un recipiente que ha sufrido un tratamiento el cual es aplicar, antes del templado,

alrededor de la parte estrangulada, un anillo de vidrio azul o rojo de manera que en este lugar queda el vidrio con una tensión diferente a la que existe en la otra parte de la ampollita, y que permitirá romperla sin necesidad de una lima, bastando sujetar el cuerpo de la ampollita y aplicar presión sobre el anillo(4).

3. CONTROLES QUE SE DEBEN EFECTUAR A PRODUCTOS PARENTERALES

El control de las características fundamentales de un producto en el proceso de manufactura es esencial para un aseguramiento de la calidad del mismo, contandose entre los parametros que son controlados a un inyectable estan el pH, la Isotonicidad, la Esterilidad, Libre de Pirogenos, el Volumen correcto, el Cierre hermético y el material particulado

a. pH. Es un factor muy importante tanto para el producto en cuanto a su estabilidad y efectividad como para el paciente al que se le administra el medicamento para evitarle molestias y daño innecesarios. Para lograr la estabilización del pH se utilizan sistemas amortiguadores que deben ser de baja capacidad para que no ocasionen cambios significativos en la zona donde se aplique el producto.

b. Isotonicidad. Significa que una solución tiene la misma presión osmótica que la célula o fluidos biológicos con que estara en contacto. La isotonicidad se logra añadiendo sales a las soluciones inyectables u oftálmicas en las cuales es un requisito.

c. Esterilidad. Consiste en la ausencia total de microorganismos vivos . Es el factor fundamental en la preparación de productos de esta naturaleza , ya que la introducción de microorganismos a un tejido u organismo puede causar una enfermedad o incluso la muerte.

d. Libre de Pirogenos. Los pirogenos son productos metabolicos de las bacterias que producen un incremento en la temperatura corporal cuando se introducen a un organismo , por lo que su control es importante en el caso de inyectables .

e. Volumen Correcto. Es importante que el recipiente contenga el volumen declarado en el procedimiento , lo que quiere decir que en todos los casos debe tener un exceso de líquido envasado. Por ejemplo si el contenido indicado para una ampollita es de 1 ml , el volumen que sera extraido de ella debe ser la cantidad indicada, de manera que el volumen del líquido envasado debe ser mayor que 1 ml.

f. Cierre Hermético. Para garantizar un cierre hermético, especialmente en el caso de ampollitas por sellado absoluto, deben someterse todas las ampollitas a una prueba para que sea comprobada la efectividad del cierre.

Para Producciones pequeñas puede aplicarse cualquiera de los siguientes métodos:

1). Las ampollitas todavía calientes de la esterilización se sumergen en una solución fría de azul de metileno al 0.5 % o 1.0% , por el enfriamiento se forma un vacío en las ampollitas y la solución de azul de metileno entrara en todas aquellas que no esten perfectamente cerradas.

2). Las ampollitas se introducen en agua caliente como baño maría , baño de vapor . Las ampollitas que flotan en el agua se eliminan por mal cerradas.

Estos métodos no son muy confiables por eso siempre se emplea el método para producciones grandes, el cual es el siguiente:

3). Las ampollitas se colocan, después del sellado y la esterilización, en cestos perforados de acero inoxidable los cuales se sumergen, en una solución de algun colorante el cual esta contenido en una camara de vacío, esta camara se cierra herméticamente y se aplica un vacío de 20 pulgadas y dejando así la carga durante 10 minutos. Luego se deja entrar aire lentamente en la camara , una vez abierto el compartimiento , se sacan los cestos , se lavan las ampollitas con agua , se secan y se revisan sobre un fondo blanco. La solución de todas las ampollitas mal cerradas aparecera coloreada mas o menos intensamente.

g. Material Particulado. En todo proceso productivo se tiene la necesidad de controlar la calidad de el producto y más cuando el producto en cuestión son parenterales, es por eso que a los parenterales se les realiza una revisión, para que estos productos en su contenido no presenten material particulado. El material particulado, es aquel material extraño que es insoluble en el producto , y que pueden ser fibras, pelusa, papel, vidrio, cabello, cristales, hongos, microorganismos etc. , es por esto que el objetivo de revisar estos productos persiguen 3 puntos importantes los cuales son:

1). Seguridad.- Estos productos deben proporcionar seguridad al paciente y conferirle el efecto terapeutico deseado y no perjudicarlo , ya que si se administra un producto parenteral con material extraño, este puede causar serias complicaciones a su salud e inclusive puede ocasionarle la muerte, entre los daños mas importantes que pueden causar las particulas extrañas

en un producto parenteral son:

Insuficiencia pulmonar
 Trombosis arteriales
 Trombosis cerebrales
 Granulomas (tumores en tejidos vascularizados)

2). **Requerimientos legales.**- En lo referente a requerimientos legales, las regulaciones pertinentes varían considerablemente entre diferentes países, esto puede ser observado en sus farmacopeas, por ejemplo las especificaciones de las farmacopeas británica, estado unidense y la japonesa son las siguientes:

FARMACOEPA BRITANICA

TAMAÑO DE PARTICULA	PARENTERALES	REQUERIMIENTOS
Visibles	Pequeño Volumen	Toda preparación inyectable debe ser examinada bajo condiciones de visibilidad y debe encontrarse clara y practicamente libre de partículas.
	Gran Volumen	
Subvisible	Gran Volumen	Empleando el metodo de zona electrica sensitiva, el numero de particulas no debe exceder las 1000/ml cuyo tamaño sea de 2 micras y no debe exceder de 100/ml cuyo tamaño sea de 5 micras.
Subvisible	Gran volumen	Empleando el metodo de bloque de luz el numero de particulas no debe exceder de 500/ml cuyo tamaño es 2 micras y no exceder de 80/ml cuyo tamaño sea de 5 micras.

FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS
DE NORTEAMERICA

TAMANO DE PARTICULA	PARENTERALES	REQUERIMIENTOS
Visible	Pequeño volumen	Las buenas practicas farmacuticas requiere que cada recipiente y su contenido este sujeto a una inspección física, con el fin de detectar contaminación por material visible, el producto que contenga este material sera rechazado.
	Gran volumen	
Subvisible	Gran volumen	Emplicando el metodo de microscopio el numero de particulas no debe exceder a 50/ml cuyo tamaño sea de 10 micras, y no debe exceder de 5/ml cuyo tamaño sea de 25 micras.
Subvisible	Pequeño volumen	Emplicando el metodo de microscopio con un campo obscuro el numero de particulas no debe exceder de 10000 por contenedor cuyo tamaño sea de 10 micras y no debe exceder de 1000 por contenedor cuyo tamaño sea de 25 micras.

FARMACÓPEA JAPONESA

TAMAÑO DE PARTICULA	PARENTERALES	REQUERIMIENTOS
Visible	Pequeño volumen	La preparación inyectable al ser inclinada no debe presentar en su superficie material insoluble, debe ser clara. Empleando el método manual se revisara exponiendo el recipiente a una fuente luminosa cuya intensidad sera de 93 pies/candelas, o cuando el producto esta contenido en un recipiente de plastico se expondra a la luz de una boshilla incandescente cuya intensidad de luz sera de 740 a 930 pies/candelas a una distancia apropiada.
	Gran volumen	Empleando el método del microscopio el número de partículas no debe exceder de 50/ml. Cuyo tamaño sea de 10 micras y no debe exceder de 5/ml cuyo tamaño sea de 25 micras.
Visible	Gran volumen	Empleando el método del microscopio el número de partículas no debe exceder de 50/ml. Cuyo tamaño sea de 10 micras y no debe exceder de 5/ml cuyo tamaño sea de 25 micras.
Subvisibles	Gran volumen	Empleando el método del microscopio el número de partículas no debe exceder de 50/ml. Cuyo tamaño sea de 10 micras y no debe exceder de 5/ml cuyo tamaño sea de 25 micras.

En cuanto a la farmacopea de México esta describe que para ampollitas de pequeño volumen deben estar libres de partículas visibles, y en cuanto a las subvisibles solo son controladas para parenterales de gran volumen como es descrito en la USP XXI y en la Farmacopea Nacional 5ª edición.

3). Evaluación del Proceso.- Cuando el numero de productos inyectables rechazados por defectos es muy grande (material particulado y mala estética del envase), indicara que el proceso de manufactura de este producto no esta bien controlado. Es por esto que el material particulado debe ser detectado, identificado, cuantificado y así como conocer sus fuentes, para así controlar el proceso de manufactura.

"Detección de partículas subvisibles". Esta puede realizarse por varios métodos los cuales se mencionan a continuación:

- Microscopio
- Zona eléctrica sensitiva
- Obstrucción de luz
- Dispersión de luz
- Hologramas

"detección de partículas visibles". Existen físicamente 3 tipos de métodos para detectar partículas visibles, uno basado en la inspección óptica humana, otro usando equipos automaticos y otro empleando metodos semimanuales:

Inspección visual humana. La inspección visual de cada ampollita es uno de los controles más importantes, en la cual se revisa la solución con el objeto de descubrir la presencia de material extraño en el mismo. Se ha encontrado que la inspección humana tiene una gran variabilidad en cuanto a decidir si un producto inyectable es rechazado o aceptado. Una inspección normal se realiza en un aparato, el cual comprende de una caja que contiene una lámpara con suficiente intensidad de luz, esta puede ser de luz fluorescente, incandescente y/o polarizada, esta fuente incide sobre una pantalla la cual esta dividida en 2 secciones; una blanca y otra negra, permitiendo una inspección bajo las condiciones de un buen procedimiento, el cual permite un grado de inspeccion en donde se mantienen niveles de calidad aceptables, pero esto puede verse afectado por factores como la agudeza visual y la fatiga del operador, por lo que hay que controlarlos.

Máquinas automáticas. Una alternativa para el método de inspección visual humana, es la inspección por maquinas, estas maquinas estan basadas en diferentes principios, los contenedores son sometidos a un movimiento rotacional de gran velocidad posteriormente el movimiento del contenedor es interrumpido, mientras que la solución seguira girando, esta es atravesada por un rayo de luz el cual llega a un detector si la intensidad de luz es equivalente a la misma con que fue

emitida, la solución no contendrá materia particulada visible, por el contrario si hay una variación de la intensidad de luz, esta es detectada y por consiguiente la solución contendrá materia particulada visible. El propósito primario de este paso es el movimiento de la materia particulada.

Método semimanual. Los métodos semimanuales trabajan de la misma manera que los automáticos a diferencia que estos utilizan como detector de partículas visibles la inspección visual humana, aquí al contenedor también se le somete a un movimiento rotacional rápido, el cual es interrumpido, mientras que la solución seguirá girando, este contenedor es expuesto a fondos blancos y a fondos negros, para que el observador logre detectar la materia particulada.

"Identificación y cuantificación de partículas". La identificación y cuantificación de material particulado es muy importante para reducir el número de ellas en el proceso de manufactura ya que de estas pruebas se conocerá la fuente de formación de estas partículas. Para realizar esta identificación y cuantificación es necesario hacer una selección apropiada de muestras, posteriormente hay que aislar el material particulado de interés, para luego someterlas a los métodos que existen para lograr este fin los cuales son los siguientes:

- Técnicas de Microscopia
- Técnicas Espectro Atómicas
- Técnicas Espectro Moleculares
- Técnicas Cromatográficas.

"Fuentes de material particulado". Las fuentes de material particulado son muchas y muy variadas como pueden ser:

- Proveedor. Que el proveedor del material de envase no lo surta con las características deseadas por el laboratorio.
- Equipo. La máquina lavadora, la llenadora, el de filtración y fabricación este sucio o funciona mal
- Red de tubería. La red de tubería para el agua o solventes este sucia o no sea del material adecuado para transportar estos solventes.
- Personal. Que el personal encargado directo de la elaboración de los productos no cumpla con los procedimientos adecuados de manufactura.
- Sistema de aire. Que el sistema de aire sea Deficiente y no este proporcionando un aire adecuado para la producción del producto
- Formulación. Al realizar los estudios de formulación no fueron los adecuados y al realizar el producto a gran escala Presente cristalización por no ser estable, e inclusive interaccione con el material de empaque.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para asegurar que un proceso cumple con la función para lo cual fue establecido deben analizarse todos los parámetros críticos, para ello se deben desarrollar actividades que permitan demostrar mediante documentos que el sistema cumple con el propósito señalado.

En este caso el proyecto de estudio retrospectivo y prospectivo para la calificación del proceso de revisión óptica esta destinado a garantizar una calidad del producto, así como personal capacitado para esta importante operación de control.

Para realizar este estudio se tomaron en cuenta todos los factores involucrados en el proceso de revisión óptica, como son: Datos de defectos encontrados en ampolletas llenas estériles, los cuales son; mal grabado, mal sellado, volumen no adecuado, con pelusa, con vidrio y rotas desde enero de 1988 hasta julio de 1991 con el fin de realizar una estadística retrospectiva y conocer los defectos en orden creciente de significancia que se han sucitado en este período y sugerir las posibles causas de los mismos.

- Calificar cada uno de los módulos que ayudan a la revisión óptica de ampolletas y en base a esto decidir si son adecuados, según los requerimientos establecidos.

- Calificar el área donde se efectua la revisión óptica de ampolletas y en base a está decidir si son las requeridas por las autoridades o hay que modificarlas.

- Calificar cada uno de los procedimientos involucrados en el proceso (limpieza del área, limpieza del equipo, limpieza de las ampolletas después de efectuarles la prueba de hermeticidad y de operación para la revisión óptica de ampolletas) en base a esto decidir si son los adecuados según los Procedimientos Adecuados de Manufactura si no es así complementarlos con sugerencias fundamentadas en los requerimientos legales.

- Calificar al personal encargado de la operación de revisión óptica con el fin de conocer si son aptos para desempeñar esta función, si no es así capacitarlos y en todo caso reubicarlos en otra función.

Todo esto se efectuará en base a protocolos establecidos que verificaran si se esta cumpliendo con la función para lo que fueron diseñados.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Llevar a cabo la calificación del proceso de revisión óptica en productos parenterales oleosos de bajo volumen.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Establecer un estudio estadístico retrospectivo de las ampollas llenas estériles rechazadas por defectos encontrados durante la revisión óptica, tomando en cuenta los rendimientos reales de producción, desde enero de 1988 hasta julio de 1991.
2. Calificar las instalaciones donde se realiza la revisión óptica de ampollas llenas estériles de bajo volumen.
3. Calificar el equipo empleado en la revisión óptica de ampollas llenas estériles de bajo volumen.
4. Calificar cada uno de los procedimientos requeridos para el proceso de revisión óptica de ampollas llenas estériles de bajo volumen.
 - 4.1) Procedimientos de limpieza de instalaciones.
 - 4.2) Procedimientos de limpieza del equipo.
 - 4.3) Procedimientos de limpieza para las ampollas llenas estériles después de ser sometidas a la prueba de hermeticidad.
 - 4.4) Procedimientos de operación para la revisión óptica de ampollas llenas estériles de bajo volumen.
 - 4.5) Complementar estos procedimientos con sugerencias fundamentadas en los resultados que se obtengan de los puntos anteriores.
5. Calificar al personal encargado de efectuar la revisión óptica de ampollas llenas estériles de bajo volumen.
 - 5.1) Determinar la capacidad de percepción de cada uno de los operarios para cada defecto que se pueden encontrar en las ampollas.
 - 5.2) Determinar si el personal encargado de la revisión óptica es apto para desempeñar esta función.
 - 5.3) Proporcionar una capacitación teórico-práctica para el personal encargado de la revisión óptica.

VI. HIPOTESIS

Las medidas adoptadas en base al estudio retrospectivo y prospectivo en la calificación del proceso de revisión óptica de productos parenterales de bajo volumen dara a la planta farmacéutica productos de muy buena calidad asi como personal capacitado y con un criterio homogéneo para realizar esta importante operacion.

Asi como un antecedente para seguir evaluando los procesos de fabricacion de inyectables.

VII. PARTE EXPERIMENTAL**A. MATERIAL**

Escalera abatible de aluminio

Flexómetro de 3.00 mts de capacidad

Vernier o pie de rey

Cronómetro

Escuadra móvil con transportador integrado

Ampolletas llenas de 1 ml con defectos
conocidos color ámbar

Modulos iluminadores para la revisión
óptica de ampolletas

B. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Realizar la recopilación de datos los cuales se encuentran en la orden maestra de fabricación y en el registro histórico de producción , estos datos se manejaran por años , sacando porcentajes por defecto y registrandolos en tablas comparativas y gráficas .

Emitir el reporte de esta evaluación indicando que defectos son encontrados en mayor proporción , en orden decreciente y las posibles causas que originen estos defectos en la fabricación de productos parenterales de bajo volumen.

Emitir los protocolos para la calificación de instalaciones ,equipo , personal y procedimientos.

Para la calificación de instalaciones se procedera a realizar mediciones del área donde se efectua la revisión óptica, asi como evaluar los servicios con que cuenta contrastando toda esta información con los P.A.M.

El protocolo contendra la siguiente información:

- 1) Descripción . Indicar el módulo o sistema a calificar y el objetivo del estudio.
- 2) Información . Describir de manera breve los servicios , limpieza, mantenimiento, dimensiones ,diseños y construcciones de las instalaciones.
- 3) Calificación previa(análisis de riesgo). Indicar los aspectos de calificación previa que afecten la funcionalidad de las instalaciones.
- 4) Calificación final (Evaluación). Proceder a evaluar las instalaciones en base a los P.A.M ,describiendo la unidad a evaluar , señalando los requerimientos establecidos .

Realizar las conclusiones y sugerencias pertinentes a las instalaciones calificadas.

Con lo que respecta a la calificación del equipo esta se procedera a realizar mediciones en cada uno de los módulos de revisión , así como a las mesas y sillas de trabajo que sera contrastado con los requerimientos de la norma oficial del I.M.S.S.

El protocolo contendra la siguiente información:

- 1) Descripción. Indicar el módulo o sistema a calificar y el objetivo del estudio.
- 2) Información. Describir de manera breve los antecedentes del equipo , la función, el periodo de servicio, la localización y el mantenimiento.
- 3) Descripción del equipo. Describir de manera breve el nombre con que se conoce al equipo, el modelo , el No.de serie, el funcionamiento operacional , el diseño, dimensiones y construcción de el equipo.

- 4) Calificación previa (análisis de riesgo). Indicar los aspectos de calificación previa que afecten la funcionalidad del equipo.
- 5) Calificación final (evaluación). Proceder a evaluar el equipo en base a las normas oficiales del I.M.S.S., describiendo los componentes a evaluar y señalando los requerimientos establecidos.

Para la calificación de el personal se emplearan ampolletas con defectos conocidos (ampolletas estandarizadas) en un numero de 700 ampolletas, las cuales seran revisadas por cada operario segun se describe en el protocolo.

El protocolo contendra la siguiente información:

- 1) Descripción. Indicar el sistema a calificar y el objetivo del estudio.
- 2) Información. Describir de manera breve el módulo, las funciones, las responsabilidades, el entrenamiento, uniforme y equipo para el trabajo, así como cuales son los canales de comunicación.
- 3) Calificación previa (análisis de riesgo). Describir las fallas que pudieran darse a causa del personal, las posibles acciones preventivas y/o correctivas para disminuir o eliminar el riesgo.
- 4) Calificación final (evaluación). Señalar los aspectos teóricos y prácticos a evaluar en el personal y el listado de preguntas para su evaluación.
- 5) Emitir el reporte de esta evaluación, indicando el nombre del personal, los años de experiencia en el modulo, el cuestionario con las respuestas correspondientes.

Con lo referente a la calificación de procedimientos cada uno de ellos sera evaluado en base a lo que realmente se realiza, contrastandolo con los requerimientos legales del I.M.S.S., por los P.A.M. y por los del mismo laboratorio.

El protocolo contendra la siguiente información:

- 1) Descripción. Indicar el módulo o sistema a calificar y el objetivo del estudio.
- 2) Información. Describir de manera breve las funciones, propósitos y responsabilidades que puedan afectar a estos procedimientos.
- 3) Estructura. Representar esquematicamente la estructura de estos documentos que describen los procedimientos.
- 4) Calificación. Mencionar la calificación previa que se le realizara a el proceso de revisión óptica así como cual es su calificación final.
- 5) Analisis de riesgo. Mencionar cuales son los puntos criticos en dichos documentos.
- 6) Evaluación. Proceder a la evaluación de los procedimientos en base a los requerimientos de la norma oficial del I.M.S.S., de los P.A.M. y del mismo

- laboratorio, describiendo cada uno de los pasos efectuados en los diferentes procedimientos.
- 7) Calificación de los documentos. Calificar cada uno de los documentos que describen los diferentes procedimientos, en base a cuestionarios, los cuales serán contestados por todas las personas que están involucradas en el proceso de revisión óptica.

**a. PROTOCOLO DE CALIFICACION
ESTUDIO RETROSPECTIVO.**

2. PROTOCOLO PARA LA CALIFICACION RETROSPECTIVA

1) DESCRIPCION	
PROCESO DE REVISION OPTICA	
OBJETIVO	Realizar una estadística con los datos de defectos encontrados en las ampollitas llenas estériles, los cuales son; mal grabado, mal sellado, volumen no adecuado, con pelusa, rotas, con vidrio, desde enero de 1988 hasta julio de 1991, con el fin de conocer que defectos se presentan con mas frecuencia y sugerir las posibles causas de los mismos.
2) INFORMACION	
2.1) RECOLECCION DE DATOS.	<ul style="list-style-type: none"> - Datos que se encuentran en las ordenes de producción desde enero de 1988 hasta julio de 1991 de ampollitas con defectos. - Datos de rendimiento que se encuentran en el registro histórico de producción desde enero de 1988 hasta julio de 1991.
2.2) ESPECIFICACIONES DE LAS AMPOLLETAS DE VIDRIO.	<ul style="list-style-type: none"> - Estas especificaciones son las requeridas por el laboratorio para la elaboración de sus productos.
CARACTERISTICAS	IDENTIFICACION EN FIGURA 1
Diametro del cuerpo	----- (A)
Altura del cuerpo	----- (B)
Altura total	----- (C)
Altura de calibre	----- (D)
Calibre	----- (E) TIPOS
	2 3 4 5
Estrangulación	----- (F)
Globo	----- (G)

MEDIDAS EMPLEADAS DESDE 1988 HASTA 1990
PARA LOS PRODUCTOS (1) , (2) , (3)

CON VOLUMEN NOMINAL DE 1 ml , EL COLOR DE AMPOLLETAS PARA LOS PRODUCTOS 1 Y 2 ES AMBAR, PARA EL PRODUCTO 3 ES INCOLORA.

(A)		9.0 - 10.0 mm
(B)		24.0 - 26.0 mm
(C)		54.0 - 56.0 mm
(D)		54.0 - 56.0 mm
	2	4.41 - 4.69 mm
		3
(E)	4	5.01 - 5.29 mm
	5	5.30 - 5.60 mm
(F)		5.10 - 6.30 mm
(G)		7.10 - 9.00 mm

MEDIDAS EMPLEADAS DESDE 1988 HASTA 1990
PARA EL PRODUCTO (4) .

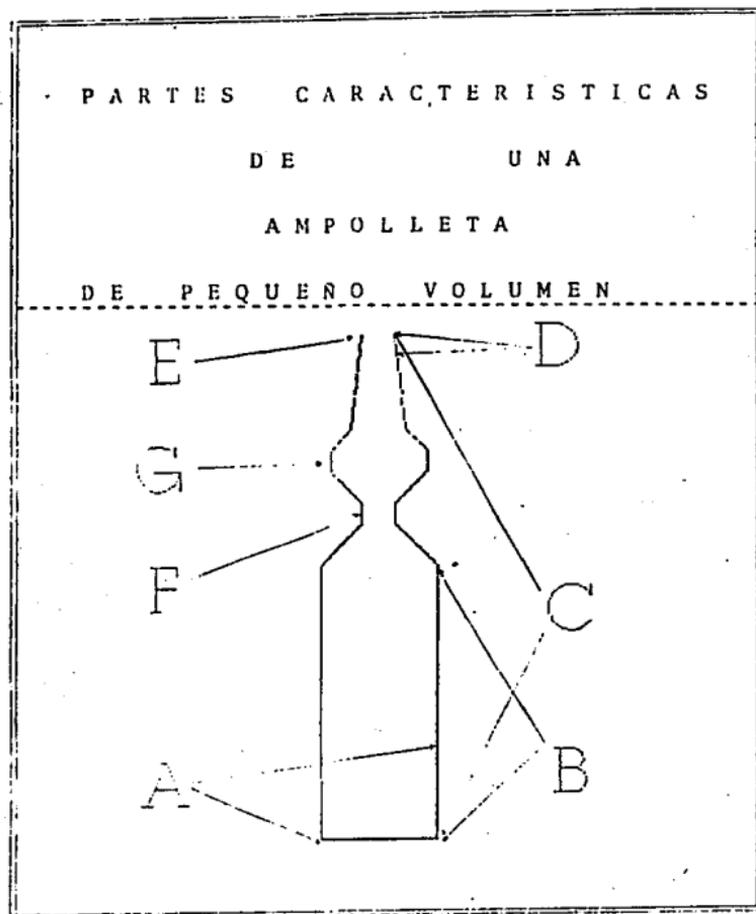
CON VOLUMEN NOMINAL DE 5 ml , EL COLOR DE AMPOLLETAS PARA EL PRODUCTO 4 ES AMBAR.

(A)		14.0 - 15.0 mm
(B)		43.0 - 45.0 mm
(C)		79.0 - 81.0 mm
(D)		79.0 - 81.0 mm
	2	4.91 - 5.29 mm
		3
(E)	4	5.71 - 6.09 mm
	5	6.10 - 6.50 mm
(F)		6.90 - 8.50 mm
(G)		8.60 - 11.00 mm

LAS MEDIDAS VIGENTES DESDE 1990 HASTA LA FECHA SON LAS MISMAS , SOLO FUERON MODIFICADAS LAS DE CALIBRE Y SOLO PARA LOS PRODUCTOS 1 , 2 Y 3 LAS CUALES SON LAS SIGUIENTES:

	2		
		3	4.60 - 5.00 mm
(E)		4	5.00 - 5.40 mm
		5	5.40 - 5.80 mm

FIGURA No. 1



3) ANALISIS DE RIESGO			
FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
3.1) Ampolletas con grabado defectuoso.	El proveedor no entrega el material de envase de acuerdo a las especificaciones.	Mermas del producto por ampolletas rechazadas, no cumpliendo con las especificaciones legales y la calidad del mismo.	Apegarse a los requerimientos legales para el surtido de envase, Calificar y validar a los proveedores
3.2) Ampolletas con mal sellado.	Mezcla no adecuada de los gases utilizados para la flama que sella a las ampolletas Tipo y espesor con que se fabrican las ampolletas El tiempo de exposición de las ampolletas a la flama no es el adecuado.	Mermas del producto por ampolletas rechazadas. Estérilidad y volumen dudoso en el producto. calidad del producto no adecuado.	Calificar y validar la maquinaria y personal involucrado en el sellado de ampolletas. Calificar y validar a los proveedores.
3.3) Ampolletas con volumen no adecuado.	La maquina de llenado no esta calibrada. El diametro de las jeringas de llenado no es el adecuado. El tiempo y la velocidad no adecuados.	Requerimientos de operación no adecuados.	Apegarse a los requerimientos fijados por las autoridades correspondientes. Calificar y validar las máquinas de llenado.

<p>3.4) Ampolletas con vidrio suspendido en el producto.</p>	<p>Envases con taminados - con vidrio - entregados - por el proveedor. Lavado de - ampolletas - no adecuado. Tiempo excg dido en la esterilización de las ampolletas. Tiempo excg dido en la despirogenización de la ampollita. (favoreciendo choques termicos) y por consiguiente el des - cascaramiento de ampolletas.</p>	<p>Merms de producto por ampolletas rechazadas. Seguridad al usuario muy riesgosa. Calidad del producto inadecuada.</p>	<p>Calificar y validar el proceso de lavado de ampolletas. Calificar y validar el horno y la autoclave. Calificar y validar los proveedores</p>
<p>3.5) Ampolletas con pelusa</p>	<p>El proveedor surte las ampolletas en cajas de carton o algún otro material que suelte pelusa. Lavado de las ampolletas no es adecuado. Mala filtración del producto. Sistema de - aire deficiente (flujo laminar).</p>	<p>Merms del producto por ampolletas rechazadas Calidad del producto inadecuada Seguridad al usuario muy riesgosa.</p>	<p>Calificar y validar proveedores. Calificar y validar el proceso de lavado, el de filtración, verificar, calificar y validar la campana de flujo laminar.</p>

3.6) Ampolletas rotas en - en todo el proceso de manufactura.	Transporta - ción y mani - pulación ina - decuada(sin cuidado).	Mermas del pro - ducto	Manipular y transportar las ampolle - tas con cui - dado.
3.7) Mala per - cepción e identificación de - los defec - tos en las ampolletas.	Proceso de - revisión óp - tica no ade - cuado.	Mermas del pro - ducto. calidad de las - ampolletas muy dudosa. Seguridad al u - suario muy ries - gosa.	Calificar - el proceso de revisión óptica.
4)EVALUACION			
<p>4.1) Sacar porcentajes por año de cada producto por defec - to encontrado en las ampolletas.</p> <p>4.2) Realizar una ojiva y grafica de barras por año de ca - da uno de los productos elaborados .</p> <p>4.3) Englobar todos los datos durante este período por - productos y por total de productos elaborados.</p>			

GLOBAL DE LOS PRODUCTOS 1 Y 2

TOTAL DE AMPOLLETAS AL AÑO = 6413369
 TOTAL DE AMPOLLETAS CON DEFECTO = 222257
 PORCIENTO DE DEFECTO TOTAL = 3.4655 %

TIPO DE DEFECTO	CANTIDAD	%	% ACUML
VIDRIO	86270	38.82	38.82
GRABADO	42193	18.98	57.80
ROTAS	29924	13.46	71.26
MAL CERRADO	25386	11.42	82.69
PELUSA	24409	10.98	93.67
VOLUMEN	14075	6.33	100.00
TIPO DE DEFECTO	%		% ACUML
VIDRIO	1.34515		1.34515
GRABADO	0.65789		2.00304
ROTAS	0.46658		2.46962
MAL CERRADO	0.39582		2.86545
PELUSA	0.38059		3.24605
VOLUMEN	0.21946		3.4655

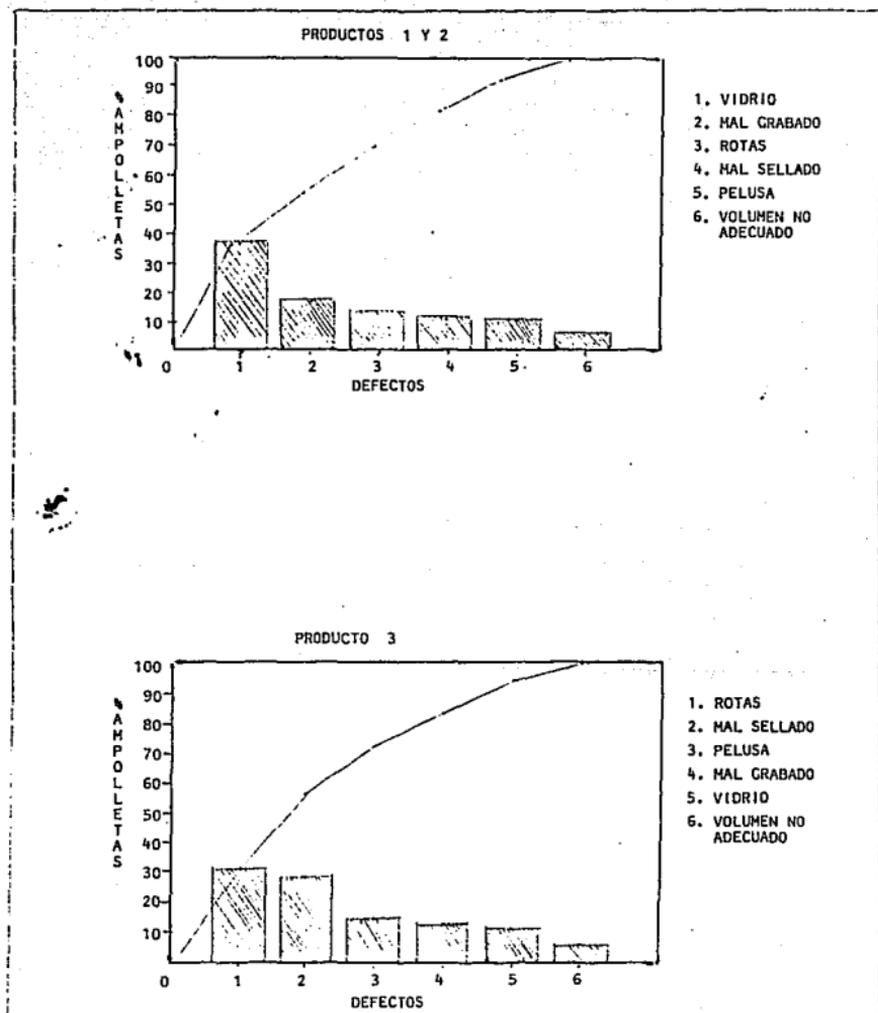
TABLA No. 1 Resultados en por ciento obtenidos de los datos encontrados en las ordenes de producción y registro histórico, de ampolletas que presentan estos defectos desde el año de 1988 hasta julio de 1991 para los productos 1 y 2.

GLOBAL DEL PRODUCTO 3.

TOTAL DE AMPOLLETAS AL AÑO = 341820
 TOTAL DE AMPOLLETAS CON DEFECTO = 16374
 PORCIENTO DE DEFECTO TOTAL = 4.7902 %

TIPO DE DEFECTO	CANTIDAD	%	% ACUML
ROTAS	4936	30.15	30.15
MAL CERRADO	4631	28.28	58.43
PELUSA	2263	13.82	72.25
GRABADO	1969	12.03	84.27
VIDRIO	1709	10.44	94.71
VOLUMEN	856	5.29	100.00
TIPO DE DEFECTO	%		% ACUML
ROTAS	1.44403		1.44403
MAL CERRADAS	1.35480		2.79883
PELUSA	0.66204		3.46087
GRABADO	0.57603		4.03690
VIDRIO	0.49997		4.53687
VOLUMEN	0.25334		4.7902

TABLA No. 2 Resultados en por ciento obtenidos de los datos encontrados en las ordenes de producción y registro histórico, de ampolletas que presentan estos defectos desde el año de 1988 hasta julio de 1991 para el producto 3



CUADRO 1. GRAFICAS DE EVALUACION DE AMPOLLETAS CON DEFECTOS ENCONTRADOS EN ORDEN DECRECIENTE DE SIGNIFICANCIA, DEL AÑO DE 1988 HASTA JULIO DE 1991.

GLOBAL DEL PRODUCTO 4.

TOTAL DE AMPOLLETAS AL AÑO = 223158
 TOTAL DE AMPOLLETAS CON DEFECTO = 33884
 PORCIENTO DE DEFECTO TOTAL = 15.1838 %

TIPO DE DEFECTO	CANTIDAD	%	% ACUMUL.
ROTAS	8781	25.92	25.92
VIDRIO	8171	24.12	50.03
PELUSA	5496	16.22	66.25
GRABADO	5232	15.44	81.69
MAL CERRADO	4714	13.91	95.60
VOLUMEN	1490	4.40	100.00

TIPO DE DEFECTO	%	% ACUMUL.
ROTAS	3.93488	3.93488
VIDRIO	3.66153	7.59641
PELUSA	2.46282	10.05923
GRABADO	2.34452	12.40375
MAL CERRADO	2.11240	14.51615
VOLUMEN	0.66768	15.1838

TABLA No. 3 Resultados en por ciento obtenidos de los datos encontrados en las ordenes de producción y registro histórico, de ampollitas que presentan estos defectos desde el año de 1988 hasta julio de 1991 para el producto 4.

DEFECTOS GLOBALES DE LOS PRODUCTOS
1, 2, 3 y 4.

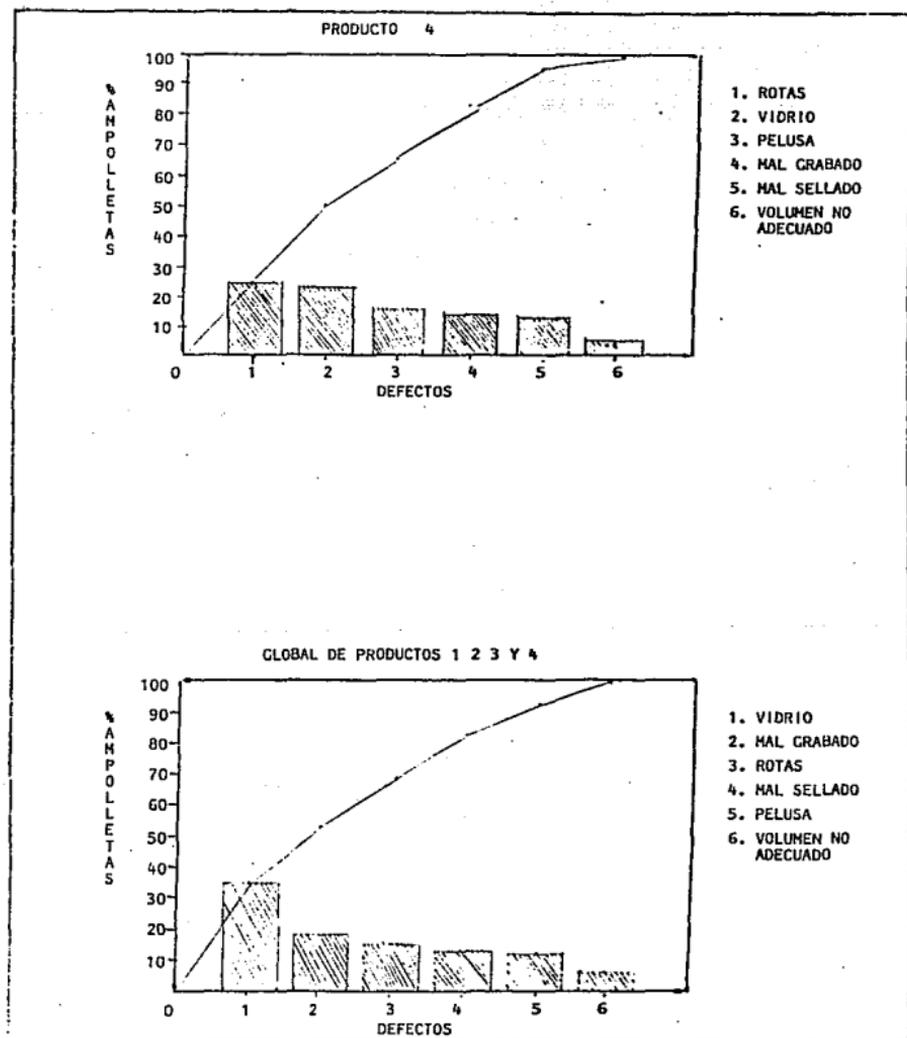
TOTAL DE AMPOLLETAS DE 1988 -- 1991 = 6978208
 TOTAL DE AMPOLLETAS CON DEFECTO = 272515
 PORCIENTO DE DEFECTO TOTAL = 3.9052 %

PRODUCTOS 1, 2, 3 Y 4.

TIPO DE DEFECTO	CANTIDAD	%	% ACUMUL.
VIDRIO	96150	35.28	35.28
GRABADO	49394	18.12	53.40
ROTAS	43641	16.01	69.41
MAL CERRADO	34731	12.74	82.15
PELUSA	32168	11.81	93.96
VOLUMEN	16431	6.04	100.00

TIPO DE DEFECTO	%	% ACUMUL.
VIDRIO	1.37786	1.37786
GRABADO	0.70783	2.08569
ROTAS	0.62538	2.71107
MAL CERRADO	0.49770	3.20877
PELUSA	0.46097	3.66974
VOLUMEN	0.23546	3.9052

TABLA No. 4 Resultados en por ciento obtenidos de los datos encontrados en las ordenes de producción y registro histórico, de ampollitas que presentan estos defectos desde el año de 1988 hasta julio de 1991 para el producto 1, 2, 3 y 4.



CUADRO 2. GRAFICAS DE EVALUACION DE AMPOLLETAS CON DEFECTOS ENCONTRADOS EN ORDEN DECRECIENTE DE SIGNIFICANCIA, DEL AÑO DE 1988 HASTA JULIO DE 1991.

COMPARACION EN PORCENTAJE POR AÑOS
PARA LOS PRODUCTOS 1,2,3 Y 4.

PRODUCTO 1				
TIPO DE DEFECTO/	%	%	%	%
	1988	1989	1990	1991
1 VIDRIO	0.12135	1.09910	1.62299	2.08169
2 GRABADO	0.99105	0.30537	0.63762	0.69398
3 ROTAS	0.83890	0.07345	0.49096	0.22623
4 MAL CERRADO	0.09019	0.50956	0.35270	0.99509
5 PELUSA	0.15119	0.99612	0.10122	0.55845
6 VOLUMEN	0.00	0.02076	0.25845	0.21476
PRODUCTO 2				
TIPO DE DEFECTO/	%	%	%	%
	1988	1989	1990	1991
1 VIDRIO	0.16076	1.09184	3.64262	1.33240
2 GRABADO	1.08406	0.42158	0.53419	0.48615
3 ROTAS	0.99670	0.22520	0.51370	0.08352
4 MAL CERRADO	0.24317	0.28368	0.35135	0.30966
5 PELUSA	0.23554	0.57164	0.10428	0.43415
6 VOLUMEN	0.00	0.90912	0.55729	0.28523
COMPARACION GLOBAL DEL PORCIENTO DE LOS 4 PRODUCTOS				
TIPO DE DEFECTO	PRODUCTOS	PRODUCTOS	PRODUCTOS	
	1 y 2	3	4	
1 VIDRIO	1.34515	0.49997	3.66153	
2 GRABADO	0.65789	0.57603	2.34452	
3 ROTAS	0.46658	1.44403	3.93488	
4 MAL CERRADO	0.39582	1.35480	2.11240	
5 PELUSA	0.38059	0.66204	2.46282	
6 VOLUMEN	0.21946	0.25334	0.66768	

TABLA No. 5 Comparación de los porcentajes, por año para los productos 1 y 2, así como la comparación en porcentaje desde el año de 1988 hasta julio de 1991 para los productos (1 y 2), (3) y (4).

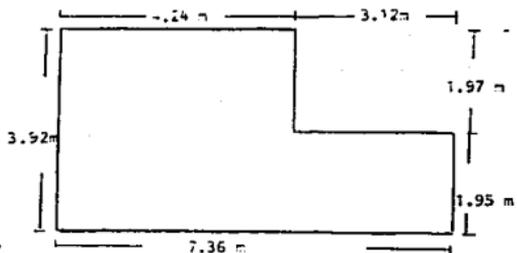
**b. PROTOCOLO DE CALIFICACION
DE INSTALACIONES**

B. PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACIONES

1) DESCRIPCION	
AREA DE REVISION OPTICA	
INSTALACION	
OBJETIVO	Calificar las instalaciones del área de revisión óptica para productos inyectables
2) INFORMACION	
2.1) SERVICIOS	
I -Luz eléctrica	
II -Ventilación (unidad U V 1)	
2.2) Limpieza	
-Limpieza del área con jabón y agua	
-Empleo de sanitizantes	
2.3) Mantenimiento	
I -El programa para este servicio es el siguiente:	
ACTIVIDAD	PERIODICIDAD
1) Revisión del voltaje del área el cual debe ser de 127 Volt y 220 Volt	Semanal
2) Revisión de las lámparas fluorescentes las cuales son de 75 Watts	Semanal
II -El programa para este servicio es el siguiente:	
ACTIVIDAD	PERIODICIDAD
1) Mantenimiento preventivo	Mensual
2) Revisión de amperaje del motor el cual debe ser de 14.6 Ampers	Mensual
3) Revisión de voltaje y temperatura del motor	Mensual
4) Revisión de baleros del motor	Mensual
5) Limpieza y asentamiento de platinos del arrancador	Mensual
6) Limpieza del arrancador magnetico	Mensual
7) Revisión física de bandas y poleas	Mensual
8) Revisión de opresores (tornillos)	Mensual
9) Engrasamiento de chumacheras	Mensual
10) Cambio de filtros los cuales son como sigue:	Trimestral
6 filtros desechables de 81% de eficacia 24" X 20" X 2"	
6 filtros de bolsas de 35 % de eficacia 24" X 20" X 15"	
6 filtros metalicos lavables de 24" X 24" X 2"	
El programa de mantenimiento para el inmueble en general es el siguiente:	
ACTIVIDAD	PERIODICIDAD
1) Pintura de paredes y techos	Semestral
2) Pintura y recubrimiento epoxica para pisos	Anual

2.4) Diagrama del área

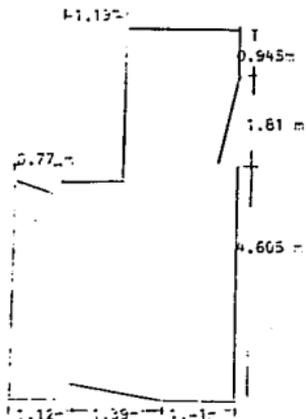
La altura del piso al techo es de 4.19 m



2.5) Diagrama de ubicación de puertas

Las puertas están colocadas a nivel de piso con una altura como sigue:

- 1) 2.185 m
- 2) 2.05 m
- 3) 2.22 m

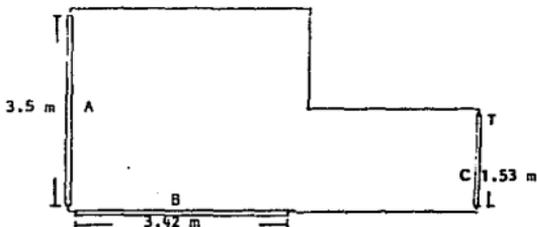


2.6) Diagrama de ubicación de ventanas

Las ventanas están colocadas arriba de nivel del piso y con una altura como sigue:

ARRIBA DEL NIVEL

	ALTURA
A) 2.885 m	1.00 m
B) 2.085 m	1.37 m
C) 2.050 m	1.46 m



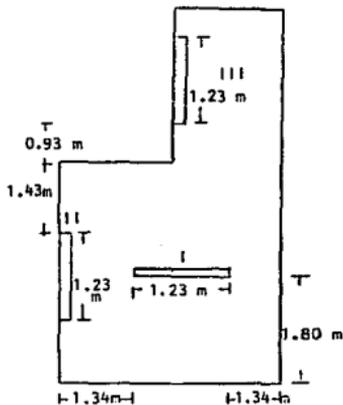
2.7) Diagrama de ubicación de lámparas

Las lámparas están colocadas arriba del nivel de piso como sigue:

UBICACION

DISTANCIA

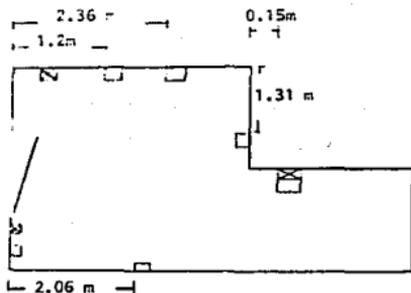
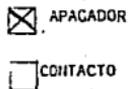
I) Colocada en el techo	4.19 m
II) Colocada en la pared izquierda	2.50 m
III) Colocada en la pared, enfrente de la puerta (2)	2.40 m



2.8) Diagrama de ubicación de contactos y apagadores eléctricos

Los apagadores y contactos están colocados arriba del nivel de piso como sigue:

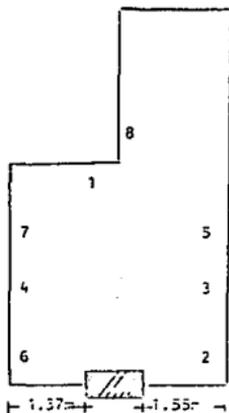
- 1) 1.00 m
- 2) 1.17 m
- 3) 1.04 m



2.9) Diagrama de ubicación de los equipos de revisión óptica y rejilla de ventilación.

Los equipos están colocados según su número de clave como está representado.

La rejilla de ventilación está empotrada en la ventana (A) con un nivel arriba del suelo de 2.885 m y con una altura de 0.70 m.



3) ANALISIS DE RIESGO			
FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
3.1) No apegarse a los requerimientos de construcción vigentes	El inmueble es muy antiguo.	No aprobación del área. Instalaciones ya no adecuadas para la recepción óptica	Apegarse a los requerimientos de construcción actuales fijados por las autoridades correspondientes.
3.2) Limpieza incorrecta del área.	Procedimiento inadecuado de limpieza del área.	No aprobación del área.	Vigilar que se cumplan con los GMP de acuerdo con procedimientos de limpieza vigentes.
3.3) Iluminación no adecuada	Mala instalación del equipo de iluminación. Equipo estratégicamente mal colocado.	Requerimientos de operación no adecuados. Sobrecarga en las líneas eléctricas.	Apegarse a los requerimientos fijados por las autoridades correspondientes.
3.4) Ventilación no adecuada.	Mala instalación del equipo de ventilación. Mayor o menor cantidad de cambio de aire.	Requerimientos de operación no adecuados. No confortabilidad al operador.	Apegarse a los requerimientos fijados por las autoridades correspondientes.

4) EVALUACION

UNIDAD	DESCRIPCION	REQUERIMIENTOS
ILUMINACION	Presenta luz artificial de intensidad homogénea proporcionadas por lámparas de luz blanca (Neon) las cuales funcionan con balastros y protegidas con plafones de acrílico.	La intensidad de luz debe ser homogénea en toda la superficie de el sector, sin sombras.

VENTILACION	Inyección de aire desde el exterior , la rejilla que proporciona este servicio esta empotrada en la ventana (A) y a paño de esta , la calidad del aire que se proporciona es del 95 % de pureza.	El área debe poseer una presión positiva , los difusores de entrada de aire y las rejillas de retorno deberan estar a paño con techos y paredes
TEMPERATURA	La temperatura de esta área es ambiental por lo consiguiente no hay control de esta.	la temperatura requerida es la ambiental , sin embargo puede variar de acuerdo a los requerimientos del producto.
HUMEDAD RELATIVA	No existe un control de la humedad en esta área.	Se requiere una de 40 - 50 % y podra variar de acuerdo a los requerimientos del producto.
PISOS	Superficies lisas sin huecos, sin grietas facil de lavar, impermeable , resistente al paso de patines y a los solventes , la unión entre pisos y pared esta terminada perpendicularmente, la pintura es esmalte anticorrosivo color verde claro con un recubrimiento epóxico.	Deben de ser superficies construidas sin depresiones o huecos con un minimo posible de bordes salientes lisos, impermeables, facil de lavar, no desprender polvo y cargar de grietas , no atacables por acidos o alcalis resistente a solventes y al paso de patines ; la unión entre pared y pisos debera estar terminada con curvas media caña, la pintura debe ser anticorrosiva con acabado epóxico.

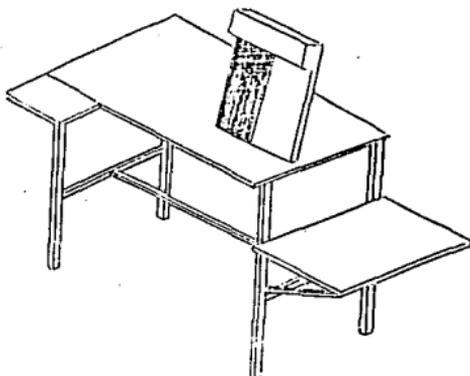
<p>PAREDES</p>	<p>Superficies lisas sin depresiones o huecos y sin grietas, impermeable facil de lavar, la unión entre pared-pared estan terminadas perpendicularmente, tiene pintada una franja de 24 cm a rriba del nivel de piso de esmalte anticorrosivo de color cafe obscuro, lo restante es de color beige claro.</p>	<p>Deben ser superficies construidas sin depresiones o huecos con un minimo de bordes salientes, lisas impermeables facil de lavar no desprender polvo y carecer de grietas, no atacables por acidos o alcalis la union entre pared y pared deberan estar terminadas sanitariamente, la pintura debe ser anticorrosiva de color claro.</p>
<p>TECHOS</p>	<p>Superficies lisas con salientes (trabes de carga), sin huecos sin grietas, accesibles para limpiar, las uniones entre pared-techos son perpendiculares estan pintadas con esmalte anticorrosivo color beige claro.</p>	<p>Deben ser de superficies lisas y compactas de terminaciones sanitarias. Cielos rasos colgantes cuando se tiene la necesidad de paso de ductos, las uniones entre pared-techos deberan estar terminadas sanitariamente, la pintura debe ser anticorrosiva de color claro.</p>
<p>VENTANAS Y PUERTAS</p>	<p>Las puertas y ventanas estan emparejadas con las paredes, son de materiales lisos pero la hechura presenta algunas molduras, la pintura es esmalte anticorrosivo de color beige claro, los vidrios de las ventanas y las puertas son oscuros.</p>	<p>Deben ser lo mas lisas posibles sin molduras de limpieza dificil no deben tener contramarcos. Las ventanas deben ser de cierre absoluto, el vidrio debe ser resistente, la pintura de color claro.</p>

**c. PROTOCOLO DE CALIFICACION
DE EQUIPO.**

c. PROTOCOLO DE CALIFICACION DE EQUIPO

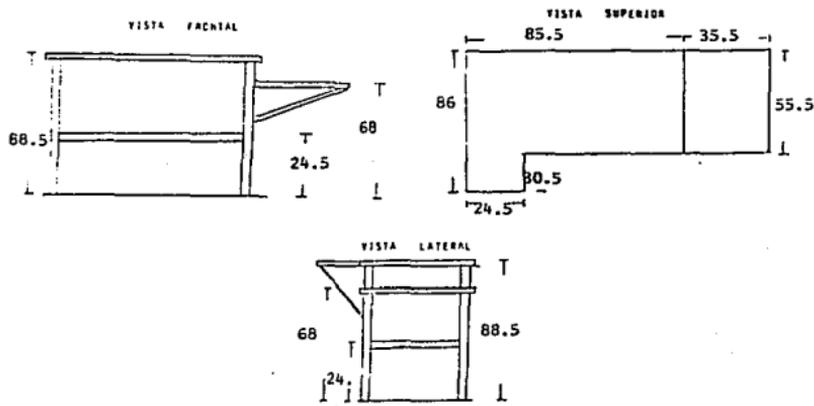
1) DESCRIPCION	
EQUIPO EMPLEADO EN LA REVISION OPTICA	
MODULO	
OBJETIVO	Calificar el equipo involucrado para la revisión óptica del área de inyectables.
2) INFORMACION	
2.1) ANTECEDENTES	<p>La inspección visual de cada ampollita es uno de los controles más importantes, en la cual se revisa la solución con el objeto de descubrir la presencia de material extraño en el mismo. En el caso de las partículas visibles, existen físicamente dos tipos de métodos para cuantificarlas, uno basado en la inspección óptica humana y otro usando equipos que las detecten y cuantifiquen.</p> <p>Aunque existen varias maneras de realizar la inspección óptica humana, esta comprende generalmente el uso de un cajón conteniendo una lámpara para con suficiente intensidad de luz y condiciones adecuadas de iluminación. El fondo regularmente esta dividido en una sección blanca y otra negra, para inspeccionar sobre ambos colores.</p>
2.2) Funciones	<p>Ayudar a realizar una adecuada revisión óptica de las ampollitas llenas estériles.</p> <p>2.2.1) ayuda a detectar defectos encontrados en ampollitas llenas estériles como son pelusa, vidrio mal grabado, mal sellado, y bajo volumen.</p>
2.3) Período de servicio	-Desde el 01/07/1989 hasta la fecha
2.4) Localización	
3) EQUIPO	
3.1) Nombre	Módulo de revisión óptica (Iluminador sencillo)
3.2) Modelo	
3.3) Número de serie	
3.4) Descripción del funcionamiento operacional	<p>El operador antes de comenzar a revisar, deberá ajustar la silla a una altura que quede al frente de la pantalla.</p> <p>Limpiar la pantalla de toda suciedad, pelusa, manchas, etc., conectar el cable a la fuente de poder y encender el interruptor que hará funcionar a la lámpara.</p>

3.5) Esquema del modulo de revisión óptica.



3.6) Componentes principales del equipo.

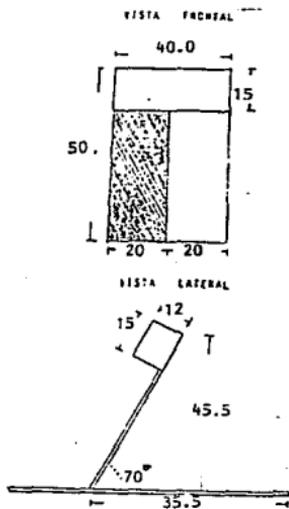
-Mesa de trabajo. La cual tiene una estructura de tubular cuadrado de 1.5 pulgadas , forrada de madera tipo triplay de 16 mm. de espesor, con cubierta acrilica , pintada toda de blanco ostion en acabado mate, todo el perimetro de la mesa tiene una moldura de aluminio, las dimensiones son las siguientes:



TODAS LAS MEDIDAS EN CENTIMETROS

-Silla, la cual es de tubular cromado con un diámetro de $7/8$ pulg., el respaldo y asiento son acoginados en hule espuma, forrados con vinil de color blanco, entre ellos forman un ángulo de 90 grados. La silla es giratoria y de altura variable, las patas en su punto terminal están cubiertas de goma de hule para que estas no dañen el piso.

- Módulo de revisión óptica. El cual es de madera (aglomerado), de 12 mm de espesor, este iluminador sencillo está provisto de una pantalla dividida en dos secciones - una blanca y otra negra, estas superficies son pintadas con pintura anticorrosiva mate, también consta de una lámpara de luz blanca de 14 watts de la marca solar, un interruptor para encender la lámpara, un cordón o cable con clavija para conectar el sistema eléctrico a la fuente de poder. Las dimensiones son las siguientes:



TODAS LAS MEDIDAS EN CENTIMETROS

4) ANALISIS DE RIESGO			
FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
4.1) Limpieza incorrecta del módulo de revisión.	Procedimiento inadecuado de revisión.	Confusión de aprobar o de no aprobar ampollitas llenas estériles (falsos positivos, falsos negativos)	Vigilar al personal que cumple con los PAMs de acuerdo con los procedimientos de limpieza vigentes.
4.2) La pantalla sea demasiado brillante	Pintura no adecuada para el recubrimiento de la pantalla	Aprobación de ampollitas con calidad inaceptables. Rechazo de ampollitas con calidad aceptables. Cansancio visual al operario.	Proporcionar mantenimiento a las pantallas. Utilizar materiales adecuados
4.3) Baja intensidad de luz.	Lámpara con vida media por terminar.	Aprobación o desaprobar de ampollitas. Falsos positivos. Falsos negativos.	Mantenimiento o cambio de lámparas periódicamente.
4.4) No confortabilidad.	Malestares físicos al operador	Falsos positivos. Falsos negativos.	Hacer con el equipo
5) EVALUACION			
COMPONENTE	DESCRIPCION	REQUERIMIENTOS	
Mesa de trabajo	Superficie lisa de gran espacio, de color blanco mate en acabado mate	Superficie lisa de espacio suficiente para que los materiales estén en riguroso orden.	
Silla	Confortable, de altura variable y giratoria.	Debe ser cómoda de altura variable.	
Cabina de revisión.	Esta fijada a la mesa de trabajo, consta de una pantalla plana, dividida en 2 secciones, una blanca y otra negra de 40 cm de base X 50 cm de altura.	Debe ser fija a la mesa de trabajo: consiste de una pared plana de dimensiones acordadas dividida en 2 secciones, una blanca y otra negra que forman cada una un rectángulo de 20 X 25 cm de base X 50 cm de altura.	

Superficie de la cabina de revisión.	Pintura anticorrosiva de color blanco - ostión en acabado mate , no refleja la luz, presenta muy pocas rayaduras y escoriaciones.	Debe ser de pintura anticorrosiva mate que no permita reflejos no debe presentar escoriaciones, rayaduras, manchas, desgaste
Fuente de luz	Se encuentra en la parte superior de la cabina en un ángulo de 20° - 30° respecto a las superficies blanca y negra, consta de una lámpara de luz blanca de 14 watts, la cual está cubierta por una pantalla cuadrada que protege de la luz directa los ojos del operario.	Ubicada en la parte superior de la cámara en ángulo de 30° respecto a las superficies blancas y negras al centro de las mismas, consta de 2 lámparas de luz blanca de 20 watt cada una, se recomienda poner una pantalla parabólica que evite la luz directa a los ojos de el operador.

6) MANTENIMIENTO

El programa de mantenimiento para este equipo es el siguiente:

ACTIVIDAD	PERIODICIDAD
1) Revisión de lámparas y equipo eléctrico	semanal
2) Revisión y pintura a las pantallas	semestral
3) Revisión y pintura de mesas	semestral
4) Revisión de sillas	semestral

7) OBSERVACIONES

Como medida correctiva a mantenimiento se le indica que a la revisión de lámparas se realice con un exposímetro para conocer la intensidad de luz que proporcionan estas.

**d. PROTOCOLO DE CALIFICACION
DE PERSONAL.**

d. PROTOCOLO DE CALIFICACION DE PERSONAL

1) DESCRIPCION	
PERSONAL DE REVISION OPTICA	
PERSONAL	
OBJETIVO	Calificar al personal encargado de revisión óptica del área de inyectables.
2) INFORMACION	
2.1) Módulo/Proceso/Sistema/Procedimiento	Procedimiento de revisión óptica de ampollitas llenas estériles.
2.2) Funciones	Llevar a cabo la revisión óptica de ampollitas llenas estériles, de acuerdo al procedimiento establecido . 2.2.1) Detectar los defectos mas importantes como son Vidrio, Mal cerrado, Pelusa, Mal grabado.
2.3) Responsabilidades	-El jefe del área es responsable de la supervisión de las operaciones realizadas dentro del área y que se lleven a cabo las Buenas Prácticas de Manufactura. -El personal de revisión óptica es el responsable directo de la inspección de ampollitas llenas estériles. -El inspector del control de calidad es responsable de llevar a cabo los controles durante el proceso para asegurar la calidad del producto. -Es responsabilidad del inspector del proceso comunicar al jefe inmediato cualquier anomalía que note y le haga dudar de la integridad de las ampollitas llenas estériles. -Es responsabilidad del departamento de aseguramiento de la calidad verificar la realización de las actividades señaladas según el programa establecido.
2.4) Entrenamiento	Se realiza según los aspectos teóricos y prácticos señalados en la evaluación del personal.
2.5) Uniforme /Equipo de trabajo	Uniforme blanco, Cofia, Zapatos blancos, Módulo de revisión, Lentes graduados si es necesario.
2.6) Canales de comunicación	Encargado del área de revisión óptica, Jefe del área de inyectables, Inspector de proceso.

3) ANALISIS DE RIESGO			
FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
3.1) Limpieza incorrecta del área.	Procedimiento inadecuado de limpieza.	Confusión de lotes cuando los productos son similares. Mezcla de diferentes lotes.	Vigilar al personal que cumpla con los PAMs de acuerdo con los procedimientos de limpieza vigentes.
3.2) Inspección inadecuada de las características de la ampollita.	Falta de entrenamiento al personal. Distracción de lo que se realiza.	Aprobación de ampollitas con calidad inaceptables. Rechazo de ampollitas con calidad aceptables.	Proporcionar entrenamiento al personal. Supervisar al personal periódicamente.
3.3) Agudeza visual deteriorada.	Cansancio físico. Edad. Mala alimentación.	Aprobación o desaprobarción de ampollitas. Falsos positivos. Falsos negativos.	Rolar al personal. Examen periódico de la vista.
3.4) Estado de ánimo inaceptable.	Malestares físicos, fisiológicos y morales.	Falsos positivos. Falsos negativos.	Rolar al personal. Supervisar al personal.
3.5) No seguir adecuadamente los procedimientos de revisión óptica, y la orden maestra	Falta de entrenamiento al personal.	Confusión de lotes. No aprobación del área	Proporcionar entrenamiento al personal.
3.6) El supervisor de inspección no tiene un criterio aceptable.	Falta de experiencia. Falta de entrenamiento.	Aprobación o desaprobarción de ampollitas, falsos positivos, falsos negativos. (mermas)	Proporcionar adiestramiento al supervisor.

4) EVALUACION DE PERSONAL

- 4.1) Aspectos teóricos
- 4.1.1) Definición e importancia de las Prácticas Adecuadas de Manufactura.
- 4.1.2) Descripción del puesto de operario de revisión óptica
- 4.1.3) Características que debe observar el operario
- 4.1.4) Importancia del orden y limpieza de las áreas y utensilios de trabajo.
- 4.1.5) Importancia de la identificación de los materiales empleados en revisión óptica.
- 4.1.6) Conceptos de: Medicamento, Calidad, Fabricación Lote, No. De lote, Producto semi-elaborado, Cugrentena, y Producto terminado.
- 4.1.7) Reporte de actividades de manera escrita.
- 4.2) Aspectos prácticos
- 4.2.1) Importancia de llevar a cabo la prueba de revisión óptica.
- 4.2.2) Importancia de utilizar los materiales descritos en los procedimientos.
- 4.2.3) Importancia de portar el uniforme.
- 4.2.4) Importancia de registrar la ejecución de revisión en la bitácora correspondiente.
- 4.2.5) Importancia de realizar un modelo estadístico matemático, con análisis de varianza, para conocer si el grupo encargado de la revisión tiene un criterio homogéneo para aceptar y rechazar ampolletas, como se muestra en el esquema.

CUADRO LATINO

		PERIODOS						
		1	2	3	4	5	6	7
L	1	A	B	C	D	E	F	G
O	2	B	C	D	E	F	G	A
T	3	C	D	E	F	G	A	B
E	4	D	E	F	G	A	B	C
S	5	E	F	G	A	B	C	D
	6	F	G	A	B	C	D	E
	7	G	A	B	C	D	E	F

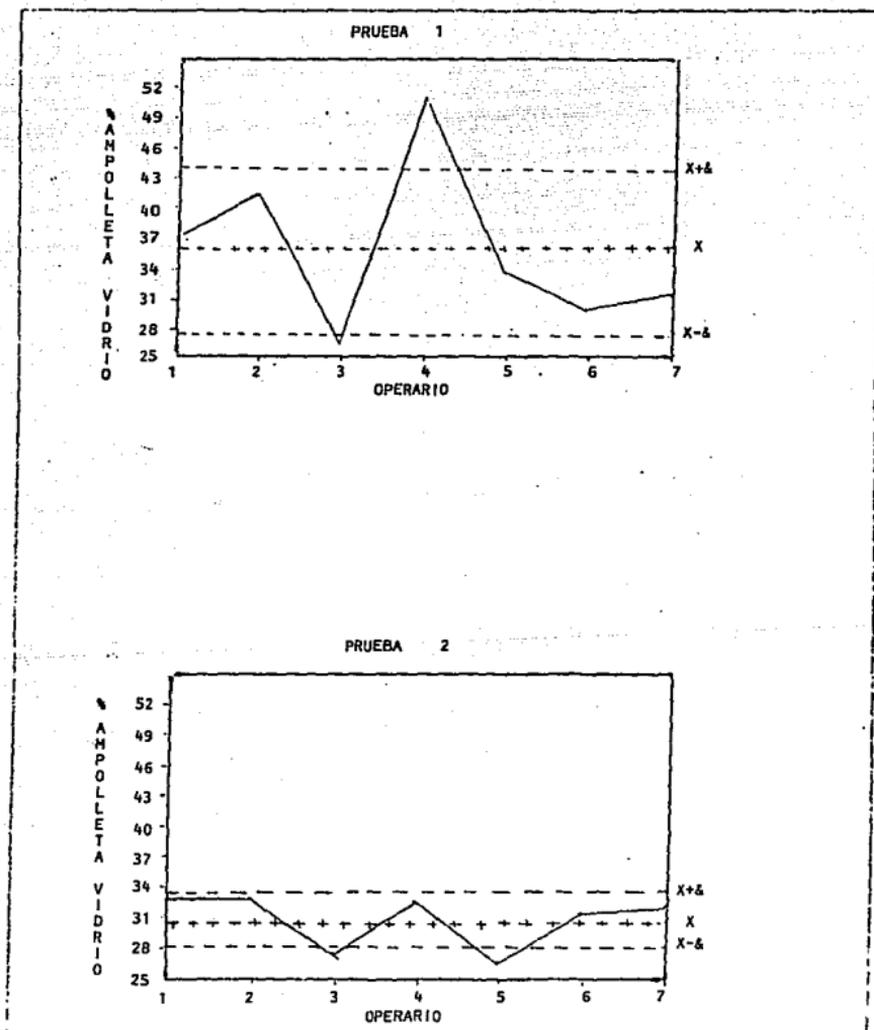
MODELO MATEMATICO

$$Y_{ijk} = M + S_i + C_j + \theta_k + E_{ijk}$$

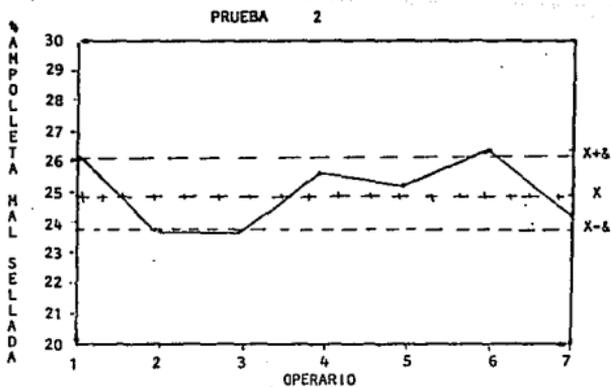
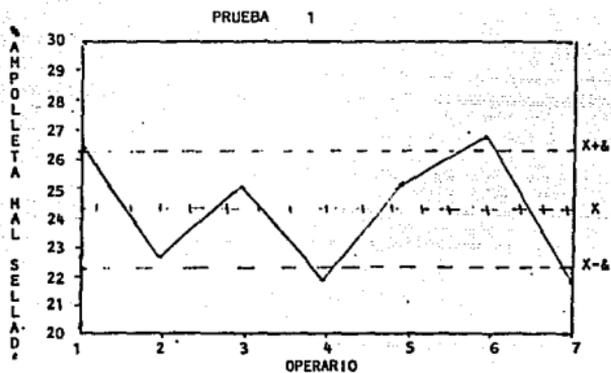
RESULTADOS OBTENIDOS DE LA REVISION OPTICA DE 700 AMPOLLETAS LLENAS ESTERILES DE BAJO VOLUMEN LAS CUALES CONTIENEN DEFECTOS CONOCIDOS EN UN 100 % POR DIFERENTES OPERARIOS

No. DE OPERARIO	%		%		%		%		%		VELOCIDAD	
	DEFECTUOSO		VIDRIO		MAL SELLADO		PELUSA		MAL GRABADO		AMP / MIN	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	99.7	99.7	37.7	32.6	26.4	26.3	15.3	11.8	20.3	29.0	1.4	6.6
2	99.7	94.2	41.0	32.8	22.8	23.8	11.6	11.3	24.3	26.3	1.4	7.0
3	93.3	95.6	26.3	27.4	25.0	23.7	16.3	15.1	25.7	29.4	1.4	9.0
4	98.7	66.8	51.3	33.1	22.0	25.7	9.7	5.6	15.7	22.4	1.0	5.1
5	95.6	93.0	33.8	26.7	25.1	25.1	14.3	13.4	22.3	27.8	1.6	9.9
6	96.7	99.4	30.0	31.3	26.8	26.1	14.7	14.3	25.2	27.7	1.5	6.3
7	89.7	95.4	31.6	31.8	22.0	24.1	14.7	11.7	21.4	27.8	1.1	4.9
X	96.2	94.8	35.9	30.8	24.3	24.9	13.8	11.9	22.1	27.2	1.3	6.9
a	3.7	4.3	8.3	2.6	2.0	1.1	2.3	3.1	3.5	2.3	0.2	1.8
MIN	89.7	86.6	26.3	26.7	22.0	23.7	9.7	5.6	15.7	22.4	1.0	4.9
MAX	99.7	99.7	51.3	33.1	26.8	26.3	16.3	14.3	25.7	29.4	1.6	9.9
X + a	103.7	99.1	44.2	33.4	26.3	26.0	16.1	15.0	25.6	29.5	1.5	8.7
X - a	96.3	90.5	27.6	28.2	22.3	23.8	11.5	8.8	18.6	24.9	1.1	5.1
ESPERADO	100	100	27.6	27.6	26.4	26.4	17.3	17.3	28.7	28.7	10.0	10.0

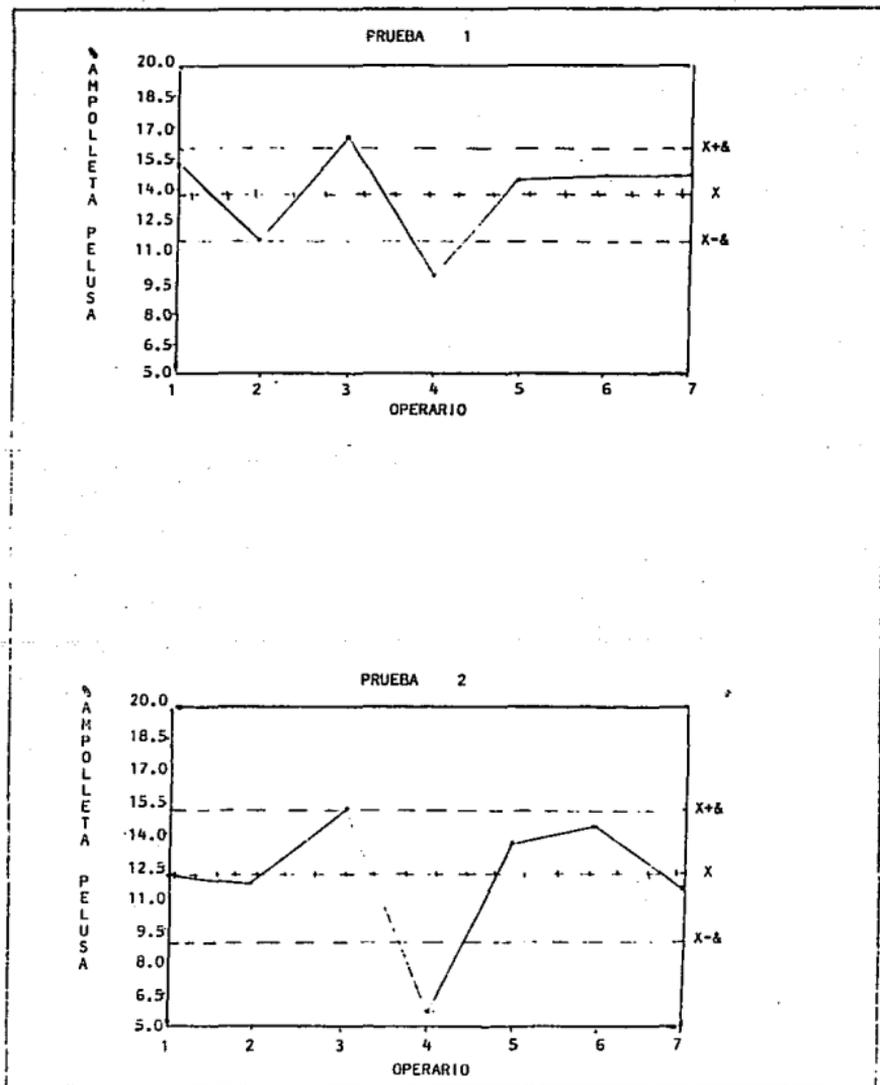
TABLA 5. RESULTADOS OBTENIDOS DE LA REVISION OPTICA DE 700 AMPOLLETAS CON DEFECTOS CONOCIDOS PARA LAS PRUEBAS 1 Y 2.



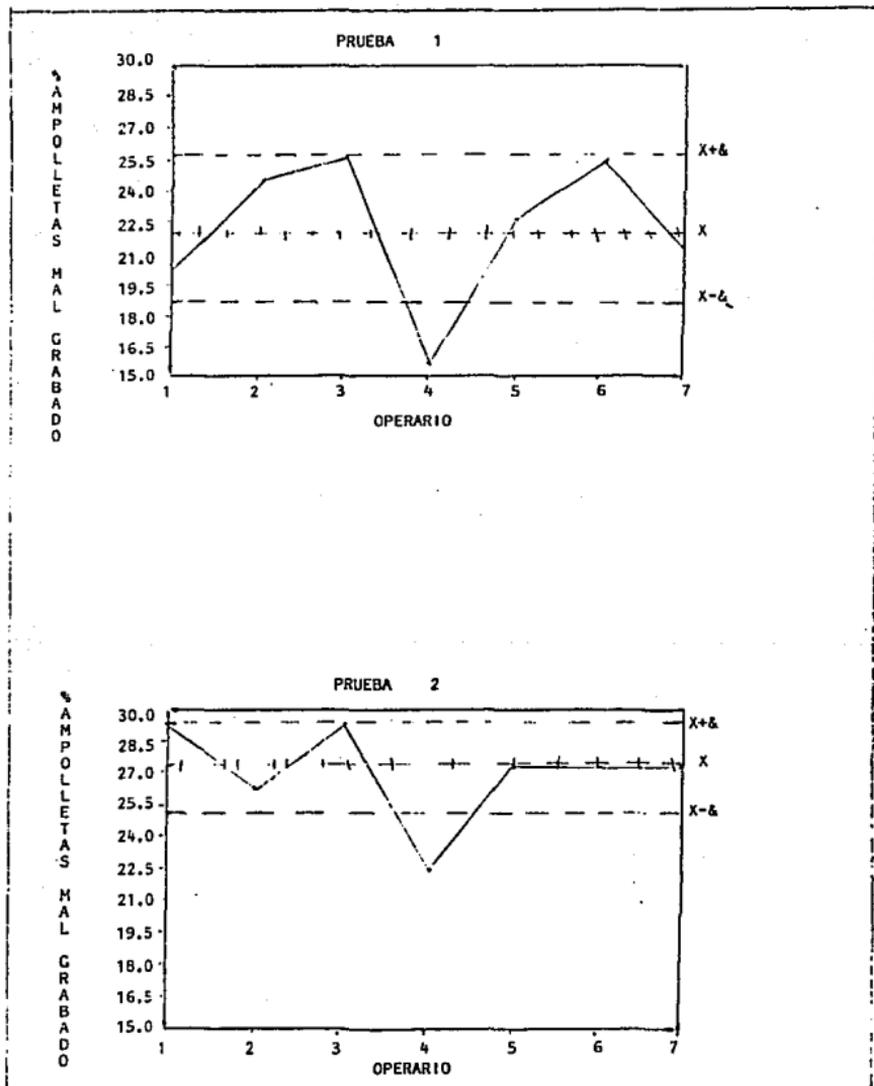
CUADRO 3. GRAFICAS DE EVALUACION DE LA CAPACIDAD DE PERCEPCION DE DIFERENTES OPERARIOS PARA AMPOLLETAS CON VIDRIO SUSPENDIDO EN EL PRODUCTO.



CUADRO 4. GRAFICAS DE EVALUACION DE LA CAPACIDAD DE PERCEPCION DE DIFERENTES OPERARIOS PARA AMPOLLETAS MAL SELLADAS.



CUADRO 5. GRAFICAS DE EVALUACION DE LA CAPACIDAD DE PERCEPCION DE DIFERENTES OPERARIOS PARA AMPOLLETAS CON PELUSA SUSPENDIDA EN EL PRODUCTO.



CUADRO 6. GRAFICAS DE EVALUACION DE LA CAPACIDAD DE PERCEPCION DE DIFERENTES OPERARIOS PARA AMPOLLETAS CON MAL GRABADO.

MODELO ESTADISTICO PARA OBSERVAR LA VARIABILIDAD
QUE EXISTE PARA DETERMINAR DEFECTOS EN AMPOLLETAS

MODELO MATEMATICO					
$Y_{ijk} = \mu + \mu_i + \mu_j + \mu_k + E_{ijk}$					
TABLA DE ANDEVA					
FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS	F CALCULADA	
μ_i	$\frac{2}{t} \sum Y_{i..} - \frac{2}{t.t}$	$t-1$	-----	-----	
μ_j	$\frac{2}{t} \sum Y_{.j.} - \frac{2}{t.t}$	$t-1$	-----	-----	
μ_k	$\frac{2}{t} \sum Y_{..k} - \frac{2}{t.t}$	$t-1$	$\frac{ScB}{GB}$	$\frac{CmB}{CmE}$	
E_{ijk}	$SCT - ScS - ScC - ScB$	$(t.t-1) - 3(t-1)$	$\frac{ScE}{GLE}$	-----	
TOTAL	$\frac{2}{t.t} \sum \sum Y_{ijk} - \frac{2}{t.t}$	$(t.t-1)$	-----	-----	

TABLA 7 . MODELO MATEMATICO Y TABLA DE ANDEVA DEL CUADRO LATINO, PARA EVALUAR LA REPRODUCIBILIDAD DE LA OPERACION DE REVISION OPTICA.

CUADRO DE RESULTADOS DEL ANALISIS DE VARIANZA				
HIPOTESIS NULA : El criterio de los diferentes operarios que efectuan la revisión óptica es homogéneo para detectar defectos en las ampollitas llenas esteriles, no hay diferencia significativa entre ellos para detectar defectos en las ampollitas llenas esteriles.				
HIPOTESIS ALTERNA : El criterio de los diferentes operarios que efectuan la revisión óptica es no homogéneo para detectar defectos en las ampollitas llenas esteriles, si hay diferencia significativa entre ellos para detectar defectos en las ampollitas llenas esteriles.				
DEFECTOS	Fcal 1	Fcal 2	Ftab	α
VIDRIO	24.79	2.02	2.87	0.05
MAL SELLADO	4.97	0.58	2.87	0.05
PELUSA	7.61	9.30	2.87	0.05
MAL GRABADO	6.60	2.74	2.87	0.05
CRITERIO DE ACEPTACION Y DE RECHAZO				
Fcal es menor que Ftab se acepta la hipotesis nula				
Fcal es mayor que Ftab se rechaza la hipotesis nula y se acepta la hipotesis alternativa				

CUADRO 7. RESULTADOS DEL ANALISIS DE VARIANZA APLICADO A LOS OPERARIOS QUE EFECTUAN LA REVISION OPTICA PARA LAS PRUEBAS 1 y 2 .

5) CALIFICACION DE PERSONAL
ASPECTOS TEORICOS

5.1) Cuestionario

- 1.) Qué son las Prácticas Adecuadas de Manufactura?
- 2.) Qué es calidad de un medicamento?
- 3.) Qué implementación considera se debe llevar a cabo para mejorar el procedimiento de limpieza?
- 4.) Cuáles son las características del uniforme y equipo empleados en su trabajo?
- 5.) Que importancia tiene utilizar el uniforme y equipo empleados en su trabajo?
6. Mencione algunos de los problemas que puedan presentarse en su trabajo.
7. Considera que su trabajo es importante para obtener un medicamento de calidad aceptable, justifique su respuesta.

6) OBSERVACIONES

Al realizar la calificación del personal se encontró que el método aplicado funciona adecuadamente para conocer la discrepancia que existe entre los operarios.

**e. PROTOCOLO DE CALIFICACION
DE PROCEDIMIENTOS.**

e. PROTOCOLO DE CALIFICACION DE PROCEDIMIENTOS

1) DESCRIPCION	
PROCESO DE REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS ESTERILES PROCEDIMIENTOS	
OBJETIVO	Calificar los procedimientos involucrados en el proceso de revisión óptica de ampollitas llenas estériles de pequeño volumen
2) INFORMACION	
2.1) Funciones	Establecer y mantener el proceso de revisión óptica en condiciones adecuadas de operación.
2.2) Propósitos	Mantener en condiciones de limpieza aceptables el área, equipo, las ampollitas antes de ser revisadas. Establecer un adecuado criterio homogéneo entre el personal que se dedica a esta función, para tener un producto con alta calidad.
2.3) Responsabilidad	Gerente de producción Jefe del área Gerente de planta
3). ESTRUCTURA	
3.1) Diagrama	Identificación Objetivo Responsabilidad Alcance Periodicidad instrucciones Material a emplear Descripción del procedimiento Fechas y firmas

4) CALIFICACION

4.1) Calificación previa

4.1.1 Calificación de instalaciones

Descripción:

Area de revisión óptica de productos parenterales de pequeño volumen

4.1.2 Calificación de equipo

Descripción:

Equipo empleado para la revisión de ampollitas de pequeño volumen

4.1.3 Calificación de personal

Descripción:

Operario encargado de la revisión óptica de ampollitas llenas estériles de pequeño volumen.

4.2) Calificación final

4.2.1 Calificación de procedimientos

Descripción:

Limpieza del área

Limpieza del equipo

Limpieza de ampollitas después de la prueba de hermeticidad.

Revisión óptica

5) ANALISIS DE RIESGO

5.1) Contenido crítico

Identificación

Objetivo

Responsabilidad

Alcance

Periodicidad

Instrucciones

Material a emplear

Descripción del procedimiento

Fechas de emisión

Firmas de autorización

6). EVALUACION		
6.1) Limpieza del área		
REALIZADO	REQUERIDO	
<p>Secar las sillas y todo lo que estorbe para la limpieza del área .</p> <p>Barrer el piso y recoger la basura, se prepara una solución jabonosa (agua , detergente y/o desengrasante).</p> <p>verter esta solución en el piso y con un cepillo se talla toda el área del piso</p> <p>Enjuagar con suficiente agua hasta eliminar los residuos de la solución jabonosa</p> <p>Secar con una jerga seca y limpia toda el área del piso.</p>	NO EXISTE UN PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA DEL AREA	
6.2) Limpieza del equipo		
REALIZADO	REQUERIDO	
<p>La limpieza del iluminador sencillo, la mesa de trabajo y las sillas se realiza impregnando una tela con solución jabonosa esta se frota por la superficie del mueble , posteriormente con una tela húmeda se elimina la solución jabonosa .</p> <p>Posteriormente se impregna una tela con alcohol etílico y se frota por el mueble que ha sido limpiado con anterioridad.</p>	NO EXISTE UN PROCEDIMIENTO PARA LA LIMPIEZA DEL EQUIPO DE REVISION OPTICA	
6.3) Limpieza de las ampollitas después de realizar la prueba de hermeticidad.		
REALIZADO	BIBLIOGRAFICO	REQUERIDO POR A.F.S.A
<p>-Lavar con agua caliente las ampollitas para quitar el exceso de colorante.</p> <p>-Lavar con una solución de desengrasante (1 lit de desengrasante en agua tibia).</p> <p>-Yallar las ampollitas con fibra Scott-brite (una fibra en cada mano).</p> <p>-Enjuagar las ampollitas con abundante agua caliente.</p> <p>-Secar las ampollitas o frascos empleando paños limpios y secos que no desprendan pelusa.</p> <p>-Recibir las ampollitas o frascos en contenedores de plástico perfectamente bien identificados.</p>	<p>-Lavar las ampollitas o frascos viales poco a poco con agua caliente .</p> <p>-Lavar con detergente y agua caliente , enjuagar con abundante agua .</p> <p>-Secar las ampollitas o frascos usando paños limpios y absorbentes que no suelten fibras.</p> <p>-Recibir las ampollitas o frascos en contenedores de plástico bien identificados.</p>	<p>-Sumergir las ampollitas en agua caliente con desengrasante para eliminar los restos del colorante.</p> <p>- Enjuagar las ampollitas con abundante agua potable</p> <p>-Secar las ampollitas usando paños limpios y que no suelten pelusa.</p> <p>- Las ampollitas limpias se colocan en contenedores de plástico , perfectamente bien identificados con el nombre del producto, clave, No. de lote, y orden de producción.</p>

6.4) Procedimiento de Revisión Óptica en productos parenterales de pequeño volumen		
REALIZADO	REQUERIDO POR LA NORMA DEL I.M.S.S.	REQUERIDO POR A.F.S.A.
<p>-Se toman de 3 a 5 ampollitas sosteniéndolas de su extremo superior, invertirlas con un medio giro de muñeca, para que todo el líquido se dirija a la punta de la ampollita, y regresar a la 1a posición con un rápido medio giro de muñeca, debe evitarse producir mucha burbuja.</p> <p>-Sostener las ampollitas verticalmente contrastando por espacio de 10 seg con la superficie negra y por 10 seg. con la superficie blanca.</p> <p>-En la superficie negra se observan pelusa, puntos negros, mal sellado y vidrio, mientras que en la superficie blanca se observan el deficiente o excedido volumen, mal grabado, puntos negros, y vidrio.</p> <p>-Cuando no hay seguridad se revisan las ampollitas en grupos mas pequeños (de 1 a 2 ampollitas)</p> <p>-Si no se distinguen defectos dentro del líquido estas ampollitas se invierten para observar si caen partículas pesadas (vidrio) no adherido a las ampollitas.</p> <p>-Las ampollitas defectuosas se colocan en bolsas de polietileno las cuales están colocadas en una caja de plástico la cual está rotulada de acuerdo a los defectos presentados.</p>	<p>-Tomar 6 ampollitas como máximo, 3 en cada mano y sostenerlas por el extremo superior e invertirlas lentamente, aplicando un ligero movimiento rotatorio, cuidando de no producir burbujas, observándolas cuidadosamente primero hacia la superficie negra por espacio de 15 seg volviéndolas lentamente a su posición normal, invertir nuevamente las ampollitas en la forma descrita anteriormente, para observarlas ahora sobre la superficie blanca por espacio de 15 seg.</p> <p>-La clasificación de los defectos que pueden encontrarse son: partículas blancas, partículas negras, pelusas, cabello, papel, mal sellado, mal grabado, volumen no adecuado.</p> <p>- Una vez observadas o revisadas las ampollitas no se deben observar una segunda vez.</p>	<p>-Tomar de 4 a 5 ampollitas, dependiendo del tamaño y sostenerlas por la punta, girar cuidadosamente en movimiento circular de la muñeca, para producir un movimiento circular del líquido dentro de la ampollita.</p> <p>-Debe evitarse producir remolinos y burbujas. Las burbujas producidas suben a la superficie del líquido, esto ayuda a distinguirlas de la materia particulada.</p> <p>- Sostener las ampollitas verticalmente a una distancia aproximada de 10 cm de la fuente de luz, contra el fondo negro y blanco. La luz no debe de estar dirigida a los ojos del operador y las manos deben de quedar bajo la fuente luminosa para evitar reflejos.</p> <p>-Si no se distinguen partículas invertir las ampollitas y observar si caen partículas pesadas que no se hayan observado la primera vez.</p> <p>-La superficie blanca sirve para resaltar las partículas negras, los defectos en el sellado o si presentan fracturas o roturas. La superficie negra permite resaltar partículas y pelusa blanca y vidrios que puedan estar presentes en las ampollitas, el tiempo promedio es de 25 seg para 5 ampollitas</p>

7) CALIFICACION DE DOCUMENTO

7.1) Cuestionario

1. La identificación del documento es clara y entendible
 Si _____ No _____ Comentarios _____

2. El objetivo del documento es claro y entendible
 Si _____ No _____ Comentarios _____

3. Es clara y especifica la responsabilidad asignada
 Si _____ No _____ Comentarios _____

4. El alcance establecido en cada procedimiento es específico.
 Si _____ No _____ Comentarios _____

5. La periodicidad con la cual se debe llevar a cabo el procedimiento requerido esta claramente establecido
 Si _____ No _____ Comentarios _____

6. Las instrucciones descritas en el procedimiento requerido son claras y entendibles.
 Si _____ No _____ Comentarios _____

7. Los materiales a utilizar en el procedimiento requerido son claros y específicos
 Si _____ No _____ Comentarios _____

8. Los procedimientos descritos en cada uno de los documentos son claros y entendibles.
 Si _____ No _____ Comentarios _____

9. Son claras las fechas de emisión y revisión de cada uno de los documentos.
 Si _____ No _____ Comentarios _____

VIII. DISCUSION DE RESULTADOS

Al comparar los porcentajes por años del producto 1 se observa que no hay uniformidad en los defectos encontrados, los datos se dispersan mucho año tras año, es así que en 1988 el defecto más acentuado es el de ampollitas mal grabadas, en 1989 y hasta parte de 1991, el defecto más acentuado es el de vidrios en las ampollitas pero los demás; como son pelusa, mal grabado, mal sellado, rotas, volumen no adecuado varían mucho año con año, como se visualiza en la gráfica de comparación.

De igual manera sucede con el producto 2 donde los defectos más acentuados son en 1988 ampollita mal grabada de 1989 hasta parte de 1991 es vidrio en las ampollitas.

Para los productos 3 y 4 como no son elaborados continuamente los datos por defectos encontrados en estos productos se engloban desde 1988 hasta parte de 1991, donde el defecto más acentuado para el producto 3 es ampollitas rotas durante el proceso de fabricación hasta el control del producto semielaborado. Para el producto 4 sucede la misma situación, pero como los anteriores productos hay una gran dispersión en los demás defectos encontrados en las ampollitas.

Debido a esta desuniformidad se pensó que el proceso de fabricación de inyectables no está lo suficientemente controlado, (Los productos 1, 2, 3 son inyectables con vehículo oleoso y con volumen de 1 ml, mientras que el producto 4 es un inyectable con vehículo acuoso y con volumen de 5 ml, el color de las ampollitas para los productos 1, 2, 4 son ámbar, y para el producto 3 es incoloro; el proveedor de las ampollitas es el mismo), por lo que de este estudio se sugirió evaluar cada módulo del proceso total.

Estos módulos son los siguientes:

- Calificar y validar a los proveedores, (posible causa de ampollitas con vidrio, y ampollitas mal grabadas).
- Calificar y validar el proceso de lavado de ampollitas (posible causa de ampollitas rotas, con pelusas).
- Calificar y validar el proceso de filtración del producto (posible causa de fibras y pelusas en las ampollitas).
- Calificar y validar el proceso de despirogenización (posible causa de vidrio en las ampollitas).
- Calificar y validar el proceso de llenado (posible causa de volumen no adecuado, de mal sellado y de puntos negros en las ampollitas).
- Calificar y validar el proceso de esterilización (posible causa de vidrio en las ampollitas).
- Calificar el proceso de revisión óptica (posible causa de una no adecuada revisión óptica y por consiguiente

mucha dispersion y variabilidad de obtener ampolletas buenas como malas y de ampolletas malas como buenas así como no tener una uniformidad en el criterio de identificar un mismo defecto).

De los resultados obtenidos en la calificación del proceso de revisión óptica se tiene lo siguiente:

Referente a la calificación de instalaciones se emitió el reporte del área de revisión óptica donde se evaluaron las dimensiones, diseño y construcción, así como los servicios con que cuenta (luz y aire) los cuales fueron contrastados con los requeridos por los P.A.M, encontrándose que si hay diferencias en cuanto a las terminaciones sanitarias y a un control ambiental, en donde el área no cuenta con un control de temperatura y ni de humedad, así como las uniones entre pisos - pared - pared - techo no están acabadas en forma de media caña para garantizar su limpieza; por lo que es imprescindible corregir estos detalles y así cumplir con los requerimientos legales.

Para la calificación de equipo también se emitieron los reportes en donde se evaluaron las dimensiones, el diseño y la construcción de los módulos de revisión, mesas de trabajo y sillas; contrastándolos con lo requerido por la norma legal vigente del I.M.S.S, encontrándose que es equiparable y por consiguiente si cumple con los requerimientos legales.

En cuanto a la calificación de los procedimientos de limpieza del área, limpieza del equipo, limpieza de las ampolletas después de haberseles realizado la prueba de hermeticidad se encontró que no hay un procedimiento escrito para describir la forma de realizar lo antes dicho.

Por lo que se sugirieron en base a lo realizado físicamente por los operarios y complementándolo con lo requerido legalmente.

Para la calificación del procedimiento de revisión óptica se encontró que es equiparable a los requerimientos legales, pero no a las condiciones de los productos que se elaboran, por lo que se sugirieron estos en base a lo requerido y a los productos elaborados en cuestión.

Con respecto a la calificación del personal se realizaron dos pruebas, la primera antes de la capacitación teórica - práctica y la segunda después de un examen oftalmológico y la corrección visual a los operarios que lo necesitaban, así como de la capacitación teórica - práctica, donde los resultados obtenidos son mostrados en la tabla 6 la cual nos explica que para cada defecto y cada prueba se obtiene una media, una desviación estándar y con estos

parametros se encuentran los limites inferior y superior descriptos en las graficas, asi como la obtencion de un valor minimo y un maximo en donde la sustracción de estos valores nos proporciona el rango que significaria en un extremo que se podria aceptar un porcentaje de ampollitas defectuosas como buenas o la misma proporción de ampollitas buenas como defectuosas.

En la gráfica de 2 de vidrio de la Prueba 1 se aprecia que la percepción de vidrio en las ampollitas se dispersa en el intervalo de $X \pm \sigma$ a excepción del operario No. 3 y 4, los cuales se salen de este intervalo, al comparar esta grafica con la de la Prueba 2, sucede el mismo efecto con los operarios 4 y 5.

Pero si comparamos estos datos con el de referencia, se observa que el operario No. 3, es el que más se acerca a el valor esperado, seguido del operario No. 6, mientras que el operario No. 4 y 1 se alejan bastante del valor de referencia.

Al llevar los datos de la prueba 1 a un analisis de varianza, se encuentra que hay una gran diferencia significativa entre los operarios para detectar vidrios en las ampollitas llenas estériles.

Pero al realizar el analisis de varianza en la prueba 2 no se encuentra una gran diferencia significativa entre los operarios para detectar vidrios en las ampollitas llenas estériles.

Esto significa que apesar de que los resultados presentados en la tabla 6 de las 2 pruebas son parecidos al estudiar las pruebas por separado y por cada lote y periodo observamos que los datos presentados por los operarios en la prueba 2 (despues del examen oftalmologico y la capacitación teórica - práctica), son más homogéneos y a la vez el criterio del grupo mas uniformizado.

En la gráfica 6 de mal sellado de la prueba 1 se puede apreciar que la percepción de mal sellado esta disperso en un rango de $X \pm \sigma$ y de igual manera sucede con la prueba 2, aunque se salen de este intervalo ligeramente los operarios No. 3, 6, y 7.

Pero al comparar estos datos con el de referencia se observa que el operario No. 1 es el que mas se acerca y casi detecta el valor de referencia, seguido de nueva cuenta por el operario No. 6.

Al llevar los datos de la prueba 1 a un analisis de varianza se encuentra que hay diferencia significativa entre los operarios para detectar el mal sellado en las ampollitas llenas estériles.

Pero al realizar el analisis de varianza en la prueba 2 no se encuentra una gran diferencia significativa entre los operarios para detectar el mal sellado en las ampollitas llenas estériles.

Esto significa que apesar de que los resultados presentados en la tabla 6 de las 2 pruebas son parecidos al estudiar las pruebas por separado y por cada lote y periodo

observamos que los datos presentados por los operarios en la prueba 2 (después del examen oftalmológico y la capacitación teórica - práctica), son más homogéneos y a la vez el criterio del grupo más uniformizado

En la gráfica de % de pelusa de la prueba 1 se puede apreciar que la percepción de pelusa en las ampollitas se dispersa en el rango de $X \pm \sigma$ a excepción nuevamente del operario No. 4 el cual se sale de este intervalo al comparar esta gráfica con la de la prueba 2, sucede el mismo efecto aun que se acentúa más el alejamiento del operario No. 4.

Pero si comparamos estos datos con el de referencia, se observa que los operarios No. 6, 5, 3, 1 se acercan más al valor esperado, seguido del operario No. 2, mientras que el operario No. 4 se aleja bastante del valor de referencia.

Al llevar estos datos a un análisis de varianza, se encuentra que hay una gran diferencia entre las dos pruebas, esta gran diferencia en las 2 pruebas se debe a que el operario No. 4 no detecta ya a las ampollitas con pelusa.

En la gráfica % de mal grabado de la prueba 1 se puede apreciar que la percepción de mal grabado está disperso en un rango de $X \pm \sigma$ y de igual manera sucede con la prueba 2, aunque se salen de este intervalo nuevamente el operario No. 4.

Al comparar estos datos con el de referencia se observa que el operario No. 4 es el que más se aleja de este valor. Al llevar los datos de la prueba 1 a un análisis de varianza se encuentra que hay diferencia significativa entre los operarios para detectar el mal grabado en las ampollitas llenas estériles.

Pero al realizar el análisis de varianza en la prueba 2 no se encuentra una gran diferencia significativa entre los operarios para detectar mal grabado en las ampollitas llenas estériles.

Esto significa que apesar de que los resultados presentados en la tabla 6 de las 2 pruebas son parecidos, al estudiar las pruebas por separado y por cada lote y periodo observamos que los datos presentados por los operarios en la prueba 2 (después del examen oftalmológico y la capacitación teórica - práctica), son más homogéneos y a la vez el criterio del grupo más uniformizado

En resumen de la capacidad de percepción de ampollitas defectuosas, observamos que el operario No. 4 no tiene la misma tendencia, y su variabilidad contra ella misma es mucha, en comparación con los otros operarios los cuales después de la capacitación teórico-práctica y el examen oftalmológico, siguen una tendencia equiparable y la variabilidad de cada uno de ellos no es tan marcada.

En la gráfica de velocidad de revisión se pueden observar las diferencias que presentan los diferentes operarios, en la prueba 1 los datos no son representativos ya que fueron obtenidos bajo el nerviosismo del personal y por las mismas ampollitas que presentaban una etiqueta para su

identificacion y esta retrasaba la velocidad habitual de revision de ampollitas por parte de los operarios.

Con respecto a la prueba 2 se observa que la velocidad media de revision por parte de los operarios es de 6.9 ampollitas por minuto con una desviacion baja la cual es de 1.8 , estos datos bien pueden disminuir o aumentar dependiendo de cuantos defectos presenten las ampollitas, (cantidad de ampollitas sin defectos o con uno que sea muy repetitivo la velocidad de revision aumenta , pero si la cantidad de ampollitas presenta mas de un defecto la velocidad de revision disminuye).

De lo anterior se puede clasificar a los operarios de la siguiente manera:

No. OPERARIO	DESCRIPCION	CLASIFICACION
1	Vidrio	Bueno
	Mal Sellado	Bueno
	Pelusa	Bueno
	Mal Grabado	Bueno
2	Vidrio	Bueno
	Mal Sellado	Regular
	Pelusa	Bueno
	Mal Grabado	Bueno
3	Vidrio	Regular
	Mal Sellado	Bueno
	Pelusa	Bueno
	Mal Grabado	Bueno
4	Vidrio	Bueno
	Mal Sellado	Bueno
	Pelusa	Pesimo
	Mal Grabado	Pesimo
5	Vidrio	Regular
	Mal Sellado	Bueno
	Pelusa	Bueno
	Mal Grabado	Bueno
6	Vidrio	Bueno
	Mal Sellado	Bueno
	Pelusa	Bueno
	Mal Grabado	Bueno
7	Vidrio	Bueno
	Mal Sellado	Bueno
	Pelusa	Bueno
	Mal Grabado	Bueno

X. CONCLUSIONES

La metodología empleada para la calificación del proceso de revisión óptica en parenterales de pequeño volumen cumple con los objetivos trazados y se considera aceptable en base a los resultados obtenidos los cuales nos permitieron denotar:

1. Las fuentes causantes de defectos en ampollitas de pequeño volumen durante su fabricación.
2. Instalaciones poco adecuadas para la revisión óptica.
3. Personal no calificado para la revisión óptica (antes de capacitación teórica-práctica.)
4. Personal capacitado para la revisión óptica (después de la capacitación teórica-práctica).
5. Actualización de procedimientos que se sugieren en el anexo.

Por lo que se recomienda emplearla para corregir ciertos aspectos que no se habían cuidado y mantenerlos controlados, así como establecer criterios y políticas para aumentar la calidad del producto cumpliendo de esta manera con las normas establecidas por las autoridades sanitarias.

IX. SUGERENCIAS

En la realización de este estudio , se encontraron ciertos puntos que no se apegan a los requerimientos establecidos por los P.A.M. , por lo que es necesario corregirlos.

En cuanto a las instalaciones se sugiere realizar los acabados sanitarios en las uniones piso-pared-pared-techos (terminaciones en forma de media caña), así como instalar medidores de temperatura y de humedad para tener un control ambiental apegado a las especificaciones legales.

En lo referente al equipo , solo se sugiere medir la intensidad de luz de las lámparas de los módulos de revisión (iluminadores sencillos), por medio de un exposímetro.

Por lo que respecta al personal se sugiere evaluarlo con el método descrito en el protocolo de calificación para el personal , así como realizarles examen óptico , ambas proposiciones efectuarlas mensualmente , y poner en práctica el procedimiento de rotación de personal para la revisión óptica de ampollitas llenas estériles.

En cuanto a los procedimientos, se sugieren los de limpieza de área, equipo y de ampollitas llenas estériles después de haber realizado la prueba de hermeticidad , así como los procedimientos actualizados para la revisión óptica de ampollitas llenas estériles.

**A. PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA EL AREA DE REVISION
OPTICA DE PRODUCTOS PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN**

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA EL AREA DE REVISION OPTICA DE PRODUCTOS PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN

OBJETIVO

Establecer un procedimiento para la limpieza del área de Revisión óptica de ampollitas llenas estériles de pequeño volumen.

RESPONSABILIDAD

1. El gerente de producción es responsable de establecer y mantener un método eficiente para la limpieza del área de revisión óptica.
2. El gerente de planta es responsable de aprobar el procedimiento de limpieza del área de revisión óptica.
3. El jefe de producción de inyectables es responsable de la capacitación y entrenamiento del personal encargado de la limpieza del área de revisión óptica, así como vigilar que se efectúe adecuadamente.
4. El personal encargado de la limpieza del área de revisión óptica es responsable de efectuar las operaciones descritas en este procedimiento.
5. El inspector de control de calidad es responsable de comprobar que se cumpla este procedimiento y de aprobar o rechazar el área de revisión óptica.

ALCANCE

La limpieza adecuada del área donde se efectúa la revisión óptica de ampollitas llenas estériles permitirá un mejor control de tipo ambiental, así como de confortabilidad para el operario.

PERIODICIDAD

La periodicidad de este procedimiento es antes de que se reciba un lote de producto semielaborado para su revisión óptica y después de haber terminado de revisar algún otro lote.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA EL AREA DE REVISION
OPTICA DE PRODUCTOS PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN

INSTRUCCIONES

1. El supervisor de limpieza llenara el formato que se mues- en el anexo I bitacora de limpieza del área de revisión óptica .
2. El supervisor de la limpieza debera indicar a la brigada de limpieza las actividades a desarrollar para la limpieza del área.
3. El procedimiento seguido para la ejecución de las actividades de limpieza debera ser el descrito en dicho programa.
4. Al finalizar la actividad de limpieza el supervisor debera anotar la hora de terminación y el tiempo de ejecución , los operarios deberan firmar en el espacio correspondiente "efectuado por", en el formato que se muestra en el anexo A.
5. El supervisor debera verificar que la labor se haya desarrolla do correctamente y debera firmar en el espacio correspondiente "verificado por" en el formato que se muestra en el anexo A.

MATERIAL A EMPLEAR

- Escalera abatible de aluminio
- Solucion jabonosa (agua, detergente y/o desengrasante)
- Cubeta de plástico
- Cepillo con cerdas de plástico
- Fibra Scott Brite
- Agua potable
- Tela absorbente

PROCEDIMIENTO

1. Sacar las sillas y todo material que ocupe la superficie del piso para facilitar la limpieza del área .
2. Barrer y recoger la basura del piso.
3. Subiendose en una escalera de aluminio apropiada el operador debera limpiar el techo empleando una fibra, solución jabonosa y agua .
4. Enjuagar el techo con agua limpia hasta eliminar los restos de solución jabonosa.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA EL AREA DE REVISION
OPTICA DE PRODUCTOS PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN

5. Secar el techo con una tela absorbente limpia y seca ,que no suelte pelusa.
6. Subiendose en una escalera de aluminio apropiada el operador debiera limpiar los acrilicos que cubren a las lámparas empleando una fibra , solución jabonosa y agua
7. Enjuagar los acrilicos con agua limpia hasta eliminar los restos de solución jabonosa.
8. Secar los acrilicos con una tela absorbente limpia y seca que no desprenda pelusa.
9. Limpiar las paredes con solución jabonosa y fibra.
10. Enjuagar las paredes con una tela humedecida en agua hasta eliminar los restos de solución jabonosa .
11. Secar las paredes con una tela absorbente limpia y seca que no desprenda pelusa .
12. Limpiar las ventanas y puertas con solución jabonosa y fibra.
13. Enjuagar las ventanas y puertas con una tela humedecida en agua hasta eliminar los restos de solución jabonosa.
14. Secar las ventanas y puertas con una tela absorbente limpia y seca que no desprenda pelusa.
15. Limpiar el piso con un cepillo y solución jabonosa, enjuagando con agua limpia hasta eliminar los restos de solución jabonosa secar con una tela absorbente limpia y seca que no desprenda pelusa.
16. Registrar la ejecución de la limpieza en la bitacora correspondiente.

**B. PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA EL EQUIPO EMPLEADO EN LA
REVISION OPTICA DE PRODUCTOS PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN**

**PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA EL EQUIPO EMPLEADO EN LA
REVISIÓN ÓPTICA DE PRODUCTOS PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN**

OBJETIVO

Lograr que los equipos (iluminador sencillo, mesas de trabajo y sillas) se mantengan en condiciones adecuadas de limpieza, para ser empleados en la revisión óptica de ampollitas llenas estériles de pequeño volumen.

RESPONSABILIDAD

1. El gerente de producción es responsable de establecer y mantener un método eficiente para la limpieza del equipo para la revisión óptica.
2. El gerente de planta es responsable de aprobar el procedimiento de limpieza del equipo para la revisión óptica.
3. El jefe de producción de inyectables es responsable de la capacitación y entrenamiento del personal encargado de la limpieza del equipo para la revisión óptica, así como vigilar que se efectúe adecuadamente.
4. El personal encargado de la limpieza del equipo para la revisión óptica es responsable de efectuar las operaciones descritas en el procedimiento.
5. El inspector de control de calidad es responsable de comprobar que se cumpla este procedimiento y de aprobar o rechazar el empleo del equipo para la revisión óptica.

ALCANCE

Los equipos destinados para la revisión óptica de ampollitas llenas estériles, deberán siempre estar en óptimas condiciones de limpieza, para así poder efectuar un buen control al producto semielaborado.

PERIODICIDAD

La periodicidad de este procedimiento es antes de que se reciba un lote de producto semielaborado para su revisión óptica y después de haber terminado de revisar algún otro lote.

**PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA EL EQUIPO EMPLEADO EN LA
REVISION OPTICA DE PRODUCTOS PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN**

INSTRUCCIONES

1. El supervisor de la limpieza debera llenar el formato que se muestra en el anexo I "bitacora de limpieza del equipo para la revision óptica.
2. El supervisor de la limpieza debera indicar al grupo las actividades a desarrollar para la limpieza del equipo.
3. El procedimiento seguido para la ejecución de las actividades de limpieza debera ser el descrito en dicho programa.
4. Al finalizar la actividad de limpieza el supervisor debera anotar la hora de terminación y el tiempo de ejecución , los operarios deberan firmar en el espacio correspondiente "efectuado por", en el formato que se muestra en el anexo A.
5. El supervisor debera verificar que la labor se haya desarrollado correctamente y debera firmar en el espacio correspondiente "verificado por" en el formato que se muestra en el anexo A.

MATERIAL A EMPLEAR

- Solucion jabonosa (agua, detergente y/o desengrasante
- Cubeta de plastico
- Fibra Scott Brite
- Agua potable
- Tela absorbente

PROCEDIMIENTO

1. Desconectar todos los iluminadores sencillos antes de efectuar la limpieza.
2. Lavar la superficie exterior de la lámpara (se encuentra debajo de la pantalla que protege al operador de la luz directa) con una fibra de plástico agua y solución jabonosa.
3. enjuagar la superficie exterior de la lámpara con una tela humedecida en agua, hasta eliminar los restos de la solución jabonosa.
4. secar la superficie exterior de las lámparas con una tela absorbente limpia, seca y que no suelte pelusa.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA EL EQUIPO EMPLEADO EN LA
REVISION OPTICA DE PRODUCTOS PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN

5. Limpiar la superficie de las revisadoras con una tela humedecida en solución jabonosa.
6. enjuagar la superficie de las revisadoras con una tela humedecida en agua limpia hasta eliminar los restos de solución jabonosa.
7. Secar la superficie de las revisadoras con una tela seca , limpia y que no suelte pelusa.
8. Limpiar las cajas de plástico(recolectoras de ampollitas con defecto)con una fibra de plástico agua y jabon.
9. Enjuagar las cajas de plástico con suficiente agua hasta eliminar los restos de solución jabonosa.
10. Secar las cajas con una tela seca , limpia y que no suelten pelusa.
11. Limpiar las superficies de las mesas y las sillas con una fibra de plástico , agua y jabon.
12. Enjuagar las superficies con una tela humedecida en agua hasta eliminar los restos de solución jabonosa.
13. secar las superficies con una tela limpia , seca y que no suelten pelusa.
14. Registrar la ejecución de la limpieza en la bitacora correspondiente.

**C. PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA LAS AMPOLLETAS LLENAS
ESTERILES , DESPUES DE SER SOMETIDAS A LA PRUEBA DE
HERMETICIDAD**

**PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA LAS AMPOLLETAS LLENAS
ESTERILES , DESPUES DE SER SOMETIDAS A LA PRUEBA DE
HERMETICIDAD**

OBJETIVO

Realizar adecuadamente la limpieza de las ampollitas llenas estériles después de ser sometidas a la prueba de hermeticidad, para posteriormente realizar la revisión óptica .

RESPONSABILIDAD

1. El gerente de producción es responsable de establecer y mantener un método eficiente para la limpieza de las ampollitas llenas estériles después de la prueba de hermeticidad.
2. El gerente de planta es responsable de aprobar el procedimiento de limpieza de las ampollitas llenas estériles.
3. El jefe de producción de inyectables es responsable de la capacitación y entrenamiento del personal encargado de la limpieza de las ampollitas llenas estériles , así como vigilar que se efectúe adecuadamente.
4. El personal encargado de la limpieza de las ampollitas llenas estériles es responsable de efectuar las operaciones descritas en el procedimiento.
5. El inspector de control de calidad es responsable de comprobar que se cumpla este procedimiento y de aprobar o rechazar la revisión óptica de las ampollitas por deficiente limpieza.

ALCANCE

La limpieza adecuada de las ampollitas llenas estériles - permitira un mejor control en la revisión óptica , detectando mas facilmente los defectos en ellas.

Todos los lotes producidos de inyectables.

PERIODICIDAD

La periodicidad de este procedimiento es después de que un lote se le a realizado la prueba de hermeticidad.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA LAS AMPOLLETAS LLENAS
ESTERILES , DESPUES DE SER SOMETIDAS A LA PRUEBA DE
HERMETICIDAD

INSTRUCCIONES

1. El supervisor de la limpieza debera llenar el formato que se muestra en el anexo I bitacora de limpieza de las ampolletas llenas estériles"
2. El supervisor de la limpieza debera indicar a la persona las actividades a desarrollar para la limpieza de las ampolletas.
3. El procedimiento para la ejecución de las actividades de limpieza debera ser el descrito en dicho programa.
4. Al finalizar la actividad de limpieza el supervisor debera anotar la hora de terminación y el tiempo de ejecución , el operario debera firmar en el espacio correspondiente "efectuado por", en el formato que se muestra en el anexo A.
5. El supervisor debera verificar que la labor se haya desarrollado correctamente y debera firmar en el espacio correspondiente "verificado por" en el formato que se muestra en el anexo A .

MATERIAL A EMPLEAR

- Solucion jabonosa (agua, detergente y/o desengrasante
- Cubeta de plastico
- Fibra Scott Brite
- Agua caliente
- Tela absorbente
- Cajas de plastico

PROCEDIMIENTO

1. Sacar las cajas de acero inoxidable , las cuales contienen las ampolletas que fueron sometidas a la prueba de hermeticidad .
2. Enjuagar estas con agua caliente hasta quitar en lo mas posible el colorante , teniendo cuidado en no maltratarlas .
3. Transferir las ampolletas en una caja de plastico , y adicionarle agua tibia, y 1 lt de desengrasante
4. Tallar las ampolletas con fibra de plástico hasta quitar totalmente los residuos del colorante .
5. Enjuagar con suficiente agua caliente las ampolletas hasta eliminar los residuos de la solución jabonosa .

**PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA PARA LAS AMPOLLETAS LLENAS
ESTERILES , DESPUES DE SER SOMETIDAS A LA PRUEBA DE
HERMETICIDAD**

6. Secar las ampolletas con telas absorbentes secas , limpias y - que no suelten pelusa.
7. Transferir las ampolletas a cajas de plástico debidamente etiquetadas.
8. Las ampolletas estan listas para la revisión óptica.
9. Registrar la ejecución de la limpieza en la bitácora correspondiente.

**D. PROCEDIMIENTO DE REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS
ESTERILES DE PEQUEÑO VOLUMEN CON VEHICULO OLEOSO**

PROCEDIMIENTO DE REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS
ESTERILES DE PEQUEÑO VOLUMEN CON VEHICULO OLEOSO

OBJETIVO

Establecer un procedimiento para la revision optica de ampollitas llenas estériles de pequeño volumen con el proposito de separar aquellas que contengan material extraño visible en el producto o que no reunan los requisitos físicos establecidos para parenterales de pequeño volumen.

RESPONSABILIDAD

1. El gerente de producción es responsable de establecer y mantener un método eficiente para la revisión optica de las ampollitas llenas estériles después de la prueba de hermeticidad
2. El gerente de planta es responsable de aprobar el procedimiento y equipos utilizados para la revisión óptica de las ampollitas llenas estériles y asegurarse de su efectividad.
3. El jefe de producción de inyectables es responsable de la capacitación y entrenamiento del personal encargado de la revisión óptica , así como vigilar que se efectúe adecuadamente la revisión óptica de ampollitas llenas estériles según este procedimiento .
4. El personal encargado de la revisión óptica es responsable de efectuar las operaciones de revisión según éste procedimiento
5. El inspector de control de calidad es responsable de comprobar que se cumpla este procedimiento y de aprobar o rechazar las ampollitas después de su revisión , para asegurar que estén herméticamente cerradas , y libres de material extraño visible

ALCANCE

La adecuada revisión óptica de las ampollitas llenas estériles permitira un mejor control, detectando mas facilmente los defectos en ellas

Todos los lotes producidos de productos parenterales de pequeño volumen con vehiculo oleoso.

PERIODICIDAD

La periodicidad de este procedimiento es despues de que un lote se le a realizado la prueba de hermeticidad , y su respectiva limpieza.

PROCEDIMIENTO DE REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS
ESTERILES DE PEQUEÑO VOLUMEN CON VEHICULO OLEOSO

FACTORES DE BASE

1. Todas las ampollitas deben de ser revisadas al 100 % antes de ser acondicionadas para asegurar que se encuentren hermética - mente cerradas y que esten libres de material extraño visible.
2. La prueba de hermeticidad y la revisión óptica se llevan a ca - bo despues de que el producto fué esterilizado por calor hume - do (autoclave) y por filtracion por una membrana de 0.22 mi - cras.
3. En el área de revision óptica solo puede revisarse un solo lote a la vez y antes de iniciar la operación se debe de obtener la aprobación del inspector de control de calidad.
4. los operarios encargados de la revisión óptica deberán de pa - sar periódicamente por una inspección medica de agudeza visual durante la operación de la revisión óptica los operarios deben de descansar 10 minutos por cada hora de revisión.

PROCEDIMIENTO

I OPERACIONES PREVIAS A REVISION OPTICA.

1. Para llevar a cabo una buena revisión óptica es necesario que las ampollitas se laven y se les retire todo el colorante im - pregnado durante la prueba de hermeticidad según procedimiento
2. Las ampollitas limpias se colocan en contenedores de plástico perfectamente bien identificados.

II REVISION OPTICA.

1. Antes de iniciar las operaciones de revision el jefe del área deberá de comprobar la limpieza e identificación del área , y que se haya retirado cualquier material diferente o ajeno al lote que se va a revisar.
2. Posteriormente solicita la verificación por parte del inspector de control de calidad y la autorización de este para iniciar las operaciones.
4. La revisión óptica de las ampollitas se realiza con ayuda de de los modulos de revisión (protocolo de calificacion de equi - po para la revisión óptica de ampollitas llenas estériles de pequeño volumen).

**PROCEDIMIENTO DE REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS
ESTERILES DE PEQUEÑO VOLUMEN CON VEHICULO OLEOSO**

La revisión óptica se realiza de la siguiente manera:

- 4.1 Tomar de 4 a 5 ampollitas y sostenerlas del extremo superior , invertirlas con un medio giro de muñeca y volverlas a la posición inicial con un medio giro rapido de la muñeca (esta operación pondrá todo el contenido en el cuerpo de la ampollita)
- 4.2 Sostener las ampollitas verticalmente a una distancia aproximada de 10 cm de la fuente de luz, contra el fondo blanco y negro (la luz no debe estar dirigida a los ojos del operador y las manos deben quedar paralelamente a la pantalla parabólica.)
- 4.3 Verificar que el sellado , grabado y volumen son los especificados , así como materia extraña perceptible inmediatamente ; desechar las ampollitas defectuosas colocandolas en la caja de acrílico correspondiente.
- 4.4 Las ampollitas sobrantes son observadas en las superficies blanca y negra, si no se distinguen partículas , volver a invertir las ampollitas y observar si caen partículas pesadas que no se hayan observado la primera vez.
- 4.5 Colocar las ampollitas en posición horizontal y con un movimiento de la muñeca hacia atrás y adelante verificar que no tengan material extraño en suspensión .
- 4.6 La superficie de contraste blanco sirve para resaltar las partículas negras, los defectos en el cerrado o si presentan fractura o rotura . La superficie negra permite resaltar partículas y pelusas blancas y vidrios que puedan estar presentes en las ampollitas .
- 4.7 Estas operaciones se realizaran por 15 segundos en cada superficie , para alcanzar una velocidad promedio aproximada de 10 ampollitas por cada minuto.
- 4.8 Rechazar cualquier ampollita que presente cualquier defecto como pelusa , partículas o vidrios visibles al ojo humano o cualquier posible precipitado , finamente dispersado o sobrenadante .
- 4.9 las ampollitas defectuosas se colocan en bolsas de plástico rotuladas y previamente taradas . Se identifican y separan por clase de defecto, posteriormente se pesan para calcular el número de ampollitas defectuosas .

**E. PROCEDIMIENTO DE REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS
ESTERILES DE PEQUEÑO VOLUMEN CON VEHICULO ACUOSO**

PROCEDIMIENTO DE REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS ESTERILES DE PEQUEÑO VOLUMEN CON VEHICULO ACUOSO

OBJETIVO

Establecer un procedimiento para la revision optica de ampollitas llenas estériles de pequeño volumen con el proposito de separar aquellas que contengan material extraño visible en el producto o que no reunan los requisitos físicos establecidos para parenterales de pequeño volumen.

RESPONSABILIDAD

1. El gerente de producción es responsable de establecer y mantener un método eficiente para la revisión optica de las ampollitas llenas estériles después de la prueba de hermeticidad
2. El gerente de planta es responsable de aprobar el procedimiento y equipos utilizados para la revisión óptica de las ampollitas llenas estériles y asegurarse de su efectividad.
3. El jefe de producción de inyectables es responsable de la capacitación y entrenamiento del personal encargado de la revisión óptica , así como vigilar que se efectúe adecuadamente la revisión óptica de ampollitas llenas estériles según este procedimiento .
4. El personal encargado de la revisión óptica es responsable de efectuar las operaciones de revisión según éste procedimiento
5. El inspector de control de calidad es responsable de comprobar que se cumpla este procedimiento y de aprobar o rechazar las ampollitas después de su revisión , para asegurar que estén herméticamente cerradas , y libres de material extraño visible

ALCANCE

La adecuada revisión óptica de las ampollitas llenas estériles permitirá un mejor control, detectando mas facilmente los defectos en ellas

Todos los lotes producidos de productos parenterales de pequeño volumen con vehiculo acuoso.

PERIODICIDAD

La periodicidad de este procedimiento es despues de que un lote se le a realizado la prueba de hermeticidad , y su respectiva limpieza.

PROCEDIMIENTO DE REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS
ESTERILES DE PEQUEÑO VOLUMEN CON VEHICULO ACUOSO

FACTORES DE BASE

1. Todas las ampolletas deben de ser revisadas al 100 % antes de ser acondicionadas para asegurar que se encuentren herméticamente cerradas y que esten libres de material extraño visible.
2. La prueba de hermeticidad y la revisión óptica se llevan a cabo despues de que el producto fué esterilizado por calor humedo (autoclave) y por filtracion por una membrana de 0.22 micras.
3. En el área de revision óptica solo puede revisarse un solo lote a la vez y antes de iniciar la operación se debe de obtener la aprobación del inspector de control de calidad.
4. los operarios encargados de la revisión óptica deberán de pasar periódicamente por una inspección medica de agudeza visual
5. durante la operación de la revisión óptica los operarios deben de descansar 10 minutos por cada hora de revisión.

PROCEDIMIENTO

I OPERACIONES PREVIAS A REVISION OPTICA.

1. Para llevar a cabo una buena revisión óptica es necesario que las ampolletas se laven y se les retire todo el colorante impregnado durante la prueba de hermeticidad según procedimiento
2. Las ampolletas limpias se colocan en contenedores de plástico perfectamente bien identificados.

II REVISION OPTICA.

1. Antes de iniciar las operaciones de revision el jefe del área deberá de comprobar la limpieza e identificación del área , y que se haya retirado cualquier material diferente o ajeno al lote que se va a revisar.
2. Posteriormente solicita la verificación por parte del inspector de control de calidad y la autorización de este para iniciar las operaciones.
4. La revisión óptica de las ampolletas se realiza con ayuda de los modulos de revisión (protocolo de calificacion de equipo para la revisión óptica de ampolletas llenas esteriles de pequeño volumen) .

**PROCEDIMIENTO DE REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS
ESTERILES DE PEQUEÑO VOLUMEN CON VEHICULO ACUOSO**

La revisión óptica se realiza de la siguiente manera:

- 4.1 Tomar de 3 a 4 ampollitas y sostenerlas del extremo superior , invertirlas con un medio giro de muñeca y volverlas a la posición inicial con un medio giro rapido de la muñeca (esta operación pondra todo el contenido en el cuerpo de la ampollita)
- 4.2 Girar cuidadosamente en movimiento circular de la muñeca, para producir un movimiento circular del liquido dentro de la ampollita. Debe evitarse producir remolinos y burbujas. Las burbujas producidas subirán a la superficie del liquido esto ayuda a distinguir las de la materia particulada.
- 4.3 Sostener las ampollitas verticalmente a una distancia aproximada de 10 cm de la fuente de luz, contra el fondo blanco y negro (la luz no debe estar dirigida a los ojos del operador y las manos deben quedar paralelamente a la pantalla parabolica.)
- 4.4 Verificar que el sellado , grabado y volumen son los especificados , así como materia extraña perceptible inmediatamente ; desechar las ampollitas defectuosas colocandolas en la caja de acrilico correspondiente.
- 4.5 Las ampollitas sobrantes son observadas en las superficies blanca y negra, si no se distinguen particulas , volver a invertir las ampollitas y observar si caen particulas pesadas que no se hayan observado la primera vez.
- 4.6 Colocar las ampollitas en posición horizontal y con un movimiento de la muñeca hacia atras y adelante verificar que no tengan material extraño en suspensión .
- 4.7 La superficie de contraste blanco sirve para resaltar las particulas negras, los defectos en el cerrado o si presentan fractura o rotura . La superficie negra permite resaltar particulas y pelusas blancas y vidrios que puedan estar presentes en las ampollitas .
- 4.8 Estas operaciones se realizaran por 15 segundos en cada superficie , para alcanzar una velocidad promedio aproximada de 8 ampollitas por cada minuto.
- 4.9 Rechazar cualquier ampollita que presente cualquier defecto como pelusa , particulas o vidrios visibles al ojo humano o cualquier posible precipitado , finamente dispersado o sobrenadante .
- 4.10 Las ampollitas defectuosas se colocan en bolsas de plástico rotuladas y previamente taradas . Se identifican y separan por clase de defecto, posteriormente se pesan para calcular el numero de ampollitas defectuosas .

**F. PROCEDIMIENTO DE ROTACION DEL PERSONAL ENCARGADO DE LA
REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS ESTERILES DE PEQUEÑO
VOLUMEN**

PROCEDIMIENTO DE ROTACION DEL PERSONAL ENCARGADO DE LA REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS ESTERILES DE PEQUEÑO VOLUMEN

OBJETIVO

Establecer un procedimiento que describa la forma en la cual se deberá efectuar la rotación del personal encargado de la revisión óptica de ampollitas llenas estériles de pequeño volumen.

RESPONSABILIDAD

1. El gerente de producción es responsable de establecer y mantener un procedimiento que describa la forma de efectuar la rotación del personal encargado de la revisión óptica.
2. El gerente de planta es responsable de aprobar el procedimiento que describe la forma de efectuar la rotación del personal encargado de la revisión óptica.
3. El jefe de producción de inyectables es responsable de la capacitación y entrenamiento del personal que será rotado para realizar la revisión óptica, así como de verificar que el presente procedimiento se cumpla.
4. El personal encargado de la revisión óptica es responsable de efectuar la rotación en el periodo que se les ha asignado cumpliendo puntualmente.

ALCANCE

La rotación del personal permitira una adecuada revisión óptica de las ampollitas llenas estériles, así como de cuidar la salud óptica del personal, con esto se mantendra un control más estricto en la calidad del producto.

Todos los lotes producidos de productos parenterales de pequeño volumen con vehiculo acuoso.

PERIODICIDAD

La periodicidad de este procedimiento es despues de que un lote se le a realizado la prueba de hermeticidad, y su respectiva limpieza.

**PROCEDIMIENTO DE ROTACION DEL PERSONAL ENCARGADO DE LA
REVISION OPTICA DE AMPOLLETAS LLENAS ESTERILES DE PEQUEÑO
VOLUMEN**

FACTORES DE BASE

1. Todas las ampollitas deben de ser revisadas al 100 % antes de ser acondicionadas para asegurar que se encuentren hermética - mente cerradas y que esten libres de material extraño visible.
2. La prueba de herméticidad y la revisión óptica se llevan a ca - bo despues de que el producto fué esterilizado por calor hume - do (autoclave) y por filtracion por una membrana de 0.22 mi - cras.
3. En el área de revision óptica solo puede revisarse un solo lote a la vez y antes de iniciar la operación se debe de obtener la aprobación del inspector de control de calidad.
4. los operarios encargados de la revisión óptica deberán de pa - sar periódicamente por una inspección medica de agudeza visual
5. durante la operación de la revisión óptica los operarios deben de descansar 10 minutos por cada hora de revisión.

PROCEDIMIENTO

La rotación del personal permitira una adecuada revisión óptica de las ampollitas llenas estériles .

1. El jefe del área de producción de inyectables indicará que ope - rarios conformaran el primer bloque para la revisión óptica de ampollitas llenas estériles de pequeño volumen, según el procedi - miento establecido, durante el primer turno de la jornada de trabajo.
2. Una vez transcurrido el tiempo señalado , el jefe del área de producción , asignara a los operarios de este primer bloque al gúna otra actividad.
3. El jefe del área de producción de inyectables asignara un se - gundo bloque de operarios para proseguir con la revisión óptica de las ampollitas , hasta completar la jornada de traba - jo.

**G. PROCEDIMIENTO PARA LA PERIODICIDAD DEL EXAMEN OPTALMOLOGICO
PARA EL PERSONAL ENCARGADO DEL PROCESO DE REVISION OPTICA.**

**PROCEDIMIENTO PARA LA PERIODICIDAD DEL EXAMEN OFTALMOLOGICO
PARA EL PERSONAL ENCARGADO DEL PROCESO DE REVISION OPTICA.**

OBJETIVO

Establecer un procedimiento que describa la forma en la cual se deberá efectuar la periodicidad del examen oftalmológico para el personal encargado del proceso de revisión óptica.

Asegurar que el personal de el área de revisión óptica tenga una apropiada visibilidad en ambos ojos , para que desempeñen su función adecuadamente.

Determinar si el personal de nuevo ingreso seleccionado para el área de revisión óptica tiene apropiada visibilidad para desempeñar esta función.

RESPONSABILIDAD

1. El gerente de producción es responsable de establecer y mantener un procedimiento que describa la periodicidad de efectuarles un examen oftalmológico al personal encargado de la revisión óptica.
2. El gerente de planta es responsable de aprobar el procedimiento que describe la periodicidad de efectuar el examen oftalmológico al personal encargado de la revisión óptica.
3. El jefe de producción de inyectables es responsable de enviar al nuevo personal seleccionado para laborar en el área de revisión óptica , así como al personal que ya se encuentra en dicha área, con el Médico de la compañía.
4. El Médico de la compañía es responsable de efectuar un preexamen visual al personal de nuevo ingreso y decidira si este es apto o no para desempeñar la función de revisión óptica , así como al personal que ya se encuentra en el área de revisión óptica y determinar que persona(s) sera(n) enviada(s) con un Médico especialista.
5. El departamento de personal es responsable de realizar los movimientos necesarios para que a costo de la compañía se adquieran las lentes correctivas que mejoraran la visibilidad de el personal que las requiera.

ALCANCE

La realización de un examen oftalmologico al personal asegurara una buena visibilidad del mismo y permitira una adecuada revisión óptica de las ampollitas llenas estériles , asi como de cuidar la salud óptica del personal , con esto se mantendra un control más estricto en la calidad del producto.

**PROCEDIMIENTO PARA LA PERIODICIDAD DEL EXAMEN OFTALMOLOGICO
PARA EL PERSONAL ENCARGADO DEL PROCESO DE REVISION OPTICA.**

El presente rige para el personal de nuevo ingreso seleccionado para desempeñar la función de revisión óptica. Así como al personal que ya labora en el área de revisión óptica.

PERIODICIDAD

La periodicidad de este procedimiento se debiera efectuar cada vez que se haya seleccionado personal nuevo para realizar la revisión óptica de ampolletas y cada mes al personal que labora en el área de revisión óptica de ampolletas.

PROCEDIMIENTO

1. Una vez que el personal de nuevo ingreso haya sido seleccionado para laborar en el área de revisión óptica, el jefe de producción de inyectables, solicitara al Médico de la compañía - realice un examen oftalmológico con el cual evaluara y determinara si esta(s) persona(s) es (son) apto(s) para desempeñar la función de revisión óptica de ampolletas.
2. El jefe de producción de inyectables solicitara al medico de la compañía realizar un preexamen oftalmológico al personal en cargo de la revisión óptica, con el cual evaluara la posibilidad de enviar a toda persona que necesite corrección óptica con un Médico especialista.
3. El Médico de la compañía anotara los resultados en la bitacora de exámenes oftalmológicos, e informara a través de un memorandum al jefe de producción de inyectables de dichos resultados.
4. El Médico de la compañía indicara la fecha para enviar al personal que de acuerdo a su criterio requiera servicio oftalmológico especializado.
5. Los resultados obtenidos de las personas examinadas seran enviados por el Médico especialista, al Médico de la compañía - el cual a su vez enviara copias al gerente de planta, al gerente de producción y al jefe de producción de inyectables.
6. En caso que la persona examinada requiera anteojos o modificación de la corrección óptica, el departamento de producción y el departamento Médico solicitaran al departamento de personal efectue los movimientos necesarios, para hacer a costo de la compañía las nuevas lentes correctivas requeridas por el personal de revisión óptica.
7. El departamento de personal le hara llegar las lentes al departamento de producción, el cual por medio del jefe de producción de inyectables hara entrega de las lentes al operario con un Médico especialista.

ANEXOS

A. Formatos para el registro histórico de limpieza y/o sanitización de áreas, equipo, y el formato del registro histórico de limpieza de las ampollitas llenas estériles después de haber sido sometidas a la prueba de hermeticidad.

B. Tabla de resultados obtenidos por los operarios de revisión óptica.

C. Tabla del cálculo de las sumatorias para el análisis de varianza y tabla de análisis de varianza para el defecto vidrio.

D. Tabla del cálculo de las sumatorias para el análisis de varianza y tabla de análisis de varianza para el defecto mal sellado.

E. Tabla del cálculo de las sumatorias para el análisis de varianza y tabla de análisis de varianza para el defecto pelusa.

F. Tabla del cálculo de las sumatorias para el análisis de varianza y tabla de análisis de varianza para el defecto mal grabado.

ANEXO "B".

TABLA DE RESULTADOS DE
REVISIÓN ÓPTICA

TESTIGO A		OPERAD 1		OPERAD 4		OPERAD 2		OPERAD 6		OPERAD 7		OPERAD 5		OPERAD 3	
DEFECTO	TESTIGO	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
VIDRIO	29	37	45	46	33	33	40	29	38	28	48	32	29	24	27
MAL SELLADO	19	20	21	16	33	20	18	21	16	16	9	17	18	19	20
PELUSA	17	17	6	12	1	13	11	14	15	18	8	14	13	16	12
MAL GRABADO	35	26	28	26	24	33	18	32	31	30	33	32	31	34	36
BUENAS	0	0	0	0	9	1	13	4	0	8	2	5	9	7	5
VOLUMEN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TESTIGO B		OPERAD 1		OPERAD 4		OPERAD 2		OPERAD 6		OPERAD 7		OPERAD 5		OPERAD 3	
DEFECTO	TESTIGO	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
VIDRIO	28	42	33	64	38	41	42	30	29	30	23	30	24	28	23
MAL SELLADO	15	16	20	15	12	15	10	15	22	11	18	17	18	15	17
PELUSA	19	14	12	9	3	13	5	14	15	17	14	16	15	18	17
MAL GRABADO	38	28	35	12	26	30	40	34	34	29	36	31	34	33	38
BUENAS	0	0	0	0	21	0	3	7	0	13	9	6	9	6	5
VOLUMEN	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TESTIGO C		OPERAD 1		OPERAD 4		OPERAD 2		OPERAD 6		OPERAD 7		OPERAD 5		OPERAD 3	
DEFECTO	TESTIGO	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
VIDRIO	18	32	23	44	14	31	29	19	24	22	20	32	20	19	23
MAL SELLADO	30	29	29	28	27	27	25	33	27	29	30	30	26	26	26
PELUSA	16	12	12	6	6	12	12	16	12	11	16	13	10	17	10
MAL GRABADO	36	26	36	19	26	30	33	32	36	23	27	25	36	32	38
BUENAS	0	1	0	3	27	0	0	0	1	15	7	0	8	6	3
VOLUMEN	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

TESTIGO D		OPERAD 1		OPERAD 4		OPERAD 2		OPERAD 6		OPERAD 7		OPERAD 5		OPERAD 3	
DEFECTO	TESTIGO	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
VIDRIO	21	29	26	44	37	41	24	23	22	24	23	29	21	24	27
MAL SELLADO	39	36	38	26	39	21	38	38	40	36	42	36	39	35	37
PELUSA	17	16	9	14	2	10	10	16	13	12	7	14	15	16	9
MAL GRABADO	23	19	25	15	12	28	24	21	24	15	22	20	23	20	23
BUENAS	0	0	2	0	10	0	4	1	0	13	6	0	2	5	4
VOLUMEN	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0

ANEXO "C"

TABLA DE ANDEVA POR DEFECTO

MODELO CONMUTATIVO INCOMPLETO

VIDRIO

	PRUEBA 1							PRUEBA 2						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1	127.6113.81	82.71158.6110.3110.31	96.51.	155.01138.01	93.01113.01100.01131.01165.01									
2	146.41100.01228.61107.31107.1107.11150.01.	150.01	82.01135.01	85.01103.01	82.01118.01									
3	105.51244.41177.71105.51122.21177.71172.21.	127.01	77.01111.01133.01111.01127.01161.01											
4	209.51138.11109.51114.31138.01195.21114.31.	176.01100.01104.01109.01124.01114.01128.01												
5	82.81111.41120.01108.61131.41	82.81180.01.	80.01100.01114.01100.01100.01	88.01125.01										
6	139.21150.01164.31160.71103.61189.31128.61.	103.01107.01103.01110.01	96.01114.01107.01											
7	97.01117.61147.01	91.21132.31123.51	91.21.	114.01109.01	85.01100.01100.01104.01123.01									

2
 ZY1.. = 6174631.51
 2
 ZY..j = 6107848.79
 2
 ZY..k = 6175566.00
 2
 ZY... = 42545615.29
 2
 ZZZYijk = 937453.05

t = 7

2
 ZY1.. = 4407158.00
 2
 ZY..j = 4420604.00
 2
 ZY..k = 4400838.00
 2
 ZY... = 30625156.00
 2
 ZZZYijk = 648912.00

t = 7

F tab = 2.87 con $\alpha = 0.05$ F tab = 2.87 con $\alpha = 0.05$

VIDRIO

PRUEBA 1

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUDRADOS MEDIOS	F CALCULADA
S1	13812.3526	6	-----	-----
Cj	4271.9600	6	-----	-----
ak	42517.1373	6	7086.1800	24.79
Eijk	8573.7369	30	285.7900	
TOTAL	69175.1869	48		

PRUEBA 2

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUDRADOS MEDIOS	F CALCULADA
S1	4590.80	6	-----	-----
Cj	6511.60	6	-----	-----
ak	3687.90	6	614.60	2.02
Eijk	9118.50	30	303.90	
TOTAL	23908.80	48		

ANEXO "D".

TABLA DE ANDEVA POR DEFECTO

MODELO CONJUNTIVO INCOMPLETO

NAL SELLADO

PRUEBA

1

PRUEBA

2

	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1	105.2	105.2	100.0	84.2	89.5	110.5	84.2	110.0	94.0	105.0	1173.0	94.0	84.0	47.0
2	100.0	113.3	1100.0	113.3	1100.0	73.3	106.6	67.0	113.0	80.0	120.0	146.0	120.0	133.0
3	86.6	93.3	1100.0	110.0	96.6	96.6	90.0	86.0	90.0	86.0	90.0	100.0	97.0	83.0
4	66.6	92.3	97.4	92.3	92.3	53.8	89.7	100.0	100.0	102.0	107.0	97.0	97.0	94.0
5	92.3	100.0	50.0	100.0	96.1	80.8	69.2	85.0	92.0	85.0	92.0	88.0	65.0	92.0
6	90.0	90.0	96.6	83.3	100.0	80.0	90.0	97.0	80.0	87.0	90.0	83.0	77.0	93.0
7	84.6	111.5	103.8	111.5	103.8	96.1	107.7	93.0	100.0	100.0	93.0	86.0	97.0	97.0

2

ZYI.. = 3014448.23

2

ZY.j. = 3006754.31

2

ZY..k = 3015316.91

2

ZY... = 20977316.01

2

ZZZYijk = 437379.65

t = 7

2

ZYI.. = 3162729.00

2

ZY.j. = 3151581.00

2

ZY..k = 3147653.00

2

ZY... = 21967969.00

2

ZZZYijk = 466519.00

t = 7

F tab = 2.87 con $\alpha = 0.05$ F tab = 2.87 con $\alpha = 0.05$

NAL SELLADO

PRUEBA 1

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS	F CALCULADA
SI	2526.9714	6	-----	-----
CJ	1427.8400	6	-----	-----
sk	2651.0630	6	441.8400	4.97
Eijk	2665.2800	30	88.8426	
TOTAL	9271.1600	48		

PRUEBA 2

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS	F CALCULADA
SI	3492.53	6	-----	-----
CJ	1899.95	6	-----	-----
sk	1339.10	6	223.18	0.58
Eijk	11461.52	30	382.05	
TOTAL	18193.10	48		

ANEXO "E"

TABLA DE ANDEVA POR DEFECTO

MODELO CONJUNTATIVO INCOMPLETO

PELUSA

	PRUEBA 1							PRUEBA 2						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1	100.01	76.51	94.11	70.61	82.31	82.31	105.81	135.01	64.01	70.01	6.01	76.01	88.01	57.01
2	68.41	94.71	47.71	84.21	73.71	89.51	73.71	126.01	89.01	16.01	79.01	79.01	74.01	63.01
3	106.21	37.51	81.21	100.01	68.71	75.01	75.01	163.01	38.01	63.01	75.01	100.01	75.01	75.01
4	82.31	82.31	94.11	70.61	94.11	58.81	94.11	112.01	88.01	76.01	41.01	53.01	58.01	53.01
5	94.41	88.81	94.41	111.11	77.71	127.71	38.81	161.01	100.01	61.01	100.01	167.01	127.01	17.01
6	68.71	68.71	68.71	62.51	79.81	37.51	75.01	1100.01	75.01	69.01	100.01	1106.01	1100.01	193.01
7	94.41	94.41	50.01	77.71	77.71	77.71	88.81	179.01	84.01	74.01	100.01	142.01	84.01	68.01

2
 ZY1.. = 2211651.48
 2
 ZY..j = 2197194.36
 2
 ZY...k = 2248063.48
 2
 ZY... = 15347589.76
 2
 ZZZYijk = 329774.98

t = 7

2
 ZY1.. = 1694253.00
 2
 ZY..j = 1679683.00
 2
 ZY...k = 1734623.00
 2
 ZY... = 11485321.00
 2
 ZZZYijk = 268187.00

t = 7

F tab = 2.87 con $\alpha = 0.05$ F tab = 2.87 con $\alpha = 0.050$

PELUSA

PRUEBA 1

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS	F CALCULADA
S1	2734.0938	6	-----	-----
CJ	668.7909	6	-----	-----
ak	7935.8081	6	1322.630	7.61
Eijk	5220.1695	30	174.005	
TOTAL	16558.8624	48		

PRUEBA 2

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS	F CALCULADA
S1	7641.80	6	-----	-----
CJ	5560.40	6	-----	-----
ak	13408.60	6	2234.80	9.3
Eijk	7181.60	30	239.40	
TOTAL	33792.70	48		

ANEXO "F".

TABLA DE ANDEVA POR DEFECTO

MODELO CONJUNTIVO INCOMPLETO

MAL GRABADO

PRUEBA 1

PRUEBA 2

	1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7
1	74.31	94.31	97.11	74.21	91.41	91.41	85.71		80.01	51.01	102.01	69.01	88.01	88.01	94.01
2	79.01	86.81	31.61	81.61	89.31	76.31	73.71		105.01	100.01	68.01	89.01	89.01	95.01	92.01
3	88.81	52.71	69.41	88.81	63.81	72.21	83.31		105.01	72.01	100.01	100.01	75.01	100.01	91.01
4	65.21	86.91	91.31	65.21	82.61	121.71	86.91		52.01	100.01	104.01	96.01	108.01	104.01	100.01
5	57.11	90.51	104.71	76.21	71.41	90.51	33.31		104.01	100.01	100.01	109.01	100.01	100.01	100.01
6	73.11	69.21	53.81	76.91	88.41	65.31	76.91		100.01	130.01	130.01	100.01	107.01	100.01	105.01
7	59.01	59.41	63.61	86.41	63.61	72.71	86.31		100.01	100.01	100.01	100.01	100.01	100.01	100.01

2
 ZYi.. = 2036774.99
 2
 ZY.j. = 2029204.95
 2
 ZY..k = 2064686.49
 2
 ZY... = 14165437.69
 2
 ZZZYijk = 302067.29

t = 7

F tab = 2.87 con $\alpha = 0.05$

2
 ZYi.. = 3167089.00
 2
 ZY.j. = 3146315.00
 2
 ZY..k = 3160135.00
 2
 ZY... = 20070400.00
 2
 ZZZYijk = 418992.00

t = 7

F tab = 2.87 con $\alpha = 0.05$

HAL GRABADO

PRUEBA 1

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS	F CALCULADA
S1	1877.2906	6	-----	-----
CJ	795.8563	6	-----	-----
ak	5864.6470	6	977.44000	6.60
Eijk	4438.9302	30	147.96434	
TOTAL	12976.7242	48		

PRUEBA 2

FUENTE DE VARIACION	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS	F CALCULADA
S1	3349.80	6	-----	-----
CJ	382.12	6	-----	-----
ak	2356.40	6	393.00	2.74
Eijk	4295.23	30	143.00	
TOTAL	10383.55	48		

BIBLIOGRAFIA

- (1) Lachman, L., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 2a, ed. Lea Febiger, Philadelphia, 1976, p. 232, 552.
- (2) Breach, G. D. Y Reinstein, S.A., En Helman J.
- (3) Avis, Lachman, Lieberman; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral medication. Vol 1 Marcel Dekker Inc. New York, 1986 p.90,91.
- (4) Avis, Lachman, Lieberman; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral medication. Vol 2 Marcel Dekker Inc. New York, 1986 p.217-303.
- (5) United States Pharmacopeia, XXI ed U.S.A., 1986
- (6) Roman, G.; Validación de procesos para productos no esteriles
Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas, 18 (3) 1987.
- (7) Harder, S; Validation of Cleaning Procedures; Dto Pharmaceutical Corporation Pharmaceutical Technology Conference 83; New York
- (8) Guia de Procedimientos Adecuados de Manufactura Farmaceutica
CIPAM, 2a ed. México D.F. 1986.
- (9) Murray M Tuckerman, Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. 2a ed. Marcel Dekker, Inc. New York
- (10) Norma Oficial del Instituto Mexicano Del Seguro Social para el control óptico de ampolletas llenas estériles de bajo volumen México D. F. 1986.
- (11) Norma Oficial Mexicana "Envase-Vidrio-Ampolletas elaboradas con tubo de vidrio borosilicato destinadas a contener productos medicinales", Secretaria de Comercio y Fomento Industrial, Dirección General de Normas, Depto. de Normalización de Industrias Químicas y productos afines, NOM. -E-E-13/1- 1986.

(12) Julius, Z. Harold, K. Journal of Parenteral Science & Technology 35 , No. 1 , 21 , (1981)

(13) Julius, Z. Journal of Parenteral Science & Technology 42 , No. 1 (1988).

(14) Villafuerte R., L. ; Calificación del personal para el control optico de ampollitas . Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas 22 , (1) , 1991.

(15) Steven J. Borchert, Journal of Parenteral Science & Technology 40 , No. 5 , (1986).

(16) Dean , D. A., Pharmaceutical Technology. August 1985.

(17) Health Industry Manufacturers Association, Washington , D.C. Journal of Parenteral Science & Technology , 43 , No. 5 , 1989.

(18) Nash, Robert A. Pharmaceutical Process Validation edit. Luftus Edit. Luftus & Nash , Marcel Dekker , Inc. New York

(19) Norma Oficial del Instituto Mexicano Del Seguro Social para insumos terapeuticos, guia de inspección a soluciones inyectables México D. F. 1991.

(20) Anteproyecto de Norma del Instituto Mexicano Del Seguro Social para la inspección de materia particulada visible en soluciones y diluyentes inyectables , México D.F. 1992.

FE DE ERRATAS

En el título aparece " CALIFICACION DEL PROCESO DE REVISION OPTICA MEDIANTE UN ESTUDIO RETROSPECTIVO Y PROSPECTIVO EN - PRODUCTOS PARENTERALES DE BAJO VOLUMEN "

Debe decir " CALIFICACION DEL PROCESO DE REVISION OPTICA - MEDIANTE UN ESTUDIO RETROSPECTIVO Y PROSPECTIVO EN PRODUCTOS PARENTERALES DE PEQUEÑO VOLUMEN "

Todas aquellas palabras que digan bajo volumen, deben decir - pequeño volumen.

El termino bajo volumen en este trabajo significa parenterales de dosis unica y no como parenterales fuera de especificación.