



15
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**GUIA PARA EL CONTROL DE MATERIALES
DE EMPAQUE Y ENVASE
EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
INGUE ROSA ESPINOSA HERNANDEZ

**DIRECTORA:
Q. F. B. ELIZABETH TORIZ GARCIA**

Cuautitlán Izcalli, México

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	Pág.	
1.0	Introducción	3
1.1	Origen de los requerimientos de materiales para la Industria Farmacéutica	5
1.2	Requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufacturas para el manejo de materiales	5
1.3	Manejo de materiales en el almacén	8
1.4	Necesidad de tener inventarios exactos	9
2.0	Métodos de Muestreo	11
2.1	Métodos de Inspección	12
2.2	Clasificación de defectos	13
2.3	Medida de la no conformidad	13
2.4	Niveles de calidad	14
2.5	Clases de inspección	15
2.6	Planes de muestreo	16
2.7	Desarrollo de la operación	17
2.8	Niveles de inspección	18
2.9	Plan de muestreo simple	20

	Pág.	
2.10	Plan de nuestro doble	20
2.11	Plan de muestreo múltiple	21
2.12	Secuencia de las operaciones en el empleo del MIL-STD 105	22
2.13	Aplicaciones del MIL-STD 105	23
2.13.1	Niveles Aceptables de calidad (NAC)	23
2.13.2	Niveles de inspección	25
2.13.3	Clases de inspección	26
2.13.4	Procedimientos para los cambios en las clases de inspección	27
2.13.5	Planes de muestreo	29
3.0	Descripción de los materiales de empaque más comunemente empleados en la fabricación de medicamentos.	30
3.1	Materiales laminados termosellables	32
3.2	Calofán	38
3.3	Celopolial	41
3.4	Aluminio	43
3.5	Blister pack	48
3.6	Contenedores de supositorios	54
3.7	Fracos de plástico	60

	Pág.	
3.8	Tapones de hule	65
3.9	Tapas metálicas y de plástico	71
3.10	Retapas de aluminio	77
3.11	Tubos colapsables de aluminio	79
3.12	Frascos de vidrio	82
3.13	Frascos viables ó ampula	88
3.14	Ampolletas de vidrio	92
3.15	Cápsulas de gelatina dura	96
3.16	Etiquetas, cajas plegadizas y corrugados	111
4.0	Identificación y control de proveedores	121
5.0	Conclusiones	124
6.0	Resumen	126
7.0	Bibliografía	128
8.0	Apéndice (Tablas del Militar Standard 105 D)	135

O B J E T I V O

Describir una serie de parámetros de aprobación para los materiales de empaque y envase de empleo más común en la industria farmacéutica, de manera que pueda servir como referencia para la evaluación de éstos antes de su empleo en la planta farmacéutica.

1.0 INTRODUCCION

Es bien clara la importancia que tiene el Control de Calidad de los productos farmacéuticos procesados a nivel industrial, ya que el papel que éstos tienen dentro del "Sistema de Salud" es muy relevante.

Pero al hablar de éste tema generalmente se asocia al control sobre las materias primas, el producto a granel y producto terminado en base a especificaciones químicas, físicas, microbiológicas y de proceso, sin embargo, el control físico sobre los materiales de empaque y envase * tiene por su parte también una gran relevancia que básicamente está en función de los siguientes aspectos:

- Estabilidad del producto
- Presentación al público
- Costo del producto
- Manejo del producto

El progreso de la tecnología farmacéutica ha permitido pasar en un corto periodo, de los preparados magistrales a la producción de medicamentos en escala industrial, generándose nuevos conceptos en el diseño de los productos, tomando en cuenta la estabilidad física, química y microbiológica de los mismos, ocupando un lugar muy importante dentro de éstos conceptos los materiales de empaque y envase, de manera que los productos farmacéuticos puedan llegar hasta la más lejana localidad partiendo de los centros industriales de producción y resistan las más variadas condiciones climatológicas por largos periodos. (1).

El concepto de material de empaque (2) es el de un artículo manufacturado que parcial ó totalmente delimita una cantidad de producto con el objeto de:

- a) Facilitar su transportación y almacenamiento
- b) Protegerlo contra la contaminación
- c) Prevenir derrames accidentales
- d) Protegerlo contra el deterioro
- e) Identificar el producto contenido y su cantidad
- f) Mencionar el nombre del fabricante del producto que contiene
- g) Explicar como se debe usar el producto

Envase es un tipo de material específico que cumple las características a, b, c, d y e de la definición y en ocasiones f y g.

* Para efectos del presente trabajo se mencionarán sólomente como materiales.

1.1 ORIGEN DE LOS REQUERIMIENTOS DE MATERIALES PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Es conveniente ubicar el origen de la necesidad de materiales en el procesamiento de medicamentos en la industria, lo cual se puede observar en el Esquema 1.

Dentro de este contexto se deben considerar el flujo de materiales a partir del momento en que se decide hacer un pedido de materiales a un proveedor hasta finalizar en la distribución del producto terminado en el mercado (Esquema 2).

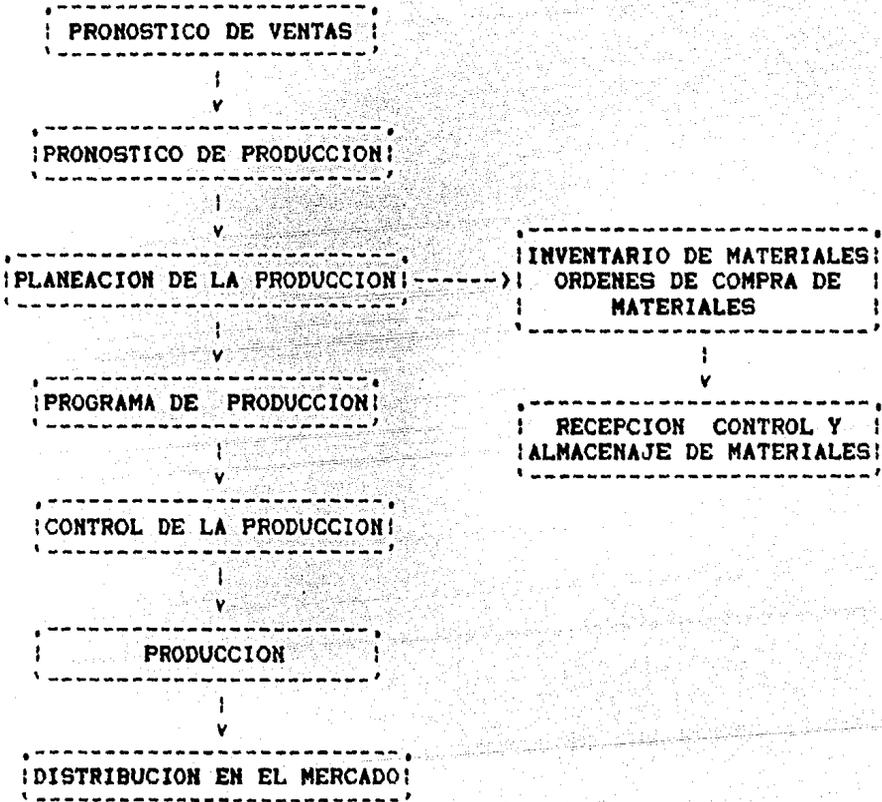
1.2 REQUERIMIENTOS DE LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA PARA EL MANEJO DE MATERIALES

Las empresas que fabrican medicamentos deben poseer de acuerdo a los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura en la sección de "Registros Maestros de Producción y Control" en la parte correspondiente a *MATERIALES DE EMPAQUE Y ENVASE* (3) lo siguiente:

- 1.- Descripción de los materiales de empaque del producto terminado incluyendo una muestra de los diseños respectivos con el objeto de que sirvan de confronta con respecto a los designados para su uso en producción.
- 2.- Copias de los oficios de registro presentados ante la S.S.A. para su aprobación, así como sus proyectos de marbete vigentes.
- 3.- Descripción de los planes de muestreo internos de la compañía para su aprobación y uso en producción.

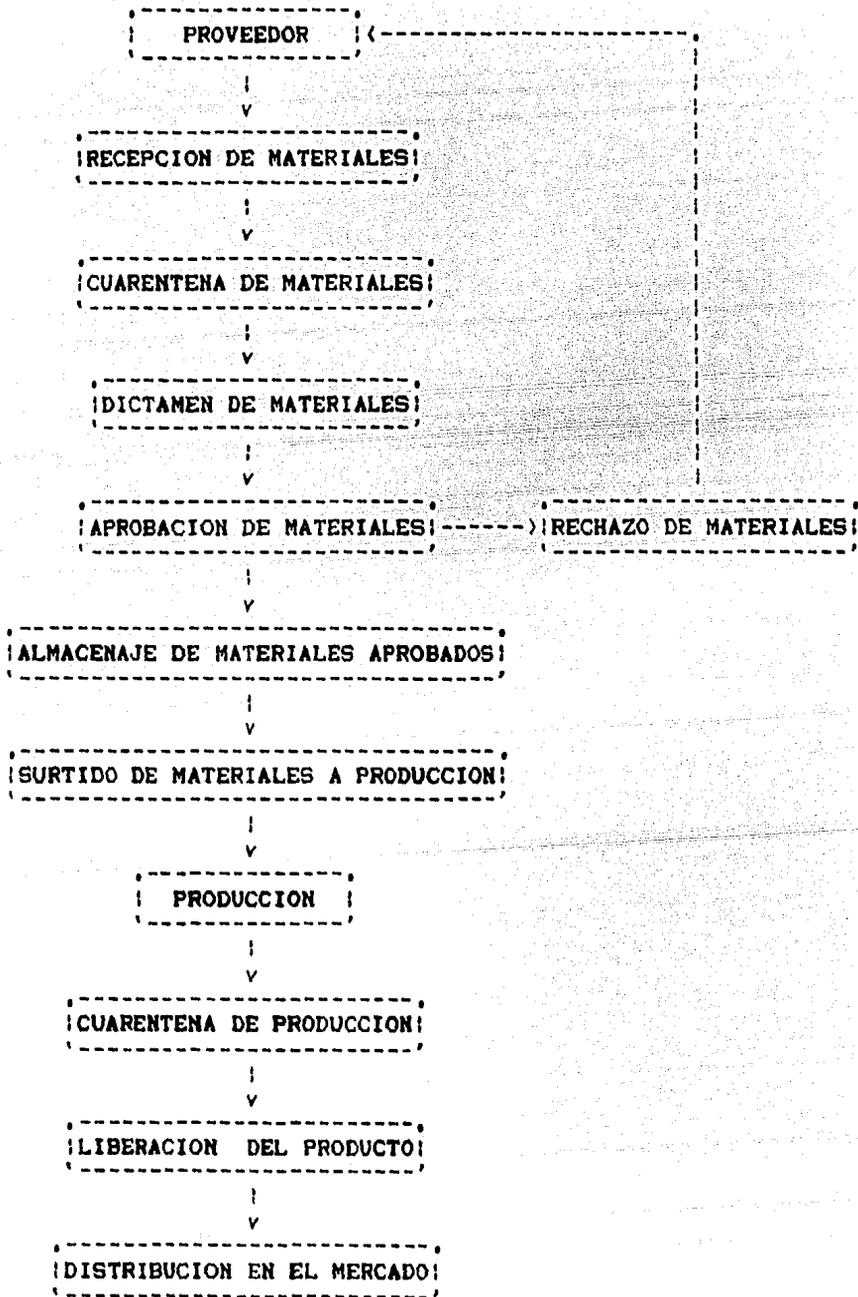
En esta perspectiva se deben tomar en cuenta algunos aspectos generales de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura respecto a la existencia por escrito de procedimientos que detallan la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo y pruebas de aceptación ó rechazo de materiales de empaque y envase.

La mecánica de lo descrito anteriormente puede desglosarse de la siguiente manera:



ESQUEMA 1

FLUJO DEL PROCESO DE COMERCIALIZACION DE MEDICAMENTOS



ESQUEMA 2
FLUJO DE MATERIALES DENTRO DE UNA PLANTA FARMACEUTICA

- a) Recepción y almacenamiento de materiales.
- En el momento de la recepción, los envases que contienen los materiales se deberán revisar verificando la identificación en cuanto al contenido, daño a los envases, sellos rotos ó contaminación, así como la cantidad del embarque y el nombre del proveedor.
 - Estos materiales se almacenarán bajo cuarentena hasta que sean inspeccionados. Se deberá observar que el almacenamiento de éstos materiales sea en plataformas o anaqueles alejados del piso y de los muros del almacén para evitar deterioros.
- b) Verificación y aprobación o rechazo de los materiales.
- No se deberán utilizar los materiales hasta que los recipientes hayan sido identificados, el lote muestreado, verificado y aprobado por el departamento de Control de Calidad.
 - Se obtendrán muestras representativas de cada embarque para su análisis. El número de envases que contienen los materiales a ser muestreados se hará en base a un muestreo aplicando las tablas del Military Standard 105-D (4), estableciendo un criterio estadístico en base a variaciones de los componentes, niveles de confianza, grado de precisión necesaria, el historial de calidad del proveedor y la cantidad necesaria para análisis.
 - Las muestras se deberán obtener de manera que los recipientes o envases seleccionados se hayan limpiado previamente, éstos se deberán abrir en un lugar adecuado donde no exista posibilidad de contaminación con otros envases.
 - Los envases de las muestras se deberán identificar con :
El número de lote.
De qué recipiente fue tomada la muestra.
La fecha del muestreo.
La firma de la persona que lo efectuó.

Una vez que se tengan los materiales aprobados, se procederá a utilizarlos de manera que la existencia aprobada con mayor antigüedad, sea empleada primero.

Los materiales que hayan sido rechazados se deberán identificar como tales para evitar su uso y colocados en una zona física de materiales rechazados.

Finalmente se deberán llevar registros de cada embarque indicando la recepción, exámenes y disposición incluyendo las fechas de ejecución y los nombres del personal involucrado.

1.3 MANEJO DE MATERIALES EN EL *ALMACEN*.

El manejo adecuado de los materiales en el almacén tiene una gran importancia, sin embargo, en ocasiones se llegan a

presentar problemas por no tener los controles necesarios

Como es el caso de faltante de materiales importantes ó de uso frecuente.

A continuación se enumeran las posibles fuentes de error en éste aspecto:(5)

- 1.- Recepción de materiales sin documentos reglamentados de la empresa.
- 2.- Ingreso al almacén de materiales que quedan disponibles para su uso, sin aprobación del departamento de Control de calidad.
- 3.- Carencias de áreas de cuarentena.
- 4.- Materiales sin identificar.
- 5.- Merma y contaminación de productos por envases inapropiados ó en mal estado.
- 6.- Materiales extraviados por falta de asignación.
- 7.- Ineficiencia del personal por manejo excesivo de materiales.
- 8.- Mal aprovechamiento de la superficie y el volumen del almacén.
- 9.- Cantidad excesiva de materiales dañados y obsoletos, considerados además dentro del inventario de materiales de uso regular.
- 10.- Materiales innecesarios y sin movimiento.
- 11.- Acumulación de órdenes pendientes de surtir.
- 12.- Pérdida insensible de materiales.
- 13.- Existencias físicas fuera de concordancia con los registros de kardex.
- 14.- Falta de procedimientos de trabajo.
- 15.- Errores frecuentes de surtido, los cuáles se pueden deber en gran parte a:
 - a) Diseño inadecuado de formas de papelería.
 - b) Falta de capacitación del personal.
 - c) Descuidos.
 - d) Control inadecuado de documentos.

1.4 .- NECESIDAD DE TENER INVENTARIOS EXACTOS.

Los registros de inventarios exactos son necesarios;

- 1.- Para determinar requerimientos de artículos individuales.
- 2.- Para asegurar la disponibilidad de materiales en el surtido de las órdenes de producción.
- 3.- Para analizar los niveles de inventarios y disponer de los excesos.

CONSECUENCIAS DE TENER INVENTARIOS INEXACTOS.

Los registros de inventarios inexactos pueden resultar en:

- 1.- Faltantes.
- 2.- Incumplimiento de programas.
- 3.- Baja productividad.
- 4.- Retraso en las entregas.

2.0 M E T O D O S D E M U E S T R E O

2.1 METODOS DE INSPECCION

Existen dos formas para evaluar las características de la calidad de un producto y son:

Inspección por atributos ó
Inspección por variables.(4)

ATRIBUTO.- Es una característica o propiedad que únicamente se aprecia como cumpliendo o no un requisito importante. En la inspección por atributos, las unidades del producto se clasifican bajo la base de "pasa o no pasa", "defectiva o útil", "dentro o fuera de tolerancia", "correcta o incorrecta", "completa o incompleta", etc...

La inspección por ATRIBUTOS se emplea generalmente para examinar defectos visuales, errores en operaciones, defectos de acabado, dimensiones incorrectas (cuando se emplean calibradores), defectos en marcas, envases o empaques y para el examen de pruebas cuando únicamente se trata de comprobar si está dentro del margen de requisitos impuestos.

Una inspección por atributos es la más simple, puesto que requiere un registro menos detallado de los resultados y es más rápida, en la inspección por atributos se acostumbra regularmente agrupar todas las características de igual importancia a fin de establecer un sólo nivel de calidad para el conjunto. La decisión de aceptación o de rechazo se hace determinando si las unidades en la muestra satisfacen el nivel único de calidad para todo el grupo de características.

En la inspección por VARIABLES, una característica o propiedad se debe apreciar por medio de valores obtenidos en una escala continua, es decir, en forma cuantitativa como un peso, una resistencia, una dimensión, pureza química, etc...(4)

El grado en que cada unidad de la muestra permanece dentro de límites se puede medir. Este dato no sólo muestra si los requisitos de las especificaciones se han satisfecho, sino que también dará una indicación del grado de variación del producto total del cuál se ha tomado la muestra.

En comparación con los planes de muestreo por atributos, los planes de muestreo por variables dan mucho mayor información sobre la característica que se examinó. Por esta razón en el muestreo por variables se requieren muestras de menor tamaño para obtener una seguridad equivalente sobre la aceptación del producto.

En este trabajo nos vamos a referir específicamente a los métodos de muestreo estadísticos, aplicando las tablas del Military Standard 105-D por atributos.

2.2 CLASIFICACION DE DEFECTOS

Se considera como DEFECTO toda falta de conformación de la unidad del producto con los requisitos especificados.

DEFECTIVA es toda unidad del producto que presenta uno ó más defectos. Por lo tanto la falta de conformidad con los requisitos impuestos para la calidad generalmente se describen en términos de DEFECTOS Y DEFECTIVOS

Para tal efecto se considera como:

CRITICO.- Todo defecto que por la experiencia se sabe que es capaz de:

a) Presentar condiciones peligrosas e inseguras para el personal que vaya a usar o manejar ó que dependan del producto que las presente.

b) Que interfiera en el funcionamiento de elementos de otra unidad como una máquina, un motor ó un aparato, etc... (4), (6), (11)

MAYOR.- Es todo defecto diferente del crítico que puede dar como resultado una falla posterior ó reducir materialmente el tiempo de uso ó empleo de la unidad del producto, para el propósito a que está destinado. (4), (6), (11)

MEJOR.- Es todo defecto que reduce materialmente la forma de empleo de la unidad del producto, ó bien que sólo es una ligera separación de las normas establecidas y que no influye sobre la efectividad o empleo de la unidad del producto. (4), (6), (11)

El valor de la falta de conformación de un producto a las características especificadas de la calidad se debe expresar en términos del PORCIENTO DEFECTIVO ó bien en DEFECTOS POR CADA CIEN UNIDADES

2.3 MEDIDA DE LA NO CONFORMIDAD

Se dice que una unidad de un producto es defectuosa o que no es conforme, cuando contiene uno ó varios defectos de cualquier naturaleza. (6)

La extensión de no conformidad de un producto, puede expresarse por su porcentaje defectuoso o por el porcentaje de defectos por cada cien unidades.

Llamaremos porcentaje defectuoso de un producto sometido a inspección, al dado, por la fórmula:

$$d = \frac{100Nu}{N}$$

Siendo:

- d.- Porcentaje defectuoso
- Nu.- Número de unidades defectuosas
- N.- Número de unidades inspeccionadas

Llamaremos defectos por cien unidades al número dado por la fórmula:

$$D = \frac{100Nd}{N}$$

siendo:

- D.- Defectos por cien unidades
- Nd.- Número de defectos
- N.- Número de unidades inspeccionadas

Ejemplo: Si en la inspección de 15 piezas ha sido encontrada una con tres defectos, tres piezas con dos defectos y cuatro con un sólo defecto, el porcentaje defectuoso será:

$$d = \frac{1+3+4}{15} \times 100 = 53\%$$

y los defectos por cien unidades:

$$D = \frac{3+6+4}{15} \times 100 = 86\%$$

2.4.- NIVELES DE CALIDAD

A la vista de los defectos de diferente naturaleza, de la probabilidad o de la dificultad de que se produzcan según las exigencias de las especificaciones o la calidad de las características, de la maquinaria y del personal disponible y de la naturaleza del producto, según se trate de un material de alta calidad que se aspira a vender a un precio elevado o para el que se quiere obtener una cierta calidad a un precio inferior y de las posibilidades de conseguirla, se establece para cada uno de los elementos que componen el producto y como consecuencia, para cada defecto o grupo de defectos, un nivel de calidad aceptable .

Este nivel aceptable de calidad (NAC) puede expresarse en porcentaje defectuoso o en defectos por cien unidades.

El nivel aceptable de calidad, en inglés se escribe: Acceptable Quality Level y se abrevia con las siglas A.Q.L., sin embargo para efectos del presente trabajo se preferirán las siglas N.A.C.

Si el valor del NAC es igual o inferior a diez, puede expresarse en porcentaje defectuoso o en defectos por cien unidades.

Si el valor del NAC es mayor de diez puede expresarse solamente en defectos por cien unidades.

La técnica del Control de calidad, demuestra que en los lotes que tienen un porcentaje de defectos igual al NAC, hay un 95 por 100 de probabilidades de ser aceptados por los planes de muestreo. (6)

La operación siguiente a la clasificación de las características de la pieza y consiguientemente de los defectos, es la determinación del NAC correspondiente.

Lo más conveniente es agrupar los defectos en diferentes clases, asignando entonces un NAC a cada grupo, aunque se puede asignar un NAC a cada defecto por separado. Lo normal es agrupar aquellos defectos que siendo de la misma clase, han de ser inspeccionados por el mismo operario y con el mismo útil o elemento de comprobación o medida.

2.5. CLASES DE INSPECCION

Las diferentes graduaciones de rigurosidad en la inspección, durante la aplicación del método, permite establecer tres tipos de clases de inspección: Normal, rigurosa y reducida. (6)

Es razonable aplicar una inspección reducida cuando el número de rechazo es inferior al previsto o cuando la regularidad adquirida en el curso de la aplicación de una inspección normal, permite reducir la rigurosidad de la inspección.

La inspección normal se mantendrá cuando la rutina de la inspección se desarrolla con arreglo a la previsión de rechazos y se considera que no debe aplicarse la inspección reducida.

La inspección rigurosa se aplicará cuando el número de rechazos tiende a aumentar, no permitiendo regularizar la inspección.

De acuerdo con estas consideraciones se seguirá el siguiente orden y la aplicación de los diferentes tipos de inspección, se ajustará a las normas que se indican a continuación:

Se comenzará aplicando la inspección normal, a menos que circunstancias especiales aconsejen lo contrario, y los cambios de un tipo a otro se llevarán a cabo de acuerdo con las siguientes normas:

Normal a rigurosa

Cuando durante la inspección normal de cinco lotes consecutivos hayan sido rechazados dos.

Rigurosa a Normal

Cuando durante la inspección rigurosa de cinco lotes consecutivos hayan sido aceptados todos los lotes.

Normal a Reducida.

Se pasará de la inspección normal a la reducida, cuando se cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

A.- Los diez lotes anteriores sometidos a inspección normal han sido aceptados.

B.- Cuando el número total de defectos o de unidades defectuosas, sea igual o menor al número aplicable indicado en la tabla VIII. En el caso de aplicarse planes de muestreo dobles ó múltiples, serán consideradas todas las muestras.

C.- La producción tiene un ritmo normal.

D.- Cuando a juicio de la inspección, las circunstancias así lo aconsejen. (6), (11).

Reducida a Normal.

Se volverá nuevamente de la inspección reducida a la normal. Cuando se cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

A.- Es rechazado un lote.

B.- Si la producción se hace irregular o se retrasa.

C.- Cuando a juicio de la inspección, las circunstancias así lo aconsejen. (6), (11).

2.6 PLANES DE MUESTREO

Los planes de muestreo indican el número de unidades del producto que han de inspeccionarse de cada lote, es decir, el tamaño de la muestra, así como el criterio para determinar la aceptabilidad del lote.

Determinado el NAC correspondiente a un defecto o grupo de defectos, y elegida la clase de inspección que ha de aplicarse, es necesario establecer el plan de muestreo correspondiente, que puede ser, simple, doble o múltiple.

Plan de muestreo simple, es que considera una sola muestra de cada lote.

Plan de muestreo doble, es el que considera dos muestras de cada lote.

Plan de muestreo múltiple, es el que considera más de dos muestras. (4),(6),(7),(11).

El muestreo simple, tiene la ventaja de ser sencillo de aplicar, siendo fácil establecer en la fabricación la rutina del procedimiento. La ventaja principal de los muestreos dobles y múltiples, es que los tamaños de las muestras son más pequeños, siendo generalmente menor el número total de unidades inspeccionadas, especialmente si la calidad es buena, pues entonces las decisiones se toman con la primera muestra. Tienen también la ventaja psicológica de tener menos dudas con los resultados, ya que un lote no es rechazado sino después de varias muestras. Por otra parte, los muestreos dobles y múltiples son más difíciles de aplicar y los gastos de inspección son más irregulares, fluctuando con la calidad del producto.

2.7 DESARROLLO DE LA OPERACION

A la vista de las especificaciones a que han de ajustarse los materiales, se examinarán y agruparán las características de la unidad del material, efectuando la clasificación de las mismas del mismo modo indicado en nivelación de calidad y asignándoles el NAC correspondiente.

A continuación se pondrán separadamente o se agruparán las que tengan el mismo NAC. Si las características comprendidas en un grupo del mismo NAC son de carácter muy diferente y está prevista su inspección por operarios también diferentes, o han de seguirse distintos procedimientos en su inspección, conviene subdividirlas en varios grupos. Como norma general, se incluirán en el mismo grupo, todas las características que tengan el mismo NAC y hayan de ser inspeccionadas por la misma persona y con los mismos procedimientos o elementos de comprobación. Si alguna de las características incluidas en un grupo, tienen un carácter muy especial o se observa que es con frecuencia defectuosa, deberá ponerse por separado.

En cualquiera de los casos, cada grupo no debe tener más de cuatro ó cinco características. (6)

El NAC del grupo, será la suma de los NAC de las características que comprende, o lo que es igual, el producto del NAC asignado a cada una, por el número de ellas.

En las tablas de muestreo figura un cierto número escalonado de valores del NAC (NAC preferentes), por lo que si el asignado a cada característica o grupo de características no coincide con los que figuran en las tablas de muestreo, éstas no serán aplicables, por lo cual se considerará el margen de los valores del NAC correspondiente que figura en la primera columna de la tabla A (Ver en el apéndice al final del presente trabajo la tabla A titulada "Valores preferentes del nivel aceptable de calidad"), asignándole el NAC correspondiente que figura en la segunda columna. (6).

Lo anterior se ha hecho con el fin de limitar el número de planes de muestreo hasta un límite práctico.

A continuación se asignará el nivel de inspección y la letra código correspondiente al tamaño de lote, que figuran en la tabla I titulada "Letras código del tamaño de muestra" (11).

2.8 NIVELES DE INSPECCION

El nivel de inspección determina la relación entre el tamaño de lote y el de la muestra.

En la tabla I "Letras código del tamaño de muestra", se tienen dos secciones de niveles de inspección:

Niveles de inspección especiales y

Niveles de inspección generales.

-Niveles de Inspección Especiales.- Que se utilizan para tamaños de lotes muy pequeños y bajo conocimiento exhaustivo de los Materiales a Muestrear (conocimiento de la historia de la calidad de los Materiales a través de la confiabilidad de los proveedores). Hay cuatro niveles especiales: S1, S2, S3 y S4.

-Niveles de Inspección Generales.- Que se utilizan para tamaños de lotes adecuados (arriba de 25 unidades básicas), y que están divididos en 3 niveles:

- Nivel I.- Se utiliza normalmente cuando ya se tiene conocimiento previo de la historia de calidad del material a muestrear y que proviene de proveedores confiables, este Nivel da menos unidades básicas a muestrear que el Nivel II y el Nivel III.
- Nivel II.- Se recomienda el uso de este Nivel en materiales nuevos, de los cuales no se tienen datos anteriores, que nos indiquen su historia de Calidad; de tal manera que después de un tiempo de aplicación se

pueda ir a un Nivel I o III dependiendo de los resultados, si resulta confiable y sin problemas se escogerá el Nivel I; si no resulta confiable y con problemas se escogerá el Nivel III.

- Nivel III.- Se utiliza normalmente, cuando después de haber aplicado los Niveles I y II, se encuentran problemas de calidad en los materiales; este Nivel nos permite muestrear un número mayor de unidades básicas que los Niveles I y II, sin embargo una vez superados los problemas, bien ya sea por cambio o desarrollo de proveedores, se recomienda pasar a los otros Niveles en el orden II, I.

Se decidirá a continuación la clase de inspección que ha de aplicarse, comenzándose habitualmente con la inspección normal.

Continuando con la que proceda en cada caso, de acuerdo con las normas indicadas en las clases de inspección.

Por último se elegirá el plan de muestreo que se considere más conveniente; cuando se disponga de varios planes de muestreo para un NAC dado y una letra código antes obtenida, podrá aplicarse cualquiera de ellos, teniendo en cuenta las consideraciones expuestas al hablar de cada uno, los cuales aparecen en las tablas II, III y IV. (4),(6),(7),(11).

A continuación se indican normas de tipo general sobre la elección del plan de muestreo.

- Inspección Normal y Rigurosa:
 - Para todos los valores del NAC;
 - Muestreo simple; Tablas II-A y II-B
 - Para los valores del NAC iguales o inferiores a 10;
 - Muestreo doble; Tablas III-A y III-B
 - Muestreo Múltiple; Tablas IV-A y IV-B.
- Inspección Reducida:
 - Para todos los valores de NAC;
 - Muestreo simple; Tabla II-C.

El plan de muestreo especifica el número de unidades del producto que ha de inspeccionarse de cada lote (es decir, el tamaño de la muestra en caso con muestreo simple, y los sucesivos tamaños de la muestra, en el caso del muestreo doble o múltiple) así como el criterio de aceptabilidad del lote determinado por los números de aceptación y de rechazo. El tamaño de la muestra está determinado en cada tabla por la letra-código correspondiente antes asignada, y conocido el tamaño de la muestra y el NAC correspondiente a la característica ó grupo de características a inspeccionar, la tabla de muestreo indica los números de aceptación.

De las normas anteriores se deduce que el muestreo simple es aplicable a todos los valores del NAC y que los muestreos doble y múltiple conviene aplicarlos solamente cuando los valores del NAC son iguales o superiores a 10. (6)

2.9 PLAN DE MUESTREO SIMPLE

El muestreo simple se aplicará cuando se desea tomar una decisión rápida y la extracción de las muestras presenta dificultades.

El procedimiento a seguir, es el siguiente: (6), (11).

- 1.- Se extrae la muestra del tamaño indicado por la letra - código de acuerdo con el tamaño del lote y el NAC de la característica o grupo de características a inspeccionar.
- 2.- Se somete a inspección la característica o grupo de características en todas las unidades de la muestra y se anotan los resultados.
- 3.- Si el número de piezas defectuosas respecto a una sola característica o grupo de características es igual o menor que el número permitido de defectos, el lote será aceptado para esa característica. Si el número de piezas defectuosas es mayor que el número de defectos permitido, el lote será rechazado.

2.10 PLAN DE MUESTREO DOBLE

El muestreo doble se utiliza en los casos en que los lotes son de gran tamaño y es necesario conocer rápidamente el resultado. Es especialmente adecuado en Inspección de Recepción, donde se supone que el lote ha sido previamente inspeccionado por el vendedor.

El muestreo doble prevé la inspección de una segunda muestra cuando la primera no permite tomar una decisión sobre la aceptación o rechazo del lote.

El proceso que debe seguirse, es el siguiente: (6), (11).

- 1.- Se extrae la primera muestra del tamaño indicado por la norma de acuerdo con el tamaño del lote y del NAC de la característica o grupo de características a inspeccionar.
- 2.- Si el número de piezas defectuosas respecto a una característica es igual o menor que el número permitido de defectos, el lote será aceptado para dicha característica. Si el número de piezas respecto a una característica es igual o mayor que el número necesario para rechazar el lote, el lote será rechazado.

- 3.- Si el número de piezas defectuosas respecto a una característica es mayor que el número permitido de defectos y menor que el número de rechazo, deberá extraerse una nueva muestra del tamaño indicado en la norma, para el tamaño del lote y el NAC de dicha característica.
- 4.- Efectuar la inspección en esta segunda muestra respecto a la característica considerada. Si el número de piezas defectuosas en dichas muestras respecto a dicha característica es menor que el número necesario para rechazar el lote, este será finalmente aceptado para esta característica, y si es mayor, el lote será rechazado.

2.11 PLAN DE MUESTREO MULTIPLE

El muestreo múltiple se utiliza cuando los lotes son muy grandes.

El proceso a seguir en la aplicación de muestreo múltiple es el siguiente: (6), (7), (11).

- 1.- Agrupar las características de modo ya conocido como en los dos casos anteriores. En el muestreo múltiple es habitual que el número de características a inspeccionar sea pequeño y que todas ellas tengan el mismo NAC y puedan agruparse formando un solo grupo.
- 2.- Se extrae la primera muestra del tamaño indicado en la norma, de acuerdo con el NAC de la característica o características comprendidas en el mismo grupo.
- 3.- Inspeccionar todas las unidades que componen la primera muestra respecto a la característica o grupo de características considerado.
- 4.- Si el número de piezas defectuosas respecto a una característica, es igual o menor que el número de aceptación de la primera muestra, el lote será aceptado para esa característica.
- Si el número de piezas defectuosas para una característica es igual o mayor que el número de rechazo de dicha primera muestra, el lote será rechazado.
- 5.- Si el número de piezas defectuosas respecto a una característica se encuentra comprendido entre los números de aceptación y rechazo de la primera muestra, extraer una segunda muestra del tamaño indicado en la norma.

- 6.- Inspeccionar todas las unidades de la segunda muestra para la característica que dió origen a la extracción de esta segunda muestra. Si el número de piezas defectuosas en ambas muestras es menor o igual al número de aceptación de la segunda muestra el lote será aceptado para la característica considerada. Si el número de piezas defectuosas en ambas muestras es igual o mayor que el número de rechazo de la segunda muestra, el lote será rechazado.
- 7.- Si el número de piezas defectuosas en ambas muestras está comprendido entre los números de aceptación y de rechazo de la segunda muestra, extraer una tercera muestra del tamaño indicado en la norma.
- 8.- Si el número de piezas defectuosas en las tres muestras es igual o menor que el número de aceptación de la tercera muestra, el lote será aceptado para la característica considerada si es mayor, será rechazado.
- 9.- El proceso se continuará del modo indicado, hasta encontrar una decisión respecto a la característica considerada.

2.12 SECUENCIA DE LAS OPERACIONES EN EL EMPLEO DEL MIL-STD 105

PROCEDIMIENTO GENERAL.- La secuencia para la aplicación de los Procedimientos y Tablas para una inspección por ATRIBUTOS del MIL- STD 105, para el caso de MUESTREO SENCILLO, es : (6)

- 1.-Determinación del tamaño de lote, ya sea por el criterio de separación de lotes según contrato, o bien por convenio entre consumidor y proveedor.
- 2.- Selección del Nivel de Inspección.- Por lo general se emplea el Nivel II al empezar una inspección. La historia de la calidad puede indicar el empleo de otros niveles diferentes.
- 3.- Letra Clave del tamaño de Muestra.-Se obtienen en la tabla 1 del MIL-STD. 105, en función del tamaño del lote y del Nivel de Inspección. 4
- 4.- Clase de Inspección.- Generalmente se usa una inspección Normal al iniciarse esta operación.
- 5.- Plan de Muestreo.- Por lo general se inicia un muestreo sencillo, pero puede emplearse el doble o múltiple.

- 6.- **Tamaño de Muestra y Número de Aceptación.**- De acuerdo con los requisitos para un muestreo sencillo, en una inspección normal, con el valor especificado para el N.A.C. y LA LETRA CLAVE. El Tamaño de Muestra y Número de Aceptación se encuentra en la tabla II-A.
- 7.- **Toma de Muestra.**- La muestra formada por las unidades que marque la tabla II-A se elige al azar en todo el lote.
- 8.- **Examen de la Muestra.**- Se cuentan los defectivos (o defectos) en la muestra; si no exceden el número de aceptación (Ac), se acepta el lote. Si los defectivos igualan o exceden el número de rechazo (Rc), se rechaza el lote.

EJEMPLO.- Muestreo Sencillo Inspección Normal.

En un contrato por una cantidad del producto "A" se ha especificado un nivel de Inspección II, para un muestreo sencillo y un valor de NAC de 2.5% con inspección normal. Se ha prescrito el uso del MIL-STD 105. De acuerdo con el volumen de producción y las características del producto se ha establecido un tamaño de lote de 1,500 unidades. El plan de muestreo y los procedimientos se determina como sigue:

- a) En la Tabla I y de acuerdo con el tamaño del lote (1,500) y para el Nivel II de inspección, se encuentra la Letra Clave del tamaño de la muestra "K".
- b) En la tabla II-A para la letra y un NAC de 2.5% se encuentra un tamaño de muestra de 125 unidades y un Ac=7.
- c) Se selecciona la muestra de 125 unidades al azar del lote de 1,500. Se examina cada unidad en la muestra en todas sus características de calidad especificadas para sacar defectivas.
- d) Si se han encontrado 7 o menos defectivos en la muestra, se acepta el lote total (las unidades defectivas encontradas en la muestra se pueden reemplazar con unidades sanas o bien, repararse para corregir su deficiencia). Si son 8, se rechaza el lote.

2.13 APLICACIONES DEL MIL-STD 105.

2.13.1 NIVELES ACEPTABLES DE CALIDAD (NAC).

En esta sección se detallará el empleo de los NAC que se utilizan en los planes de muestreo de MIL-STD 105.

PORCIENTO DEFECTIVO Y DEFECTOS EN CADA 100 UNIDADES.

Existen en las TABLAS del MIL-STD 105, 16 valores específicos para los NAC, desde 0.01% hasta 10.0% que pueden emplearse ya sea para el "porciento" o para "defectos por 100 unidades".

Además se dan otros 10 valores específicos de NAC, desde 15 hasta 1,000 que sólo se pueden emplear para los defectos por cada 100 piezas. (4).

TAMANOS DE MUESTRA Y NAC. (FLECHAS EN LAS TABLAS)

En cierta forma el tamaño de la muestra depende del valor del NAC. El efecto de este valor se puede notar al examinar la tabla II-A, en el cual se ve una serie de flechas apuntando hacia abajo y otra serie apuntando hacia arriba. Cuando la flecha apunta hacia abajo se indica que debe tomarse el primer plan de muestreo que se encuentre abajo de la flecha, pero si la flecha apunta hacia arriba, se debe tomar el primer plan arriba de esta flecha. (6).

EJEMPLO: Flecha hacia abajo en la Tabla II-A para un valor del NAC de 0.10%, la más pequeña muestra que se puede seleccionar será de 125 unidades no importa cual haya sido la letra clave determinada por la Tabla I (desde la A a la J). En cambio para un NAC de 1% la muestra más pequeña es de 13 unidades.

Flecha apuntando hacia arriba.- En la misma tabla II-A y para un NAC de 0.15 la mayor muestra requerida es de 80 unidades. Y para un NAC de 1% con la letra clave "E" la flecha apunta hacia arriba a un tamaño de muestra de 13 unidades y un número de aceptación de CERO.

En general cuando el NAC aumenta su valor, el mínimo y el máximo tamaño de muestra decrece; si el NAC disminuye su valor, aumenta el mínimo y el máximo del tamaño de la muestra. (11)

Nótese que la Tabla II-A para la letra Clave "D" da un tamaño de muestra de 8; pero para el NAC de 2.5% se encuentra la flecha apuntando hacia arriba hasta el plan $n=5$ con $Ac=0$ que es el que debería tomarse. Lo mismo para la letra "E" se nota la flecha apuntando hacia abajo, por lo que deberán tomarse $n=20$ con $Ac=1$.

En ocasiones resultan inconsistentes los valores dados para el NAC. para determinados planes de muestreo.

Por ejemplo, si se tienen lotes de 250 unidades y se ha especificado un NAC =0.025 en la Tabla 1 se encuentra para el nivel especial S-3 que la letra clave que le corresponde es "D" y para un muestreo sencillo e inspección normal la Tabla II-A da para el valor del NAC Especificado, que la muestra más pequeña, indicada por la flecha hacia abajo, es de 500 unidades y por tanto, se tiene que practicar una inspección 100% de esos lotes.

2.13.2 NIVELES DE INSPECCION.

En el MIL-STD 105 se dan tres Niveles generales de inspección y 4 niveles especiales. Estos 7 niveles permitirán compensar el costo de la inspección contra la cantidad de inspección requerida. (10).

SELECCION DE NIVELES.- Por lo general los niveles I, II y III se usan para una inspección del tipo NO DESTRUCTIVA. Los otros niveles del S1 al S4, se emplearán para pruebas destructivas o bien para aquellas pruebas que resultan muy costosas, para las cuales se requiere una muestra muy pequeña, antes de elegir el nivel de inspección se deben analizar los siguientes factores!

- a) Las curvas características para comparar las propiedades técnicas de los diferentes planes.
- b) El riesgo del proveedor y las diferencias encontradas en los diferentes niveles de inspección.
- c) El conocimiento del proceso de producción.
- d) Conocimiento de la capacidad de proceso e historia de la calidad.
- e) Complejidad de los elementos fabricados.
- f) Importancia y costo del examen o pruebas (pruebas muy costosas, muy tardadas o destructivas).
- g) Importancia de las características de calidad que se examina, ya sea crítica, mayor o de otra clase.
- h) Análisis del Riesgo del Consumidor.

RELACION ENTRE NIVELES DE INSPECCION.- El nivel II se considera siempre como el Normal (excepción de los tamaños pequeños de muestra). El nivel I equivale a 0.4 del Nivel Normal y el Nivel III es de 1.6 mayor que el normal. Por ejemplo: para un lote de 1,500 unidades en un muestreo sencillo. la tabla I dá para los niveles I, II y III, las letras claves H,K,L respectivamente.

En la tabla II-A, para estas letras se dan los tamaños de muestra de: 50, 125 y 200 para un NAC de 2.5% corresponden los números de aceptación de: 3, 7, y 10 respectivamente. Un

escalonamiento muy similar se puede observar en las otras tablas para inspección severa e inspección reducida, así como el caso de muestreo doble y muestreo múltiple. (7).

NIVELES ESPECIALES DE INSPECCION.- Los niveles S-1, S-2, S-3, y S-4 se deben emplear cuando se necesiten muestras relativamente menores, ya sea por tratarse de pruebas destructivas o muy costosas y cuando se puedan tolerar riesgos de Muestra de mayor valor.

Estos niveles se consideran apropiados para procesos repetitivos. El tamaño de muestra en estos niveles va en aumento de S-1 a S-4.

Por ejemplo, para un lote de 1,500 unidades la letra clave de los cuatro niveles especiales son C, D, E, G respectivamente, que para el valor del NAC de 2.5% en la tabla II A, dan los valores números de aceptación siguientes: 0, 0, 1 y 2.

2.13.3 CLASES DE INSPECCION.

Los planes de muestreo del MIL-STD-105 proporcionan tres clases de inspección, para la cantidad de inspección en las unidades de las muestras: Inspección Normal, Inspección Rigurosa e Inspección Reducida. Estas clases de inspección se han explicado ya. En el MIL-STD-105 se encuentran tablas para estas tres clases de inspección y para cada uno de los planes de muestreo: Sencillo, doble y múltiple, lo cual permite nueve combinaciones diferentes de planes de muestreo, sin contar con los niveles de inspección (generales y especiales) de la Tabla I (10).

INSPECCION RIGUROSA.- Cuando sea necesario un procedimiento de Inspección rigurosa, los planes se encuentran en las tablas II-B, para un muestreo sencillo, III-B para el muestreo doble y IV-B para un muestreo múltiple.

El resultado que se obtiene al pasar de un muestreo normal al muestreo riguroso es que los números de aceptación y de rechazo son menores que para la inspección normal y para la misma Letra Clave y mismo valor del NAC, lo cual se puede notar al comparar las Tablas II-A con II-B con III-B y IV-A con IV-B. (7)

INSPECCION REDUCIDA .- Cuando sea necesario practicar una Inspección reducida, se debe hacer uso de las Tablas II-C (para el muestreo sencillo), III-C (para el muestreo doble) y IV-C (para el muestreo múltiple).

2.13.4 PROCEDIMIENTOS PARA LOS CAMBIOS EN LAS CLASES DE INSPECCION

Hay que tener en cuenta los siguientes procedimientos al hacer un cambio en la clase de la inspección (normal, rigurosa o reducida) de una forma a la siguiente en orden progresivo.

Para cambiar de una inspección rigurosa a una reducida o viceversa, únicamente se puede efectuar pasando primero a la normal. (7)

INICIO DE TODA INSPECCION - Siempre que se inicie una inspección, se deben usar planes de inspección normal. La autorización para cambiar a una inspección con el procedimiento del muestreo riguroso o reducido, deberá ser establecido en los contratos respectivos con el proveedor por la autoridad responsable. (7)

PASAR DE INSPECCION NORMAL A RIGUROSA. - Al estar efectuando una inspección normal, si dos lotes de cada cinco consecutivos se han rechazado por una clase específica de defectos (en inspección original, es decir sin contar con los lotes examinados), se impone el cambio a una inspección rigurosa para esa clase de defectos, en los lotes subsiguientes. Por ejemplo, si los lotes que se examinan están marcados progresivamente y se ha rechazado el lote número 7 y luego el número 11, se impone la inspección rigurosa a partir del lote número 12.

INTERRUPCION DE LA INSPECCION. - Cuando en una inspección original, 10 lotes consecutivos (o al número designado por la autoridad responsable) se hayan examinado en inspección rigurosa se debe interrumpir la inspección, hasta que se tome una acción para mejorar la calidad. En caso de que el proveedor tenga una excelente historia de su calidad para productos similares, se deberá investigar el valor del NAC que se haya especificado. (7)

PASAR DE INSPECCION RIGUROSA A NORMAL. - Si se ha estado practicando una inspección rigurosa para una cierta característica especificada, se podrá cambiar a una inspección normal, cuando se hayan aceptado cinco lotes consecutivos en inspección original. Por ejemplo, supongamos que la inspección rigurosa se inició en el lote número 12, y se fueron aprobando sucesivamente hasta el lote número 16, la inspección normal se podrá iniciar con el lote número 17.

PASAR DE NORMAL A REDUCIDA. - Si se está efectuando una inspección normal, se podrá pasar a una inspección reducida (para la misma clase de defectos) si se satisfacen las condiciones: (4), (7)

- a) Los últimos 10 lotes anteriores (o más, según se indica al pie de la Tabla VIII del MIL-STD-105) se han aceptado en inspección normal y ninguno ha sido rechazado en inspección original.
- b) Que el número total de defectivos (o defectos) encontrados en las muestras de esos 10 lotes anteriores (o más según la condición anterior), es menor o cuando más igual al número límite aplicable tomando de la tabla VIII. Cuando se está practicando un muestreo doble o múltiple, todas las muestras examinadas se deben incluir y no solamente la primera muestra.
- c) La producción se mantiene a su ritmo normal.
- d) Una inspección reducida la debe calificar la autoridad responsable. Un factor que se debe tomar en cuenta para hacer esta decisión, será la historia de la calidad del producto.
- Por ejemplo: Si se ha obtenido $n = 315$ y $NAC = 2.5\%$ y en 10 lotes consecutivos se han encontrado 62 defectivos, se busca en la tabla VIII para el tamaño acumulado de las 10 muestras (3150) y para el valor dado del NAC, el número límite de defectivos para poder implantar el muestreo reducido. Como el número que figura en la tabla es de 67 defectivos, se puede pasar al de un muestreo reducido, siempre que satisfagan además las otras condiciones anteriores.

Los efectos al pasar de una inspección normal a una inspección reducida son: (7)

- i) Se reduce el tamaño de la muestra. Esta reducción resulta de casi el 60% para todas las letras clave en un muestreo sencillo (a excepción de las A y B). Una reducción muy semejante de cerca del 60% del tamaño de muestra en inspección normal, se obtiene en el caso de muestreo doble (desde la letra D en adelante) y para el caso del muestreo múltiple (desde la letra clave F en adelante).
- ii) Los números de aceptación y de rechazo se reducen también al pasar del muestreo normal al muestreo reducido. Sin embargo, esta reducción en los números de aceptación y de rechazo no es tan grande como en el caso del tamaño de muestra (del 60%). Esto se debe al mayor valor del riesgo asociado con los tamaños pequeños de muestras. Obsérvese la comparación de las tablas II-A con la II-C y la III-A con la III-C y la IV-A con IV-C, para una misma letra clave e igual valor del NAC.

PASAR DE UNA INSPECCION REDUCIDA A NORMAL. - Al estarse practicando un muestreo reducido, se deberá implantar el muestreo normal cuando ocurran las siguientes condiciones en una inspección original: (7)

- a) Al momento de rechazarse un lote .
- b) Cuando un lote se considere aceptable, porque se ha excedido el número de aceptación, pero no se ha llegado al número de rechazo,
- c) La producción se ha vuelto irregular o más lenta
- d) Que se presenten otras condiciones en las que sólo una inspección normal puede garantizar la calidad, a juicio de la autoridad responsable.

Ejemplo: En la tabla II-C , para una inspección reducida se tiene $n = 125$ y un $NAC = 2.5\%$.

Los valores de aceptación y rechazo para los datos dados son los siguientes:

$AC = 7$ y $RE = 10$

Si al estar examinando un lote se han presentado 8 defectivos, como regla se debe aceptar el lote, pero se debe reinstalar la inspección normal en el lote subsiguiente.

2.13.5 PLANES DE MUESTREO

El MIL-STD 105 proporciona tres formas de muestreo : Sencillo, doble y múltiple (10). La diferencia que presentan estas tres formas de muestreo radican en el tamaño correspondiente de las muestras y los números de aceptación y de rechazo. Así, para un lote de 1500 unidades en Nivel normal de Inspección II se encuentra la letra clave "K" , en la tabla I y para un NAC de 1.0% defectivo, en muestreo sencillo e inspección normal, la tabla II-A dá un tamaño de muestra de 125 unidades con un número $AC = 3$ y $RE = 4$.

Para un muestreo doble, para el mismo ejemplo anterior, la tabla III-A dá un tamaño para la primera muestra de 80 unidades, con un $Ac = 1$ y un $RE = 4$.

En un muestreo múltiple se puede tomar hasta siete muestras para llegar a una decisión.

Para el mismo ejemplo seguido, en la tabla IV-A se encuentra un tamaño de muestras sucesivas de 32 unidades cada una, los números de aceptación y rechazo son:

Muestras	1a	2a	3a	4a	5a	6a	7a
Tamaño	32	32	32	32	32	32	32
Num. Ac.	*	0	1	2	3	4	6
Num. Re.	3	3	4	5	6	6	7

* No existe número de aceptación

**3.0 DESCRIPCION DE LOS MATERIALES DE EMPAQUE MAS COMUNMENTE
EMPLEADOS EN LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS**

En esta parte se efectúa una descripción de los materiales de empaque y envase más comúnmente empleados en la fabricación de medicamentos en la industria farmacéutica, así como un reporte de inspección a éstos, como guía para evaluar su aprobación o rechazo y considerar su eventual uso en las líneas de producción.

El reporte de inspección incluye una clasificación de defectos en base a un NAC determinado en función de tres tipos de defectos: Críticos, mayores y menores.

Los materiales de empaque y envase que se describen son los siguientes:

- 3.1 Materiales laminados termosellables
- 3.2 Celofán
- 3.3 Celopoliál
- 3.4 Aluminio
- 3.5 Blister pack
- 3.6 Contenedores de supositorios
- 3.7 Frascos de plástico
- 3.8 Tapones de hule
- 3.9 Tapas metálicas y de plástico
- 3.10 Retapas de aluminio
- 3.11 Tubos colapsables de aluminio
- 3.12 Frascos de vidrio
- 3.13 Frascos viales o ampula
- 3.14 Ampolletas de vidrio
- 3.15 Cápsulas de gelatina dura
- 3.16 Etiquetas, cajas plegadizas y corrugados

3.1 MATERIALES LAMINADOS TERMOSELLABLES

Para efectos del presente trabajo se consideran materiales laminados a los siguientes:

- Celofán
- Celopoliál
- Aluminio y Blister Pack

En una primera etapa se describen pruebas generales para estos materiales y posteriormente se hace mención a sus características físicas y químicas.

3.1.1 PRUEBAS GENERALES PARA LAMINADOS TERMOSELLABLES

En la inspección inicial de materiales laminados es preferible no tomar la muestra directamente del principio del rollo sino un poco más hacia adentro, a cosa de unos 10 metros.

Se toma una muestra de aproximadamente 2 metros de largo para verificar todos los ensayos necesarios.

A continuación se describen los ensayos en materiales laminados:

1.- El embobinado debe ser perfecto, es decir el rollo no debe tener irregularidades, debe presentarse plano, quedando ambos lados de la bobina al mismo nivel del corte del material. Este debe estar enrollado con la impresión hacia adentro y de cabeza. Se debe medir el diámetro de la bobina y el diámetro total de todo el rollo.

2.- Se mide el ancho de la tira y su espesor.

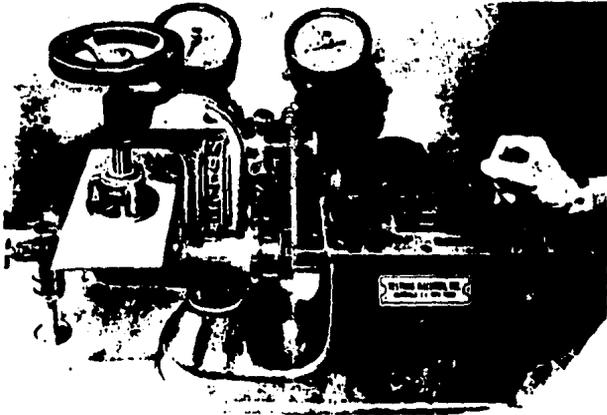
3.- Peso por metro cuadrado.- El objetivo es obtener el peso por área como un indicador del grosor o calibre, así como del peso total por bobina de material laminado. El procedimiento consiste en cortar cuadros de 20 centímetros de lado, pesarlos y referirlos a peso en gramos por metro cuadrado. (12)

4.- Se determina la resistencia. El aparato generalmente usado, para medir la resistencia es el "Mullen Tester" (13)

Ver el esquema 3 donde se muestra el aparato para medición de resistencia "Mullen Tester"

5.- La impresión debe estar centrada y limpia, con tintas brillantes que no se desprendan cuando se pasa la tira por la máquina selladora.

Puede aplicarse la prueba con cinta adhesiva tipo "Diurex", para controlar la resistencia de la tinta, para lo cual se pega sobre el material laminado un pedazo de cinta adhesiva y se arranca rápidamente; No debe quedarse la impresión pegada sobre la cinta



ESQUEMA 3

APARATO PARA MEDICION DE RESISTENCIA "MULLEN TESTER"

6.- Las tintas que se utilicen deben ser termorresistentes a 160 grados centígrados, a esta temperatura no deben desprenderse o mancharse los rodillos de las máquinas selladoras.

La composición de éstas tintas es la siguiente: Acetato de butilo, alcohol y toluol en mezcla al 33% de cada componente.

En el proceso de impresión se puede presentar el problema del corrimiento de las tintas, lo cual se explica de la siguiente manera:

Al ser una mezcla muy volátil a temperatura ambiente en el momento de la impresión, la tinta puede tener corrimiento sobre el material laminado debido a que no se alcanza a adherir a su superficie. Esto se puede corregir con la adición de un "retardante" que hace precisamente que la tinta tenga un tiempo mayor de adherencia a la superficie del material laminado debido a un incremento en su viscosidad.

La composición de éste "retardante" es acetato de butilo y alcohol butílico en mezcla al 50% de cada componente.

La cantidad a adicionar de retardante depende de cada caso específico que debe ser determinada por la experiencia, pero generalmente oscila del 2 al 10%, comercialmente se puede conseguir con el nombre de "CELLOSOLVE".

7.- Se examina la impresión cuyos dibujos, impresión y textos deben estar de acuerdo con el standard.

8.- El color de la tinta debe estar dentro de la escala permitida. Su resistencia a la luz se comprueba por algunos de los siguientes métodos:

- a) Se coloca la muestra debajo de la lámpara de luz ultravioleta (ondas cortas de 2 537 amstrongs) y se somete durante cuatro horas a los rayos de ésta lámpara a una distancia de 30 centímetros, que equivale aproximadamente a 8 semanas expuesto a la luz del sol.
- b) Se coloca la muestra en un lugar donde quede expuesta constantemente a los rayos solares durante 30 días. Después de los tiempos indicadas (lámpara o sol) se examinan los cambios que pueden haber tenido lugar. Los colores deben permanecer dentro de la escala permitida.

9.- El buen sellado se comprueba pasando los rollos por la máquina selladora o usando un sellador manual en el laboratorio.

10.- Capa termosellante.- Cuando no existe la posibilidad de comprobar el sellado de los rollos en la máquina, existe una prueba química para identificar la presencia del compuesto termosellante sobre el laminado que normalmente emplea nitrato de celulosa.

Este puede identificarse mediante el siguiente ensayo: Sobre la muestra se coloca una gota de ácido sulfúrico concentrado y unos cristales de difenil-bencidina o difenilamina, obteniéndose una coloración azul obscuro inmediata en presencia de nitrato de celulosa. (14)

Este ensayo puede hacerse más específico:

Sobre la muestra se colocan algunos cristales de difenilamina, de preferencia frotándolos sobre la superficie. Luego se expone esta muestra a los rayos ultravioleta de onda corta: Se obtendrán en las zonas de contacto una coloración amarilla. (14)

Una prueba física consiste en lo siguiente: Se coloca un pedazo de la muestra entre los dientes: El material laminado recubierto no se adhiere a los dientes, pero un material no tratado (dulce) si se adhiere.

El peso de la capa termosellante se determina de la siguiente manera: Se pesa una tira de 20 centímetros cuadrados, se quita la capa termosellante con metil-etil-cetona, con metil-isobutil-cetona ó con acetona y se vuelve a pesar la tira. Se calcula el peso de termosellante por metro cuadrado

11.- Delaminación.- Todos los materiales laminados se sujetarán a una prueba de delaminación que consiste en colocar pedazos de material sellado y sin sellar en un desecador que contenga agua y en el fondo una rejilla para detener las muestras.

Este desecador se tapa y se coloca en una estufa a 37 grados centígrados durante 24 horas. Por efecto de la humedad de saturación y la temperatura del ambiente, no debe haber ampulación, levantamiento o fácil desprendimiento de ninguno de los componentes de la laminación.

Lo anterior no se aplica para celofán porque son condiciones de prueba muy drásticas que este material no resiste

Otra prueba para determinar delaminaciones, pero específica para materiales sellados es la siguiente:

Se sumerge material sellado en una cámara de vacío que contenga agua coloreada, se aplica vacío (presión negativa) durante dos minutos de acuerdo a la siguiente relación:

<u>MATERIAL</u>	<u>PRESION NEGATIVA</u>
CELOPOLIAL	400 mm de mercurio
ALUMINIO	300 mm de mercurio
BLISTER PACK	300 mm de mercurio

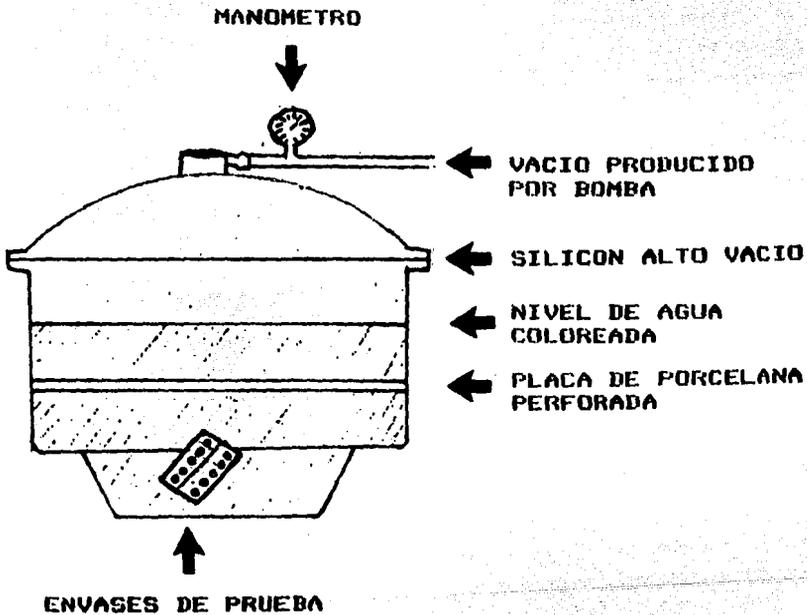
Una vez terminado el tiempo se dejan igualar presiones y se deja en reposo durante dos minutos más, se sacan los envases, se enjuagan y se secan. Los límites son de 10% de unidades defectuosas (15). (VER ESQUEMA 4)

La prueba de vacío se aplica a los materiales sellados para localizar posibles fallas en el sellado, originados por pequeños orificios (pin-holes) en los materiales o falta de termosellante.

12.- La prueba de perforaciones o pin-holes sirve para determinar el número de perforaciones por metro cuadrado.

El procedimiento es el siguiente:

- a) Tomar una muestra del material aproximadamente de dos metros.
- b) Cortar muestras de 20 cm. de lado.
- c) Encender la fuente luminosa y pararse frente a ella.
- d) Colocar la muestra sobre un vidrio y contar las perforaciones, las que se hacen patentes al permitir el paso de la luz.



ESQUEMA 4

EQUIPO UTILIZADO PARA LA PRUEBA DE HERMETICIDAD DEL SELLADO

3.2 CELOFAN

El celofán o celulosa regenerada es un derivado celulósico que se obtiene a partir del algodón o de la madera. Constituye sin lugar a dudas el material de mayor empleo en envolturas.

El celofán es fabricado a partir de una película base de celulosa y mediante un proceso en el cual es revestido con nitrocelulosa y polímeros clorados, se obtienen varios productos con diversos grados de permeabilidad a los gases, el agua y los vapores, éstas variables son críticas en éstos materiales laminados junto con su espesor, resistencia mecánica y estabilidad dimensional.

La película típica de celofán consta aproximadamente de 80% de celulosa regenerada, 14 % de suavizador (generalmente glicerol) y 6% de agua.

Existe el celofán hidrófugo (a prueba de humedad) que se fabrica revistiendo el celofán simple con placas impermeables o mezclas de resinas, con cera y plastificante que puede contener de 5 a 10% de ingredientes agregados. (16)

Aunque actualmente se fabrican de varios colores, incluso el negro y el blanco opaco, generalmente se fabrican en forma de película transparente, lustrosa, delgada, flexible e impermeable.

Propiedades físicas y químicas

Las propiedades físicas y químicas del celofán tienen relación con las de la celulosa, modificadas por la conducta de éste sistema de tres componentes (celulosa, suavizador, agua).

La resistencia del celofán a la tracción es de alrededor de 700 Kg por centímetro cuadrado, en comparación con los valores de la madera (280 Kg por centímetro cuadrado), el caucho (35 a 42 Kg por centímetro cuadrado) y el acero (7 000 Kg por centímetro cuadrado). (17)

Una característica notable es su gran resistencia al desgarro inicial y su resistencia relativamente menor una vez que comienza el desgarro. Si no se concentra el esfuerzo en el punto exacto del desgarro, cualquier borde tiende a doblarse o estirarse. De ésta manera distribuye el esfuerzo sobre una gran área.

La resistencia al desgarro aumenta según crece la humedad relativa del ambiente.

El celofán transmite aproximadamente 90% de la luz en la

región visible del espectro y la reducción observada se debe principalmente a la reflexión en las dos interfaces.

Las propiedades eléctricas del celofán son las propias de un producto celulósico, sin embargo la poca porosidad de la película regenerada le dá mayor constante y resistencia dieléctrica que la del papel.

Cuando está seco el celofán simple es notablemente impermeable a los gases más comunes, pero no al vapor del agua. (16)

Su permeabilidad a los gases y vapores hidrosolubles es aproximadamente proporcional a las solubilidades de éstos gases en vapores de agua.

REPORTE DE INSPECCION PARA CELOFAN

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Celofan equivocado
Celofan mezclado
Diferente color
Textos incorrectos
Textos incompletos ilegibles

DEFECTOS MAYORES N.A.C. 1.0

Textos incompletos legibles
Textos manchados
Dimensiones fuera de especificaciones
Perforaciones
Tinta desprendible
Embobinado flojo
Impresión descentrada
Falta de capa termosellante por metro cuadrado
Peso por metro cuadrado

DEFECTOS MENORES N.A.C. 4.0

Colores fuera del estandar
Sucios
Raspados
Presencia de uniones
Manchados

3.3 C E L O P O L I A L

Un tipo de envase muy difundido actualmente es el constituido por hojas de materiales laminados, sellados entre si por adhesivos termosellables. Esto se hace para disminuir la permeabilidad y casi siempre los materiales que se superponen son diferentes.

Por lo general se asocia una hoja de naturaleza lipofila por ejemplo polietileno con otra hidrofila como el celofan.

Por razones de tipo practico la hoja del polietileno es interna.

Es más fácil sellar. Debido a esto es posible fabricar hojas impermeables a las esencias y compuestos aromáticos, por lo general lipófilos. Flock refiere el envasamiento de fármacos con esencias de complejos como el indicado. Al cabo de un año la esencia había migrado al plástico del que se podía obtener. Por su lipofilia llegó a impregnar el polietileno no pudiendo llegar hasta la de celofan, hidrofílica. (18)

Muchos son los materiales empleados para fabricar éstos laminados pero para absoluta protección, contra la humedad y gases ambientales, se debe recurrir al empleo del aluminio.

El celopolial es un material compuesto de la siguiente manera:

- 1.- CELOFAN
- 2.- POLIETILENO
- 3.- ALUMINIO
- 4.- POLIETILENO

Para separar las distintas capas que componen las laminaciones de celopolial se toma una muestra del material y se sumerge en alcohol etílico al 95% durante 3 minutos, después se pasa la muestra a un vaso conteniendo agua a una temperatura de 50-60 grados centígrados en donde se deja aproximadamente 5 minutos.

REPORTE DE INSPECCION PARA CELOPOLIAL

DEFECTOS CRITICOS N. A. C. 0.15

Celopolial equivocado
Celopolial mezclado
Diferente color
Textos incorrectos
Textos incompletos ilegibles.

DEFECTOS MAYORES N. A. C. 1.0

Texto incompleto legible
Textos manchados
Dimensiones fuera de especificaciones
Espesor fuera de especificaciones
Laminaciones
Embobinado flojo
Impresión descentrada
Arrugado
Falta de capa termosellante por metro cuadrado

DEFECTOS MENORES N. A. C. 4.0

Colores fuera del standard
Manchados
Raspados
Pin-holes 600 máximo por metro cuadrado

3.4 A L U M I N I O

La variedad de usos a que se presta el aluminio es grande y es el resultado obtenido en la aplicación de algunas de sus propiedades, como son: peso ligero, resistencia a la corrosión, fácil manejo, poca o nula reactividad con un gran número de compuestos, y sus características de barrera al paso de gases y vapor de agua entre muchas otras.

El aluminio es sumamente abundante en forma de óxido de aluminio (AL₂O₃) pues forma el 15% de la corteza terrestre, por lo tanto las reservas del material son ilimitadas. (19)

En forma breve se puede decir que la extracción del aluminio es a partir de la bauxita que tiene un contenido de alúmina de más del 50% en aluminio.

En cifras redondas se requieren 10 kg. de bauxita para producir aproximadamente 5 kg. de alúmina de las cuales se obtendrá 1 kg. aproximadamente de aluminio.

La forma en que llega el aluminio a la industria farmacéutica no es puro al 100%, sino en forma de aleación la cual puede presentarse en una gran variedad de combinaciones y de porcentajes de elementos lo cual ofrece a la industria una variedad sumamente amplia en sus propiedades, pues de acuerdo a la aleación se puede trabajar, por ejemplo con la resistencia mecánica, la ductibilidad, resistencia a la corrosión.

Naturalmente en una aleación no pueden combinarse las propiedades óptimas para cada aplicación, por lo tanto se deberán conocer las ventajas y desventajas de cada una y así poder llevar a cabo la elección de acuerdo a las necesidades que se requieran.

El aluminio es un metal liviano, maleable, que se transforma muy fácilmente en una hoja extremadamente delgada, lográndose espesores próximos a los 9 micrones. Para el laminado se suele partir de un grosor de 0.7 mm. Por pasaje repetido en cilindros laminadores se reduce paulatinamente el espesor lográndose un aumento en la longitud de la lámina. 530 m. de lámina de aluminio de 0.7 mm proporcionan 40 Km de 9 micrones. (20)

Para obtener un espesor tan pequeño, el proceso de laminado se realiza con 2 hojas. Al final se obtiene separando las hojas, un lado brillante y otro mate, siendo este el lado de la cara que no tocaba los rodillos. En este proceso si se hubiera colocado una sola hoja se habrían obtenido las 2 caras brillantes. (Ver el esquema 5)

A continuación se muestra una tabla que relaciona peso y superficie de una hoja de aluminio.

PESO Y SUPERFICIE QUE PUEDE CUBRIR LA HOJA DE ALUMINIO

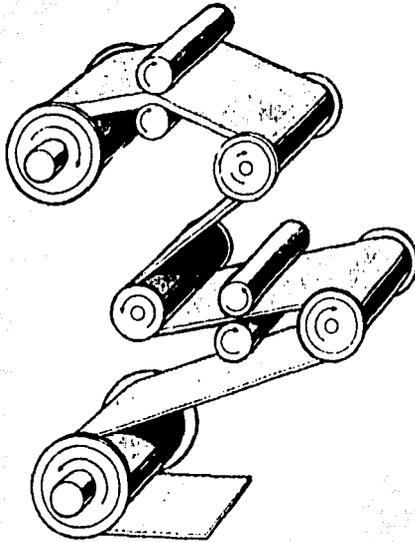
ESPESOR	PESO	SUPERFICIE QUE CUBRE
mm	g/m	m/kg
0.005	13.5	74
0.006	16.1	61
0.007	19.2	51
0.008	22.22	45
0.009	24.39	41
0.010	27.0	37
0.012	32.25	31
0.015	40.0	25.0
0.018	48.78	20.5
0.020	55.55	18.0
0.025	67.5	14.8
0.030	81.0	12.3
0.040	108.0	9.3
0.050	135.0	7.4
0.060	162.0	6.2
0.070	189.0	5.3
0.080	216.0	4.6
0.090	243.0	4.1
0.100	270.0	3.7
0.125	273.0	3.0

La hoja de aluminio es una perfecta barrera a la humedad y al oxígeno.

Para empaques flexibles tiene el defecto de presentar microporos (pinholes) los cuales se hayan diseminados al azar.

Pero cómo afecta a las propiedades de barrera el tamaño e incidencia de los microporos? y qué influencia pueden tener en el laminado?

A diferencia de otros materiales flexibles de empaque, el mecanismo de transmisión de la humedad o de los gases a través del aluminio es por flujo a través de los orificios, no por difusión como se lleva a cabo con ciertos polímeros y celulosa y además no se haya influenciado por la estructura



ESQUEMA 5

**REPRESENTACION ESQUEMATICA DE UNA FASE DEL LAMINADO
DE UNA BANDA DE ALUMINIO A UN FOLIO DE ALUMINIO**

básica del material como sucede con los materiales citados antes.

Pero algo sumamente importante es que en todos los empaques flexibles donde está el aluminio, éste se combina invariablemente con un medio sellante tal como una laca o un film termoplástico con lo cual se aumentan considerablemente las propiedades de barrera, pues dichos materiales actúan como una barrera adicional, por lo cual el paso de vapor de agua y gas se debe principalmente a que el empaque no se encuentra bien sellado, o bien, haya sufrido algún dano físico y no por paso a través de los microporos.

REPORTE DE INSPECCION PARA ALUMINIO

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Aluminio equivocado
Aluminio mezclado
Diferente color
Textos incorrectos
Textos incompletos ilegibles

DEFECTOS MAYORES N.A.C. 1.0

Textos incompletos legibles
Textos manchados
Dimensiones fuera de especificaciones
Espesor fuera de especificaciones
Perforaciones
Laminaciones
Tinta desprendible
Falta de termosellante
Embobinado flojo
Impresión descentrada
Peso por m²
Arrugado
Uniones

DEFECTOS MENORES N.A.C. 4.0

Colores fuera del standard
Manchados
Raspaduras
"Pin holes" 600 máximo por m².

3.5 BLISTER_PACK

Este tipo de envase de producto consiste en la formación de una burbuja o cavidad formada en un laminado termoplástico dentro de la cuál se coloca el producto por envasar:

TABLETAS

GRAGEAS

CAPSULAS

AMPOLLETAS

FRASCOS VIALES

JERINGAS

ETC...

El objeto de envasarlo por éste procedimiento puede ser múltiple

PRESENTACION

ATRACTIVO

FACIL MANEJO

PROTECCION DEL PRODUCTO

El termoformado de las burbujas o cavidades puede realizarse por alguno de los siguientes procedimientos:

PRESION - CALOR

VACIO - CALOR

COMBINACION DE PRESION Y VACIO CON CALOR

El termoformado consiste en la deformación controlada de una película lisa, plana por efecto del calor y la presión.

Para éste fin se emplean los materiales termoplásticos que no tienen un punto de fusión definido, sino que éste es el estado terminal de una transición que se inicia con un

ablandamiento del material, el cual se acentúa a medida que se incrementa la temperatura, de manera que existe un amplio intervalo entre las temperaturas de ablandamiento y fusión. Esto se aprovecha para el termoformado, que consiste en llevar la película termoplástica sólida a una temperatura superior a la de ablandamiento e inferior a la de fusión.

Para someterla en este estado a una presión deformante que se mantiene hasta el enfriamiento.

Los termoplásticos que presentan las mejores condiciones para el termoformado son los ésteres celulósicos, las poliolefinas, los vinílicos y los polímeros del estireno. (21)

El material más usado para termoformar es el cloruro de polivinilo (PVC) al cual, después de hechas las cavidades y llenas de producto se sella con aluminio u otra lámina de cloruro de polivinilo más delgada.

A continuación se describen algunas características del Cloruro de Polivinilo.

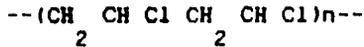
C L O R U R O D E P O L I V I N I L O

El cloruro de polivinilo es un polímero cuya unidad estructural es el cloruro de vinilo. Pero que también puede ser obtenido por la adición de cloro a cis 1-,4- polibutadieno resultando un polímero semejante al obtenido por la adición cola-cola, cabeza-cabeza de los monómeros de cloruro de vinilo.

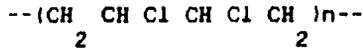
Siendo un polímero resistente al medio ambiente, inerte a los agentes químicos teniendo resistencia eléctrica, resistencia a la oxidación, siendo no fláameable y de fácil fabricación, es un material muy ampliamente usado en cualquier tipo de industria.

Estructura Química.

La adición de unidades de monómero de cloruro de vinilo puede ocurrir en forma de cabeza-cola resultando posiciones 1,3 de átomos de cloro.



O bien cabeza-cabeza, cola-cola, colocando los átomos de cloro en posiciones 1,2 como sigue:



Existen diversas marcas y tipos de máquinas para realizar el proceso descrito anteriormente, sin embargo las principales estaciones de la mayoría de la maquinaria empleada son las siguientes:

ESTACION PRECALENTADORA.- La cuál calienta la lámina de cloruro de polivinilo para reblandecerla y permitir un moldeo adecuado de la misma.

ESTACION FORMADORA.- Constituida por molde con cavidades las cuáles tienen orificios conectados a la bomba de vacío. Esta matriz también está caliente y trabaja a la temperatura de reblandecimiento del cloruro de polivinilo.

De este modo se forman las cavidades en el material iguales a las del molde.

ESTACION DE ALIMENTACION.- En ésta estación se llenan manualmente ó con un alimentador automático las cavidades con el producto a empaçar.

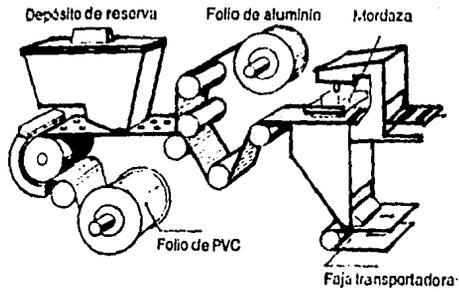
ESTACION SELLADORA.- Constituida por dos piezas que sellan el cloruro de polivinilo con aluminio u otro material que va entrando simultáneamente. Estas piezas trabajan con calor y presión al mismo tiempo.

ESTACION DE CORTE O TROQUELADO.- Constituida por un troquel ó sacabocado de tamaño igual al que debe tener el blister y que va cortando 2, 3 ó más blisters en cada golpe.

Sin embargo se debe considerar que la decisión de escoger el material depende de varias variables, que básicamente deben estar en función de las características de los materiales. Por ejemplo:

Los polímeros vinílicos como el P.V.C. presentan excelentes condiciones para el termoformado, son muy transparentes incoloros o en color e impermeables al vapor de agua y gases. El poliestireno se presta bien para el termoformado, es impermeable al vapor de agua pero permeable a los gases. (22)

Los ésteres de celulosa como el acetato de celulosa proporcionan termoformados de buen terminado y son poco permeables al vapor de agua y a los gases. Las poliolefinas como el polietileno de alta densidad y el polipropileno son impermeables al vapor de agua pero son permeables a los gases. El polietileno no tienen una transparencia satisfactoria que si tiene el polipropileno y este soporta temperaturas hasta 120 grados centígrados sin descomponerse. (23)



ESQUEMA 6

PROCESO DE TRABAJO EN UNA MAQUINA TERMOFORMADORA

REPORTE DE INSPECCION PARA BLISTER PACK

El blister pack se forma por 2 materiales: termoplástico y aluminio. Se describen los controles para el material termoplástico. Los controles para el aluminio se han descrito en la parte correspondiente.

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Material termoplástico equivocado
Material sucio
Material perforado.

DEFECTOS MAYORES N.A.C. 1.0

Dimensiones fuera de especificaciones
Espesor fuera de especificaciones
Embobinado flojo
Arrugado

DEFECTOS MENORES N.A.C.

Material Manchado
Material Raspado.

3.6 CONTENEDORES DE SUPOSITORIOS

De acuerdo a que la fabricación industrial de supositorios (24), (25), (26), se lleva a cabo en las siguientes etapas:

- a) Preparación de la masa.
- b) Moldeo de los supositorios
- c) Empaque de los supositorios.

A continuación se comentan brevemente estas etapas

a) Preparación de la masa. - La preparación de la masa supone como primeros pasos, la fusión de los excipientes y la incorporación de los principios activos.

b) Moldeo de los supositorios. - Una vez preparada la masa, se vierte en los moldes.

En el caso de emplear moldes manuales, éstos después de su armado se llenan de manera que quede un ligero exceso. Se deja enfriar la masa hasta que ésta comienza a solidificarse. Se quita el exceso con espátula, se alisan las bases de los supositorios y se trasladan a un refrigerador. Posteriormente se desarmen los moldes y se desprenden los supositorios.

c) Empaque de los supositorios. - El envase de los supositorios se lleva a cabo en máquinas encelofanadoras empleando materiales termosellantes del tipo de los descritos en la parte correspondiente a "Materiales Laminados Termosellables" del presente trabajo.

En el esquema 7 se muestra este tipo de empaque en tiras de aluminio.

La fabricación descrita anteriormente corresponde a un proceso manual, sin embargo la producción industrial de supositorios también puede ser de tipo semiautomática y automática. (25)

El criterio a seguir para escoger el tipo de proceso debe ser en función de la cantidad de supositorios que se deseen por unidad de tiempo, complejidad del producto a elaborarse, facilidad de adquisición del equipo, etc.

Existen procesos semiautomáticos y automáticos que unen las etapas de moldeo y empaque en una sola etapa.

Estos procesos reemplazan a los moldes y emplean envases de tiras de cloruro de polivinilo (PVC) en presentación de envases preformados o contenedores preparados para el llenado. Ver esquema 8

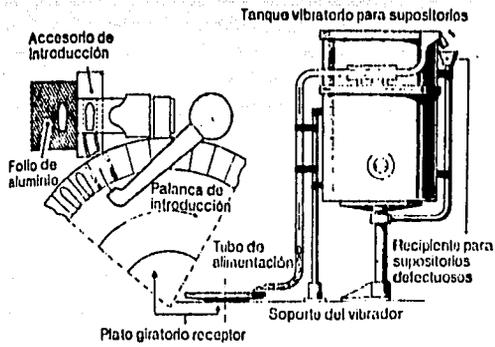
Las tiras se presentan en forma de bobinas que permiten su fraccionamiento en el número que se desee.

Estas tiras se llenan en máquinas especiales como las que se muestran en el esquema 9 y que se cierran con el mismo material del contenedor, sellando con calor a temperaturas de 90 - 110 grados centígrados .

Estos envases pueden considerarse seguros con respecto a la impermeabilidad para la grasa, aunque hay que tener presente la influencia del aire y del vapor de agua a través de ellos. (25)

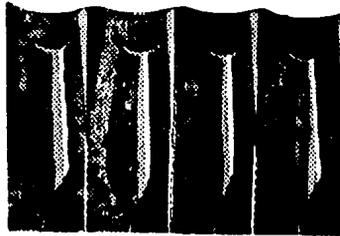
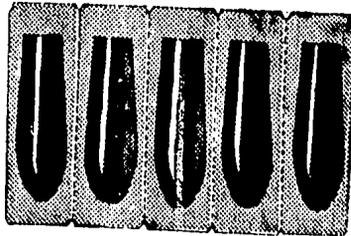
Por otra parte el calor no constituye un problema con éstos envases ya que la masa fundida ocupa todo el espacio del contenedor que conserva su forma y el supositorio recobra rigidez si se enfría.

Para efectos del presente trabajo, se va a considerar el establecimiento de un reporte de inspección sobre los contenedores de supositorios empleados en el procesamiento semiautomático y automático descrito anteriormente.

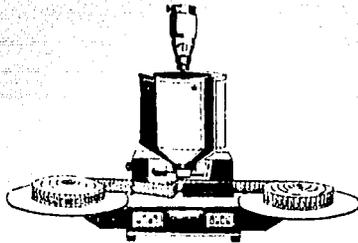


ESQUEMA 7

ENVASE DE SUPOSITORIOS EN TIRAS DE ALUMINIO



ESQUEMA 8
ENVASES PREFORMADOS DE PVC



ESQUEMA 9

MAQUINAS LLENADORAS-CERRADORAS DE SUPOSITARIOS

REPORTE DE INSPECCION PARA CONTENEDORES DE SUPOSITORIOS

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Contenedor con capacidad equivocada
Contenedor mezclada
Textos incorrectos
Textos incompletos ilegibles
Contenedores perforados
Dimensiones fuera de especificaciones.

DEFECTOS MAYORES N.A.C. 1.0

Textos incompletos legibles
Textos manchados
Impresiones descentradas
Contenedores arrugados
Contenedores con suciedad en el interior

DEFECTOS MENORES N.A.C. 4.0

Colores fuera del Standard
Contenedores raspados.

3.7 FRASCOS DE PLASTICO

Los envases de plástico actualmente tienen una gran importancia en la industria farmacéutica como materiales de envase, lo cual se debe básicamente a que en función de costo, es más rentable su empleo que el de envases de vidrio que tradicionalmente se han venido utilizando en el acondicionamiento, de diversas formas farmacéuticas.

Los plásticos son productos orgánicos que se preparan partiendo de monómeros que por reacciones de condensación y polimerización forman productos de muy alto peso molecular.

Los materiales plásticos deben tener las siguientes características:

- Resistencia a los choques, perforaciones y roturas.
- Estables frente al aire, agua y a la acción de los micro-organismos.
- Tener resistencia a los cambios de temperatura
- Ser inertes químicamente.
- No presentar los fenómenos de sorción y migración.
- Ser atóxicos (27)

En la composición de un material plástico intervienen además del polímero, aditivos tales como plastificantes, estabilizantes, antioxidantes y colorantes. No debe incluir derivados metálicos ya que es posible que reaccionen con el plástico formando compuestos solubles tóxicos.

Los plastificantes son aquellas sustancias que transforman las propiedades físicas de las resinas pudiendo transformar una rígida en una flexible, ejemplo:

Ftalato de octilo, estearato de butilo, ésteres del ácido cítrico, etc...

Los estabilizantes y antioxidantes son sustancias que ayudan a la conservación del plástico evitando su descomposición que puede presentarse por acción de la luz, el oxígeno, etc. Ejemplos Tiourea y éter bencílico de la hidroquinona.

Entre los colorantes se usan el talco, cuarzo y negro de humo.

Los materiales plásticos se dividen generalmente en dos tipos: termoendurecidos y termoplásticos.

Los termoendurecidos son materiales que tienen una consistencia tal que permite su moldeo y que por una posterior exposición al calor tienen en su estructura un cambio químico que los torna rígidos de manera irreversible.

Los principales materiales termoendurecidos son los siguientes:

Fenoplásticos.- Se obtienen por condensación de fenoles con aldehidos tales como formaldehido o furfural. A este grupo pertenece la baquelita que se usa en la fabricación de tapas.

Aminoplásticos.- Se forman a partir de la condensación de aldehidos y aminas. Las más importantes son las de urea o melamina con formol.

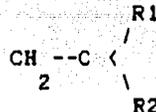
Poliésteres.- Se producen por la reacción entre diácidos y polialcoholes.

Poliuretanos.- Son productos de la reacción entre diisocianatos y polialcoholes.

Los termoplásticos tienen la propiedad de plastificarse en caliente y endurecerse en frío.

Los principales termoplásticos son los siguientes:

Resinas polivinilicas.- Se obtienen por polimerización del monómero.



donde R1 y R2 pueden ser hidrógenos, halógenos, etc.

Cloruro de polivinilo.- Se obtiene por polimerización del cloruro de vinilo.

Poliestireno.- Se obtiene por polimerización del estireno. Es una resina termoplástica carente de sabor, es inodora, no tóxica, transparente, dura y resistente.

Poliámidas.- Se forman por condensación de un diácido con una diamina o por condensación interna de aminoácidos. Se ha comercializado con el nombre de Nylon.

Poliétileno.- Se obtiene por polimerización del etileno.

Polipropileno.- Se prepara por polimerización del propileno a baja presión con el empleo de catalizadores.

De los materiales plásticos enunciados anteriormente, el que mayor aplicación tiene en la industria farmacéutica es el polietileno del cual se pueden obtener 3 tipos:

Poliétileno de baja densidad.- Tiene un peso molecular de 10,000 a 30,000

Poliétileno de densidad intermedia.- Tiene un peso molecular de 30,000 a 50,000.

Poliétileno de alta densidad.- De peso molecular entre 50,000 y 100,000.

Todos los tipos de polietileno tienen buenas propiedades mecánicas, siendo el de alta densidad el más rígido y de mayor resistencia al calor. El polietileno es permeable a los gases y en particular al CO₂. En ocasiones absorbe a los productos con los que está en contacto. Puede trabajarse con facilidad y es inflamable. (28)

Básicamente se emplea en la fabricación de frascos para líquidos, semisólidos y sólidos.

El propileno también tiene aplicación en la industria farmacéutica, es más impermeable al vapor de agua y resistente al calor, que el polietileno.

Los objetos de polietileno pueden esterilizarse en autoclave

El uso de envases de plástico actualmente en boga debe contemplarse con ciertas restricciones, antes de pretender cambiar un producto con envase de vidrio a plástico es necesario efectuar pruebas de estabilidad con el envase lleno ya que en las formulaciones de envases plásticos se advierte una tendencia de algunos de los ingredientes a migrar hacia la superficie de contacto con el producto envasado y ésto puede traducirse en problemas de estabilidad y toxicidad del producto, por lo cual se deberá tener en cuenta la permeabilidad de los envases plásticos a los siguientes factores:

- Gases
- Vapor de agua
- Radiaciones (29)
- Microorganismos
- Antisépticos

Además en las pruebas de estabilidad se deberán efectuar estudios de toxicidad aguda en animales y actividad pirogénica en caso de que sirvan como envases de soluciones de aplicación parenteral. Asimismo, se deberá considerar la posible interacción de los fármacos y excipientes del producto farmacéutico con los materiales plásticos.

REPORTE DE INSPECCION PARA FRASCOS DE PLASTICO

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Material Plástico diferente al especificado
Medidas incorrectas
Frasco mezclado.

DEFECTOS MAYORES N.A.C. 1.0

Frasco sucio en el interior
Frasco mal formado
Exceso de moldeo
Paredes delgadas
Rebordes que pueden interferir el llenado
Perforaciones ó roturas
Capacidad incorrecta
Color fuera de especificaciones

DEFECTOS MENORES N.A.C. 4.0

Frasco sucio en el exterior
Rebordes en la botella que no interfieren en el llenado
Pigmentaciones en el color

3.8 TAPONES DE HULE

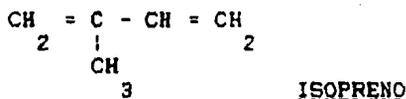
Los tapones de hule para envases farmacéuticos, ya sea para soluciones acuosas u oleosas, como para polvos liofilizados o no, generalmente están formados por polímeros derivados del caucho (elástomeros).

COMPOSICION Y ESTRUCTURA

El caucho tiene su origen en una exudación lechosa (látex) de diversas especies de un gran número de familias del reino vegetal.

Su hidrocarburo responde a la familia $(C_5H_8)_n$

A éste hidrocarburo (no depolimerizado) se le calcula un peso molecular de 270 000. La cadena tiene 20 000 átomos de carbono y en consecuencia el valor de n es de alrededor de 4 000 que son unidades de isopreno: (30)



El polímero está formado de moléculas largas y filiformes. Es elástico, estirándose hasta el 900%. Al natural carece de estructura cristalina que se manifiesta con el estiramiento. Si luego de estirado el caucho se enfría a 15 grados centígrados o menos, no recupera su dimensión original. Es termoplástico, resistente a los agentes químicos, a la abrasión y al impacto. Es flexible y tiene baja permeabilidad al agua, gases y diversos líquidos.

Para que el producto se conduzca en la forma conocida y para mejorar algunas de sus propiedades útiles es preciso corregir el caucho natural mediante la vulcanización, entendiéndose por tal, todo tratamiento que al modificarlo mejore las características que le son propias. Este proceso, que implica el enlace transversal de las largas cadenas, puede hacerse en frío y en caliente. El primer ingrediente utilizado fue el azufre que aún hoy sigue siendo de elección en la industria. Algunos óxidos metálicos favorecen el proceso; compuestos nitrogenados o azufrados lo aceleran. Estos se denominan aceleradores y se acepta que los más efectivos son el mercaptobenzotiazol y el disulfuro de tetrametiluram. Estos aceleradores requieren activadores, siendo el más común el óxido de zinc. Se utilizan agentes oxidantes como selenio, telurio, nitrocompuestos y generadores de radicales libres como los peróxidos orgánicos. También se puede vulcanizar por radiaciones gamma.

El mecanismo de la reacción de vulcanización entre la goma y el azufre ó entre la goma, azufre, el acelerador, zinc, etc., no ha sido completamente esclarecido pero es evidente que la reacción no demanda el 100% de las cantidades empleadas para dar origen al nuevo producto. Esto queda demostrado por la aparición en la superficie de una parte de los ingredientes.

La fórmula común incluye, además de los señalados, agentes de relleno como cera y sulfato de bario, ácidos grasos, aceites y colorantes.

Una fórmula de tapones para cartuchos de los que habitualmente se utilizan para productos farmacéuticos es la siguiente: (31)

Caucho	100
Sulfato de bario	125
Oxido de zinc	4.5
Acido esteárico	2
Azufre	2
Aceleradores (mercapto- benzotiazol y tipos de sulfuro de alquiltiuram	1
Parafina (PF53-55)	10
Bióxido de titanio	2

Unas cuantas fórmulas para la composición de los elastómeros no satisfacen todas las necesidades.

La gran cantidad de preparados farmacéuticos para administración parenteral ha hecho que surja una gran preocupación por lograr una diversidad de fórmulas en que resulten realizadas las características útiles y atenuadas las no favorables.

Las propiedades originales del caucho pueden variarse conforme al tratamiento que sufra y a los aditivos que se le incorporen y así, es posible obtener series de productos en un gradiente de intensidades para una determinada propiedad que es la que interesa.

Estas composiciones se integran con el elastómero mismo, el agente vulcanizante, el activador, el acelerador, el agente de refuerzo, plastificantes, antioxidante, antiozono, pigmento y algún otro componente que modifique favorablemente el elastómero para que cumpla con un fin determinado.

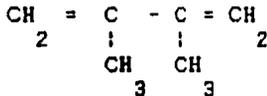
Todos o algunos de éstos ingredientes pueden hallarse en una fórmula dada, lo que depende de las características que se deseen.

El término refuerzo se usa para señalar los defectos físicos producidos en una goma vulcanizada por la inclusión de una fase sólida.

Los materiales finamente divididos que se usan como agentes de refuerzo afectan el módulo de elasticidad, dureza, rigidez, resistencia a la fisura, abrasión y otras propiedades del acabado.

Los llamados cauchos sintéticos (elastómeros) son polímeros que no necesariamente provienen del isopreno. Este polimerizado dá un producto que si bien posee las características del caucho natural, no alcanza a la eficiencia de éste.

Para la fabricación de los elastómeros se utilizan diversos monómeros. Algunos de ellos son los derivados del 2-3 dimetilbutadieno.



2-3-dimetilbutadieno

El elastómero Buna es el copolímero del butadieno y estireno (25% de éste); el Buna SS contiene estireno en mayor proporción.

El Buna N es el copolímero del butadieno con acrilonitrilo (caucho nitrilo)

El cloropreno es otro monómero utilizado en la preparación de elastómeros. También lo es el isobutileno

Su copolimerización con pequeña cantidad de isopreno origina el caucho de butilo. El dicloroetileno forma polímeros con polisulfuros alcalinos que se conocen con el nombre de thiokol (caucho de polisulfuro). (32)

Los fabricantes farmacéuticos requieren tapones de hule elastoméricos especiales para diversas operaciones de empaque

Un tapón elastomérico debe:

a) Confinar efectivamente un producto en el envase apropiado y protegerlo de la contaminación por influencias externas.

b) No adicionar nada al producto y no extraer nada de él, es decir no deben existir interacciones de ningún tipo.

c) Facilitar la remoción de una manera segura de dosis medidas del producto farmacéutico cuando se requieran.

Es esencial que el tapón mantenga estas características durante la vida del producto farmacéutico en el cual se emplee.

Esto es importante contemplarlo en la formulación del tapón ya que éste puede estar sujeto en la planta farmacéutica a múltiples lavados, engargolados u otros tratamientos tales como esterilización por vapor o química, aire caliente para secarlo y finalmente la exposición de una de sus superficies que puede ser reactiva químicamente frente a los productos farmacéuticos líquidos y sólidos así como a los solventes. En otros casos la superficie del tapón puede ser sensible a la luz, humedad, aire, polvo y microorganismos. (33)

Sin embargo a pesar que se usan millones de tapones elastoméricos de varios tipos en la industria farmacéutica para empacar, preservar y dispensar un amplio rango de productos, el tapón perfecto posiblemente todavía no existe. Los elastómeros no son químicamente inertes, son formulaciones complejas de polímeros que están compuestos por otros ingredientes como ya se mencionó anteriormente, que les dan propiedades únicas. (34)

Durante la vulcanización algunos de éstos ingredientes forman enlaces con la matriz del polímero mientras otros simplemente se dispersan físicamente. (35)

Las sustancias que no forman enlaces químicos y algunos productos de reacción eventualmente pueden viajar a la superficie del tapón elastomérico siendo volatilizados durante el proceso de liofilización o extraídos por los líquidos con los cuales se encuentra en contacto. (36) (37)

Muchos materiales frecuentemente se presentan como residuos de los agentes aceleradores de la vulcanización y sus productos de reacción. Los materiales que se evaporan de los tapones pueden alterar seriamente la apariencia física e incluso las propiedades químicas y biológicas de las formas farmacéuticas líquidas y liofilizadas. (38)

En base a lo comentado anteriormente se puede concluir que los tapones elastoméricos son formulaciones químicas y su empleo en productos farmacéuticos debe incluir la validación de sus características físicas, químicas y biológicas a través de estudios de estabilidad que contemplen éstas variables.

Para efectos del presente trabajo se va a considerar el establecimiento de un reporte de inspección sobre los tapones elastoméricos, considerando que éstos están han sido sujetos previamente a pruebas de estabilidad con los productos en los que se van a emplear y que las han aprobado satisfactoriamente.

REPORTE DE INSPECCION PARA TAPONES DE HULE

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Dimensiones fuera de especificaciones
Composición de material diferente al especificado.
Tapón roto o con fisuras
Cierre no hermético

DEFECTOS MAYORES N.A.C. 1.0

Manchados
Presencia de suciedad, grasa, puntos oscuros y/o material extraño
Color diferente al especificado (cuando éste sirva como auxiliar en la identificación del producto lleno)

DEFECTOS MENORES N.A.C. 4.0

Variación del tono de color
Raspados
Mal acabado del tapón

3.9 TAPAS METÁLICAS Y DE PLÁSTICO

La nomenclatura de las tapas más comunmente usada para cerrar los frascos es la siguiente:

<u>Tapas (mm. de diámetro)</u>	<u>Frascos (Capacidad en ml)</u>
- 18	- 5
- 20	- 9 , 13 y 25
- 22	- 40
- 24	- 85, 120 y 150
- 26	- 240

Las tapas metálicas y de plástico pueden ser de dos tipos: De cuerda y de cierre inviolable.

La tapa de cuerda es aquella que una vez colocada en el frasco no garantiza al fabricante que éste permanecerá inviolado antes de llegar al consumidor. La tapa con cierre inviolable es aquella que, una vez colocada en el frasco garantiza al fabricante que permanecerá cerrado tal y como sale de la planta farmacéutica.

La tapa de cuerda, tiene la cuerda ya formada de fábrica y en la tapa de cierre inviolable la cuerda se forma por la acción de la máquina engargoladora en el proceso de llenado, para el caso de las tapas metálicas.

Con respecto al cierre inviolable en tapas metálicas, se encuentra disponible en el mercado un envase denominado "Securitainer".

Este envase consiste de dos partes ambas de plástico:

- Tapa (sin forro)
- Cuerpo o tarro

La característica del envase "Securitainer" consiste en que al colocar a presión la tapa de plástico que posee una banda de seguridad, sobre el cuerpo se forma un cerrado tipo candado que sólo permite abrir el envase rompiendo la banda de seguridad.

Las tapas metálicas normalmente son fabricadas de la siguiente manera:

El material usado es lámina estañada de 80 libras. El estañado se hace en baño de inmersión. Posteriormente sigue un recubrimiento interno en el cual se aplica una capa de esmalte vinílico aplicada a 385 grados fahrenheit durante 10 minutos, seguido por otra capa de esmalte vinílico a 325 grados fahrenheit

durante 10 minutos. Finalmente continúa el recubrimiento exterior en el cual se aplican tratamientos con resina y esmalte vinílico y posteriormente una aplicación de resina epoxi(39). La aplicación del esmalte vinílico puede incluir la impresión con el logotipo del laboratorio que la va a emplear o del producto en el cual se va a usar.

El acabado interior de las tapas metálicas debe ser perfecto, uniforme y a prueba de oxidación.

Las tapas metálicas y un tipo de tapas de plástico (las de cuerda), tienen asociado un forro que permitirá un cierre hermético al colocar las tapas en los frascos.

Existen en el mercado tres tipos de forros que son los siguientes:

- a) Pulpa y vinilita pegados en una sola pieza
- b) Corcho y vinilita separados
- c) Pulpa con frente resistente a álcalis

En la recepción de tapas es importante controlar el tamaño, espesor y peso de los forros. Estos deben estar correctamente cortados y bien insertados en las tapas y no deben presentar arrugas ni agujeros.

Los forros en las tapas de metal normalmente están insertados a presión, en las tapas de plástico los forros normalmente están pegados. (40)

Algunas tapas de plástico tienen un inserto especial que propiamente es una elevación central que embona en la boca del frasco, obteniéndose así un mejor cierre.

Hay en el mercado otro tipo de tapas de plástico con cierre a presión muy semejantes a las empleadas en el envase "securitainer", la diferencia estriba en que el cuerpo no es un envase de plástico sino que puede ser un tubo de aluminio.

Existe otro tipo de tapas de plástico que básicamente se emplean en el acondicionamiento de formas farmacéuticas orales sólidas que llevan en su interior, a manera de forro, material desecante del tipo sílica-gel, como protección adicional contra la acción de la humedad, sobre todo en el acondicionamiento de formas farmacéuticas sólidas que llevan en su formulación principios activos o excipientes altamente higroscópicos.

REPORTE DE INSPECCION PARA TAPAS METALICAS DE CUERDA

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Medidas incorrectas
Cuerda incorrecta
Cuerda rota o mal formada
Tapa rota
Logotipo incorrecto
Falta de forro

DEFECTOS MAYORES N.A.C. 1.0

Suciedad en el interior
Presencia de rebordes internos
Forro flojo
Contaminación microbiológica en el forro

DEFECTOS MENORES N.A.C. 4.0

Tapa rallada
Color fuera del standard
Suciedad exterior
Presencia de rebordes exteriores

REPORTE DE INSPECCION PARA TAPAS DE PLASTICO DE CUERDA

DEFECTOS CRITICOS----- N.A.C. 0.15

Material plástico diferente al especificado
Medidas incorrectas
Tapa rota
Falta de forro (en caso de que lo lleve)

DEFECTOS MAYORES----- N.A.C. 1.0

Suciedad en el interior
Presencia de rebordes internos
Forro flojo (en caso de que lo lleve)
Contaminación microbiológica en el forro (en caso de que lo lleve).

DEFECTOS MENORES----- N.A.C. 4.0

Tapa rallada
Color fuera del standard
Suciedad exterior
Presencia de rebordes exteriores

REPORTE DE INSPECCION PARA TAPAS METALICAS DE CIERRE INVOLABLE

DEFECTOS CRITICOS-----N.A.C.-----0.15

Medidas incorrectas
Tapa rota
Logotipo incorrecto
Falta de forro
Falta de banda de garantía de cierre inviolable

DEFECTOS MAYORES-----N.A.C.-----1.0

Suciedad en el interior
Presencia de rebordes internos
Forro flojo
Contaminación microbiológica en el forro

DEFECTOS MENORES-----N.A.C.-----4.0

Tapa rallada
Color fuera del standard
Suciedad exterior
Presencia de rebordes exteriores

REPORTE DE INSPECCION PARA TAPAS DE PLASTICO DE CIERRE INVIOABLE

DEFECTOS CRITICOS-----N.A.C.-----0.15

Material plástico diferente al especificado
Medidas incorrectas
Tapa rota
Falta de banda de garantía de seguridad

DEFECTOS MAYORES-----N.A.C.-----1.0

Suciedad en el interior
Presencia de rebordes internos

DEFECTOS MENORES-----N.A.C.-----4.0

Tapa rallada
Color fuera del standard
Suciedad exterior
Presencia de rebordes exteriores

3.10 RETAPAS DE ALUMINIO

Las retapas de aluminio son un tipo de material de empaque que es complementario al empleo de frascos viales y tapones, ya que va engargolado al labio del frasco vial teniendo como intermediario el tapón de hule de manera que garantiza el cierre hermético del frasco vial formando el sistema de cierre: Labio del frasco vial, tapón de hule, retapa de aluminio.

La composición del material de estas retapas es básicamente el aluminio, descrito ya en la parte correspondiente a "Materiales laminados" del presente trabajo, sin recubrimientos epóxicos, de manera que básicamente es un auxiliar en el cierre hermético de los frascos viales con ayuda de los tapones de hule, ya que los frascos viales no poseen rosca para el cierre, de tal forma que en ciertos aspectos, la retapa de aluminio es una especie de tapa metálica de cierre inviolable, de manera que dos de sus principales características deben ser:

- Confinar efectivamente el producto en el frasco vial y protegerlo de la contaminación por influencias externas

- Facilitar la remoción de una manera segura de dosis medidas del producto farmacéutico cuando se requiera.

La segunda característica es importante ya que no basta garantizar el confinamiento del producto en el frasco vial, pues además de proteger el producto de posibles contaminaciones, se presta para poder efectuar reconstituciones acuosas del producto sólido en el envase cuando se trate de polvos estériles o sólidos liofilizados, ya que su diseño consiste en tener una porción removible en el centro, permitiendo en un momento dado remover con mucha seguridad pequeñas fracciones del producto reconstituido con agua cuando sea el caso; o del producto en solución por medio del uso de una jeringa hipodérmica para aplicarlas al paciente cuando así lo requiera éste.

REPORTE DE INSPECCION PARA RETAPAS DE ALUMINIO

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Medidas incorrectas

Retapa rota

Logotipo incorrecto

Falta de banda de garantía de cierre inviolable

DEFECTOS MAYORES N.A.C. 1.0

Suciedad en el interior

Presencia de rebordes internos

DEFECTOS MENORES N.A.C. 4.0

Retapa rallada

Suciedad exterior

Presencia de rebordes exteriores

3.11 TUBOS COLAPSABLES DE ALUMINIO

Los tubos de aluminio se emplean básicamente como envases de ungüentos y cremas, así como de pastas dentífricas, debido a diversas características, algunas de las cuales se mencionan a continuación:

- Son prácticos
- Herméticos
- Opacos a la luz

Los tubos están constituidos del mismo material que el aluminio laminado, que como se estableció anteriormente (ver materiales laminados) se fabrica a partir de grandes bloques de aluminio puro.

Estos bloques son calentados y laminados en varias fases de operación. Antes de seguir su proceso, las láminas son calentadas al rojo vivo en hornos especiales, de éste modo el material vuelve a ablandarse y puede ser laminado hasta obtener el espesor deseado. (41)

La fabricación de los tubos se realiza aplicando una gran presión a un disco de aluminio con un agujero interior, en una sola operación, formándose un cilindro hueco, después éste cilindro se corta a la medida deseada y se le hace una rosca.

El tubo de aluminio aún quebradizo se calienta posteriormente al rojo. Para evitar cualquier reacción entre el producto envasado y el aluminio, se cubre la parte interior del tubo con una resina epóxica adecuada.

En muchos casos se coloca en el extremo superior del tubo un empaque de látex, de éste modo se logra un mejor sellado del tubo, evitando que su contenido se derrame. (42)

Posteriormente los tubos son esmaltados exteriormente e impresos.

Finalmente se les coloca la tapa que debe ser de polietileno de alta densidad. Estas al probarlas en los tubos deben quedar derechas y producir un cierre hermético.

Al examinar el acabado en general, debe centrarse la atención en los siguientes aspectos: Formación de los hombros y el cuello (rosca), así como ausencia en el interior del tubo de:

- Suciedad
- Rebabas metálicas
- Restos de resina epóxica
- Material extraño

Se debe examinar el exterior del tubo con respecto a lo siguiente:

- Aplicación irregular o manchada del esmalte y de la impresión, así como el cierre hermético de la tapa.

REPORTE DE INSPECCION PARA TUBOS COLAPSABLES DE ALUMINIO

DEFECTOS CRITICOS ----- N.A.C. 0.15

Dimensiones fuera de especificaciones
Presencia de rebabas metálicas, suciedad o material extraño
Ausencia de recubrimiento epóxico
Textos diferentes a los aprobados
Material del tubo distinto al solicitado al proveedor
(plomo, estano o plomo estanado)
Textos incompletos ilegibles

DEFECTOS MAYORES ----- N.A.C. 1.0

Mal cierre hermético de la tapa
Impresión incompleta legible
Variación en el color del tubo
Tapa incorrecta

DEFECTOS MENORES ----- N.A.C. 4.0

Tubos maltratados
Tubos sucios
Impresión manchada

3.12 FRASCOS DE VIDRIO

Los frascos de vidrio tradicionalmente han sido los envases más empleados en la industria farmacéutica, aunque actualmente por problemas de costos, su uso tiende a dejar el lugar en favor de los envases de plástico.

Para la fabricación del vidrio se necesitan diversas materias primas entre las cuáles las más importantes son la arena, carbonato de sodio y caliza. Las materias primas se mezclan entres si y se funden a temperaturas cercanas a 1500 grados centigrados hasta convertirse en una masa de vidrio líquida y viscosa, capaz de ser procesada.

De una gota exactamente medida de ésta masa, en máquinas totalmente automáticas, en diferentes fases de operación de moldeo se fabrican los frascos de vidrio.

En el esquema 10 se presenta en forma esquemática la fabricación de un frasco de vidrio por moldeo, donde las fases descritas son las siguientes:

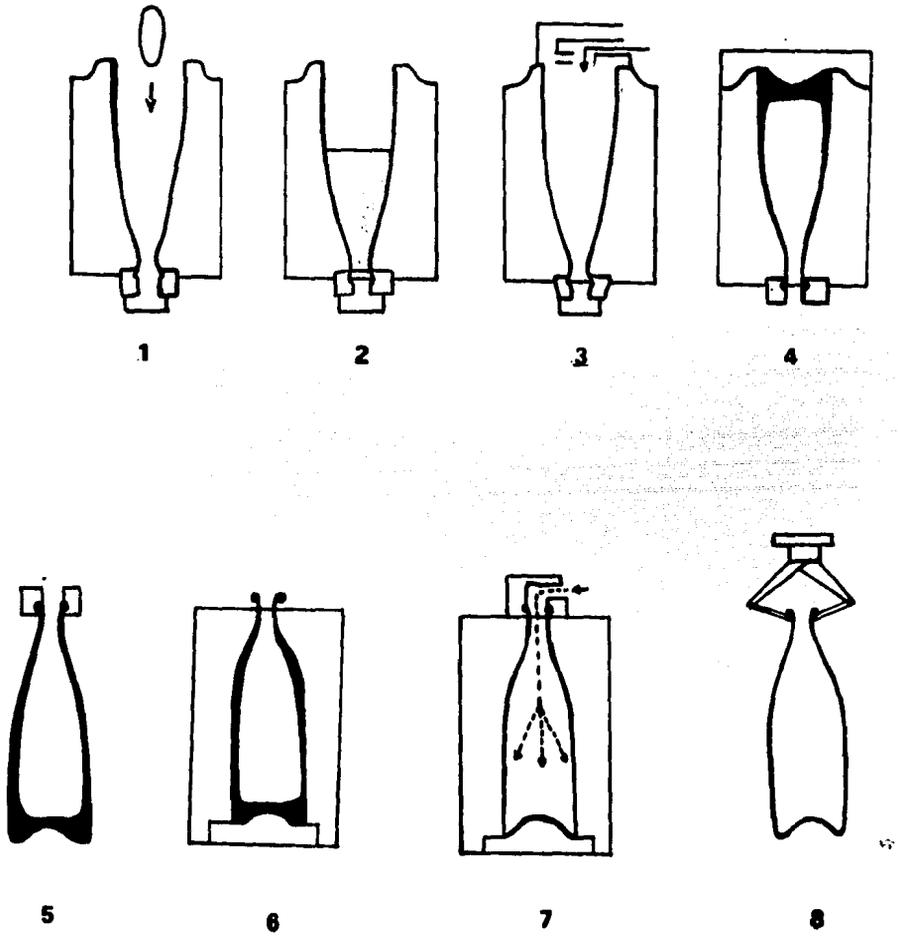
- 1.- Colocación de una gota de vidrio líquida en el molde
- 2.- Formación del cuello y del cuerpo del frasco
- 3.- Colocación del molde adicional para formar el fondo
- 4.- Formación del fondo del frasco
- 5.- Salida del molde del frasco caliente
- 6.- Colocación del frasco caliente en una cámara de enfriamiento
- 7.- Adición de aire a presión en la cámara de enfriamiento para dar el acabado final.
- 8.- Fin del proceso de fabricación del frasco por moldeo.

En el esquema 11 se muestra el plano mecánico de un frasco de vidrio fabricado por moldeo.

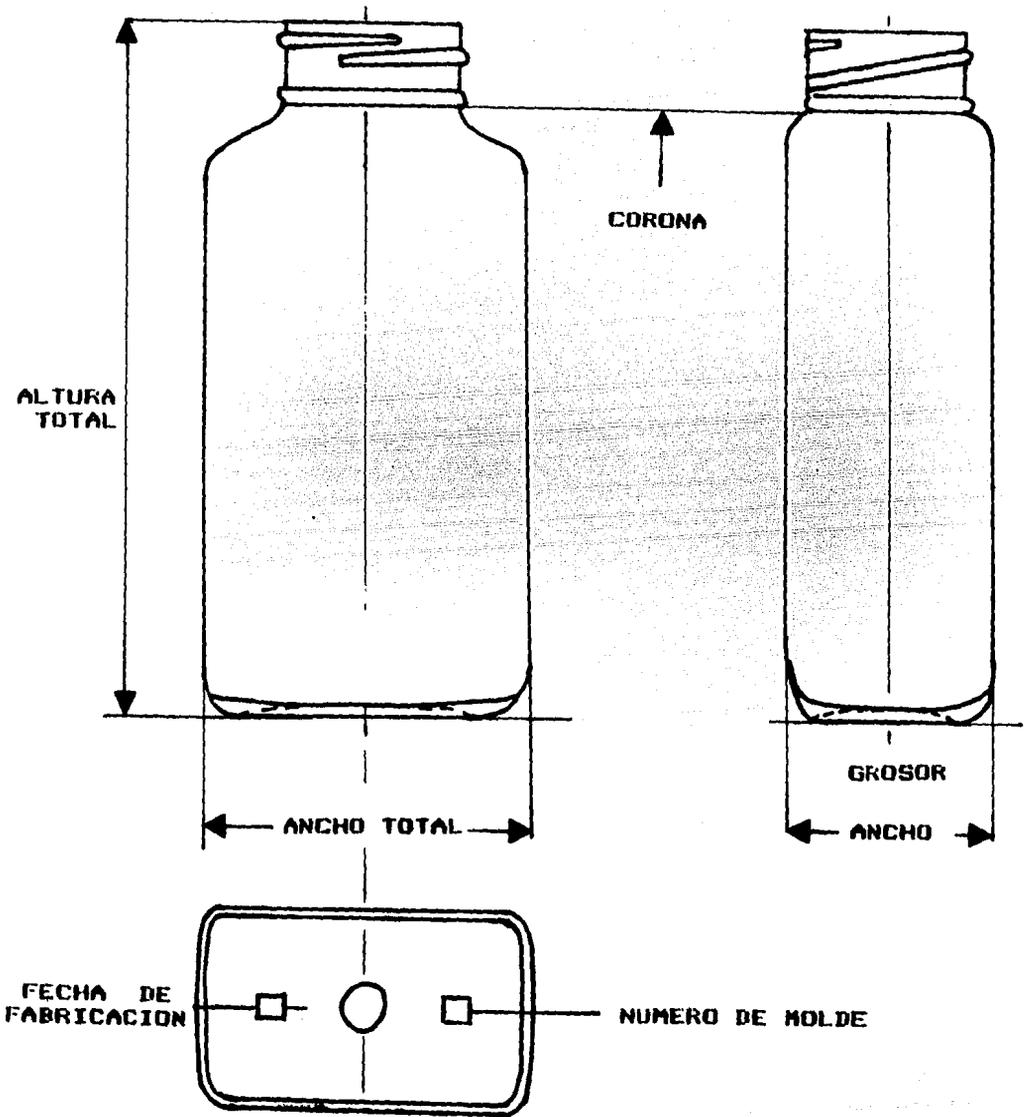
Los envases de vidrio moldeado presentan una buena resistencia mecánica y su costo es relativamente bajo. Sin embargo tienen el inconveniente de ser relativamente pesados y su espesor sobre todo en el fondo es variable.

La estructura interna del vidrio es la de un retículo vítreo formado por la unión de oxígeno con otros elementos, que pueden dividirse de la siguiente forma:

a) Formadores del retículo.- Son aquellos que se unen al oxígeno para formar las mallas del retículo mismo y por tanto son indispensables. Ejemplo: Silicio, Boro, Fósforo.



ESQUEMA 10
FABRICACION DE UN FRASCO DE VIDRIO



ESQUEMA 11

PLANO MECANICO DE UN FRASCO DE VIDRIO

b) Deformadores del reticulo.- Se incrustan en el interior de las mallas, modificando las propiedades del reticulo. Ejemplo: Sodio, Potasio, Litio, Calcio y Bario.

c) Formadores o deformadores del reticulo.- Pueden funcionar como formadores o deformadores del reticulo. Ejemplo: Aluminio, Hierro, Manganeso, Plomo y Titanio.

La USP XXI reconoce cuatro tipos de vidrio para la fabricación de envases de productos farmacéuticos, que son los siguientes:

Tipo I.	Vidrio de borosilicato neutro.
Tipo II	Vidrio de sodio con tratamiento de superficie
Tipo III	Vidrio de sodio con alcalinidad limitada
Tipo IV ó NP	Vidrio de sodio para uso no parenteral

El vidrio tipo I se utiliza para el envase de soluciones y polvos inyectables.

El vidrio tipo II se emplea para fabricar envases que se destinan para contener polvos, soluciones oleosas y soluciones acuosas de pH menor a 7.

El vidrio tipo III básicamente se utiliza para la fabricación de envases que contendrán soluciones oleosas.

El vidrio tipo IV también llamado N.P. (no parenteral) se destina a fabricar envases en los cuales se acondicionarán tabletas, grageas, ungüentos y cremas.

Con respecto al Reporte de Inspección que se propone para los frascos de vidrio en el presente trabajo, es importante comentar lo siguiente:

Se plantea en este reporte el concepto "Capacidad menor de la especificada" como un defecto crítico, pues es claro que en el caso de formas farmacéuticas líquidas orales, al llenar el frasco se correrá el riesgo de no entregar al usuario el volumen que se declara en el marbete por parte del fabricante.

En el caso contrario, en el cual el envase inspeccionado presenta mayor capacidad de la requerida, esto normalmente se encuentra asociado a dimensiones mayores que las especificadas (en base al plano mecánico), lo que definitivamente cae en el defecto "Frasco fuera de especificaciones" y la evaluación de su aprobación ó rechazo estaría sujeta a la estimación estadística en base a los procedimientos del MIL STD 105 D.

En el caso de que la capacidad menor se presente para un frasco destinado al acondicionamiento de formas farmacéuticas sólidas, el problema que se puede presentar es que no quepa el número de tabletas, grageas, cápsulas, etc., que se dosifiquen, corroborando la clasificación de éste defecto del frasco como crítico. Si en este tipo de frasco se presentara el problema de mayor capacidad se le debe dar el mismo tratamiento descrito para el caso de envases destinados al acondicionamiento de formas farmacéuticas líquidas.

REPORTE DE INSPECCION PARA FRASCOS DE VIDRIO

DEFECTOS CRITICOS _____ N.A.C. _____ 0.15

Frasco con dimensiones fuera de especificaciones de acuerdo al plano mecánico.
Frasco mezclado
Frasco roto
Presencia de piedras en el vidrio interno
Cuello astillado
Color incorrecto
Capacidad menor de la especificada

DEFECTOS MAYORES _____ N.A.C. _____ 1.0

Presencia de rebordes interiores
Presencia de puentes
Frasco sucio en el interior
Piedras en el vidrio exterior
Presencia de bordes cortantes
Frasco deformado
Acabado quebradizo
Mal cierre de la rosca con la tapa

DEFECTOS MENORES _____ N.A.C. _____ 4.0

Rayado
Manchado
Frasco sucio en el exterior

3.13 FRASCOS VIALES O AMPULA

Los frascos viales ó ampula, son envases que están destinados a contener productos medicinales sólidos o líquidos para uso inyectable y que en su terminado final el cerrado se efectúa utilizando un tapón de hule y engargolado. (43)

El tipo de vidrio que se emplea para la fabricación de los frascos viales es el vidrio tipo I, de borosilicato neutro, cuya composición se menciona en el presente trabajo al hacer referencia a las "Ampolletas de vidrio"

Cabe mencionar que los frascos viales son fabricados por el método de moldeo.

En el esquema 12 se pueden observar las partes de un frasco vial, por lo que es conveniente establecer algunas definiciones:

Cuerpo .-Es la parte ancha del frasco vial destinada a contener el producto medicinal.

Hombro del frasco.- Es donde termina la parte recta del cuerpo y cambia bruscamente el diámetro a uno menor.

Labio.- Reborde de vidrio que sirve para engargolar la retapa de aluminio al frasco vial.

Boca del frasco.- Abertura en el frasco vial por donde se carga y descarga el producto.

Cuello del frasco vial.- Es la parte comprendida entre el hombro y el labio.

La legislación mexicana (43), respecto a envases fabricados con vidrio borosilicato neutro, los clasifica de la siguiente manera:

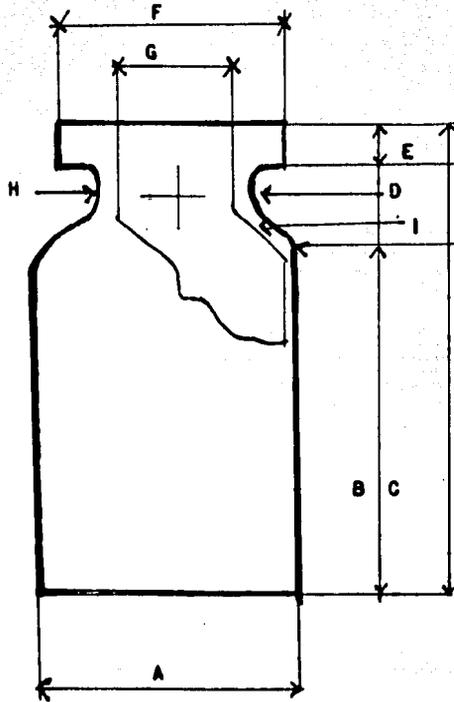
Clase I	Ampolletas
Clase II	Frascos viales

La clase II se subdivide de acuerdo al diámetro exterior de sus bocas para el engargolado en dos subclases denominadas "Estilos"

Estilo I	Boca de 20 mm. de diámetro
Estilo II	Boca de 13 mm. de diámetro

Los frascos viales además se pueden presentar en color ámbar e incoloro (claro) y generalmente en las siguientes capacidades: 5 , 10 y 30 ml.

Los frascos viales al igual que las ampolletas de vidrio deben aprobar la prueba de neutralidad del vidrio descrita en el presente trabajo cuando se hace referencia a "Ampolletas de vidrio".



ESQUEMA 12

FRASCO AMPULA

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| A.- Diámetro exterior del cuerpo | F.- Diámetro exterior de la boca |
| B.- Longitud del cuerpo | G.- Diámetro interior de la boca |
| C.- Longitud total | H.- Diámetro exterior del cuello |
| D.- Longitud del cuello | I.- Espesor |
| E.- Grueso del labio | |

REPORTE DE INSPECCION PARA FRASCOS VIALES

DEFECTOS CRITICOS-----N.A.C. 0.15

Dimensiones fuera de especificaciones
Frasco mezclado
Frasco roto
Capacidad menor de la especificada
Presencia de piedras en el vidrio interno
Cuello astillado
Labio astillado

DEFECTOS MAYORES-----N.A.C. 1.0

Rebordes internos
Presencia de puentes
Frasco sucio en el interior
Piedras en el vidrio exterior
Bordes cortantes
Frasco deformado
Acabado quebradizo
Espesor fuera de especificaciones
Mal cierre del frasco con el tapón de hule

DEFECTOS MENORES-----N.A.C. 4.0

Rayado
Manchado
Frasco sucio en el exterior
Ondulado o plegado

3.14 AMPOLLETAS DE VIDRIO

Para la fabricación de ampolletas de vidrio que serán utilizadas como envase de productos parenterales acuosos u oleosos se utiliza el vidrio tipo I de borosilicato neutro.

El vidrio tipo I tiene la siguiente composición (44):

Silica	66 a 72 %
Alumina	4 a 10 %
Oxidos de sodio y potasio	7 a 10 %
Oxido bórico	9 a 11 %
Oxido de calcio	1 a 5 %
Oxido de bario	0 a 3 %

En la manufactura de las ampolletas de vidrio se emplean tubos de vidrio largos que son alimentados a una máquina rotatoria formadora. El mecanismo de formación es el siguiente:

Los tubos giran sobre su propio eje sobre una serie de sopletes colocados a tres niveles y graduados a diferentes temperaturas.

Los sopletes del primer nivel tienen como función formar el "bulbo de la ampolleta", los sopletes del segundo nivel forman la parte estrangulada de la ampolleta y los sopletes del tercer nivel van a formar el cuello de la ampolleta (45).

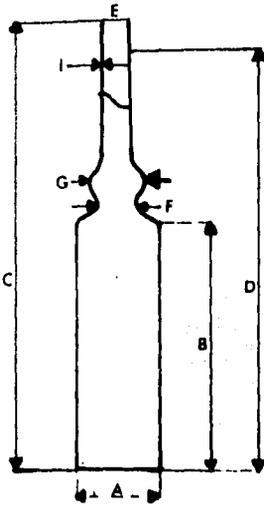
La legislación mexicana (43), respecto a las ampolletas elaboradas con tubo de vidrio borosilicato, las clasifica de acuerdo con su presentación en cuatro clases ó estilos que son:

- Estilo I Ampolleta cortada normal
- Estilo II Ampolleta entera abierta
- Estilo III Ampolleta cortada medio embudo
- Estilo IV Ampolleta entera cerrada. (Ver esquema 13)

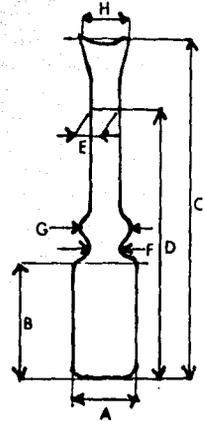
Las ampolletas pueden presentarse incoloras ó en color ámbar transparente en las siguientes capacidades (43):

1 , 2 , 3 , 5 , 10 , 20 y 30 ml

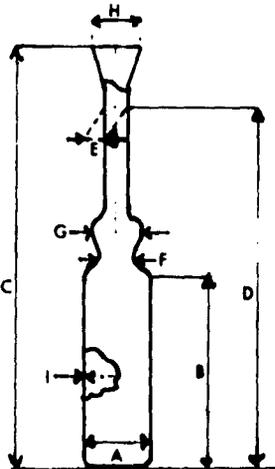
Adicionalmente algunas ampolletas presentan una cinta autodegollable en el cuello, con el objeto de facilitar la ruptura de la ampolleta en el momento de la aplicación del contenido al paciente y de ésta manera evitar el empleo de sierritas metálicas para romper por el cuello la ampolleta, que origina el desprendimiento de pequeñas partículas de vidrio que potencialmente pueden ser succionadas con el líquido de la ampolleta a la jeringa de aplicación, pudiendo causar trastornos en el organismo del paciente afectado.



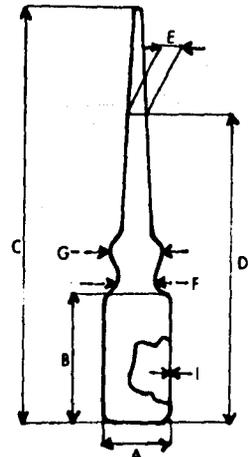
AMPOLLETA CORTADA NORMAL ESTILO I



AMPOLLETA MEDIO EMBUDO ESTILO III



AMPOLLETA ABIERTA ESTILO II



AMPOLLETA CERRADA ESTILO IV

- A.- DIAMETRO EXTERIOR DEL CUERPO
- B.- LONGITUD DEL CUERPO
- C.- LONGITUD TOTAL DE LA AMPOLLETA
- D.- LONGITUD DE LA BASE AL PUNTO DE DE LA CALIBRACION
- E.- DIAMETRO EXTERIOR MAS PEQUENO DE LA AGUJA
- F.- DIAMETRO EXTERIOR DE LA ESTRANGULACION
- G.- DIAMETRO DEL GLOBO
- H.- DIAMETRO EXTERIOR DE LA BOQUILLA
- I.- ESPESOR

ESQUEMA 13

DIFFERENTES TIPOS DE AMPOLLETAS

Adicionalmente las ampollitas deben aprobar una prueba de neutralidad del vidrio.

El ataque químico de los envases de vidrio se mide por la cantidad de solución de ácido sulfúrico usado para neutralizar la solución alcalina que se forma en cada envase de acuerdo con el método de prueba al que se refiere la Norma Oficial Mexicana DGN-BC-17-19075 en el inciso 5.5.

El límite máximo de ácido sulfúrico 0.02 N gastado no deberá ser mayor de 10 ml para 10 gramos de muestra de vidrio pulverizado.

REPORTE DE INSPECCION PARA AMPOLLETAS

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Rotas

Estrelladas

Vidrio en el interior

Calibraciones mezcladas

Variación en la altura de la calibración

Ampolleta con dimensiones ó estilo equivocados

Ampolleta de diferentes productos mezclada

Prueba de neutralidad del vidrio no satisfactoria

Rebabas adheridas

DEFECTOS MAYORES N.A.C. 1.0

Presencia de piedras en el vidrio

Presencia de burbujas interiores

Variación en el diámetro exterior del cuerpo

Variación en el diámetro de la estrangulación

DEFECTOS MENORES N.A.C. 4.0

Variación en el diámetro del globo

Variación en la altura del cuerpo

Variación en la altura del fondo a la estrangulación

Presencia de suciedad lavable

Presencia de burbujas exteriores

3.15 CAPSULAS DE GELATINA DURA

Mothes y Dublanc en 1833 introdujeron en un pequeño balón de gelatina, bálsamo de Copaiba que es amargo, dando origen a las cápsulas. Posteriormente Murdock en 1865 perfeccionó el invento generando la cápsula de gelatina dura tal como se conoce actualmente (46).

Las cápsulas fueron inicialmente desarrolladas para proveer de un adecuado medio de administración para medicamentos de sabor desagradable o difíciles de ingerir. Los pacientes (actualmente y en el pasado) prefieren las cápsulas por éstas razones.

Las cápsulas tienen sabor neutro y son virtualmente inodoras y fáciles de ingerir.

Se pueden fabricar en una gran variedad de colores, que además de proporcionar un medio adecuado para la identificación de un medicamento específico, permiten una protección adicional para los fármacos fotolábiles.

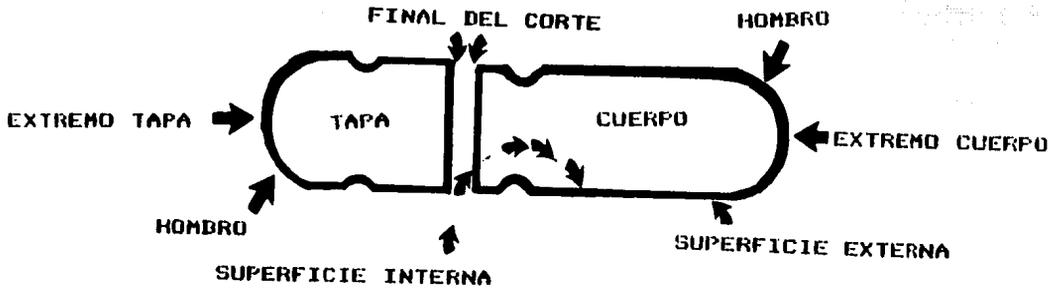
Adicionalmente ofrecen amplias posibilidades de impresión, tanto para nombre de producto, compañía y logotipos, con lo que facilita una rápida y adecuada identificación

Las cápsulas de gelatina vacías constan de dos partes ó piezas. Una de mayor longitud denominada Base ó Cuerpo y otra de menor longitud sobrepuesta en la anterior la cual se conoce con el nombre de tapa. (Ver el esquema 14)

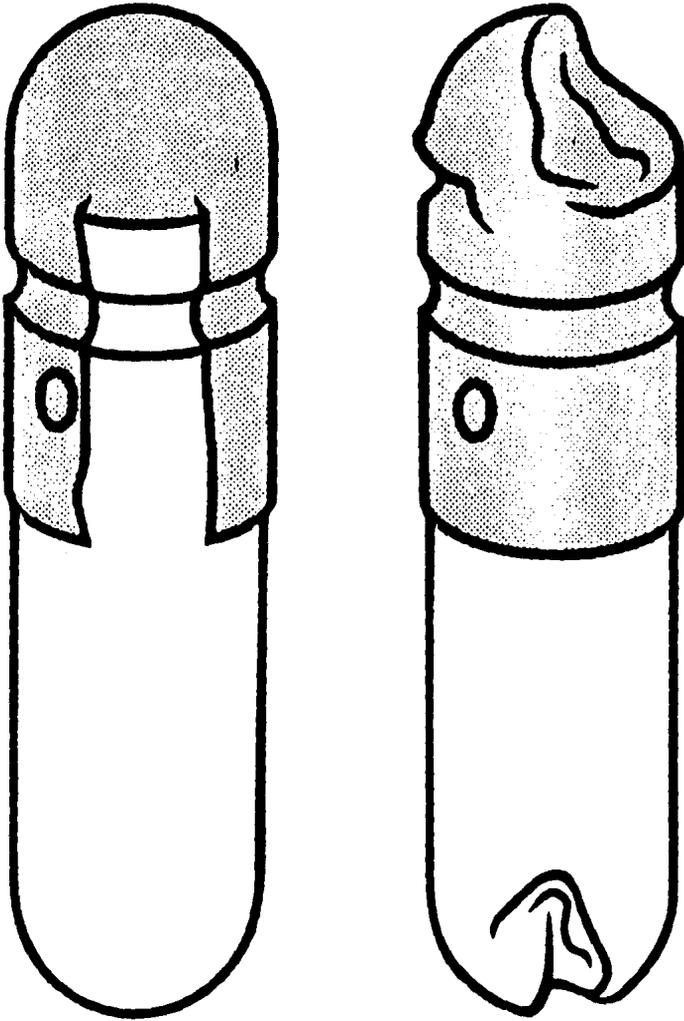
En algunos tipos de cápsulas se presenta el problema de la presencia de extremos aplastados o telescopados. (Ver el esquema 15)

CAPSULAS CON EXTREMOS APLASTADOS O TELESCOPEADAS

Las cápsulas con extremos aplastados ó telescopados no son rechazadas por las máquinas llenadoras en el proceso de encapsulado. Por lo tanto, si hay cualquier posibilidad de que se presenten cápsulas con extremos telescopados, se tiene que llevar a cabo una inspección óptica del 100 % del producto a granel. En casos desfavorables se debe repetir ésta inspección especialmente cuando las cápsulas son de un sólo color. La razón para ésto es que las cápsulas telescopadas se traban y son muy difíciles de encontrar cuando no hay un color contrastante.



ESQUEMA 14
PARTES DE UNA CAPSULA



ESQUEMA 15

CAPSULAS TELESCOPEADAS Y APLASTADAS

Cuando se les llena éstas cápsulas telescopeadas pueden perder parte de su contenido, lo cual puede traer como consecuencia un llenado deficiente y la contaminación del equipo y del producto a granel.

Las cápsulas telescopeadas son un problema mayúsculo en el empaque en blister pack. Una cápsula así puede trabar el canal alimentador de la máquina, lo que resulta en una burbuja vacía. Los blisters incompletos deben desecharse (47).

Las cápsulas telescopeadas pueden ocasionar problemas aún mayores en los blisters. Así, si se abre una cápsula telescopeada en su trayecto a la burbuja y se derrama su contenido, éste puede contaminar una larga hilera de burbujas subsecuentes. El resultado es una laboriosa operación manual de selección.

En la actualidad se fabrican básicamente tres tipos de cápsulas de acuerdo al tipo de "cerrado" ó "sellado", que se describen a continuación.

CAPSULAS TIPO PRE-FIT *

Estas cápsulas se mantienen unidas durante su embarque y en el manejo de los recipientes que las contienen, y se separan fácilmente durante la operación de llenado con el medicamento.

Esto es realizado por dos pequeñas muescas diseñadas en la tapa, la cantidad de la superficie de contacto está cuidadosamente calculada, así como en la profundidad y el ángulo de entrada.

CAPSULA TIPO SNAP-FIT*

Estas cápsulas fueron diseñadas inicialmente para productos en micro-esferas ya que estas tienen la tendencia a separarse después del llenado. El diseño SNAP-FIT* incorpora un unido físico-mecánico al actuar el broche de presión que mantiene cerradas las cápsulas; de tal forma que sólo hay dos maneras de abrir el cierre SNAP-FIT* (Cierre de Chasquido) rompiéndola o deglutiéndola, gracias a las ranuras que se encuentran en cada mitad de la cápsula, esas dos ranuras están tan próximas que se ajustan adecuadamente.

En principio consiste en proveer dos ranuras circunferenciales, una en el cuerpo de la cápsula justamente abajo del borde y la otra en la tapa justamente abajo de su

curvatura. Estas dos ranuras se ajustan uno dentro de la otra y así aseguran un cierre confiable de cápsula llena. Además la tapa está provista de dos indentaciones en lados opuestos, colocadas entre la ranura y el borde (ver el Esquema No. 16)

En la cápsula precerrada, vacía, estas indentaciones se ajustan dentro de la ranura del cuerpo de la cápsula, asegurando así que las dos partes no se separen durante el proceso de ser agitadas dentro de la máquina llenadora.

La resistencia ofrecida por este dispositivo precerrador es tan pequeña que queda garantizada la separación sin obstáculos en las dos partes de la cápsula en todas las máquinas llenadoras de cápsulas.

Después de llenar el cuerpo de la cápsula, el proceso de cierre consiste en empujar el cuerpo dentro de la tapa hasta que las dos ranuras se ajusten una dentro de la otra.

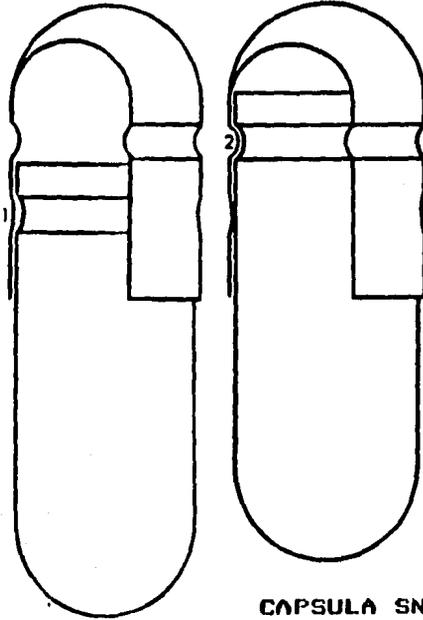
El proceso de cerrar la cápsula consiste en la inserción del cuerpo dentro de la tapa. A fin de asegurar un cierre adecuadamente hermético, la tolerancia entre las dos piezas debe mantenerse tan pequeña como sea posible.

CAPSULA TIPO CONI-SNAP

Debe tenerse en cuenta que la pared de la cápsula es sumamente delgada, de manera que el contacto más ligero entre los dos bordes durante el cierre resultará en un telescopeado y/o aplastamiento.

Por esta razón, en este tipo de cápsula se ha reducido ligeramente el diámetro del borde del cuerpo de la cápsula, ahusándolo, (vea el esquema 17) aumentando así el juego entre los dos bordes al principio de la operación de cierre. El riesgo de que los dos bordes entren en contacto es por ello reducido tan grandemente que el problema del telescopeada debido a esta causa queda prácticamente eliminado.

EL ahusamiento no tiene efecto alguno sobre el mecanismo SNAP-FIT y el cierre es tan hermético como antes. El ahusamiento no reduce el diámetro interno del cuerpo de la cápsula, puesto que su profundidad es aproximadamente la misma que las de la ranura SNAP-FIT. (48)



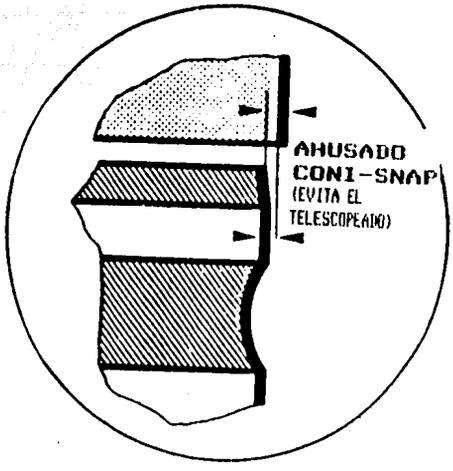
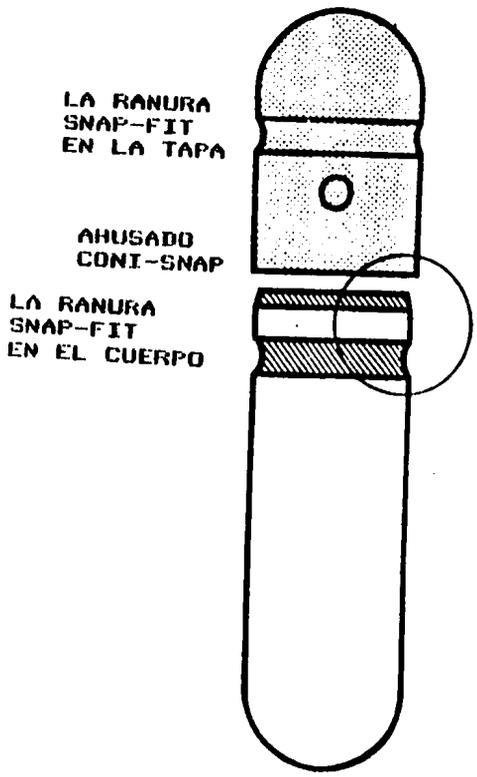
**CAPSULA SNAP-FIT
PRE-CERRADA**

CAPSULA SNAP-FIT CERRADA

- 1.- ESTAS INDENTACIONES
EVITAN EFECTIVAMENTE
UNA SEPARACION
PREMATURA
- 2.- ESTAS RANURAS
ASEGURAN EL CIERRE
DE LA CAPSULA LLENA

ESQUEMA 16

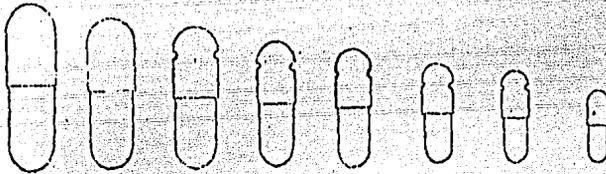
EL PRINCIPIO SNAP-FIT



ESQUEMA 17
EL PRINCIPIO CONI-SNAP

CONTENIDO EN ML. CON PESO ESPECIFICO DE 1

1.37 0.95 0.68 0.50 0.37 0.30 0.21 0.13



000 00 0 1 2 3 4 5

TAMANO DE LAS CAPSULAS

ESQUEMA 18

DIFERENTES TAMAÑOS DE CAPSULAS

TAMANOS DE LAS CAPSULAS

Las cápsulas se suministran en una variedad de tamaños que se distinguen por una numeración tradicional que va desde número 5 para la más pequeña, hasta el número 000 para la más grande.

En la siguiente tabla se dan algunos ejemplos de la capacidad promedio en gramos de diferentes polvos, es conveniente aclarar que estos datos están en función de la densidad del polvo y de la presión ejercida durante el llenado de las cápsulas. (49)

TAMANO DE LAS CAPSULAS

<u>P O L V O</u>	000	00	0	1	2	3	4	5
SULFATO DE QUININA	0.65	0.40	0.32	0.25	0.20	0.15	0.10	0.06
ACIDO ACETILSALISILICO	1.00	0.65	0.50	0.32	0.25	0.20	0.15	0.10
PENTOBARBITAL SODICO	1.10	0.80	0.57	0.42	0.32	0.24	0.17	0.11
LACTOSA (POLVO)	1.20	0.85	0.60	0.45	0.35	0.27	0.19	0.12

ESPECIFICACIONES DE CAPSULA VACIA

ESPEJOR DE PARED SENCILLO

TAMANO	I.A.P.A		CUERPO	
000	0.112	± 0.030 mm.	0.109	± 0.023 mm.
00	0.109	± 0.030 mm.	0.107	± 0.023 mm.
0	0.107	± 0.025 mm.	0.104	± 0.020 mm.
1	0.104	± 0.025 mm.	0.102	± 0.020 mm.
2	0.102	± 0.025 mm.	0.099	± 0.020 mm.
3	0.099	± 0.025 mm.	0.096	± 0.020 mm.
4	0.096	± 0.025 mm.	0.094	± 0.020 mm.
5	0.089	± 0.025 mm.	0.086	± 0.020 mm.

ESPECIFICACIONES DE PESO EN CAPSULAS DE GELATINA DURA

(PESO PROMEDIO DE 10 CAPSULAS)

TAMANO	PESO (PROMEDIO)
000	168 mg \pm 10 mg.
00	128 mg \pm 8 mg.
0	100 mg \pm 8 mg.
1	80 mg \pm 6 mg.
2	64 mg \pm 6 mg.
3	50 mg \pm 5 mg.
4	42 mg \pm 4 mg.

LONGITUDES INDIVIDUALES

<u>TAMANO</u>	<u>CUERPO</u>		<u>T A P A</u>	
000	22.20	± 0.50 mm.	12.95	± 0.50 mm.
00	20.22	± 0.50 mm.	11.73	± 0.50 mm.
0	18.44	± 0.45 mm.	10.72	± 0.45 mm.
1	16.61	± 0.45 mm.	9.78	± 0.45 mm.
2	15.26	± 0.45 mm.	8.94	± 0.45 mm.
3	13.59	± 0.40 mm.	8.08	± 0.40 mm.
4	12.45	± 0.40 mm.	7.21	± 0.40 mm.
5	9.32	± 0.40 mm.	5.54	± 0.40 mm.

ESPECIFICACIONES PARA CÁPSULAS DURAS

CONTENIDO DE HUMEDAD Y CONDICIONES DE ALMACENAJE.

Debido a las características de la materia prima y a la elasticidad del producto, las cápsulas de gelatina tienen un contenido de humedad entre 12% y 16% después de fabricadas.

Es importante tener presente que el contenido de humedad en la cápsula depende de la humedad relativa y temperatura a la cual las cápsulas son expuestas, manejadas y almacenadas.

Aumentando o disminuyendo esas variables el contenido de humedad será reversible, si ellas son mantenidas dentro de límites razonables, no tendrán ningún efecto adverso en la calidad de las cápsulas.

Las condiciones ideales de almacenamiento son una humedad relativa de 50% y una temperatura de 21 grados centígrados. (49)

De otra manera, si las cápsulas son mantenidas en los empaques originales en que fueron despachadas, pueden almacenarse en cuartos donde la temperatura ambiente sea de 15 a 25 grados centígrados y las cantidades de humedad relativa de 35 a 65 %. Prolongados almacenamientos en cuartos donde esas condiciones no son obtenidas, puede ser causa de que la cápsula se deforme o llegue a tener dificultad en la separación y provocar problemas durante el llenado.

Es recomendable que los empaques sean almacenados en tarimas de madera y mantenerse lejos de radiadores y de la luz directa del sol.

TIEMPO DE DESINTEGRACION.

Límite : Menor que/ó igual a 15 minutos.

Método : Siguiendo el método Farmacopeico U.S.P. XXI
Twenty-First Revision 1985, págs: 1243-1244

PROCEDIMIENTO:

Colocar una cápsula en cada uno de los seis tubos de la canasta, poner un disco a cada tubo y operar el aparato usando como fluido de inmersión agua mantenida a 37 ± 2 grados centígrados

Las cápsulas deben desintegrarse totalmente en 15 minutos o menos.

A continuación se presenta un reporte de inspección para cápsulas duras.

REPORTE DE INSPECCION PARA CAPSULAS DURAS

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Tamaño de cápsula incorrecta
Olor extraño
Colores específicos de cuerpo y tapa incorrectos
Presencia de cápsulas diferentes a las requeridas
(Revueltas)
Logos y/o leyendas equivocadas

DEFECTOS MAYORES N.A.C.

Presencia de perforaciones
Presencia de cuarteaduras en el cuerpo y/o en la tapa
Presencia de cuerpo o tapa doble
Espesor de pared delgada (ventanas) en el cuerpo y/o en la
tapa
Bordes mal cortados
Cierre defectuoso
Presencia de burbujas en el cuerpo y/o en la tapa
Cápsulas húmedas o pegadas
Cápsulas secas
Materia extraña interior de la cápsula
Materia extraña exterior de la cápsula
Presencia de cápsulas telescopadas.

DEFECTOS MENORES N.A.C. 4.0

Presencia de puntas de gelatina
Variación en el tono del color del cuerpo y/o de la tapa
Cápsulas rayaduras
Presencia de abolladuras
Presencia de polvo de gelatina.

3.16 ETIQUETAS, CAJAS PLEGADIZAS Y CORRUGADOS

La mayoría de las formas farmacéuticas se dispensan al usuario dentro de una caja plegadizas que tiene un instructivo.

En este empaque normalmente se encuentran frascos de plástico o vidrio que tienen una etiqueta. Estos materiales de empaque Standard casi siempre están presentes, ya que en ellos se encuentran indicaciones respecto al nombre del producto, su uso, dosificación fecha de caducidad etc....

Las etiquetas, cajas plegadizas y colectivas se fabrican de fibras de origen vegetal. Estas pueden ser extraídas del algodón, cáñamo o madera, que se diferencian entre sí por su espesor, y por peso. El peso se expresa en gramos por metro cuadrado. Las etiquetas e instructivos están constituidos por papel. La caja plegadiza es fabricada de cartulina y los corrugados están formados por cartón corrugado que se elabora pegando una o más franjas de cartón, con una o más franjas de papel liso.

Para la fabricación de cajas plegadizas impresas cada vez se utiliza más un tipo de cartón corrugado especial muy fino. Este material se usa en empaques que deben proporcionar a su contenido, generalmente frascos, una mejor protección.

Los fabricantes de cajas plegadizas, etiquetas e instructivos, reciben el papel y la cartulina en grandes pliegos directamente de las fabricas de papel. En el proceso de fabricación el pliego tiene que ser impreso. Las etiquetas e instructivos son cortados posteriormente a un determinado tamaño y las cajas plegadizas son troqueladas. (50)

Después de haber sido impresa la caja plegadiza, generalmente es laqueada. De este modo la superficie del cartón recibe una protección para facilitar su posterior manejo en las máquinas encartonadoras. En este proceso de laqueado se debe dejar un espacio sin barniz ó "ventana" para facilitar la posterior impresión del número de lote en ese espacio de la caja plegadiza.

Durante el troquelado de la caja plegadiza, unas cuchillas con mucho filo recortan la caja plegadiza en el pliego, mientras que cuchillas sin filo marcan las líneas en las cuales la caja puede ser plegada. El último paso lo constituye el pegado de la caja plegadiza.

E T I Q U E T A S

A continuación se describen los controles que se deben efectuar en la evaluación de las etiquetas.

- a) El tipo de papel debe estar de acuerdo con el pedido y la muestra standard proporcionada al proveedor. Se registra el espesor, aunque no es muy importante, ya que el papel se compra de acuerdo con el peso y no con el espesor.
- b) Se rectifican los tamaños con respecto al pedido y la muestra standard. Estos deben tener poca variación, pues de otra manera pueden presentarse dificultades en las máquinas etiquetadoras. Sin embargo, las etiquetas dentro de una fajilla no deben presentar variación en el tamaño.
- c) El hilo (es decir la dirección en la cual la etiqueta se deja romper libremente) debe ser paralelo a la impresión, lo cual se comprueba humedeciendo el dorso de la etiqueta, ésta debe enrollarse de pie a cabeza y no de lado a lado. La única excepción, es decir, donde el hilo debe ser vertical a la impresión enrollándose la etiqueta de lado a lado al humedecerse es en aquellas que se van a pegar sobre envases redondos chicos, tales como tubos para grageas, tabletas, etc. en otras palabras el hilo debe ser paralelo al lado más ancho de la etiqueta. (51)
- d) Se determina la resistencia del papel con el aparato Mullen como se describió en la sección "laminados". (Esquema 3)
- e) La impresión, dibujos y texto debe ser de acuerdo con el standard, uniformes y nítidos.
- f) Los colores deben estar dentro de la escala aprobada para los tonos, mínima y máxima. La resistencia de los colores a la luz se comprueba como se refirió en la sección "laminados".
- g) Se registra el peso de las etiquetas.

REPORTE DE INSPECCION PARA ETIQUETAS

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Etiqueta equivocada
Etiquetas mezcladas
Diferente color
Textos incorrectos
Textos incompletos ilegibles

DEFECTOS MAYORES N.A.C. 1.0

Textos incompletos legibles
Textos manchados
Dimensiones fuera de especificaciones
Impresión descentrada
Hilos a la derecha (envés)
Etiquetas rotas
Mal corte (suaje)
Porosas
Arrugadas
Mal enfajillado

DEFECTOS MENORES N.A.C. 4.0

Colores fuera del standard
Manchadas
Raspadas
Textos descentrados

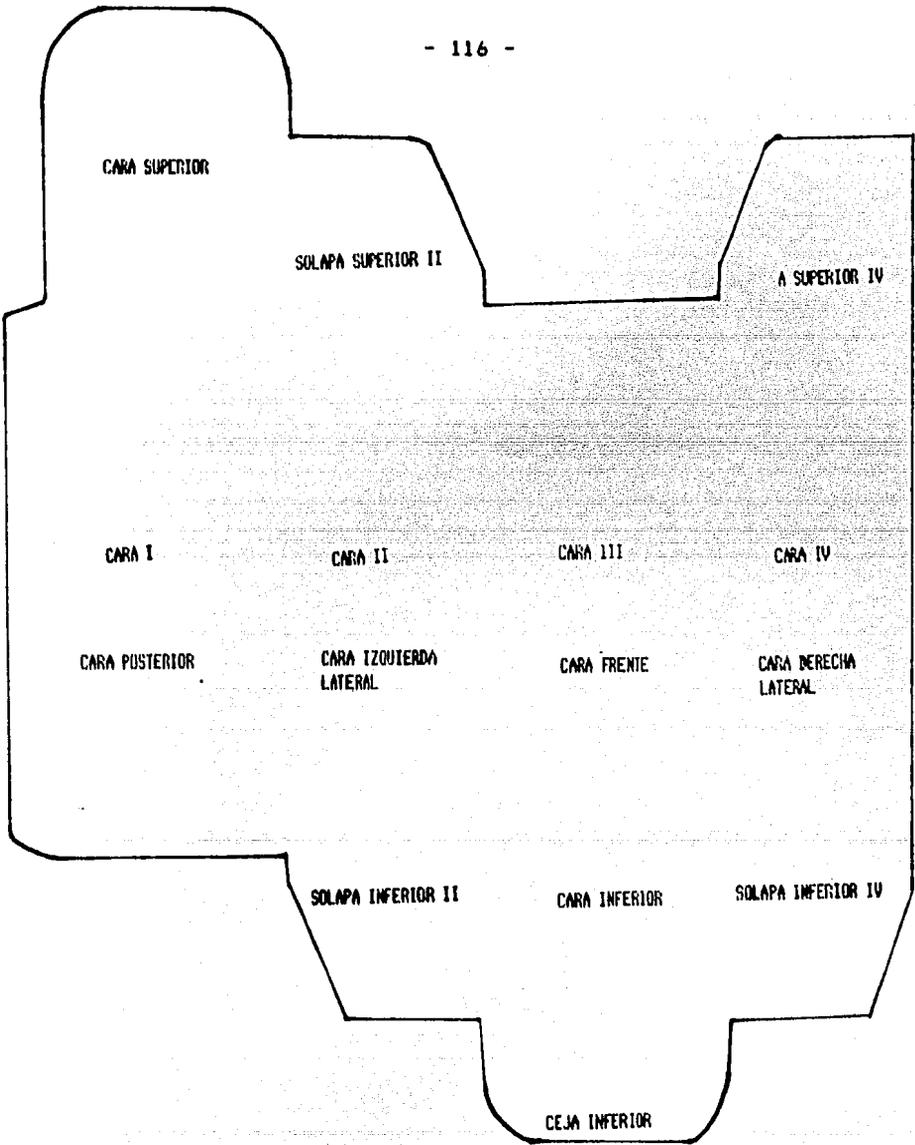
CAJAS_PLEGADIZAS

En la recepción de cajas plegadizas se deben efectuar los siguientes controles:

- a) Se examina el tipo del cartón entregado, tomando como base el standard y las indicaciones en el pedido, así como el espesor.
- b) El hilo del cartón que debe ser paralelo al cierre de la caja se determina de la siguiente manera: Se despega el cartón, de manera que se obtenga una sola pieza plana y se investiga en que dirección se deja romper libremente y en una sola dirección por toda la pieza. Si este movimiento resulta paralelo al cierre, el hilo es correcto de otra manera, es decir, obteniendo una rotura irregular, el hilo será incorrecto. (52)
- c) Se determina la resistencia del cartón por medio de aparato Mullen ya descrito en la sección "laminados". (Esquema 3)
- d) La caja debe estar bien pegada, es decir, al armarle no debe despegarse. El pegado debe ser perfecto y uniforme.
- e) Se arma una caja, observando si este procedimiento se verifica con facilidad, sin forzar mucho las cejas. La caja debe desplegarse fácilmente y debe estar predoblada en los dobleces respectivos y con ninguna parte cortada. En ocasiones, un exceso de goma en el lado de la juntura hace que la caja se peque en el interior y cuesta trabajo abrirla.
- f) Se comparan medidas contra el standard.
- g) La impresión, dibujos y textos se comparan con las muestras standard. La impresión debe ser lo suficientemente resistente contra la abrasión. Esto se puede controlar tratando de borrarla con una goma no muy dura. Aplicando presión uniforme puede establecerse un criterio satisfactorio.
- h) Se comparan los colores con los del standard y la resistencia a la luz según con lo que se estableció en la sección "laminados".
Se puede efectuar un ensayo muy sencillo para determinar de antemano como se verá una caja después de cierto tiempo bajo condiciones climatológicas desfavorables:

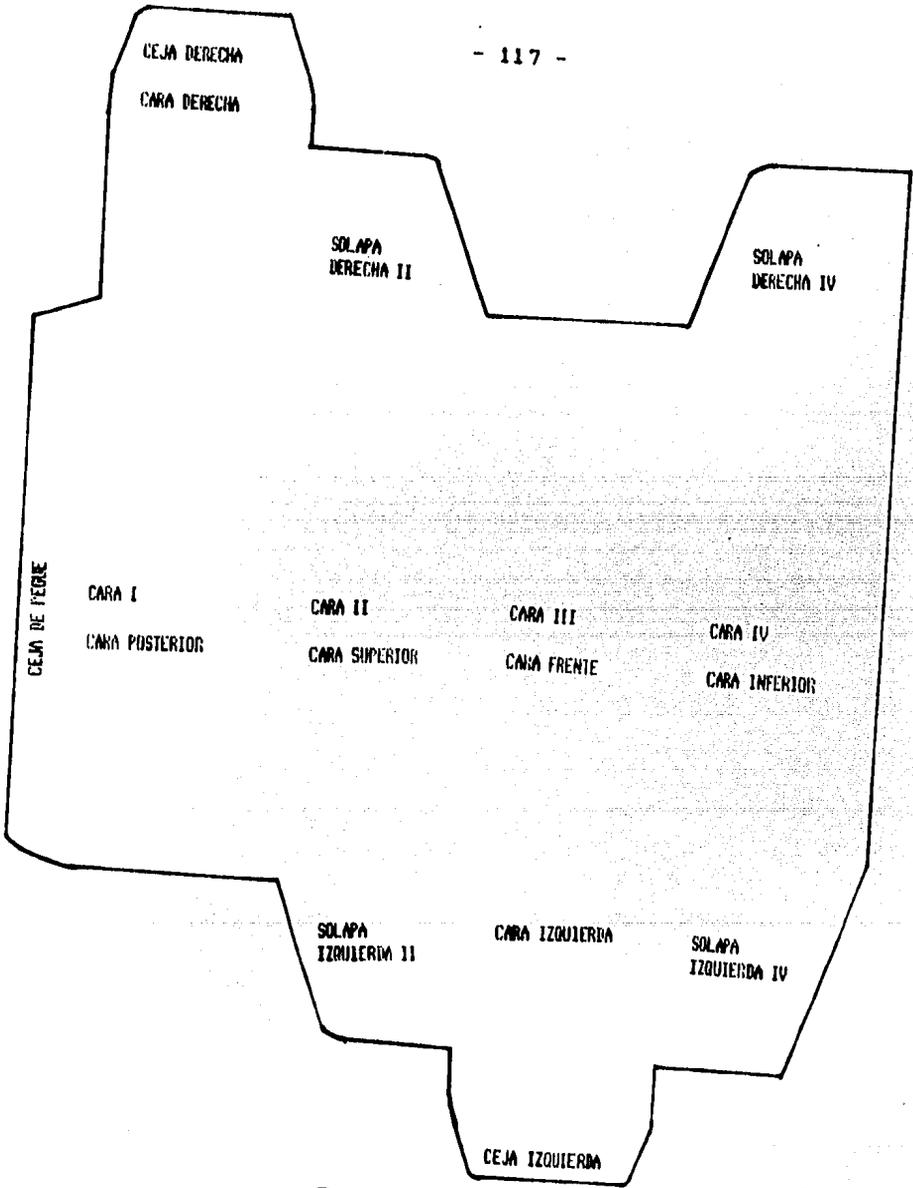
En el fondo de un desecador se coloca un algodón con unas gotas de amoniaco. Sobre la placa del desecador se colocan las piezas a examinar. Se cierra el desecador y se deja durante 24 horas a temperatura ambiente. Después se examina la apariencia de los colores. Se tendrá así una idea de como se verá la caja en un tiempo aproximado de 6 meses. (52)

- i) Si la caja tiene divisiones, se miden los tamaños y se investiga si caben bien en las cajas respectivas, sin estorbar el cierre de éstas.
- j) Cuando se usa barniz en las cajas, debe dejarse un cuadrado sin barniz para imprimir el número de lote. A continuación se muestran dos esquemas en donde se establece la nomenclatura empleada para describir las partes de las cajas plegadizas. (Esquemas 19 y 20)



ESQUEMA 19

PARTES DE UNA CAJA PLEGADIZA CON PRESENTACION VERTICAL



ESQUEMA 20

PARTES DE UNA CAJA PLEGADIZA CON PRESENTACION HORIZONTAL

REPORTE DE INSPECCION PARA CAJAS PLEGADIZAS

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Caja incorrecta
Textos incorrectos
Textos incompletos ilegibles

DEFECTOS MAYORES N.A.C. 1.0

Textos incompletos legibles
Textos manchados
Cajas pegadas
Dimensiones fuera de especificaciones
Pegadas que impiden el armado
Corte defectuoso que impide el armado
Falta de ventana o exceso de barniz
Cierre automático defectuoso
Cajas despegadas

DEFECTOS MENORES N.A.C. 4.0

Colores fuera del standard
Cajas sucias
Cajas raspadas
Mal enfajillado
Cajas dobladas maltratadas
Cajas jaspeadas

C O R R U G A D O S

Los controles para evaluación de corrugados son los siguientes:

- a) Se examine el tipo de cartón y se anota su espesor.
- b) Se verifica el armado correcto.
- c) Se determina su resistencia a la ruptura mediante el aparato Mullen.
- d) Deben ser del tamaño pedido al proveedor de acuerdo con el standard. Para mayor seguridad se llena el cartón corrugado con las cajas de producto o los frascos respectivos, para verificar si cabe bien la cantidad indicada. (53)
- e) La impresión, dibujos y textos deben ser de acuerdo con el standard.
- f) Los colores deben estar dentro de la escala permitida, se determina su resistencia a la luz como se ha mencionado en secciones anteriores.
- g) Se determina el peso del cartón.
- h) Se examinan las divisiones del corrugado, su tamaño y resistencia.

REPORTE DE INSPECCION PARA CORRUGADOS

DEFECTOS CRITICOS N.A.C. 0.15

Caja equivocada
Falta de texto
Texto equivocado
Falta de engrapado o pegado
Cajas rotas

DEFECTOS MAYORES N.A.C. 1.0

Mal acabado
Dimensiones fuera de especificaciones
Baja resistencia
Engrapado flojo
Pegado incompleto
Tinta equivocada
Textos incompletos legibles
Calibre equivocado
Dimensiones de las divisiones fuera de especificaciones
Baja resistencia de las divisiones
Mal corte de las divisiones

DEFECTOS MENORES N.A.C. 4.0

Tono de cartón diferente
Caja sucia o manchada
Caja rayada
Tono de tinta diferente.

4.0 IDENTIFICACION Y CONTROL DE PROVEEDORES

En las páginas anteriores se han establecido una serie de parámetros para evaluar las características de los materiales de empaque, pero no se ha dado respuesta a la siguiente pregunta: ¿Cómo se evalúan y controlan a los proveedores de dichos materiales? La respuesta no es sencilla ya que independientemente del costo, el objetivo de las relaciones compra-venta debe ser el proporcionar materiales que se ajusten a los requerimientos del comprador sin necesidad de ampliar sus especificaciones. Por lo tanto para poder responder adecuadamente será necesario establecer una serie de características de las relaciones compra-venta.

- 1.) Se establecerán las responsabilidades del comprador y del vendedor, de manera que el comprador deberá proporcionar a los proveedores especificaciones escritas, detalladas que establezcan sin lugar a duda lo que se requiere. Las relaciones de compra-venta se ven afectadas frecuentemente por una comunicación deficiente. En ocasiones las especificaciones no son claras y si el agente de compras no tiene bases técnicas adecuadas para interpretar los requerimientos surgen malos entendidos.
- 2.) Poseer varios proveedores del mismo material. Este aspecto se deberá buscar en lo posible pues la distribución en el mercado de los proveedores permite en algunos materiales hacerlo, pero se debe considerar que en otros existen monopolios. En éstos casos si el volumen de venta es grande puede llevarse a cabo una negociación con el proveedor de manera que haya una supervisión del material defectuoso a través de 3 alternativas:
 - a) Revisar el material en la planta farmacéutica cargando el costo de mano de obra al proveedor.
 - b) Que el proveedor revise el material en la planta farmacéutica.
 - c) Que el proveedor recoja su material y lo devuelva revisado.Un aspecto importante en estos casos es tener buenas relaciones con el proveedor y a la vez obtener el material que se necesita.
- 3.) El comprador deberá desarrollar métodos analíticos para detectar ampliamente desviaciones de los materiales y establecer si son adecuados o no para su producción.

4.) El comprador deberá desarrollar métodos para identificar vendedores calificados y para eliminar aquellos que no reúnan los requerimientos de calidad. Esta evaluación es necesaria tanto en el caso de una contratación inicial como en la de un proveedor antiguo. Los resultados sirven para informar al proveedor en que área necesita asistencia para reunir los requerimientos pedidos, ésta puede ser desde un cuestionario enviado al proveedor hasta una visita a sus instalaciones por parte de un grupo especializado del comprador.

Finalmente será necesario revisar el cumplimiento en las entregas por parte de los proveedores en cuanto a tiempo y calidad, clasificarlos y descartar a los proveedores incumplidos.

5.0 CONCLUSIONES

Con el desarrollo del presente trabajo de tesis se ha tratado de plantear una serie de factores a evaluar en los materiales de empaque más utilizados en la industria farmacéutica estableciendo criterios de aceptación y rechazo que son comunes a la mayoría de los laboratorios farmacéuticos, con variantes que están en función del grado de atención que por parte de la Gerencia de Control de Calidad se le otorga al desempeño de este trabajo, que a su vez está en razón directa a la calidad de los productos que cada uno de los laboratorios ofrece.

Se debe tomar en cuenta que una o varias pruebas fisicoquímicas en un medicamento en su etapa final de fabricación, no garantiza su seguridad y eficacia. Para poder ofrecer una garantía de la calidad es indispensable proporcionar las herramientas necesarias para poder ejercer una vigilancia continua del proceso de fabricación y establecer controles apropiados a cada fase del mismo, con el objeto de eliminar errores que resten seguridad al uso del producto o lo inutilicen para el fin para el cuál fué diseñado.

Por otra parte, cumplir con los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura no es fácil ya que esto implica efectuar inversiones para poder tener la seguridad de que los productos que se fabriquen sean de la mejor calidad, pero por otro lado cualquier empresa que fabrique medicamentos debe ajustarse a una serie mínima de normas que le permitan fabricarlos en el nivel de calidad demandado.

En función de lo mencionado anteriormente el presente trabajo pretende ser una modesta contribución al estudio de las características que deben tener los materiales de empaque de productos que en un momento dado pueden ser decisivos para salvar la vida de seres humanos.

6.0 RESUMEN

Se propone una guía para el control de materiales de empaque y envase en la industria farmacéutica a través de 3 etapas.

- a) Se ubica en primer término la necesidad del consumo de materiales de empaque y envase en el procesamiento industrial de la fabricación de medicamentos, asimismo se describe su flujo de manejo y control dentro de la planta farmacéutica.
- b) Se realiza una descripción de los métodos estadísticos empleados para el control de defectos por atributos, en base al MIL-STAND 105 D, así como la secuencia de operaciones en su empleo y ejemplos de aplicación a casos prácticos para la toma de decisiones con respecto a la aprobación o rechazo de materiales.
- c) Se efectúa una descripción de los materiales de empaque y envase más comúnmente empleados en la fabricación de medicamentos así como un reporte de inspección a éstos como guía para evaluar su aprobación o rechazo y considerar su eventual uso en las líneas de producción. Este reporte incluye una clasificación de defectos en base a un nivel aceptable de calidad (N.A.C.), determinado en función del tipo de defectos.

7.0 BIBLIOGRAFIA

- (1) José Helman
Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo VI
Compañía Editorial Continental, S.A. México 1980
Pag. 1531
- (2) Guillermo Carrasco Acevedo
Buenas Prácticas de Manufactura en la Fabricación
Líquidos Inyectables en la Industria Farmacéutica
Tesis Profesional. Facultad de Estudios Superiores
Cuautitlan U.N.A.M. 1981
Pag. 84
- (3) Code of Federal Regulation
Federal Register, Proposed Current Good,
Manufacturing Practice in the Manufacture,
Packaging or Holding of Large Volume,
Parenteral for Human Use
Vol. 41, June 1976; Washington D.C. U.S.A.
Pags. 475-521.
- (4) Eugene L. Grant and Richard S. Leavenworth
Control Estadístico de la Calidad.
Compañía Editorial Continental S.A. México 1981
Pags. 679-694.
- (5) Jorge Sierra Acosta.
Curso sobre Administración de Almacenes y
Control de inventarios.
Asociación Farmacéutica Politécnica Escuela
Nacional de Ciencias Biológicas I.P.N. 1982
Pag. 102
- (6) Antonio Sánchez Sánchez.
La Inspección y el Control de la Calidad
Editorial Limusa México 1980
Pags. 22-26.
- (7) Bertrand L. Hansen
Quality Control: Theory and applications
Prentice Hall Inc.
Englewood Cliffs N.J.
U.S.A. 1972
Pags. 140-155
- (8) Franklin G. Moore
Administración de la Producción
Editorial Diana
México 1979
Pags 780-788

- (9) Burnstein, Herman
Attribute Sampling
McGraw Hill Book Co.
New York 1971
Pags. 43-51
- (10) Sampling Procedures and Tables for
Inspection by Attributes
Military Standard 105 D
Department of Defense
United States of América 1957.
- (11) Jesús Alvarado, Edwin Raymond, Luis Enrique Sánchez
Torres, María de Jesús Rubio, Jesús Hernández, María
Esther Morales, María Libia García y Raúl Santos
Curso sobre Control de Calidad en la Recepción y
Transformación de Materiales en la Industria
Farmacéutica.
Asociación Farmacéutica Politécnica A.C.
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas I.P.N. 1980
- (12) Bursting Strenght of Paper
Technical Association of the Pulp and Paper
Industry St. T. 403-59
- (13) Carey G.W.
The Mullen Test Clamping Pressure Does affect it?
Packaging Engineering No. 4
Pags. 59-65
- (14) Current Science
Vol. 27 No. 7 (1953) Págs. 274
New Spot Test for Nitrate Ión.
- (15) Técnica para prueba de sellado en envases
Blister pack ó strip de celopolial ó policel
(Hermeticidad del sellado).
Laboratorios Ledart-Cápsulas S.A.
- (16) J.L Huguet
Industria y Química
Num. 227 Pág. 8
Buenos Aires Argentina 1974
- (17) Modern Plastics Encyclopedia 1968-1969
Vol. 45 No. 14-A October 1968
Mc. Graw Hill Books Co.
New York, U.S.A.

- (18) H. Fluck
J. Mondial Pharm 9, 282 (1966)
- (19) Manual de Aluminio
Alcan Aluminio S.A. México, 1975
- (20) C. Jaskulhe.
Prod. Probl. Pharm, 9, 282 (1976)
- (21) M. Bouyer
Prod. Probl. Pharm, 24, 136 (1979)
- (22) A review of blister and strip packaging of tablets and
Cápsulas D.A.
Dean Interphex 1974.
- (23) The blister packaging of pharmaceuticals
D.A. Dean Pharma International 1, 1972
- (24) José Helman
Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo VII
Compañía Editorial Continental S.A.
México 1980 Pag. 2024
- (25) E. Giovannetti
Aspectos Prácticos de la Producción
Industrial de Supositorios
Bonaplast S.A. México 1982
Pag: 1-13
- (26) Farmacopea Nacional de los Estados
Unidos Mexicanos.
Cuarta Edición.
Dirección General de Control de Alimentos,
Bebidas y Medicamentos S.S.A.
México 1974.
Pag. 25
- (27) Carlos Martin P. Wirth-Lindermann
Plásticos y su identificación.
The Sydney Ross Co. S.A.
Pags. 9,10 México 1958
- (28) H. Tottle.
The behavior of plasticers
Mfg. Chemist Aerosol News,
Pag: 33,44 Marzo, 1973

- (29) P. Dubois
Permeability of plastics to radiations
Prod. Probl. Pharm.
Pags: 21,53 1966.
- (30) Ramón Alejo Alajo, Ma. Alicia Cuellar Lara,
Joaquín Ruiz Negrete.
Normas de Calidad y Métodos de Análisis de algunos
Materiales de uso farmacéutico propuesta para la
farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
Tesis Profesional.
Facultad de Química, U.N.A.M. 1978
Pag. 49
- (31) S. Reznak.
Basic Rubber Closures Formulation
J. Am. Pharm. Assoc.
Sci. Ed., 42,288 y 291, 1953.
- (32) José Helman
Farmacotecnia Teórica y Práctica Tomo V
Compañía Editorial Continental S.A. México 1980.
Pag: 1589
- (33) Hopkins G.H.
"Elastomeric closures For Pharmaceutical
Packaging"
J. Pharm. Sci. 54, 138, 1965.
- (34) Richard T. Wood.
"Validation of elastomeric closures for
parenteral use:
An overview."
J. Parenteral Drug Assoc.
Vol. 34 Num 4 Pags: 286-294,
July- August 1980.
- (35) Boyett J.B.
"Extraction rates of market compounds from Rubber
closures for parenteral use".
Bull. Parenteral Drug Assoc. 29, 1 (1975).
- (36) Kein P.M.
Design and development of an Elastomeric Closure
Formulation"
Bull. Parenteral Drug. Assoc.
Pags: 29,46 (1975).

- (37) Pikal, M.J. and Lang J.E.
"Rubber closures as a source of Hazer in Freeze Dried Parenterals Test Methodology for closure Evaluation".
J. Parenteral Drug Assoc.
Pags: 32,162 (1978).
- (38) Kappor J. and Murty R.
Pretreatment of rubber closures for parenteral Containers.
Pharm. Technol.
Pags: 1,79 (1977)
- (39) Closures "Plastic or Metal"
Chem. and Eng. News 24,
Pags: 1126 - 1128 (1956)
- (40) Cowen T.
Liners and seals for Closures
Modern Packaging 28, 367 (1955)
- (41) Modern Packaging Encyclopedia and planning Guide
Introduction to metal containers.
Mc. Graw Hill Publications U.S.A.
Pags: 162-163.
- (42) José Helman.
Farmacotecnia Teórica y Práctica Tomo V
Compañía Editorial Continental S.A., México 1980.
Pags: 1530-1531.
- (43) Ampolletas y Frascos Ampula para uso Medicinal,
con tubo de vidrio Borosilicato.
Norma Oficial Mexicana DGN-BC-17-1975
Secretaría de Industria y Comercio.
Dirección general de Normas; Méx. D.F. 1975
Pags. 15-20.
- (44) Roger G. Griffin and Stanley Sacharow
Drug and Cosmetic Packaging
Noyes Date Corporation, London England 1975
Pags: 15-20.
- (45) Rogelio Saldaña Avalos
Estudio Comparativo de la eficiencia de diversos procedimientos de lavado de ampolletas.
Tesis profesional. Facultad de Química U.N.A.M.
1974
Pags: 22-24.

- (46) Leon Lackman, Herbert A. Lieberman, Joseph L. Kanig
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy
Lea and Febiger Philadelphia U.S.A. 1970
Pag. 346

- (47) La cápsula CONI-SNAP. Un nuevo desarrollo de Capsugel
AG. BASILEA
CAPSUGEL. DIVISION DE "CIA MEDICINAL LA CAMPANA S.A. de
C.V. MEXICO D.F.

- (48) Parke Davis y Cia. de México S.A. de C.V.
La Cápsula que al unir sus ranuras permanece cerrada
SNAP/FIT
Literatura para clientes.
México D.F. 1981

- (49) Parke Davis y Cia. de México S.A. de C.V.
Cápsulas de Gelatina vacías.
Literatura Para Clientes.
México D.F. 1981

- (50) Raymond E. Kirk and Donald F. Othmer
Encyclopedia of Chemical Technology Volume 9
The Interscience Encyclopedia Inc. New York 1952
Pags. 812, 831

- (51) Fritz Ullman
Enciclopedia de Química Industrial, Sección VII
Editorial Gustavo Gili S.A., Barcelona España 1953
Pags. 243 y 244

- (52) Packaging Standards Seminar
Printing Inks, Drug and Cosm. Ind.
96, No 6, Pags. 809, 811, 1965.

- (53) How to test corrugated boxes
Little-Packaging library No. 11
Hende and Dausch, Sandusky, Ohio
U.S.A. 1970.

8.0 A P E N D I C E

VALORES PREFERENTES DEL NIVEL ACEPTABLE DE CALIDAD (NAC)

T A B L A A

T A B L A A		
<i>Para los valores del NAC comprendidos en los intervalos</i>		<i>Utilizar los valores del NAC que se indican</i>
0	a 0.012	0.010
0.013	a 0.018	0.015
0.019	a 0.028	0.025
0.029	a 0.044	0.040
0.046	a 0.069	0.065
0.070	a 0.109	0.10
0.110	a 0.164	0.15
0.165	a 0.279	0.25
0.280	a 0.439	0.40
0.440	a 0.699	0.65
0.700	a 1.09	1.0
1.10	a 1.64	1.5
1.65	a 2.79	2.5
2.80	a 4.39	4.0
4.40	a 6.69	6.5
7.00	a 10.9	10.0
11.0	a 16.4	15.0
16.5	a 27.9	25.0
28.0	a 43.9	40.0
44.0	a 69.9	65.0
70.0	a 109	100.0
110	a 164	150.0
165	a 279	250.0
280	a 439	400.0
400	a 699	650.0
700	a 1.090	1.000.0

TABLE I.- LETRAS CODIGO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

TAMAÑO DEL LOTE			Niveles de inspección especiales				Niveles de inspección generales		
			S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2	a	8	A	A	A	A	A	B	
9		15	A	A	A	A	A	B	
16		25	A	A	B	B	B	C	
26		50	A	B	B	C	C	D	
51		90	B	B	C	C	C	E	
91		150	B	B	C	D	D	F	
151		280	B	C	D	E	E	G	
281		500	B	C	D	E	F	H	
501		1200	C	C	E	F	G	I	
1201		3200	C	D	E	G	H	J	
3201		10000	C	D	F	G	J	K	
10001		35000	C	U	F	H	K	L	
35001		150000	D	E	G	J	L	N	
150001		500000	D	E	G	J	M	N	
500001	en adelante		D	E	H	K	N	Q	

TABLA IV A.- TABLA PATRON PARA INSPECCION NORMAL

(MUESTREO MULTIPLE)
PARTE 2

Letra del grupo de la muestra	Muestra	Tamaño muestra	Tamaño de la muestra en el lote	Niveles aceptables de calidad (Inspeccion normal)																											
				0.01		0.015		0.02		0.03		0.04		0.05		0.06		0.08		0.10		0.15		0.20		0.30		0.40		0.50	
				Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
B	Prim	2,12	12																												
	Seg	21,2	12																												
	Terc	212	12																												
	Cuar	2,12	12																												
	Quin	21,2	12																												
C	Prim	50	50																												
	Seg	50	50																												
	Terc	50	50																												
	Cuar	50	50																												
	Quin	50	50																												
D	Prim	80	80																												
	Seg	80	80																												
	Terc	80	80																												
	Cuar	80	80																												
	Quin	80	80																												
E	Prim	125	125																												
	Seg	125	125																												
	Terc	125	125																												
	Cuar	125	125																												
	Quin	125	125																												
F	Prim	200	200																												
	Seg	200	200																												
	Terc	200	200																												
	Cuar	200	200																												
	Quin	200	200																												
G	Prim	315	315																												
	Seg	315	315																												
	Terc	315	315																												
	Cuar	315	315																												
	Quin	315	315																												
H	Prim	500	500																												
	Seg	500	500																												
	Terc	500	500																												
	Cuar	500	500																												
	Quin	500	500																												

* Utilizar el primer plan de muestreo que haya debajo de la flecha. Si el tamaño de la muestra iguala o excede al tamaño del lote, realice una inspeccion 100%.
 Ac = Numero de aceptacion.
 Re = Numero de rechazo.
 * Utilizar el plan de muestreo simple correspondiente.
 (o, si es posible, utilizar el plan de muestreo doble siguiente).
 * Para este tamaño de la muestra, no existe numero de aceptacion.

TABLA VIII.- LÍMITES PARA INSPECCION REDUCIDA

número de unidades de la muestra para los últimos 10 lotes	Niveles aceptables de calidad																									
	0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000
20 - 29	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	0	2	4	8	14	22	40	60	115	181
30 - 49	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	0	1	3	7	13	22	36	63	105	178
50 - 79	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	0	2	3	7	14	25	40	63	101	161
80 - 129	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	0	2	4	7	14	24	42	68	105	161	257		
130 - 199	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	0	2	4	7	13	25	42	72	115	177	301	490		
200 - 319	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	0	2	4	8	14	22	40	68	115	181	277	471			
320 - 499	*	*	*	*	*	*	*	*	0	0	0	1	4	8	14	24	39	68	113	189						
500 - 799	*	*	*	*	*	*	*	*	0	0	2	3	7	14	25	40	63	110	181							
800 - 1249	*	*	*	*	*	*	*	0	0	0	2	4	7	14	24	42	68	105	181							
1250 - 1999	*	*	*	*	*	*	0	0	2	4	7	13	24	40	69	110	169									
2000 - 3149	*	*	*	*	*	0	0	2	4	8	14	22	38	62	111	181										
3150 - 4999	*	*	*	*	0	0	1	4	8	14	24	40	67	111	186											
5000 - 7999	*	*	*	0	0	2	3	7	14	25	40	63	110	181												
8000 - 12499	*	*	0	0	2	4	7	14	24	42	68	105	181													
12500 - 19999	*	0	0	2	4	7	13	24	40	69	110	169														
20000 - 31499	0	0	2	4	8	14	22	40	68	115	181															
31500 - 49999	0	1	4	8	14	24	38	67	111	186																
50000 &	2	3	7	14	25	40	63	110	181	301																

Indica que el número de unidades de la muestra para los últimos 10 lotes no es suficiente para la inspección reducida de este NAC. En este caso utilizar un número de lotes superior a 10, siempre que los nuevos lotes sean los más próximos en secuencia, que han sido utilizados en inspección normal y que no ha sido rechazado ninguno.