

29
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

CALIFICACION DEL PERSONAL REVISOR DE PARTICULAS EN
AMPOLLETAS POR EL METODO DE REVISION VISUAL, COMO
ALTERNATIVA DE APOYO Y/O INCREMENTO EN LA
PRODUCTIVIDAD AL SISTEMA AUTOMATIZADO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

MARIA DEL CARMEN CHAVEZ LUGO



MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Jurado asignado:

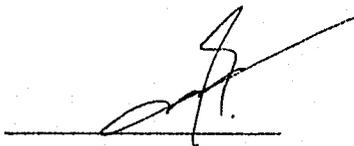
Presidente : Prof. Joaquín Pérez Ruelas
Vocal : Prof. José Luis Ibarnea Avila
Secretario : Prof. Luis Torres-Septien Luhrs
1er. Suplente: Prof. Norma Trinidad González Monzón
2do. Suplente: Prof. Honoria Fuentes Sixtos

Lugar donde se desarrollo el tema:

Laboratorios Liomont, S.A. de C.V.

Asesor del tema

Sustentante



QFB. José Luis Ibarnea Avila



Ma del Carmen Chávez Lugo

Amo el canto del zenzonille
Pájaro de cuatrocientas voces
Amo el color del jade
Y el enervante perfume de las flores
Pero amo más a mi hermano el **HOMBRE**

NEJAHUALCOYOTL

Agradesco a Dios que ha sido mi luz, por haberme dado la vida, por caminar siempre a mi lado y nunca me ha dejado sola, aún en las pruebas más difíciles de la vida.

Doy gracias por mis padres, mi familia, mi preparación y por todas las personas maravillosas que me ha permitido conocer.

Carmen

AGRADECIMIENTOS GENERALES.

Agradesco a la Universidad Nacional Autónoma de México la preparación y formación que he recibido.

A mis profesores que me permitieron conocer y aprender de sus conocimientos y sus distintas formas de pensar.

Muy especialmente al Q.F.B. José Luis Ibarra, por su amistad, sus palabras de aliento, su comprensión y paciencia, por enseñarme a seguir el camino recto de todo profesionista, y por dedicarme su tiempo como director de esta tesis.

Quiero agradecer a Laboratorios Liomont, S.A. de C.V. por permitirme la realización de este trabajo, en especial al Q.F.B. Rogelio Hurtado Corona por creer en mí para la realización de este tema y por toda su ayuda brindada.

A los Q.F.B.s Jaime Hernández y Sergio Garza por sus consejos y palabras de aliento, y su ejemplo a seguir en el desempeño profesional.

A los integrantes del equipo de revisión de ampollitas por su participación y cooperación, para la realización de este trabajo y muy especialmente a Carmen Cuesta por brindarme su amistad, su paciencia, sus palabras de aliento, y sobre todo por enseñarme sus conocimientos.

A mi amigo Silvia Ortega por su incondicional amistad, por sus palabras de aliento, sus experiencias y por los momentos que pasamos juntos desde mi primer práctica profesional en el laboratorio.

Agradesco a Laboratorios Infon, S.A. por su ayuda en la realización de esta tesis, por permitirme conocer y experimentar con los avances de la tecnología.

Al Ing. Froilon Cruz por su ayuda y a la Q.F.B. Martha García por sus conocimientos y por su ayuda brindada.

A todas las personas que directa o indirectamente participaron en la realización de este tema.

Muchas Gracias.

A mis padres:

Romón Chávez Ortiz y Ana Ma. Lugo Arredondo por su gran cariño, por su comprensión y sobre todo por su confianza al dejarme escoger y tomar mis propias decisiones ante la vida.

A mi hermana y mis hermanos:

Ana Laura, Ramón y Gerardo, por su comprensión, sus palabras de aliento y por estar siempre a mi lado en todo momento.

A mis amigos y compañeros :

Gracias a todos, por compartir tantos momentos que pasamos juntos.

María del Carmen Chávez Lugo

1	Introducción	1
1.1.	Objetivo	2
2	Generalidades	3
2.1.	Definición de inyectable	3
2.2.	Envases para inyectables	4
2.2.1.	Ampolletas de vidrio	4
2.3.	Partículas extrañas en suspensión	5
2.3.1.	Naturaleza, origen y daños de la contaminación por partículas	7
2.3.2.	Métodos de detección de partículas	10
2.4.	Selección y entrenamiento de personal	12
3	Desarrollo experimental	13
3.1.	Descripción del área y equipo de inspección para el sistema visual	13
3.1.1.	Área	14
3.1.2.	Equipo	15
3.2.	Método de inspección para el sistema visual	16
3.3.	Parámetros de medición	
3.3.1.	Ampolletas limpias	18
3.3.2.	Ampolletas sucias	19
3.3.3.	Personal revisor	20
3.4.	Descripción del área y equipo de inspección para el sistema automatizado	
3.4.1.	Área	22
3.4.2.	Equipo	22
3.5.	Método de inspección para el sistema automatizado	25
3.6.	Parámetros de medición	
3.6.1.	Ampolletas limpias	28
3.6.2.	Ampolletas defectuosas	28
3.6.3.	Detector de partículas	29
3.7.	Evaluación del sistema de revisión visual contra el sistema automatizado	30
4	Resultados	34
4.1.	Resultados de la revisión por el sistema visual	34
4.2.	Resultados de la revisión por el sistema automatizado	39
4.3.	Resultados de la revisión del sistema visual contra el sistema automatizado	43
5	Conclusiones y sugerencias	45
5.1.	Conclusiones	45
5.2.	Sugerencias	46
6	Bibliografía	47

1 INTRODUCCIÓN

A través de un recorrido por la historia de la tecnología farmacéutica, la realización de soluciones parenterales seguras y de alta calidad, ha requerido de un esfuerzo constante y prolongado por parte de cada una de las compañías farmacéuticas dedicadas a su elaboración. Para ello debe controlarse cada fase del proceso de manufactura para asegurar que las propiedades y características de calidad, eficacia y seguridad se mantengan desde que se inicia hasta que se termina el producto.

Por otra parte, la producción de medicamentos contaminados son un gran peligro para la salud, además de grandes pérdidas de tiempo, mano de obra, y dinero a la compañía. La mejor manera para asegurar la ausencia de contaminantes físicos, químicos, o microbiológicos es no permitir que éstos puedan presentarse en el producto, mediante el uso de las Prácticas Adecuadas de Manufactura.

En el caso de las soluciones parenterales es importante evitar la contaminación microbiana y disminuir al máximo el número de partículas extrañas. Para lograrlo se requiere contar con el área y el equipo adecuado, además de disponer de personal altamente calificado.

La inspección visual de ampollitas es una operación dentro del proceso de fabricación de los inyectables en la cual aseguramos que las soluciones parenterales se encuentran libres de partículas. En dicha operación se requiere de personal capacitado para detectar y separar aquellas ampollitas que contengan partículas extrañas, tales como: puntos negros, vidrios, pelusas, como también, las ampollitas que estén estrelladas o rotas, y las que tuvieron un cierre imperfecto.

En la actualidad, además del sistema de revisión tradicional se ha adoptado el sistema automatizado. En este último se han observado algunas ventajas como son: mayor rapidez, seguridad, una mejor separación del producto defectuoso, disminución de personal, entre otras.

En este sistema también se han observado algunos inconvenientes como son: alto costo en caso de trabajar lotes pequeños, mantenimiento del equipo, desgaste de algunas piezas de difícil adquisición, por mencionar algunas.

1.1. Objetivo

El presente trabajo tiene como objetivo calificar al personal que emplea el método visual de revisión de partículas en ampollitas, para considerar tanto al personal como al método como una vía alterna, para el sistema automatizado de revisión en caso de presentarse problemas en dicho sistema, como pueden ser: fallas mecánicas, paros en producción, y como ayuda en el incremento de la productividad, entre otras.

2 GENERALIDADES

2.1. Definición de inyectable

Debemos antes que todo definir lo que es un preparado inyectable:

Según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 6ª edición se definen a los inyectables como:

Soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, que contienen uno o más fármacos preparados por disolución o suspensión del principio y otros aditivos en agua para inyección o en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados, que se destinan para ser introducidas al organismo parenteralmente, por diferentes vías: subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intrarraquídea, epidural e intraarticular. [1]

Según otros autores:

Los preparados inyectables están constituidos por soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, envasados en recipientes que conservan la esterilidad del contenido, destinados a la administración parenteral, es decir, a través de una o más capas de piel o mucosa. Alguno de ellos se preparan en el momento por disolución o por suspensión de un polvo en un líquido o por mezcla de soluciones. [2]

Lo que podemos subrayar a partir de las definiciones anteriores es lo siguiente: Los preparados parenterales son introducidos al organismo superando todas las defensas, por lo que es preciso tener un control muy severo sobre su esterilidad, inocuidad y tolerancia por parte de los tejidos. Además es la forma farmacéutica que requiere de algunos otros cuidados en su preparación, ya que el organismo es muy sensible a la introducción de elementos extraños, pudiendo reaccionar con grandes consecuencias. [2]

2.2. Envases para inyectables

Los envases utilizados en la industria farmacéutica están relacionados con los diversos sistemas de producción y las características de los productos medicinales.

El acondicionamiento de los medicamentos es de gran importancia ya que la firma productora se responsabiliza, a que lleguen al consumidor en las mejores condiciones de conservación y estabilidad.

Para el caso de los inyectables se usan envases de vidrio o de plástico, incoloros o de color ámbar y transparentes, para permitir la inspección visual de su contenido. Los cuales no deben modificar la naturaleza física o química de las preparaciones, su potencia y pureza, bajo las condiciones habituales de manejo, almacenaje y venta.

Aunque cabe señalar que la mayoría de las ampollas usadas en la industria farmacéutica son de vidrio del Tipo I, como: Vidrios de borosilicatos, que contienen aproximadamente: 70 % de sílice, 10 % anhídrido bórico y alúmina al 5 %. Es el tipo de vidrio ideal para envases de soluciones y polvos inyectables. Se puede esterilizar ya sea antes o luego de su llenado, y además utilizar para todo tipo de soluciones, ya sea ácidas, neutras o alcalinas. Este tipo de vidrio se le llama de "alta resistencia hidrolítica." [1] y [2]

2.2.1. Ampollas de vidrio

Como se mencionó, la ampolla de vidrio es uno de los recipientes universalmente usados para contener soluciones inyectables; aunque también se utiliza en menor proporción para soluciones bebibles.

En general se usan para volúmenes menores a 20 ml., ya que para ampollas de mayor volumen resultan poco prácticas.

Se fabrican dos tipos de ampollas:

1.- Ampollas de dos puntas que se usan para envasar soluciones de administración por vía oral y 2.- Las ampollas comunes, las cuales se fabrican apartir de un tubo de vidrio, por sucesivos calentamientos y estiramientos hasta lograr la forma deseada, existen tanto ampollas abiertas como cerradas, dependiendo del tipo de máquina llenadora que se tenga es el tipo de ampolla empleada.

El tubo del cual se parte tiene aproximadamente 1.50 m de longitud y un diámetro igual al del cuerpo de la ampolla que se desea fabricar. En ambos casos el cierre se efectúa por fusión del mismo vidrio, de modo que en el terminado del producto no interviene otro material. Algunas compañías productoras les adicionan una señalización en el cuello de la misma que le permite su apertura sin necesidad de lima.

Las ampollas son de dosis única, ya que no podría mantenerse estéril su contenido si hubiera que guardarlo para otras aplicaciones. [2]

2.3. Partículas extrañas en suspensión

Antes de comenzar definiremos lo que se entiende por "partículas extrañas" presentes en las soluciones parenterales, y para ello utilizaremos la traducción de la U.S.P. edición XXIII:

"Por partícula entendemos substancias extrañas, móviles, no disueltas en la fase líquida, distintas de las burbujas gaseosas, no intencionalmente presentes en las soluciones parenterales." [3]

La presencia de las partículas en las soluciones parenterales, posiblemente detectadas a simple vista o no, constituyen un alto riesgo que determina la calidad del preparado. Esto ha conducido a la búsqueda de técnicas y recursos para determinar su presencia, para estudiarlas cuali y cuantitativamente, por lo que se investiga su origen, tratando de eliminar las causas de su producción, y disminuyendo su presencia en los preparados; ya que su completa eliminación es imposible.

En la F.E.U.M. 6ª edición se establece una norma que dice lo siguiente:

"Las soluciones acuosas inyectables preparadas por el fabricante o en el momento de emplearse, deben ser limpiadas, sin partículas en suspensión, aún después de agitación." [1]

Con el fin de fomentar la calidad de los medicamentos inyectables para sus derecho habientes, en 1981 el Instituto Mexicano del Seguro Social empezó a establecer las bases para la elaboración de un anteproyecto de norma sobre materia particulada en soluciones inyectables de pequeño volumen. Aplicando internamente un "Procedimiento de inspección para materia particulada visible en soluciones inyectables".

Los efectos fueron inmediatos, ya que los rechazos en medicamentos de tipo inyectable por parte del I.M.S.S., fueron aumentados considerablemente. Creando así, una de las principales preocupaciones a las compañías que le vendían este tipo de medicamentos.

Las compañías involucradas en este problema solicitaron una revisión a la norma ya establecida por el I.M.S.S.. Finalmente, en mayo de 1983 se hicieron algunas modificaciones al documento, y se considero provisionalmente al defecto como menor, con un nivel de calidad aceptable. [4]

Hasta la fecha, la industria farmacéutica ha estado tratando de resolver el problema de las partículas extrañas, que se introducen en las soluciones parenterales durante su producción y llenado, reduciéndola a un mínimo aceptable, la cual se le ha llamado "Contaminación primaria".

Como consecuencia; no existe un decreto o norma oficial, en la que los fabricantes de dichas soluciones, se puedan basar para poder limitar el número de partículas extrañas presentes en estos preparados, ya que es imposible la eliminación total de partículas.

Generando así, una situación incomoda a la industria farmacéutica Mexicana.

2.3.1. Naturaleza, origen y daños de la contaminación por partículas

La naturaleza de las partículas es muy diversa y se ha encontrado entre las principales: partículas de vidrio, hule, fibras de tela, y carbón entre otras.

Existen muchos factores que pueden contribuir a la formación de partículas en las soluciones inyectables, algunos autores la denominan "Contaminación primaria" entre ellos podemos mencionar, por ejemplo: los ingredientes de la formulación, la etapa de fabricación, las piezas del equipo, los movimientos del operario, y los envases.

También la presencia de partículas de moho, y metales pueden desprenderse, y viajar por conductos y válvulas, si es que el aire de las áreas no se ha filtrado correctamente. Además un mal mantenimiento en el equipo y una mala manipulación de éste, puede generar partículas de vidrio, y carbón en el cierre de las ampolletas.

Los diferentes métodos usados para abrir las ampolletas originan una cierta cantidad de partículas, que inevitablemente terminan en la solución inyectable, produciendo una segunda fase de contaminación, que se denomina "Contaminación secundaria". Esta segunda contaminación es más preocupante que la contaminación primaria, ya que generalmente son partículas de vidrio y estas pueden ser tan pequeñas que no son visibles para el ojo humano y viajar a través de la aguja de la jeringa. [4]

Por lo que se refiere a la patogenicidad de las partículas extrañas se puede encontrar en la literatura muy diversas respuestas, todas ellas están basadas en experimentos que han dado a conocer la importancia de éstas. Para ello citaremos algunos ejemplos.

En 1951 se señaló que es posible producir experimentalmente granulomas por inyección de fibras de papel filtro dispersas en soluciones isotónicas de cloruro de sodio. Varios años después, se observaron granulomas vasculares en pulmones al administrar por vía intravenosa, soluciones que contenían fibras de celulosa.

En 1960 según Stehbens y Florey [2] afirman que después de inyectar por vía intravenosa las soluciones con partículas en conejos, se produce aglutinación de plaquetas, y que las partículas se adhieren a las masas aglutinadas. Luego se agregan glóbulos rojos y blancos formándose el trombo que ocluye los vasos.

Las partículas extrañas son fuentes potenciales de micro embolias, trombosis y granulomas y constituyen un riesgo de primera magnitud por vía intravenosa. Sin embargo los riesgos de la aplicación por esta vía, no son clínicamente tan evidentes como los de la vía intrarterial.

Tanto en los experimentos de laboratorio con animales como, en la autopsia de personas que antes de su muerte habían recibido una gran cantidad de soluciones por vía intravenosa, numerosos investigadores hallaron modificaciones patológicas debidas a partículas de las mismas. Aunque no se ha atribuido la muerte de muchos enfermos a estas partículas, lo cierto es que todos tuvieron en común el haber sido inyectados con grandes volúmenes de soluciones por vía intravenosa.

Los efectos que puede producir una partícula son:

- 1.- Producir una respuesta inflamatoria
- 2.- Oclusión de alguna vena sanguínea , inclusive con una partícula inerte

Uno de los principales problemas es determinar el posible sitio de alojamiento de las partículas, por ejemplo, si una partícula es inyectada junto con una solución en la vena radial del brazo, ésta viajará hacia el lado derecho del corazón a lo largo del sistema venoso sanguíneo, las venas en este tramo incrementan su diámetro conforme se acercan al corazón, por lo que es poco probable que las partículas permanezcan en reposo en este paso, sin embargo, después de pasar a través del corazón, la sangre es bombeada a las arterias pulmonares y éstas, a diferencia de las venas decrecen en diámetro a lo largo de la dirección del flujo conforme se van ramificando y dividiendo para suministrar sangre fresca a los tejidos y órganos. De tal manera que hay una gran cantidad de capilares en el pulmón y el diámetro mínimo es aproximadamente de 5 a 15 micras que corresponde al diámetro de un eritrocito. De aquí que exista la posibilidad de que las partículas del mismo tamaño o mayores que un eritrocito lleguen a ocluir un capilar al alojarse en él, desde luego que el efecto físico de la oclusión depende del grado de la circulación sanguínea. Si en alguna zona, la circulación está obstruida provoca la muerte de dicha zona o el daño del tejido, y esto puede repercutir en diferentes formas.

Por lo tanto si una arteria pulmonar esta ocluida es poco probable que pueda haber efecto biológico ya que hay varios caminos alternos para que la sangre llegue a los demás lugares del organismo. Pero si el daño reside en los tejidos como : el vaso, el riñón y los ojos, que no presentan otros caminos de circulación alterna, es posible que puedan presentarse dichos problemas.

La respuesta que el organismo puede dar a las partículas extrañas depende de que la reacción sea limitante por si misma o progresiva, como en el caso de una respuesta cancerosa. También es posible que el material produzca una respuesta doble, si la reacción alérgica es seguida de la introducción del dicho material en fecha posterior. [5]

Los efectos en el organismo dependen de tres factores principales:

- 1.- El tipo de partícula y su tamaño.
- 2.- El sitio de alojamiento y el grado de interrupción de la sangre suministrada a los órganos vitales.
- 3.- El tipo de respuesta del organismo a la partícula.

Para concluir, podemos considerar a las partículas extrañas como patógenas pero desconocemos hasta que punto son tolerables. Todas las partículas son nocivas, pero especialmente las fibras. Aunque se han realizado experimentos en conejos inyectando un gramo de vidrio pulverizado diariamente por un año, se llevo a la conclusión de que los animales estaban "quebradizos pero felices". Aunque esto parezca simple, se deben de tomar todas las medidas necesarias para reducir al máximo la cantidad y el tamaño de las partículas extrañas, además se puede considerar como un indicador de calidad para el producto y el fabricante. [4]

2.3.2 Métodos de detección de partículas

La eliminación total de las partículas extrañas en las ampollas es completamente imposible. Por lo que ha sido la inquietud de numerosos investigadores y funcionarios técnicos el buscar los medios para lograr determinar tanto la forma, como el tamaño, y el número de las partículas presentes en dichos productos.

Se han reconocido dos tipos de métodos, los cuales son: Los métodos destructivos y los no destructivos. Los primeros requieren de la apertura del envase y se realizan mediante un muestreo estadístico. Nos indica el número de partículas, el tamaño y su forma, además de determinar la naturaleza de las partículas y como consecuencia la fuente probable de contaminación.

En el caso de los métodos no destructivos, como su nombre lo indica; no es necesario abrir el envase. En este método se emplean operarios entrenados, de vista normal, y además existen equipos tan complejos que pueden realizar la detección de las partículas.

En el caso del método destructivo, existen tres clases:

- 1.- Los que se basan en la difusión de la luz.
- 2.- Los fundados en procedimientos eléctricos que utilizan las variaciones de conductividad por el pasaje de partículas a través de un micro orificio calibrado, sometido a un campo eléctrico.
- 3.- Los que se apoyan en una filtración a través de membrana para concentrar las partículas. El examen de esta membrana es al microscopio y algunos aparatos, los cuales permite un tratamiento estadístico de las observaciones.

Para el método no destructivo, se tienen dos tipos:

1.- Examen visual. El objetivo de este método, es identificar y eliminar los contenedores que presenten materia particulada, que estén mal sellados, rotos o mal llenados. Consiste en la observación de las ampollitas, de frascos chicos o grandes sobre una pantalla blanca y negra iluminadas por una fuente de luz artificial. No obstante, para no ser mecánico, es rápido. Tiene en su contra que depende en gran medida de la apreciación visual del observador.

2.- Inspección por un sistema mecanizado. Todos los aparatos o métodos descritos en la literatura sólo son variaciones o modificaciones del principio básico, para lograr mayor rapidez y comodidad al observador

Cabe destacar que cada compañía, ha adoptado el sistema más conveniente a sus intereses al igual que ciertas instituciones en materia de salud que han establecidos sus propios métodos de revisión, como lo es el IMSS, apartir de la Subdirección General de Abastecimiento de la Jefatura de Control de Calidad, creando un anteproyecto de norma titulado " Inspección para materia particulada visible en soluciones y diluyentes inyectables de bajo volumen".

El fundamento de dicha norma es el siguiente:

Se basa en la observación directa de las ampollitas o frascos sobre fondo blanco y negro, bajo condiciones establecidas, para verificar si contienen o no materia particulada visible.

Este método se aplica en la recepción de lotes de medicamentos inyectables que adquiere el IMSS, que respondan a las siguientes características :

- Inyectables en solución, así como sus diluyentes.
- De volumen hasta 100 ml.
- Frasco o ampollita de vidrio o plástico transparente, incoloro o ámbar.

2.4. Selección y entrenamiento del personal

Existen notables diferencias entre los criterios que se utilizan en la selección de personal, según se trate de la política de cada compañía.

En el caso de la industria farmacéutica, se requiere de personal adecuado que pueda desempeñar diferentes actividades según las necesidades que se tengan. Es importante hacer notar que no todas las personas tienen las mismas cualidades y / o defectos, por lo que debe de existir parámetros específicos, fijados por los mismos supervisores que además deben de tener presente los diferentes factores que pueden modificar los resultados esperados.

El personal que es seleccionado por el supervisor, debe de aplicarse un examen previo por un oftalmólogo, así como un entrenamiento previo, por medio del cual se podrá justificar que el operario es capaz de llevar a cabo su función.

Es importante señalar que además del entrenamiento, se requiere que en diferentes periodos de tiempo, el personal sea evaluado cuidadosamente. Esta evaluación se debe de hacer minuciosamente tomando en cuenta, por ejemplo: su desempeño laboral, su crecimiento personal, su libertad de expresión, la responsabilidad que tiene con sus compañeros y para la compañía, así como su disciplina tanto individual como en grupo y la interrelación con el demás personal. Todos estos criterios se deben de revisar junto con la persona a evaluar, para que pueda haber un acuerdo con los resultados.

El entrenamiento al cual el personal es sometido, debe cumplir con los objetivos establecidos, para obtener mejores resultados.

La persona que impartirá el curso, debe de conocer y manejar perfectamente el tema a tratar, además de ser capaz de motivar a su personal para poder determinar sus cualidades y admitir sus errores.

El curso se debe de realizar en un tiempo previamente establecido por el instructor, para determinar si el personal es apto para la actividad requerida. En caso de que no fuera apto, se podría tomar en cuenta las cualidades observadas por el instructor, y sugerir otras alternativas. [6]

3 DESARROLLO EXPERIMENTAL

3.1. Descripción del área y equipo de inspección para el sistema visual

A través de un recorrido por la historia de la tecnología farmacéutica, refiriéndonos a la revisión de ampollitas, se han publicado varios procedimientos elaborados por distintos países, como el publicado durante la segunda guerra mundial en la décimo tercera edición de la U.S.P. en 1947 bajo el título de "Clarity of Solutions", el cual consiste esencialmente en una observación a simple vista, es decir sin aditamentos de amplificación, sobre un fondo negro primero y blanco después, con una abundante muestra de envases, previamente agitados con cierta precaución. Se preveía también la intensidad y la distancia de las fuentes luminosas, pero no se proporcionaban límites para la aceptación o el rechazo.

En 1949, en un juicio del Gobierno de los Estados Unidos contra una compañía de afamado prestigio, se rechazó esta reglamentación, considerándola excesivamente vaga.

Por esta razón en la U.S.P., décimo cuarta (1950), fue suprimida la monografía por completo, pero apareció un nuevo concepto:

"Los buenos procedimientos de manufactura exigen que cada inyectable, en su envase final, sea sometido individualmente a una inspección visual". Este concepto se mantuvo hasta que en la U.S.P. edición XX de 1980, se hace la distinción entre soluciones inyectables de pequeño y de gran volumen, y para estas últimas se fija un procedimiento analítico de filtración por membrana, y un recuento microscópico de las partículas extrañas estableciendo límites de tolerancia.

En la actualidad el procedimiento descrito en la U.S.P. XXIII es bastante sofisticado y minucioso. Consiste esencialmente en abrir el envase, sacar unas muestras del líquido y examinarlas con un contador electrónico de partículas que utiliza un sistema de revelado por bloqueo óptico. Cuidando las condiciones de normatividad para el control del ambiente, de los materiales empleados y la calibración del aparato de medición.

En cuanto a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en la IV y V edición, se establece la primera norma sobre partículas que establece que "las soluciones acuosas inyectables preparadas por el fabricante o en el momento de emplearse, deben ser limpiadas, sin partículas en suspensión, aun después de agitación."

Sin publicar algún otro procedimiento por parte de la F.E.U.M, el Instituto Mexicano del Seguro Social en 1981, empezó a establecer las bases para la elaboración de un anteproyecto de norma sobre materia particulada en soluciones inyectables de pequeño volumen.

Pero hasta 1982, el Seguro Social empezó a aplicar internamente un "Procedimiento de inspección para materia particulada visible en soluciones inyectables", el cual consistía en una revisión de las ampollitas o frascos ampulas, una por una, durante 15 segundos sobre el fondo negro y otros 15 segundos sobre el fondo blanco, en una caseta iluminada con dos lámparas de 20 watt cada una, fijándose la categoría del defecto como mayor.

Los efectos fueron inmediatos, ya que los rechazos de medicamentos inyectables entregados al I.M.S.S., en el primer semestre de 1982 eran de un 13.8 %, a partir del segundo semestre de 1982 y todo 1983 estos rechazos fueron aumentados considerablemente hasta alcanzar niveles estimados del 30 y 40 %.

Finalmente, en mayo de 1983, se llegó al acuerdo de que los tiempos de observación fueran reducidos a la mitad (es decir 15 segundos en total), que la revisión fuera de 3 en 3 (en ampollitas hasta 5 ml) y se re clasificó provisionalmente la categoría del defecto como menor, con un nivel de calidad aceptable más alto. [4]

De acuerdo a lo antes referido, podemos decir que el método adoptado por el Seguro Social para la revisión de su producto, surgió de hacer modificaciones al procedimiento establecido en 1942 por la U.S.P. En la actualidad, algunas empresas han tomado este procedimiento de revisión, algunas otras, han creado sus propios métodos o emplean el método establecido por la U.S.P. XXIII

En la compañía donde se realizó este trabajo no se empleaba el método establecido por el I.M.S.S, tiene su propio método de revisión, aunque esta compañía forma parte de los proveedores de medicamentos inyectables para dicha institución.

Describiremos el área y el equipo que sugiere dicha norma.

3.1.1. Área

El área de inspección debe de estar separada del área de llenado de ampollitas, para evitar la contaminación del producto a llenar, y disminuir interrupciones al personal que esta realizando la revisión.

Deberá contar con una iluminación que no permita cambios de luz o reflejos hacia los módulos de inspección, y contactos para conectar las lámparas de los módulos.

Las dimensiones dependerán del número de módulos de inspección que vaya a contener, considerando que cada modulo requiere un espacio mínimo de 1.50 m por 2.00 m, para permitir condiciones apropiadas de espacio al personal que realiza la revisión y mantener los materiales debidamente ordenados.

Además el área de inspección constará de:

1.- Mesa de trabajo:

La cual será sólida de superficie lisa y plana, de 60 cm. de altura por 50 cm. de ancho y longitud suficiente para mantener los materiales en orden.

2.- Silla cómoda de altura variable, preferentemente acojinada del asiento y el respaldo.

3.1.2. Equipo

El módulo de inspección consiste básicamente en una pared plana de 40 a 50 cm. de largo por 50 cm. de altura, dividida en dos secciones, una blanca y la otra negra, formando así un rectángulo de 20 a 25 cm. de base por 50 cm. de altura. Estas superficies sirven como fondo de observación para los productos.

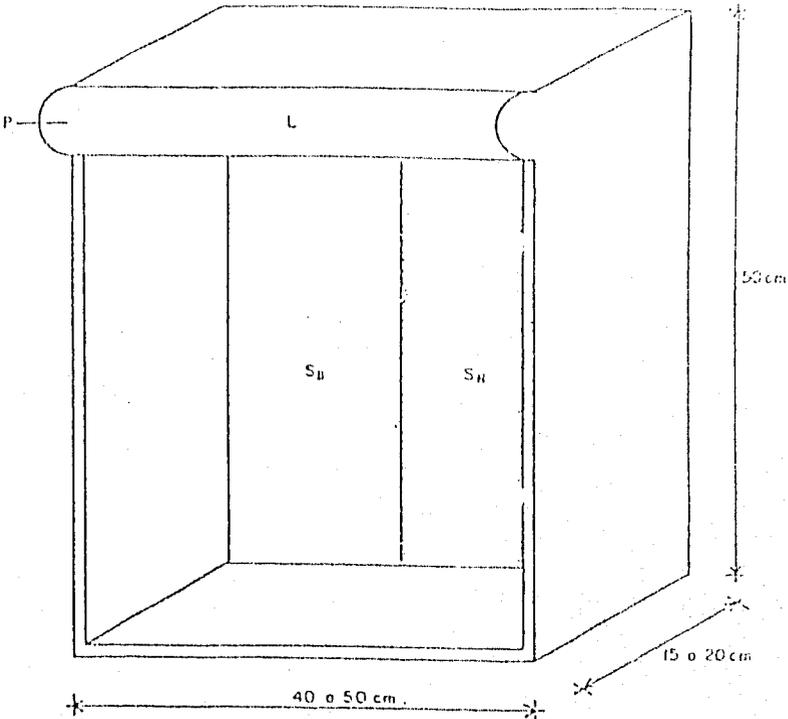
Las superficies, blanca y negra son pintadas con pintura mate, que no permite reflejos. No deben de presentar excoriaciones, ralladuras, manchas, etc., para evitar posibles confusiones.

Cada módulo de inspección debe contener una fuente de luz, la cual se ubica en la parte superior del módulo, en un ángulo de 30° respecto a las superficies blanca y negra, al centro de las mismas.

La fuente luminosa consiste en dos lámparas de luz blanca de 20 Watt cada una. Estas lámparas deben ser cambiadas cuando se presenten fallas en la iluminación, deben ser sustituidas por lámparas nuevas, para obtener buena luz en el módulo.

Para la protección de los ojos de los operarios es necesario colocar una pantalla parabólica, ésta evitará que la luz de directamente a los ojos. Además contará de paredes laterales de 15 a 20 cm. de ancho por 50 cm. de altura, para evitar lastimar los ojos de los demás inspectores. Ver dibujo 1 [7]

ANEXO A DIAGRAMA PARA CAMARA DE INSPECCION



- L.- Zono de ubicación de la fuente de luz inferior
- P- Pantalla parabólico
- SB-Superficie blanco
- SN-Superficie negro

3.2. Método de inspección para el sistema visual

El I.M.S.S es una de las instituciones mexicanas más importantes en materia de salud, la cual consume aproximadamente un 20 % de los medicamentos elaborados por las compañías farmacéuticas, a su vez, ésta se ha preocupado por el bienestar de sus derecho habientes, y por eso; ha creado una jefatura de Control de Calidad, en la cual, todos los medicamentos, incluyendo las soluciones inyectables; así como sus diluyentes son examinados de acuerdo a los métodos que ha establecido.

El método de revisión visual que emplea el I.M.S.S., expedido por la Subdirección General de Abastecimientos de la Jefatura de Control de Calidad, ha demostrado ser para dicha institución uno de los métodos de control de calidad que mejores resultados ha tenido; ya que por medio de él, puede verificar la calidad de los productos que le es enviada por sus proveedores, y también puede evaluar a cada uno de ellos, dicho método es el siguiente:

Para la aplicación de este método, se limpia y se seca la superficie de las ampollitas a revisar para evitar que el líquido de algunas ampollitas que estén rotas, puedan manchar a las demás y confundir al operario.

Se toman las ampollitas por el extremo superior, aplicando un ligero movimiento rotatorio, cuidando de no producir burbujas, y se observan contra la superficie negra, aproximadamente 10 cm. abajo del nivel de la pantalla. Se repite la misma operación, pero invirtiendo las ampollitas y observándolas contra la superficie blanca.

En el fondo negro se pueden observar las pelusas o fibras que lleguen a presentar las ampollitas, y en el fondo blanco se observaran los puntos negros y los vidrios en caso de que los envases sean de color ámbar. Si hablamos de envases transparentes los vidrios podrán ser observados con mayor facilidad en el fondo negro, todo esto depende de la destreza visual de cada operario.

Algunas empresas tienen sus propios métodos de revisión de ampollitas, cada compañía emplea el método que mejores resultados a obtenido. A continuación explicaremos uno de los métodos usados por algunas compañías y es el siguiente:

Se toman las ampollitas por el extremo superior realizando las indicaciones antes mencionadas, pero al terminar de observar los recipientes contra el fondo negro, se repite la agitación y sin invertirlos se observan contra el fondo blanco. Una vez terminada esta operación se invierten los envases y tomándolos por la base de los mismos, se repite el mismo procedimiento.

Una vez observadas, se separan las unidades defectuosas de aquellas que cumplen con las especificaciones requeridas. Las unidades defectuosas se toman en cuenta para determinar el rendimiento del producto a granel.

El procedimiento de inspección aplicado internamente por el I.M.S.S., propone algunas observaciones para obtener los resultados esperados por dicha institución, pero algunos laboratorios han observado mejores resultados modificando algunos pasos del proceso que ella propone, como por ejemplo: Observar las ampollitas por una segunda vez, invirtiéndolas para comenzar la revisión por el fondo de las mismas, y poder asegurar que el producto está en óptimas condiciones para poder continuar con su proceso.

Los tiempos de inspección, así como el número de ampollitas que deben ser observados simultáneamente en cada operación, sugeridos por el I.M.S.S se establecen en la siguiente tabla.

TABLA 1

VOLUMEN	CANT. A INSPECCIONAR SIMULTÁNEAMENTE EN CADA OPERACIÓN	TIEMPO TOTAL DE OBSERVACIÓN
Hasta 5 ml.	3	15 segundos
Más de 5 a 10 ml.	2	15 segundos
Más de 10 a 100 ml.	1	15 segundos

3.3. Parámetros de medición

3.3.1 Ampolletas limpias

Para lograr el éxito en la elaboración de ampolletas limpias, se deben de cuidar muchos factores importantes como son: el área, el equipo, el material a utilizar, el personal, y el producto. El cuidado de cada uno de estos factores se ve reflejado en una de las etapas del proceso, la revisión visual, en ella se requiere de criterio, cuidado y dedicación por parte del personal a cargo.

Es importante que un producto que ha sido elaborado bajo las más estrictas normas de calidad, sea sometido a una prueba de verificación, como lo es la inspección visual. En esta prueba se espera que un porcentaje alto sea aprobado satisfactoriamente.

Para poder demostrar lo anterior, se tomaron muestras de las ampolletas que cada operario determinaba según su criterio, como ampolletas limpias, estas muestras se tomaron a diferentes periodos de tiempo en el que el revisador cumplía con su jornada de trabajo.

Las muestras consistieron en ampolletas de vidrio de color ámbar de 2 ml. Las ampolletas utilizadas para su llenado, eran ampolletas cerradas con terminación en punta redondeada con el fin de que al pasar por el horno de recocido a una temperatura aproximada de 550 ° C, se convierte en una ampolleta estéril (por ser cerrada) y de esta forma se elimina el proceso de lavado antes de ser llenada.

Estas ampolletas tienen un control especial en el vacío interno no mayor al 5 %.

Para la evaluación de estas ampolletas, se empleo una máquina revisadora de ampolletas automática; el método y los resultados se discutirán más adelante.

3.3.2. Ampolletas sucias

Para conocer la capacidad de separación de los defectos en ampolletas del personal revisor, se les pidió que buscaran los siguientes defectos: Vidrios, puntos negros, pelusas, bajas de volumen, rotas y las ampolletas con un sello defectuoso.

Algunos de los defectos mencionados no son de riesgo para el paciente, pero dan mala imagen al fabricante, por lo que esta etapa debe realizarse con criterio.

A los revisadores se les pidió que separaran las ampolletas de la siguiente manera : Colocarlas en bolsas de tamaño adecuado, identificadas previamente con el nombre del producto, el N° de lote, el defecto encontrado y el nombre del operario. Una vez que se habían separado las ampolletas, se procedió a contabilizar cada uno de los defectos encontrados por cada uno de los operarios y canalizarlos en una tabla, como la tabla 2.

Las ampolletas que presentaron defectos como: bajas de volumen, y un sellado defectuoso se podían revisar a simple vista sin tener problemas. En cambio en las que se encontraron puntos negros y vidrios, se notaron diferentes tamaños de partículas y el poder evaluarlas sin tener experiencia, represento ciertos problemas. Estas ampolletas se evaluaron de la misma forma que las ampolletas limpias.

TABLA 2

N° de Operario	Amp. con vidrios	Amp. con puntos negros	Amp. con sellado defectuoso	Amp. bajas de volumen	Amp. rotas	Total de amp. con defecto	Amp. limpias	Total de amp. revisadas por operario
1								
2								
3								
4								
5								

3.3.3. Personal revisor

El personal que realiza la revisión visual en ampollitas tiene la difícil tarea de separar aquellas unidades que no cumplen con las características de calidad que estos requieren. Este proceso requiere de personal calificado y con experiencia, en él, se unifican criterios tanto por parte de los revisadores, como de los supervisores de dicha operación.

Se ha observado que la persona que ha aprendido esta tarea y la deja de realizar por algún tiempo pierde cierta habilidad y puede llegar a tener errores en el revisado; lo mismo ocurre con el personal que es inexperto por lo que ambos pueden llegar a producir pérdidas a la compañía, como puede ser: de tiempo, de material, por mencionar algunas. Debido a esto, es necesario conocer al personal con que contamos y para ello requerimos calificarlo.

El grupo de personas que formaban parte de este proceso, era un grupo pequeño, y la mayoría de ellas tenía funciones ya asignadas dentro del mismo; es decir, desde esterilizar el material para la fabricación del producto como la fabricación del mismo y su llenado, así como también el lavado y las pruebas de calidad que las ampollitas requieren. Todas estas actividades las alternaban con el proceso de revisión, y la persona que era responsable del llenado sólo revisaba cuando había concluido su proceso, para evitar contaminación al producto.

Dentro de este grupo, se contaba con personal que tenía muchos años revisando ampollitas, por lo que se consideraba con experiencia en este proceso. Pero sin embargo también se contaba con personal que nunca había tenido este tipo de experiencias, y estaba en entrenamiento para posteriormente poder realizar dicho proceso. Este personal era capacitado por el jefe del grupo, el cual era una persona experimentada.

Como existen diferentes tipos de defectos, y los podemos clasificar en dos tipos: los perjudiciales a la salud y los no perjudiciales. En este caso nos interesaba confirmar lo siguiente:

* El operario era capaz de revisar y separar las ampollas que podrían presentar partículas extrañas, entre las que más se encontraron fueron : las ampollas de vidrio y las ampollas de puntos negros.

* Por medio de las ampollas limpias, poder demostrar que el personal de revisión esta calificado para realizar esta operación, y tener la seguridad de que el producto cumple con las características de calidad con las que fue diseñado.

Además de ser capaz de observar distintos tamaños de partícula, como el tamaño reportado en la literatura que es de 50 micras, y tamaños menores a este. [2]

3.4. Descripción del área y equipo de inspección para el sistema automatizado

3.4.1. Área

El área de inspección para el sistema automatizado debe ser de tamaño adecuado, ya que se requiere de espacio suficiente para el equipo de revisión, el producto a revisar y el ya revisado. Así como también, deberá contar con una iluminación normal.

3.4.2. Equipo

En el mercado existen diferentes compañías interesadas en mejorar, y disminuir los problemas que se presentan al revisar las ampollitas empleando el método de revisión tradicional, y gracias al avance de la tecnología se ha logrado disminuir dichos problemas. Anteriormente se utilizaban módulos revisadores de madera con un fondo negro y otro blanco; en la actualidad se utilizan equipos de alta sensibilidad capaces de detectar partículas de distintos tamaños y algunas no vistas por el ojo humano, con lo que se logró disminuir el tiempo de revisión que regularmente se empleaba.

El equipo utilizado para la realización de este trabajo fue una máquina de origen Japones, una revisadora EISAI modelo AIM-277 SD, esta máquina fue prestada por Laboratorios Infan para la revisión de ampollitas de Laboratorios Liomont, la máquina consta de los siguientes accesorios:

*Un módulo llamado cerebro, el cual esta integrado por: una computadora, una impresora, y una serie de sensores por medio de los cuales se puede apreciar que tipo de partícula esta presente en el producto.

* Dos bandas transportadoras de ampollitas, cada una de ellas presenta: dos alarmas manuales para poder detener el proceso en caso de presentarse algún problema. Dichas bandas conducen a las ampollitas hasta los engranes o estrellas, en donde son preparadas para ser revisadas.

*Cada banda transportadora presenta: un cabezal de 48 porta ampollitas. Cada porta ampollitas consta de un dispositivo en donde son revisadas las ampollitas.

*Dentro del sistema de revisión se presenta además: dos lámparas de halógeno por cada cabezal, las lámparas tienen un tiempo de vida de 100 horas de trabajo y 200 wats y de 18 volts para ampollita de color ámbar y de 16 volts si se trata de ampollitas claras.

*También consta de dos lentes de aumento por cada cabezal. Dichos lentes de aumento se gradúan por medio de la computadora; para programar la búsqueda de los diferentes tamaños de partículas.

*Cada línea de revisando, tiene un separador automático, separando las ampollitas limpias de las que presentan partículas.

El fundamento del equipo es el siguiente:

Un haz de luz es direccionado a pasar a través del recipiente y cualquier partícula en movimiento generará una sombra sobre los foto transistores localizados en el lado opuesto a la fuente de luz. La sombra genera una señal que es amplificada y comparada a un voltaje establecido, el cual puede ser ajustado (la variación de voltaje, se da al variar el valor de la sensibilidad). Si la sombra genera un voltaje menor al voltaje establecido, la ampollita se acepta. Por consiguiente, si genera un voltaje mayor al establecido, se rechaza la ampollita.

El funcionamiento de la máquina es el siguiente:

Las ampollitas, una vez dosificadas y esterilizadas (esto último no se lleva a cabo en todos los casos), son colocadas sobre la línea de alimentación y aquí se efectúa una primera inspección visual por parte del operario antes de que pasen al engrane o estrella alimentadora, la inspección se centra en detectar ampollitas rotas, con quemados, aglobadas y en general todos aquellos defectos que puedan ser detectados por simple inspección visual.

De la línea antes mencionada, las ampollitas pasan a la estrella de alimentación (por medio de la banda alimentadora) que las conduce hasta las bases de giro en los cabezales respectivos y sobre éstos pasan hasta la primera lámpara de inspección.

Poco antes de que las ampollitas alcancen la primera lámpara de inspección, un sistema de giro hace contacto, a través de una banda plástica, con las bases sobre las que se encuentran dichas ampollitas, transfiriéndoles de este modo una velocidad de giro (ya determinada antes de iniciar el proceso) que crea turbulencia en la solución, moviendo así cualquier partícula que pudiera encontrarse en esta solución. A una cierta distancia de la lámpara de inspección (esta distancia es determinada por el número de freno seleccionado) se localiza un freno que detiene el giro de las ampollitas, y ya sin girar, las ampollitas pasan frente a la lámpara de detección de partículas.

Después de pasar por la primera lámpara, las ampollitas continúan a través de la línea y poco antes de su llegada a la segunda lámpara, son sometidas nuevamente a un giro (cuya velocidad ya fue seleccionada) por medio de una segunda banda plástica con el fin de generar turbulencia en la solución y poder así mover cualquier tipo de partícula que se encuentre en ésta. A muy corta distancia de la lámpara se localiza un freno que detiene el giro de las ampollitas, permitiendo con esto, restablecer el volumen nominal y dando oportunidad a que el menisco vuelva a su altura y forma original, para que así el sensor pueda determinar si el volumen dosificado por ampollita está dentro de especificaciones. En esta inspección, también tiene lugar una segunda detección de presencia de partículas en la solución contenida en la ampollita.

Desde la segunda lámpara de inspección, las ampollitas continúan hasta la estrella de salida y pasan a un tornillo de descarga que las conduce hasta el separador automático, donde todas aquellas ampollitas que no hayan cumplido con las especificaciones de volumen o que presenten algún tipo de partícula son separadas automáticamente de las ampollitas con volumen dentro de límites y sin partículas.

Variables a controlar en el equipo son las siguientes:

- * Velocidad de giro.
- * Distancia de la lámpara determinada por el número de freno seleccionado.
- * Sensibilidad.

Variables a controlar para la revisión son las siguientes:

- * Diámetro de la ampollita.
- * Características del líquido contenido en la ampollita.
- * Color de la ampollita.

3.5. Método de inspección para el sistema automatizado

El método de revisión de ampollitas que emplea un sistema automatizado, ofrece una gran ayuda a la industria farmacéutica; ya que por medio de este sistema se puede detectar tamaños de partícula cercanos a 10 micras, y el ojo humano no las puede detectar a simple vista; es por eso, que este sistema es un gran avance para la tecnología farmacéutica. Aunque dicho sistema ofrece dichas ventajas, también presenta desventajas; estas se enfocan principalmente a establecer el tamaño de partícula, ya que como se mencionó anteriormente, las ampollitas no deben de presentar ningún tipo de partícula extraña, pero como es imposible, y en la actualidad no existen límites establecidos por las autoridades para determinar el tamaño y el número de partículas presentes en las soluciones inyectables, es por eso motivo, muchos de los fabricantes de inyectables que emplean este método, revisan sus productos al tamaño de partícula que el ojo humano entrenado, puede detectar.

El método utilizado para la revisión por medio del sistema automatizado es el siguiente:

- Las ampollitas que fueron revisadas empleando el sistema de revisión visual, fueron tratadas en la máquina empleando dos diferentes tamaños de partícula, los cuales son ajustados en la máquina de acuerdo a la sensibilidad (Gráfica 1). El primero: a una sensibilidad de 4.0, es decir un tamaño de partícula cercano a 60 micras; el segundo: a una sensibilidad de 1.5, con un tamaño de partícula cercano a 40 micras.

- Como la máquina tiene dos bandas transportadoras, la primera; llamada banda "A" en la cual se colocaron las ampollitas detectadas como defectuosas por el personal, dichas ampollitas son las siguientes: las ampollitas con vidrios y las de puntos negros; sin considerar a las ampollitas con el sello defectuoso ya que la máquina sólo puede detectar partículas en suspensión, y este tipo de defecto no es detectado por el sistema de revisión de la máquina. Por otra parte, en la segunda; llamada banda "B" se colocaron las ampollitas consideradas como limpias por el personal.

- Una vez que las ampollitas fueron examinadas por la máquina al tamaño de partícula de 60 micras, se marcaron las ampollitas que detecto como limpias dentro de las ampollitas sucias y dentro de las ampollitas limpias se marcaron las ampollitas detectadas como sucias. Esto se pudo realizar gracias a que la máquina presenta un dispositivo de separación en la salida de cada una de las bandas transportadoras.

- Se repitió el mismo procedimiento para el tamaño de partícula de 40 micras, y ambos procedimientos se aplicaron a cada uno de los operarios que fueron sometidos al tratamiento.

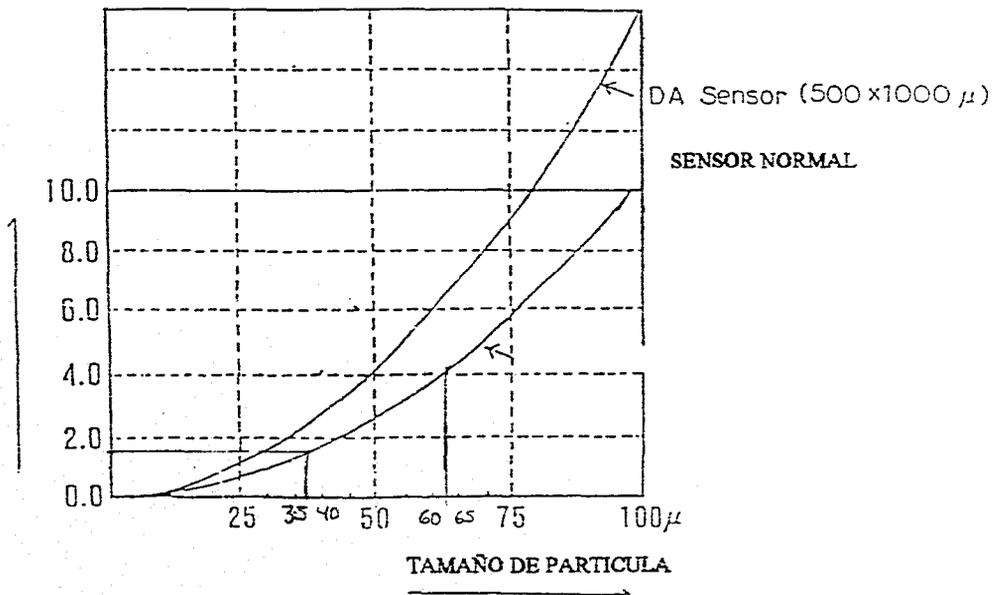
- La información obtenida es vaciada a tablas para posteriormente analizarla, y comparar ambos métodos de revisión.

RELACION ENTRE NIVEL DE SENSIBILIDAD Y TAMAÑO DE PARTICULA DETECTABLE
(VALORES TEORICOS)

N
I
V
E
L

D
E

S
E
N
S
I
B
I
L
I
D
A
D



3.6 Parámetros de medición

3.6.1. Ampolletas limpias

Es importante para el fabricante de ampolletas, que el producto salga de sus instalaciones con la calidad requerida. Para ello, es de suma importancia su evaluación y su aprobación.

Se consideró que algunas de las ampolletas evaluadas como limpias por el personal, podrían estar contaminadas con partículas extrañas, es por esa razón que se decidió evaluar estas ampolletas.

Otro de los factores considerados para evaluar a este tipo de ampolletas fueron los rechazos presentados por parte de uno de los clientes.

3.6.2. Ampolletas defectuosas

Se consideró importante examinar a éste tipo de defecto en las ampolletas de acuerdo al siguiente criterio:

El ojo humano detecta teóricamente un tamaño de partícula de 50 micras, pero cuando ha sido entrenado para buscar tamaños más pequeños a los normales pierde fuerza y requiere descanso para restablecer su capacidad. Al utilizar el método de revisión visual, el ojo requiere de más tiempo de descanso para lograr restablecerlo, prácticamente no se realiza como debería de ser, debido a ciertas causas como por ejemplo :

- 1.- El exceso de trabajo, para cumplir con la demanda del producto. y
- 2.- Personal acostumbrado a no descansar los tiempos requeridos, por cumplir largas jornadas de trabajo, para recibir una compensación extra.

Todos estos factores nos hacen pensar que el personal pueda confundir y omitir la presencia de partículas extrañas en las ampolletas; ya que a la vista de un ojo descansado, dichas partículas pueden ser separadas sin dificultad.

3.6.3. Detector de partículas

El avance de la tecnología en la industria farmacéutica, ha sido de gran ayuda para poder elaborar productos con la calidad requerida y a bajo costo.

Existe en el mercado una cantidad de marcas productoras de equipo, que día a día buscan mejorar sus propios equipos, para cumplir con las necesidades del cliente y de los productores.

El equipo utilizado para la evaluación de las ampollitas separadas por el personal, es de origen Japones, una máquina revisadora EISAI, modelo AIM-277 SD. Esta máquina presenta grandes ventajas para la revisión del producto.

Una de las principales ventajas, es que permite revisar el producto a diferentes tamaños de partículas, sus límites son desde 0 hasta 100 micras. Esto permite a la firma productora de ampollitas, seleccionar el tamaño de partícula que debe buscar en las ampollitas.

Para seleccionar el tamaño de partícula, se requiere considerar algunos factores como por ejemplo:

Si se selecciona un tamaño de partícula mayor a 50 micras, que es el tamaño de partícula que el ojo detecta, la máquina no detectaría las ampollitas que presentarían partículas menores a este tamaño, y en cuanto al costo, no sería justificable la inversión en un equipo caro, si esta actividad la puede realizar personal entrenado.

Si se selecciona un tamaño de partícula menor a 50 micras, los rendimientos de producción se verían afectados, ya que la máquina separaría las ampollitas que el ojo humano no alcanza a detectar, si no está capacitado para ello, y en cuanto al costo, no se obtendrían las ganancias esperadas al fabricar el producto.

Para la evaluación del producto, se escogieron dos tamaños de partícula cercanos a 60 y 40 micras, estos límites representan los tamaños de partícula en ampollitas que el personal revisor, que ha sido entrenado y capacitado para revisar y separar, pueda ser evaluado para demostrar que es adecuado para la realización de la actividad.

Una de las desventajas observadas en el equipo utilizado, es la justificación de la inversión en un equipo caro por las piezas y el mantenimiento que esta necesita, si el tamaño de la producción y la demanda de esta no son superiores a la inversión.

3.7. Evaluación del sistema de revisión visual contra el sistema automatizado

Para poder evaluar el sistema de revisión visual contra el sistema de revisión automatizado se utilizara un método estadístico conocido como Análisis de Varianza, el cual describiremos a continuación.

El análisis de varianza (ANDEVA) se puede definir como una técnica mediante la cual la variación total presente en un conjunto de datos se distribuye en varias componentes. Cada una de estas componentes tiene asociada una fuente de variación específica de modo que en el análisis es posible conocer la magnitud de las contribuciones de cada una de estas fuentes a la variación total.

El análisis de varianza se usa con dos fines diferentes: 1) estimar y probar las hipótesis acerca de las varianzas de poblaciones y 2) estimar y probar hipótesis acerca de las medias de población.

Para nuestro estudio lo utilizaremos para contrastar hipótesis acerca de medias de población.

En el análisis de varianza a las variables se les suele llamar factores y a los diferentes niveles de cada variable se les llama tratamientos.

Como se menciona en la definición anterior, el análisis de varianza es un proceso donde la variación total de un conjunto de datos se divide en componentes procedentes de diferentes fuentes. Se entiende por variación a la suma de cuadrados de las desviaciones de las observaciones con relación a sus respectivas medias o simplemente "suma de cuadrados".

Mediante cálculos matemáticos se obtienen las diferentes sumas de cuadrados:

$$\sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X} \dots)^2 = SC \text{ total} = \text{es la suma de cuadrados total}$$

$$\sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (\bar{X}_{ij} - \bar{X}_{..})^2 = \text{SC trat.} = \text{es la suma de cuadrados entre tratamientos}$$

$$\sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X}_{.j})^2 = \text{SC error} = \text{es la suma de cuadrados dentro de tratamientos o debida a error residual}$$

Apartir de las sumas de cuadrados es posible obtener dos estimadores insesgados de la varianza poblacional σ^2 . Se puede demostrar que cuando las medias de los tratamientos son iguales (H₀ verdadera) tanto la suma de cuadrados de los tratamientos como la suma de cuadrados del error divididas entre sus respectivos grados de libertad proporcionan estimadores insesgados e independientes de σ^2 .

Dentro de cada grupo la siguiente formula proporciona un estimador insesgado de la varianza de su grupo y si las varianzas de los grupos (tratamientos) son iguales, se pueden examinar a fondo las varianzas de los k grupos para obtener S² error o CM error que es la varianza dentro de tratamientos o varianzas del error o cuadrado medio del error.

$$\frac{\sum_{i=1}^{n_j} (X_{ij} - \bar{X}_{.j})^2}{n_j - 1}$$

El segundo estimador de σ^2 se obtiene de la varianza de medias o sea

$$\sigma^2 = \frac{n \sigma^2}{X} \quad \text{-----} \quad 1$$

donde un estimador insesgado de σ^2 calculado de k muestras es

$$s^2 = \frac{\sum_{j=1}^k (\bar{X}_j - \bar{X})^2}{k-1}$$

y sustituyendo en la fórmula 1 se obtiene la suma de cuadrados entre tratamientos para cuando se tiene el mismo tamaño n .

Esta suma de cuadrados dividida entre los correspondientes grados de libertad $k-1$, es llamada la Varianza entre Tratamientos o Cuadrado Medio entre tratamientos.

Si la hipótesis nula es cierta, se espera que estos dos estimadores de σ^2 sean aproximadamente iguales y el cociente que es una variable F de Fisher será la unidad o casi la unidad

$$\frac{\text{CM trat}}{\text{CM error}} = \frac{S^2 \text{ trat}}{S^2 \text{ error}}$$

Por el contrario si H_0 es falsa esta razón tenderá a ser significativamente mayor que la unidad.

Por lo tanto se rechazará H_0 si F calculada (F_{cal}) = $\frac{\text{CM trat}}{\text{CM error}}$ es mayor que la F de tablas = F teórica (F_{teo})

Todas las fórmulas para poder realizar los cálculos para el análisis de varianza, se sintetizan en la tabla de ANDEVA.

Las hipótesis que se plantean son dos:

- La hipótesis nula (H_0) en la cual se plantea que todas las medias de grupo (población) o tratamiento son iguales, y
- La hipótesis alterna (H_a) en la que los miembros de, o al menos una pareja no son iguales.

Formalmente pueden expresarse las hipótesis como sigue:

$$H_0 = \mu = \mu = \dots = \mu_k$$

$H_a =$ no todas las μ_j son iguales

Tabla de ANDEVA para el diseño de bloques aleatorios

FUENTE	gl	SUMA DE CUADRADOS	VARIANZA	F calculada	F teorica
Tratamientos	k-1	$SC_{trat} = \sum_{j=1}^k \frac{X_{.j}^2}{n} - \frac{X_{..}^2}{N}$	$S^2_{trat} = \frac{SC_{trat}}{k-1}$	$F = \frac{S^2_{trat}}{S^2_{error}}$	F- α , k-1, gl error
Bloques	n-1	$SC_{bloques} = \sum_{i=1}^n \frac{X_i^2}{k} - \frac{X_{..}^2}{N}$	$S^2_{bloq} = \frac{SC_{bloques}}{n-1}$		
Error	(k-1)(n-1)	$SC_{error} = SC_{total} - SC_{trat} - SC_{bloq}$	$S^2_{error} = \frac{SC_{error}}{(k-1)(n-1)}$		
Total	N-1	$SC_{total} = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n X_{ij}^2 - \frac{X_{..}^2}{N}$			

4 RESULTADOS

4.1. Resultados de la revisión por el sistema visual

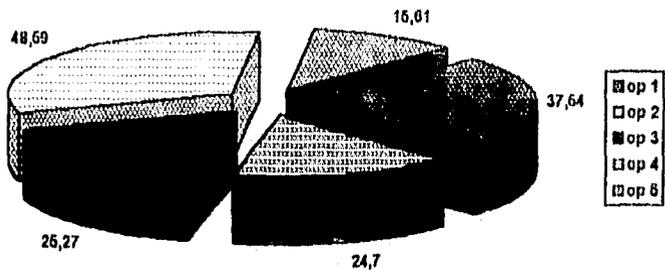
Nº de Operario	amp. con vidrios	amp. con puntos negros	amp. con sellado defectuoso	amp. bajas de volumen	amp. rotas	Total de amp. con defecto	amp. limpias	Total de amp. revisadas por operario
1	324	155	157	43	58	737	126	863
2	204	217	100	98	67	686	140	826
3	115	57	122	54	46	394	61	455
4	292	91	65	0	110	558	43	601
5	32	23	47	26	47	174	31	205

Porcentajes obtenidos para cada uno de los defectos de acuerdo a la tabla anterior.

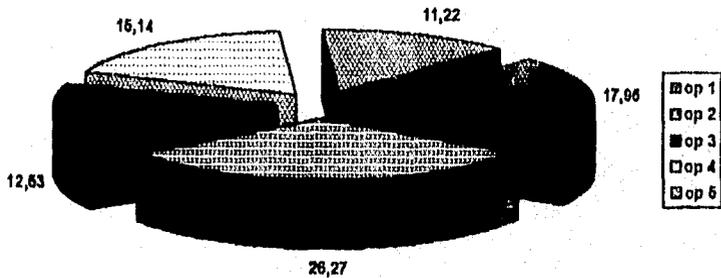
Nº de Operario	% amp. con vidrio	% amp. con puntos negros	% amp. sellado defectuoso	% amp. bajas de volumen	% amp. rotas	% total de amp. con defecto	% amp. limpias
1	37.54	17.96	18.19	4.98	6.72	85.40	14.6
2	24.70	26.27	12.11	11.86	8.11	83.05	16.95
3	25.27	12.53	26.81	11.86	10.11	86.59	13.41
4	48.59	15.14	10.82	0	18.3	92.85	7.15
5	15.61	11.22	22.93	12.68	22.93	84.88	15.12

Representación gráfica de los resultados obtenidos por cada uno de los operarios que revisaron ampollas utilizando el sistema de revisión visual.

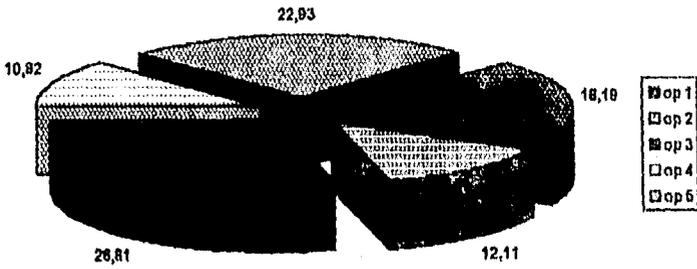
VIDRIO



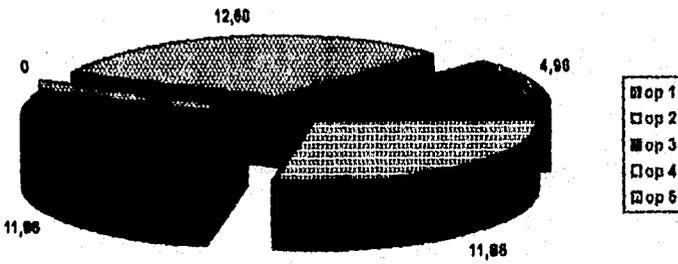
PUNTOS NEGROS



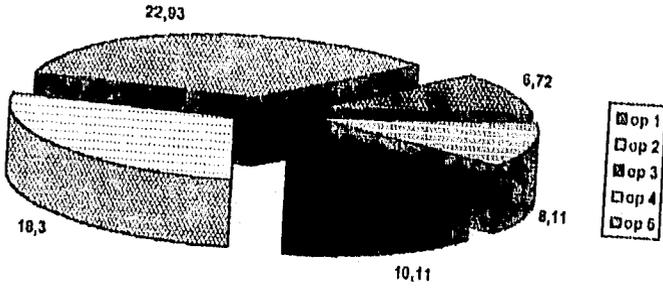
SELLADO DEFECTUOSO



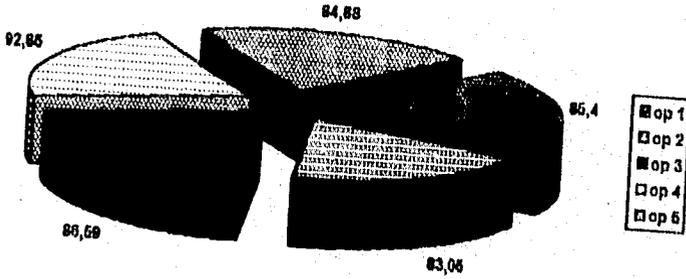
BAJAS DE VOLUMEN



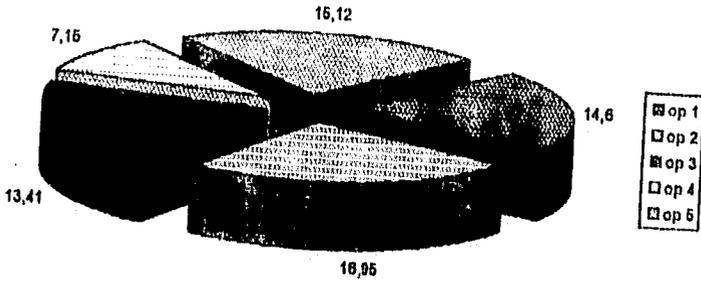
ROTAS



TOTAL DE AMP. DEFECTIVAS



AMP. LIMPIAS



ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

4.2. Resultados de la revisión por el sistema automatizado

Las ampollitas que cada operario considero como sucias y limpias fueron examinadas con una máquina revisadora. La máquina fue programada para detectar partículas a dos diferentes tamaños (60 y 40 micras).

Las ampollitas que se sometieron a revisión como sucias son las de vidrio y punto negro, ya que para la máquina las considera igual.

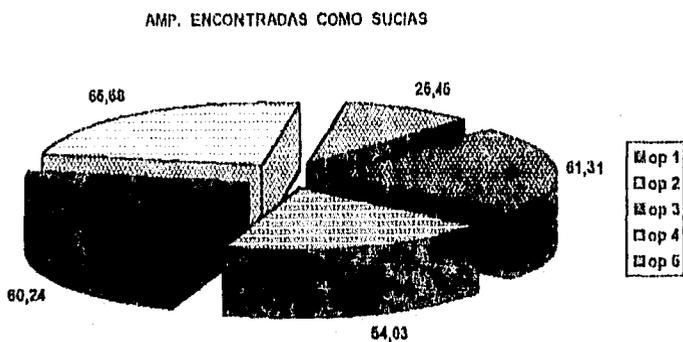
Resultados reportados de ampollitas sucias por el operario, y revisadas a 60 micras por el sistema automatizado.

ampollitas revisadas y máquina a	sucias por operario 60 micras	ampollitas encontradas como limpias por la máquina	ampollitas encontradas como sucias por la máquina	% ampollitas encontradas como limpias	% ampollitas encontradas como sucias
operario 1	473	183	290	38.69	61.31
operario 2	409	188	221	45.97	54.03
operario 3	166	66	100	39.76	60.24
operario 4	338	116	222	34.32	65.68
operario 5	55	41	14	74.55	25.45

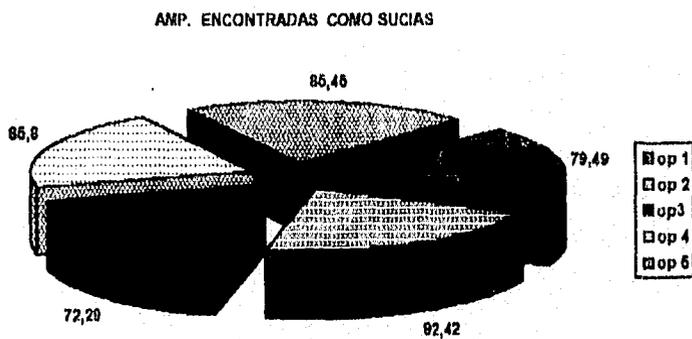
Resultados reportados de ampollitas sucias por el operario, y revisadas a 40 micras por el sistema automatizado.

ampollitas revisadas y máquina	sucias por operario a 40 micras	ampollitas encontradas como limpias por la máquina	ampollitas encontradas como sucias por la máquina	% ampollitas encontradas como limpias	% ampollitas encontradas como sucias
operario 1	473	97	376	20.51	79.49
operario 2	409	31	378	7.58	92.42
operario 3	166	46	120	27.71	72.29
operario 4	338	48	290	14.20	85.80
operario 5	55	8	47	14.55	85.45

Gráfica de las ampollitas encontradas como sucias por el sistema automatizado a 60 micras



Gráfica de las ampollitas encontradas como sucias por el sistema automatizado a 40 micras



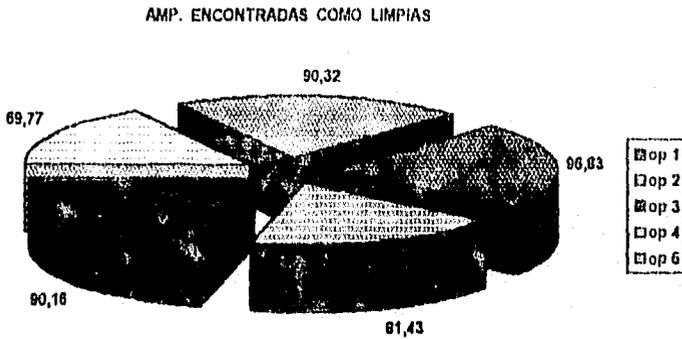
Resultados reportados de ampolletas limpias por el operario y revisadas a 60 micras por el sistema automatizado.

ampolletas revisadas y máquina a	limpias por operario 60 micras	ampolletas encontradas como limpias por la máquina	ampolletas encontradas como sucias por la máquina	% ampolletas encontradas como limpias	% ampolletas encontradas como sucias
operario 1	126	122	4	96.83	3.17
operario 2	140	114	26	81.43	18.57
operario 3	61	55	6	90.16	9.84
operario 4	43	30	13	69.77	30.23
operario 5	31	28	3	90.32	9.68

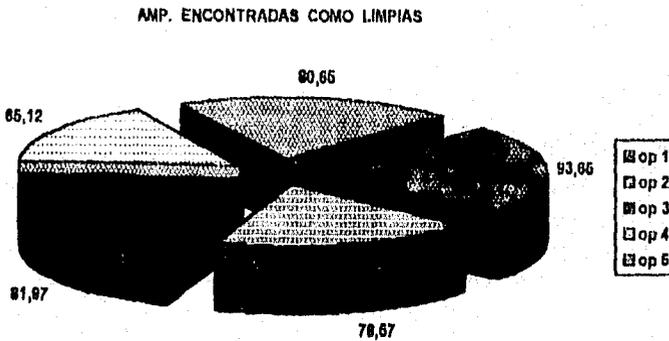
Resultados reportados de ampolletas limpias por el operario, y revisadas a 40 micras por el sistema automatizado.

ampolletas revisadas y máquina	limpias por operario a 40 micras	ampolletas encontradas como limpias por la máquina	ampolletas encontradas como sucias por la máquina	% ampolletas encontradas como limpias	% ampolletas encontradas como sucias
operario 1	126	118	8	93.65	6.35
operario 2	140	110	30	78.57	21.43
operario 3	61	50	11	81.97	18.03
operario 4	43	28	15	65.12	34.88
operario 5	31	25	6	80.65	19.35

Gráfica de las ampollitas encontradas como limpias por el sistema automatizado a 60 micras



Gráfica de las ampollitas encontradas como limpias por el sistema automatizado a 40 micras



Fuente	g.l	Suma de cuadrados	Varianza	F cal	F teo
Tratamiento	4	133256.8	33314.2	6.27	3.26
Bloques	3	173349.75	57783.25		
Error	12	63718	5309.8		
Total	19	370324.55	-----		

Como F_{cal} es mayor que F_{teo} , se rechaza H_0 y se acepta H_a

Por lo que podemos decir que es posible comparar el método de revisión que emplearon los operarios, al igual que su capacidad de observación con el método de revisión automatizado.

5 Conclusiones y sugerencias

5.1. Conclusiones

El método de revisión visual empleado para la revisión de ampollitas puede considerarse como un método alternativo al sistema de revisión automatizado en caso de presentarse fallas mecánicas, paros en producción, y apoyo al incremento de la productividad.

Apartir de los resultados obtenidos de las ampollitas evaluadas por los operarios y por la máquina a 60 micras, que es el tamaño de partícula que el ojo humano detecta con mayor facilidad, se pudo conocer la capacidad de observación de cada uno de los integrantes del equipo de inspección de inyectables.

Con los resultados de la revisión a 40 micras pudimos observar que dicho personal se esfuerza por buscar partículas de tamaño menor al que puede percibir fácilmente (60 micras), buscando así, la calidad del producto pero encontrando en la mayoría de las veces ampollitas defectuosas inexistentes.

Comparando los resultados de las ampollitas revisadas a 60 micras con las de 40 micras, conviene emplear el tamaño de partícula de 60 micras para revisión, ya que aprueba una mayor cantidad de ampollita. Cabe aclarar que las autoridades no han establecido la cantidad de partículas presentes en las ampollitas, ni el tamaño que pudiera presentarse en ella, aunque lo deseable es la eliminación total.

El tamaño de partícula de 40 micras es un límite muy cerrado en cuanto al costo y rendimiento de la producción, ya que el rendimiento es menor comparado con el de 60 micras, lo cual nos incrementa los costos en el uso de un equipo tan preciso como lo es el de una máquina de este tipo, sin corregir la calidad del producto para este parámetro.

Este es uno de los motivos por lo que muchas empresas dedicadas a la elaboración de este tipo de medicamentos tiene personal para la revisión de ampollitas, y sólo en aquellas en las cuales la demanda del producto es mayor, es justificado el uso de un sistema automatizado de revisión, el cual es utilizado al tamaño de partícula que la empresa determine de acuerdo a su política interna.

5.2. Sugerencias

Cuando el operario es considerado para pertenecer al equipo de revisión de ampollitas, se sugiere aplicar un previo examen oftalmológico realizado por un profesional, y en caso de que el personal requiera usar lentes, se recomienda la compra de ellos y el uso de los mismos. Además el personal debe ser sometido a exámenes de revisión de la vista, en periodos de tiempo no mayores a seis meses, para poder disminuir factores que afecten al producto.

Se sugiere que el personal que revisa ampollitas tome descansos para que su vista este la mayor parte del tiempo descansada, para ello se sugiere que tenga actividades distintas a revisión, pero las cuales no deben ser muy pesadas para que dicho personal no presente agotamiento y esto le provoque somnolencia.

También se recomienda que el personal no trabaje más tiempo del que normalmente debe de trabajar, ya que el tiempo extra provoca resultados no deseables en el producto.

Es necesario disminuir del área de revisión la mayor parte de distracciones posibles al personal, como pueden ser : música, entrada y salida constante de personal, ruidos de máquinas, etc.

El personal que participa en la revisión de ampollitas debe ser evaluado, capacitado, y motivado para la revisión eficaz del producto; y aquel operario que no cumpla con las necesidades del grupo, se sugiere enfocarlo a actividades en las cuales pueda ser mejor empleada su capacidad.

Es muy importante hacer consciente al personal que trabaja en la industria farmacéutica, ya que todos los productos que se producen en ella, están elaborados con el fin de curar y no de crear otro mal apartir de no cuidar cada una de las etapas de su proceso, para lograr obtener productos con la máxima calidad con la que fueron diseñados.

Es importante cuidar los procesos de fabricación, esterilización del equipo de llenado, y el de llenado, para lograr así disminuir al máximo la cantidad de partículas que puedan estar presentes en las soluciones inyectables, aunque con ello no debemos de dejar de revisar ninguna ampollita, todas deben de ser evaluadas por un examen visual ya sea por operarios calificados o por un sistema automatizado.

6. Bibliografía

- 1.- SSA, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, VI edición, México 1994, pág. 849- 852.
- 2.- Helman J., Farmacotecnia teórica y práctica, tomo V, 4ª impresión, Ed. CECOSA, México 1984, pág. 1860-1883
- 3.-U.S.P., XXIII edición. The United States Pharmacopeia., pág. 1471, 1596- 1597.
- 4.-Galimberti G, "Actualización sobre las partículas extrañas en los inyectables de pequeño volumen", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 18 / N° 2 , Julio 1987, pág. 9 - 17.
- 5.- Portillo Flores José, Tesis " Estudio sobre material particulado en inyectables de volumen pequeño ", México 1992, Pág. 2, 11-14.
- 6.- Calleja V. " La máquina y el Hombre ", Revista Capacitación, Año 2 , N° 16, octubre 1994, pág. 52.
- 7.-IMSS, "Inspección para materia particulada visible en soluciones y diluyentes inyectables de bajo volumen" (Anteproyecto de norma), Subdirección General de Abastecimiento, Jefatura de Control de Calidad, pág. 1- 4.
- 8.- Daniel W, "Bioestadística , Base para el análisis de las ciencias de la salud ", Ed. Limusa, Sexta reimpresión , México 1985, pág. 193 - 221.