

302727

Universidad femenina
de México



UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

3
207

**EL CONTROL FISICO DENTRO DE LA
FABRICACION DE MEDICAMENTOS**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P r e s e n t a:

MARIA DEL CARMEN CAMACHO DE LEON

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1988



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.

C O N T E N I D O

CAPITULO		PAGINA
I	INTRODUCCION	1
II	FUNCIONES Y ACTIVIDADES DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL FISICO: CARACTERISTICAS DEL PERSONAL.	3
III	RECEPCION, MUESTREO E INSPECCION DE LOS MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO.	13
IV	CONTROLES EN PROCESO. DOCUMENTACION Y RELACIONES HUMANAS.	38
V	INSPECCION EN LAS LINEAS DE ACONDICIONAMIENTO.	70
VI	CONTROL Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE RETENCION.	81
VII	SUGERENCIAS.	87
ANEXO		89
VIII	BIBLIOGRAFIA.	95

CAPITULO I

INTRODUCCION:

Toda industria donde se trabaje con ética profesional debe tener dentro de su organigrama un departamento encargado de vigilar que el producto que ahí se fabrica se encuentre en óptimas condiciones para ser puesto a disposición del consumidor.

En el caso de la industria farmacéutica es de suma importancia contar con un departamento de Control de Calidad lo debidamente organizado, equipado y con el personal capacitado para hacer cumplir las normas y requisitos necesarios para finalmente poder garantizar la calidad del producto elaborado.

El objetivo fundamental en un laboratorio farmacéutico debe ser siempre el de ofrecer al público consumidor solamente productos de calidad.

La calidad es el aspecto que mayormente debe atenderse durante el proceso de fabricación del medicamento.

Cuando se controla un proceso es evidente que los errores disminuyen aumentando así la calidad.

Uno de los departamentos de control de calidad que interviene más directamente cuando se elabora un medicamento es el departamento de control físico ya que está encargado principalmente de controlar todos los procesos de fabricación.

El control físico ayuda a realizar una de las tareas del control de calidad que es la de ser en todo momento preventivo, nunca correctivo.

La inspección de la producción es el método principal para man
tener niveles de calidad convenientes en los productos farmacéuti
cos.

De acuerdo a estas consideraciones se realiza el presente trabajo
cuyos objetivos principales son los siguientes:

Resaltar la importancia que tiene el control físico desde el ini
cio de la fabricación de un medicamento hasta la obtención del
producto terminado.

Establecer los parámetros físicos que se deben de controlar en
los procesos farmacéuticos para optimizar la calidad de los medi
camentos.

Que sirva como material de apoyo para aquellas personas invelu
eradas en la fabricación de medicamentos y principalmente para
los estudiantes y pasantes orientados al área de farmacia.

La utilidad que representa el llevar a cabo un adecuado control
físico durante el proceso de fabricación de los medicamentos evi
tando reprocesos y rechazos y garantizar la calidad de los mismos,
reperente, directamente en el costo de su fabricación y en la acep
tación del producto por el público consumidor, factores esencia
les en nuestra época para lograr el mejor nivel de productividad
y comercialización, es motivo principal de la elaboración de esta
tesis.

CAPITULO II

FUNCIONES Y ACTIVIDADES DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL FISICO; CARACTERISTICAS DEL PERSONAL.

El departamento de control de calidad en una industria farmacéutica ya sea nacional o transnacional tiene tres divisiones necesarias que son: Control Físico, Control Químico y Control Microbiológico, esto se debe a los distintos tipos de análisis que se necesitan realizar para aprobar o rechazar una materia prima o un producto terminado, sin dejar de incluir a los análisis que se efectúan en los procesos de fabricación de los medicamentos.

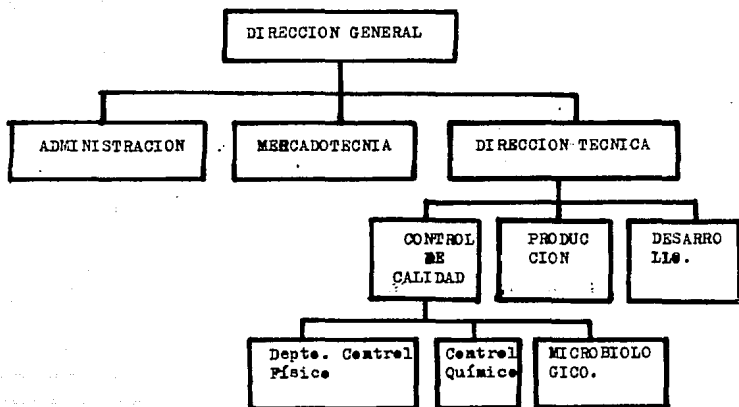
Cada industria farmacéutica cuenta con un organigrama en el cual se describen los diferentes departamentos y sus divisiones, así, como la jerarquía de los mismos.

Un organigrama es tan diferente como lo es la situación política, social y económica de cada industria farmacéutica.

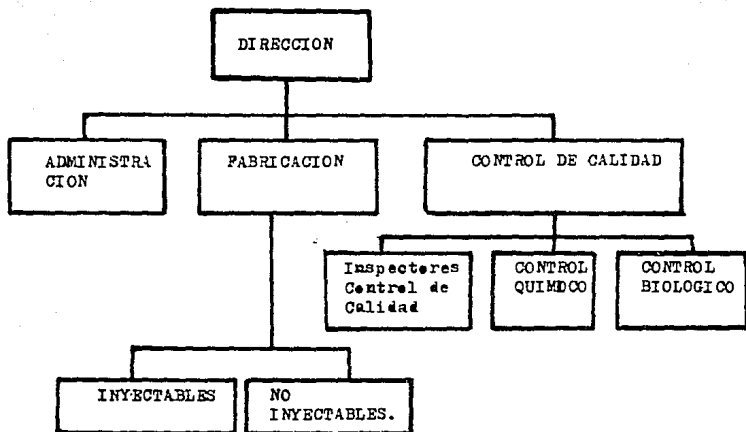
A continuación se presentan dos distintos tipos de organigramas farmacéuticos y la ubicación que tiene control físico dentro de ellos.

ORGANIGRAMA No. 1.- Aquí la industria farmacéutica cuenta con un departamento de Control Físico dentro del control de Calidad.

ORGANIGRAMA No. 2.- En éste laboratorio farmacéutico solo se limitan a tener inspectores de control de calidad, sin estar organizados dentro de un departamento de Control Físico.



ORGANIGRAMA No 1



ORGANIGRAMA No 2

La ubicación de Control de Calidad dentro de los diferentes organigramas farmacéuticos puede variar, sin embargo, el departamento de Control Físico siempre debe de pertenecer a Control de Calidad ya que es una parte indispensable e importante para poder tener un Control Total de la Calidad en la fabricación de medicamentos.

Como el objetivo terapéutico de un medicamento es el de aliviar, prevenir e detener una enfermedad y está directamente relacionada con la vida del paciente es evidente que es, el medicamento, uno de los productos que más controles y precauciones debe llevar durante su proceso de manufactura, asegurando con esto su calidad y la confianza para ser utilizado.

Generalmente los principales problemas que suscitan errores en las especificaciones de un medicamento son de carácter físico, el insistir en llevar el mejor control durante su manufactura minimiza e reduce la frecuencia en que dichos errores se presenten. Es por ello que, se hace énfasis, en que toda industria Farmacéutica debe de contar con un departamento de Control Físico, lo debidamente equipado y con la jerarquía e importancia adecuada dentro de su organigrama, que permita llevar a cabo su labor dentro de lo que es el control de calidad de los medicamentos, ya que existen laboratorios farmacéuticos que pasan por alto la importancia de tener todo un departamento de Control Físico y en algunos casos solamente se limitan a tener inspecciones los cuales muchas veces no tiene la preparación indispensable ni el criterio requerido para poder dar un veredicto de calidad a un producto, por lo que es indispensable integrarles a un departamento dirigido por un jefe con capacidad suficiente para lograr que se realicen los objetivos, funciones y actividades correspondientes. Obteniendo con ello, solo resultados favorables para la empresa, pues el contar dentro de su organigrama con departamento de Control físico bien organizado, definitivamente aumentará su prestigio, imagen y Calidad, factores indispensables que hay que cuidar sobre todo en esta época tan difícil que vive el país.

Los objetivos, funciones y actividades de un departamento de Control Físico son muy diversas siendo su finalidad principal la de colaborar para que la calidad de los medicamentos sea siempre la adecuada a los requerimientos y necesidades del público consumidor.

Entre los objetivos principales de un departamento de control físico se pueden mencionar los siguientes:

Controlar el proceso de fabricación y verificar las pruebas desde el punto de vista físico.

Verificar la inspección y muestreo de los materiales que intervienen en la presentación final del producto.

Verificar la inspección final del producto terminado.

Planear, controlar y dar seguimiento al trabajo de los inspectores de control de calidad.

Una vez que se ha ubicado el departamento de control físico dentro de la industria farmacéutica y se han mencionado los objetivos a seguir, es primordial establecer cuales son las funciones que se han de realizar, puesto que todas y cada una de las etapas de un proceso de manufactura deben conocerse y controlarse de tal manera que se tenga la certeza de que aquellas variables que puedan alterar la efectividad y seguridad del medicamento se mantienen uniformes y que cada producto terminado cubre consistentemente con las normas de calidad y diseño, de tal manera que es necesario:

Mantener comunicación adecuada con el jefe de control químico con la finalidad de informar lo que sucede durante el proceso y que ayudará a tener más herramientas de juicio cuando un producto tenga desviaciones en sus especificaciones, pero sobre todo para

dar servicio oportuno a la areas de fabricaci3n.

Supervivisa que la inspecci3n y muestreo de los materiales, se realice de acuerdo a guias de revisi3n y tablas de muestreo ya establecidas.

Establece especificaciones de materiales de empaque en base a necesidades de Mercadotecnia: presentaci3n, est3tica, tipo de producto (envases secundarios) y de acuerdo a requerimientos de estabilidad, seguridad y conservaci3n del producto (envases primarios) confrontar con lo que se encuentra en el mercado, reconfirmar y establecer lmites.

Investiga las causas por las cuales los materiales no coinciden con los est3ndares establecidos.

Realiza las modificaciones de materiales de empaque e confeccionamiento ya sea por: cambios en proyectos de marbete, publicaciones en Diario Oficial, solicitudes de Mercadotecnia, problemas del material en lnea, siempre avalados por los departamentos afectados.

Evalúa y aprueba nuevos proveedores de materiales, atendiendo los problemas de rechazos y aclaraciones de especificaciones.

Supervisa que las pruebas de proceso se realicen en el menor tiempo y de la mejor manera para evitar pares innecesarios en las áreas de fabricaci3n.

Ayuda a resolver los problemas de manufactura, brindando asesoria t3cnica para la comprensi3n de los est3ndares de calidad, en

La evaluación de capacidad de calidad del proceso y conservación de esta calidad durante la producción.

Supervisa que la inspección de líneas de acondicionamiento se realice con la frecuencia especificada y de acuerdo al procedimiento establecido.

Supervisa que las muestras de retención de todos los lotes de los medicamentos fabricados, sean controladas y almacenadas con los lineamientos establecidos.

Redacta los procedimientos que sean necesarios para que este departamento trabaje en un marco de referencia establecido.

Vigila que los resultados obtenidos se conserven en un registro que pueda servir para corregir los errores encontrados.

Garantiza que los productos enviados a los consumidores llenen las especificaciones físicas establecidas.

Mantiene comunicación constante con el jefe inmediato, informándole los problemas y dudas que aparezcan en el desarrollo de sus funciones.

Vigila y verifica el orden en todo el proceso de fabricación.

Después de describir las funciones que se llevan a cabo en un departamento de control físico es necesario también, referirnos al factor humano, ya que es la parte fundamental para poder realizar en forma satisfactoria todas las funciones, tareas y propósitos de es lidad que tiene dicho departamento, para lo cual es indispensable que el personal tenga ciertas características que le consideren ap te para el desarrollo de sus funciones. Entre las características indispensables que debe reunir el personal que pertenece a un depar tamente de control físico se mencionan las siguientes:

El jefe del departamento debe ser titulado de la carrera de QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO o su equivalente, y tener un año de experiencia como mínimo en el puesto, además :

- Que la persona tenga los conocimientos adecuados al cargo.
- Que posea carácter analítico.
- Que sea una gente dinámica, con capacidad para poder administrar y aprovechar el tiempo.
- Que sepa establecer las buenas relaciones humanas tanto dentro de su departamento como con los otros departamentos relacionados.
- Que sea capaz de mandar para dirigir a sus subordinados.
- Que tenga carácter para decidir una aprobación o un rechazo.
- Que sepa vigilar la seguridad del departamento.
- Que tenga la capacidad para imponer su autoridad, y ganarse el respeto no solo de su gente sino también de la gente que labórea en las áreas de fabricación.

Existe otra tarea de control físico interesante de mencionar que es la interrelación en el asesoramiento técnico que tiene con otros departamentos como son : producción, compras y con los proveedores.

Auxilia a producción realizando las pruebas físicas necesarias en todos los procesos de fabricación, ayudando con ello a mejorar los productos y disminuyendo el número de reprocesos, evitando también, problemas con los materiales de acondicionamiento, que traen como consecuencia pares y gastos innecesarios en la producción, pues en control físico se llega a conocer profundamente no solo al producto sino también el comportamiento que tienen los materiales, con la maquinaria, por lo tanto, sabe cuales son los errores críticos, las especificaciones y los parámetros que hay que cuidar, así como los ajustes necesarios que se deben realizar al material para que éste funcione adecuadamente para el acondicionamiento del producto.

Por lo que tiene la obligación y la autoridad suficiente para pedir al departamento de compras que adquiera de los distintos proveedores solamente aquellos materiales que tengan la calidad adecuada y las características convenientes a las necesidades de los productos y de la maquinaria . Situaciones que manifiesta por medio de sus especificaciones las cuales repercierna a compras y a los proveedores, para realizar una correcta adquisición de los materiales. Al reperciernar a compras las exigencias, necesidades y características de calidad, le esta ayudando a formar la mejor selección de proveedores, a su vez establece contacto continuo con ellos e bien con sus representantes encargados del control, en cuanto a estándares, especificaciones, dibujos e planes de los materiales de confeccionamiento e cuando éstos traen desviaciones se hablará directamente con el encargado, notificándole la causa

del problema y pedirle que aclare lo que sucedió en producción, de esta manera habrá un buen entendimiento y se mejorará la calidad de los productos por ambas partes. Por lo que es necesario realizar visitas periódicas a las plantas de los proveedores para conocer su proceso, proporcionándole la forma en la cual su material es analizado y calificado y los problemas que causan si trajeran desviaciones, logrando con ello, una buena comunicación y una mejor comprensión de las características y exigencias de calidad .

Además es conveniente llevar un historial de la evaluación de todos y cada uno de los proveedores incluyendo como mínimo: número de productos recibidos, porcentaje de rechazos, problemas que causan, cantidad y tipo de quejas., este es para tener una clasificación de prevedores y presionarles a la vez, para que aumenten la inspección y calidad de sus materiales.

Auxilia a control de calidad cuando se presenta algún problema al analizar un producto ya sea químicamente o biológicamente, debido a que constantemente mantiene informado al encargado del laboratorio de las desviaciones ocurridas durante los procesos de fabricación ó en las áreas de manufactura, ésta información muchas veces es de utilidad en la toma de una decisión, de una aprobación o rechazo e bien ayuda a tomar más rápidamente dicha decisión.

Por último el comportamiento de todo el personal de control fisico, tiene que ser de total cooperación con los demás departamentos pues su comunicación es diaria y continua, se puede decir que control físico está presente en casi todas las tareas de los departamentos relacionados.

CAPITULO III

RECEPCION, MUESTREO E INSPECCION DE LOS MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO

La calidad está definida por las características que posee un producto para satisfacción de las necesidades del consumidor y es el resultado de los esfuerzos apertados por todas las personas que componen una empresa. En el caso especial de un medicamento, la calidad se define por las características tales como peso, composición, aspecto, estabilidad con el tiempo, absorción y distribución en el organismo y la estética de su presentación. (ref. 1 y 2)

De manera que es indispensable conocer y medir todas las características de calidad que componen un medicamento como producto final, el cual debe de cumplir con la calidad deseada, para ello, es conveniente enumerar todas las fases o etapas en las cuales es posible realizar la evaluación de dichas características y la corrección o emienda de ellas en caso de presentar desviaciones, este es con la finalidad de tener como resultado un producto farmacéutico en óptimas condiciones de funcionalidad y presentación ganándose la confianza de la gente en el uso del medicamento. (ref. 4)

"La calidad de un medicamento puede medirse" basándose en este principio y teniendo como herramienta de suma importancia a la ESTADÍSTICA se podrá entonces controlar la calidad en todos los procesos de fabricación de un medicamento. Las etapas necesarias en las cuales se logra tener un producto final y en donde Control Físico tiene la obligación de evaluar y controlar su Calidad, siendo en los siguientes aspectos:

- a) Recepción de los materiales para el acondicionamiento de los productos. Utilizando para su evaluación las tablas de muestreo MILITAR-ESTANDAR 105D.
- b) Los procesos de fabricación de los medicamentos. Aquí los gráficos de CONTROL POR VARIABLES son de gran ayuda para controlar la cali

dad en los procesos de fabricación de los medicamentos.

- c) El acondicionamiento de los productos como parte final. La inspección y control se pueden lograr mediante un gráfico de control por atributos e bien utilizando la norma MIL-STD-105D.

Los materiales de acondicionamiento, empaque e confeccionamiento son todos aquellos materiales que han de utilizarse para el acondicionamiento de los productos tales como: frascos, viales, ampollitas, tubos, tapas, tapones, casquillos, geteros, estuches e cajas, blister, papel aluminio e cellophán, instructivos, rendes, cunas, etc..

El llevar un control de los materiales implica aumento de la calidad además de que facilita el manejo de los mismos dándole la debida calidad en la fabricación de un producto terminado. (ref. 5)

Los materiales de acondicionamiento de acuerdo a su uso se clasifican en: PRIMARIOS y SECUNDARIOS. Los primarios son aquellos que están en contacto directo con el medicamento de acuerdo a requerimientos de esta calidad, seguridad y conservación del producto. Sea por su importancia les que requieren de un control más estricto, este quiere decir que la clasificación de sus defectos debe tener valores de AQL relativamente bajos. Entre ellos se encuentran frascos, ampollitas, viales, blisters, tapas, tapones, geteros con tapa, etc.. (ref. 5)

Los secundarios son aquellos materiales que no están en contacto directo con el medicamento pero que sirven para su mejor conservación y protección, dándole presentación y estética al producto como ejemplos se encuentran cajas, etiquetas, instructivos, cunas, rendes, casquillos, cartón corrugado, etc.. (ref. 5)

Control físico tiene la función de muestrear, inspeccionar, aprobar e rechazar todos los materiales de acondicionamiento de tal forma que cumplan con las características de calidad deseadas y puedan ser utilizados con confianza para el acondicionamiento de los productos. Para dicho propósito se debe de contar con especificaciones, guías, procedimientos e vitáceras que incluyan todos los requisitos y parámetros necesarios para poder evaluar la calidad de los materiales. Entre los que se

encuentran:

- a.- Proyecto de marbete
- b.- Clasificación de los defectos.
- c.- Niveles aceptables de calidad AQL o NCA.
- d.- Dimensiones y límites (ancha, largo, altura, espesor. etc.).
- e.- Lista de precios vigentes. Para aquellos materiales como estuches, bolsas, que traen impreso el precio.
- f.- Copia vigente del dibujo o plano del material.
- g.- Pruebas especiales tomando como referencia la USP XXI . como la prueba para saber el tipo de vidrio.
- h.- Lista de quejas y defectos más comunes de cada material.
- i.- Muestra aprobada del material. Sirve como estándar de comparación. etc..

Para la evaluación de la calidad de los materiales se toma también en consideración la historia de la calidad del proveedor, la razón social (venta al público o sector salud), el tipo de acondicionamiento, la maquinaria, el mercado, todo ello ayuda en la decisión final.

Existen en el mercado una gran diversidad de materiales de acondicionamiento por lo que sería difícil de enumerarlos todos pero se ejemplificará con los más comunes mencionando también las características de la calidad que pueden ser evaluadas.

CARACTERISTICAS DE CALIDAD PARA:

I.- Envases de plástico o vidrio.

Aspecto, color, naturalidad, dimensiones, texto serigrafado, volumen, suciedad no lavable, materias extrañas no eliminables, uniformidad, cierre hermético etc..

II.- Geteros, desifcadores, cucharillas, válvulas etc..

Aspecto, color, naturalidad, dimensiones, desifcación, suciedad, materias extrañas, uniformidad, etc..

III.- Etiquetas.

Aspecto, color, tamaño, impresión, texto impreso, espesor, área sin barafz, calidad papel, manchas y suciedades, ausencia de etiquetas extrañas, etc..

IV.- Cartón.

Aspecto, color, tamaño, impresión, literatura, ausencia de mezclas, calidad del cartón seleccionado, manchas y suciedades, etc..

V.- Tubos de estaño e aluminio.

Aspecto, color, dimensiones, material, espesor, impresión, texto impreso, capa interior de cera, área sin barniz, manchas e suciedad, etc..

Las características de calidad son aquellas propiedades de una unidad del producto que pueden ser evaluadas con los requisitos de un dibujo, una especificación, de un modelo o de una norma. El diseño de la unidad del producto se debe analizar para determinar las características de la calidad. La calidad de un producto se determina por medio de la inspección de una o más características. Por lo tanto, son inspeccionadas en el producto. Estas características podrán ser no todas de la misma importancia, es por ello que cada característica debe ser valorada a fin de establecer su nivel de importancia. Por ejemplo es más importante que una etiqueta traiga el área para impresión sin barniz, a que la misma etiqueta venga con el color más tenue que el estándar. El primer caso inutiliza la etiqueta. (ref. 3)

En algunas ocasiones es conveniente realizar una prueba funcional del material recibido, estas pruebas funcionales son aquellas que se le hacen al material en línea, ya sea de producción (llenado de frascos) o en acondicionamiento (etiquetado). Son muy útiles pues sirven de ayuda e apoyo para dar un veredicto final de aprobación e rechazo del material. Es conveniente recurrir a ellas cuando se recibe un material que está fuera de especificaciones en mínima medida y es urgente su uso (como frascos de plástico con espesor menor al especificado), o bien cuando las etiquetas al ser inspeccionadas se encuentran bien, pero las

etiquetas vienen con mucho barniz, pueden traer problemas en el momento del etiquetado, pero sobre todo cuando se trata de aprobar un nuevo proveedor.

Si el resultado de las pruebas es satisfactorio, se puede aprobar el material, enviando comunicación al departamento de Compras para que éste a su vez informe al proveedor de la desviación que presenta el material advirtiéndole que la próxima entrada solo se aceptará si viene dentro de las especificaciones acordadas, esto sirve para presionar a los proveedores a que aumenten la Calidad de sus productos.

La selección y el muestreo de los materiales.

El muestreo es lo más importante donde se parte para analizar una muestra, la cual debe ser representativa del total. La extracción se realiza al AZAR sin atender a su calidad. La muestra se extrae una vez que están reunidas las unidades que componen el lote o partida.

La muestra tiene la cualidad de su fácil manejo y su posible traslado al laboratorio de análisis. (ref. 3)

El control de los materiales se realiza por medio de inspecciones que son procesos de examen, ensayo, comparación o medida de las unidades que componen un lote o partida con respecto a los requisitos exigibles de las características que definen la calidad.

Las más de las veces la unidad defectuosa se define como tal por poseer uno o varios defectos previamente fijados, y por tanto se efectúa una inspección por ATRIBUTOS. La inspección por VARIABLES exige la realización de medidas y es menos aplicada en la práctica del control de aceptación, que convierte las medidas en atributos al utilizar calibres pasa o no pasa. (ref. 3)

En el caso de los materiales de acondicionamiento se realiza la inspección por muestreo, únicamente se inspeccionan las unidades de una muestra (número reducido) tomadas de la totalidad de unidades que forman el lote. La calidad del lote se deduce de los resultados que se obtienen en la inspección de un número limitado de unidades (muestra). La relación existente entre muestra y lote o partida úni

amente se conoce al utilizar las aplicaciones de la estadística matemática. Este es el motivo por el que siempre se impone la realización de un muestreo estadístico, que exige la adopción de un plan de muestreo estadístico que es el conjunto de reglas que se adoptan para tomar la decisión de aceptar o rechazar un lote tomando como base la inspección de una o más muestras tomadas de dicho lote.

En la práctica industrial se admite que todos los productos fabricados por medios masivos de producción contienen unidades defectuosas, esta realidad es difícilmente comprendida por el personal de fabricación que tiene ocasión de comprobar qué artículos (ampolletas, frascos, viales, cajas, lechos de protección, etc.) clasificados "acceptables" por control físico presentan unidades defectuosas, por ejemplo, el supervisor de jarabes se queja de que la máquina engargoladora al estar desificando cierto jarabe, ha roto frascos, él dice que se debe a que el frasco viene en mal estado, y que esto le ocasiona pérdidas de tiempo, pero resulta que sólo han sido dos frascos rotos en una orden de cinco mil piezas, por lo tanto, el porcentaje de defectivos es mínimo, siendo una queja injustificada. (ref. 4)

Un plan de muestreo por lotes consiste en la determinación del tamaño de una o varias muestras que se revisan asociadas al criterio de aceptación o rechazo. El número de aceptación es el máximo número de defectos o unidades defectivas dentro de la muestra y que se puede permitir para la aceptación de un lote. El número de rechazo es el mínimo de defectos o de unidades defectivas en una muestra que dan motivo al rechazo del lote de donde proviene la muestra.

Los planes de muestreo por lotes se pueden agrupar en tres clases principales: SENCILLO, DOBLE y MULTIPLE. (ref. 3 y 4)

En general para todo plan de muestreo sencillo, se procede como sigue: Encentrados los valores de n (tamaño de una muestra) y c (número de aceptación) en las tablas de muestreo I y IIA de la norma MIL-STD-105D, se toma de cada lote al azar el tamaño n de la muestra, se revisa de acuerdo con el procedimiento y se separan los defectivos que se encuentren; si la suma de esos defectivos es igual o inferior al valor

de c , se acepta el lote; en el caso contrario se rechaza el lote. Se regresa para que sea tamizado de defectivos en caso de ser posible y poder aceptarlo.

En el muestreo doble se dispone de dos tamaños de muestra, y de dos números de aceptación, en este caso, se toma la primera muestra del tamaño n_1 , se revisa y se cuentan los defectivos encontrados. Si esos defectivos son iguales o inferiores al primer número de aceptación c_1 , se acepta el lote, pero si son superiores al segundo número de aceptación c_2 , se rechaza el lote; si los defectivos encontrados en la primera muestra están comprendidos entre los dos, valores c_1 y c_2 , se tomará la segunda muestra n_2 la cual se revisa separando los defectivos que se encuentran; si la suma de los defectivos encontrados en las dos muestras es igual o inferior a c_2 , el lote es aceptado, pero si esta suma es superior a c_2 , se rechazará el lote.

En el muestreo múltiple, se da una serie de muestras iguales (de siete a nueve muestras) y los números de aceptación y de rechazo en cada muestra. El procedimiento es muy similar al del muestreo doble; tomar una muestra, revisarla y si los defectivos son iguales o inferiores al número de aceptación correspondiente, se acepta el lote, si son superiores al número de rechazo, el lote es rechazado, pero si tiene un valor intermedio se toma la siguiente muestra y se revisa, y así sucesivamente hasta llegar a una decisión. Por lo general nunca se acepta un lote con la revisión únicamente de la primera muestra (en muestreo múltiple) sino después de la segunda muestra.

En la práctica industrial el plan de muestreo que más se emplea es el SENCILLO pero la decisión del mejor plan estará dada principalmente por la historia de la calidad del proveedor tomando en consideración:

- a.- Propiedad del plan de muestreo
- b.- Facilidades para su aplicación.
- c.- Protección que proporciona
- d.- Cantidad de inspección que se requiera.
- e.- Costo de la inspección.
- f.- Tiempo de la inspección. etc..

Existe la posibilidad de aplicar tres tipos de inspección en la evaluación de los materiales de acondicionamiento que son: NORMAL, SEVERA y REDUCIDA. (ref. 3)

La NORMAL es un grado de inspección que se aplica cuando no se tenga evidencia de que la calidad del producto sea superior e inferior al nivel de calidad especificado. Por lo general, se emplea al iniciarse toda inspección y se debe continuar mientras la calidad del producto sea consistente con los requisitos impuestos. Si se nota que esa calidad va desmejorando, se procederá a una inspección severa, de acuerdo con los procedimientos y requisitos establecidos para su inspección.

La inspección SEVERA es un plan de inspección en donde se usa el mismo nivel de calidad que para inspección normal, pero para el criterio de aceptación, se reduce el número de aceptación, es decir, se reduce el número de defectivos o defectos por cada cien piezas que se puede permitir en la muestra, si se tiene la evidencia de que la calidad ha mejorado, se puede reinstalar la inspección normal.

El procedimiento para una inspección REDUCIDA aplica el mismo nivel de calidad que para una inspección normal, pero se requiere una muestra de mucho menor tamaño. Los requisitos para pasar de la inspección normal a la reducida, son más rígidos que cuando se pasa de la inspección normal a la severa. Es necesario conocer la historia de la calidad del producto para poder decidir el cambio a una inspección REDUCIDA. Pasar de una inspección normal a la severa es requisito obligatorio, pero pasar de la normal a la reducida, se necesita satisfacer ciertas condiciones. Si se nota deterioro de la calidad, es obligatorio el cambio a la inspección normal.

El fin primordial de la inspección por muestreo es el de obtener información para sentar una decisión estadística con relación a la disposición del lote (aceptar si se satisfacen los requisitos establecidos para la calidad o de lo contrario rechazar).

La industria farmacéutica tiene la necesidad de adquirir de otras plantas proveedoras el material de acondicionamiento o bien partes componentes para sus productos, los cuales ya adquiridos serán sometidos a un muestreo de aceptación que servirá para determinar si los productos cumplen con las características de calidad ya establecidas.

Las tablas MILITAR-ESTANDAR-105D están consideradas como la mejor herramienta que utiliza control físico para la selección, muestreo y criterios de aceptación o de rechazo en la evaluación de la calidad de los materiales de empaque. La norma comprende planes de muestreo para realizar la inspección por atributos. Son las más extensamente aplicadas y a ellas se hace referencia cuando comprador y vendedor desean estar de acuerdo en el procedimiento a seguir para realizar el control de la calidad de los lotes de todos los materiales de acondicionamiento.

La inspección por atributos clasifica la unidad inspeccionada simplemente en defectuosa o no defectuosa o también puede computar el número de defectos por unidad. En ambos casos unidad defectuosa y defecto son conceptos relacionados con la disconformidad de la unidad respecto a las especificaciones.

Toda disconformidad de la unidad respecto a las exigencias de las especificaciones se denomina DEFECTO. Es importante que cada uno de los defectos posea una denominación clara y concreta con relación a una determinada disconformidad.

Los defectos son clasificados según su importancia en: CRITICOS, MAYORES y MENORES. (ref. 2, 3, 4)

Un defecto crítico es aquél que ya sea por el prejuicio o la experiencia es capaz de presentar condiciones peligrosas e inseguras para el personal que vaya a usarlo o manejarlo o que dependen de dicho producto, que es capaz de impedir el funcionamiento de elementos de otra unidad prior, como una máquina, un motor o aparato, etc. Es aquél defecto que hace imposible el uso del producto.

Un defecto mayor es todo defecto que puede dar como resultado una falla posterior o reducir materialmente el tiempo de uso o empleo de la unidad del producto para el propósito a que está destinado. En esta cla

se se acostumbra a incluir los defectos que dan lugar a una disminución de la producción en proporciones que no se juzgan críticas. Al defecto mayor también se le conoce como primario.

El defecto menor o secundario es aquél que no reduce materialmente la forma de empleo de la unidad del producto. O bien que solo sea una ligera separación de las normas establecidas y que no influya sobre la efectividad o empleo de la unidad del producto. Son aquellos en los cuales se puede usar el material producido, y son considerados defectos de estética o presentación.

Para ejemplificar se menciona la clasificación de los defectos en: ESTUCHES O CAJAS.

DEFECTOS CRITICOS	DEFECTOS MAYORES	DEFECTOS MENORES
Dimensiones incorrectas.	empaque exterior deteriorado.	cantidad equivocada.
colores equivocados.	espesor incorrecto.	color con diferencia tenue.
texto borroso.	material mal suajado.	manchas ligeras
material mezclado.	material pegado entre sí.	sin trascendencia.
material mal pegado.	material manchado con trascendencia.	

El nivel de calidad aceptable o AQL o NCA es el máximo porcentaje de unidades defectuosas o el número máximo de defectos en 100 unidades alcanzable por la media del proceso para poder considerar a este satisfactorio. Los valores del nivel de calidad aceptable que sean iguales o inferiores a 10.0 se pueden expresar en porcentaje de elementos defectuosos y también en número de defectos por cada cien unidades. Los valores NCA que exceden al valor 10.0 únicamente se expresarán en defectos por cada 100 unidades.

La aceptación o rechazo de un lote está determinado por el plan de muestreo en relación con el valor AQL o NCA establecido. (ref. 3)

El plan de muestreo indica el número de unidades que se han de inspeccionar de cada lote y el criterio para aceptar o rechazar por el número de aceptación y rechazo dado por el plan.

El plan de muestreo se fija mediante la elección previa del nivel de inspección y del nivel de calidad aceptable. (ref. 4)

- 1.- Nivel de inspección. Existen tres niveles de inspección general (I, II, III), y cuatro niveles especiales utilizados cuando se aplican ensayos costosos o destructivos (S-1, S-2, S-3, S-4) según se especifica en la tabla 1 (ANEXO) El nivel de inspección y el tamaño del lote determinan el tamaño de la muestra identificada por una letra-código dada por la tabla 1.
- 2.- Nivel de calidad aceptable (AQL o NCA) previamente establecida para las distintas clases de defectos.

EJEMPLO: Si es fijado el nivel de inspección II y se trata de un lote formado por 20 000 unidades (10 001 a 35 000 unidades), la tabla 1 da la letra-código M. En la tabla II-A (planes de muestreo sencillo para inspección normal) proporciona el tamaño de la muestra = 315 unidades correspondientes a la letra-código M y el número de aceptación = 7 y rechazo = 8 para un valor NCA = 1.0 previamente fijado. De este modo se obtienen las características de un plan de muestreo sencillo.

Por lo tanto se toman al azar 315 unidades del lote formado por 20 000 unidades, si se encuentran como máximo 7 unidades defectuosas en la muestra de 315 unidades se aceptará el lote, pero si se encuentran 8 unidades defectuosas el lote será rechazado.

Se puede esquematizar las distintas fases de la aplicación de la norma MIL-EST-105D del modo siguiente:

- 1.- Establecer la relación de los defectos críticos, mayores y menores.
- 2.- Establecer los niveles de calidad aceptable para cada una de las

tres clases de defectos.

- 3.- Fijar el nivel de inspección de la tabla 1 de la norma MIL-STD-105D. Frecuentemente se aplica el nivel de inspección II.
- 4.- Determinar la letra-código correspondiente de la tabla 1 para el nivel de inspección fijado y el tamaño del lote.
- 5.- Conocida la letra-código, determinar el tamaño de la muestra que debe tomarse del lote utilizando la tabla correspondiente al plan de muestreo (sencillo, doble, múltiple) y el tipo de inspección (normal, severa o reducida) seleccionada.
- 6.- En la misma tabla anterior determinar el número de aceptación y rechazo de las distintas clases de defectos para los niveles de calidad aceptables que se han establecido previamente.

Así pues, el control estadístico tiene una aplicación muy destacada ayudando a control físico en la evaluación de la calidad de los materiales utilizados en el acondicionamiento de los productos, ya que permite realizar el control de los materiales adquiridos a distintos proveedores para decidir su aceptación o rechazo de acuerdo con normas y especificaciones previamente fijadas. La norma MIL-STD-105D es una aplicación práctica de los planes de muestreo estadístico que permite determinar el tamaño de la muestra que se ha de tomar para ser inspeccionada y proporciona el número de unidades defectuosas de la muestra que decide la aceptación o rechazo del lote recibido.

De acuerdo con la orden de compra emitida el proveedor deberá en tregar los materiales para fabricación al almacén de materiales, don de elaboran el aviso de recepción, en el cual se anotarán todas las identificaciones requeridas (número de aviso de recepción, nombre del proveedor, material, número de pedido, número de bultos, cantidad del material, fecha de llegada, etc.).

Estos materiales serán colocados en el área de CUARENTENA, mientras que control físico hace la evaluación respectiva de su calidad. En base de la firma de enterado del Gerente de Control de Calidad, en la libreta de avisos de recepción del almacén, el inspector procederá a tomar la muestra de los materiales, dejando la etiqueta de MUESTRA-TOMADA.

Antes de tomar la muestra el inspector revisará y evaluará el empa que exterior, puesto que si se encuentra en malas condiciones se pue de rechazar el material en el momento, esto ayuda para que el provee der mejere la calidad del empaquetado exterior.

La revisión del material de recepción deberá efectuarse en todos los productos que lleguen al área de cuarentena, estos se deben medir, examinar, comprobar, calibrar, comparar el producto con los dibujos y especificaciones del mismo, checar celeros y buscar defectos. Com probar que se ajusta a las medidas y condiciones del pedido para poder establecer si el material reúne las características de calidad neces rias. Una vez terminada el resultado de la inspección de la muestra, se hará constar en una "hoja de control de recepción" que se entrega rá al jefe de control físico acompañada del aviso de entrada de di cho material. En caso de haber sido rechazado es importante guardar siempre muestras de los defectivos pues sirven de apoyo para la futu ra reclamación por parte del proveedor.

Después de efectuada la inspección pueden presentarse dos altern tivas:

- 1.- Que los artículos cumplan con las normas establecidas.
 - 2.- Que los artículos no cumplan con los requisitos de la norma.
- En el primer caso, cuando los artículos cumplen con los requisitos de

la norma. La aprobación por control físico se efectúa al quitar las etiquetas de GUARENTENA, para sustituirlas por las de APROBADO, quedando a disposición de la bodega el material que ha sido inspeccionado para después turnarle al departamento de acondicionamiento e de producción cuando éste sea requerido. Es importante que las etiquetas lleven la firma de la persona que muestree, inspeccione y evalúe el material.

En el segundo caso, o sea cuando se tiene un material con diferencias respecto al estándar establecido; la colocación de las etiquetas de RECHAZADO significa que el material debe permanecer en el área de cuarentena, hasta que el proveedor le receja. Es conveniente que en las etiquetas de RECHAZADO se especifique brevemente el porqué del rechazo. Para la información de otros departamentos se debe distribuir el aviso de entrada e recepción del material de la siguiente manera: original y dos copias al almacén, una copia para planeación, el original para crédito y cobranzas y la otra copia queda en el archivo de control físico junto con la hoja de control de recepción del material. También es conveniente y de gran ayuda guardar en el archivo, muestra de los materiales ya sean aprobados e rechazados pues sirve de modelo para la comparación de las nuevas entradas de los materiales de acondicionamiento, empaque e confeccionamiento.

Per último, un buen control de la calidad de los materiales ayudará y facilitará las tareas de la producción y el acondicionamiento por sobre todo beneficiará la calidad y presentación de los medicamentos.

Normas de calidad y especificaciones propuestas para los materiales de acondicionamiento más utilizados en la industria farmacéutica así como sus diferentes niveles aceptables de Calidad para los tres tipos de defectos:

DEFECTO CRITICO --- DC
 DEFECTO MAYOR --- DMR
 DEFECTO MENOR --- DM

Indicando los métodos de inspección empleados, el atributo o valor correspondiente, así como la clasificación de los defectos, para los siguientes materiales de acondicionamiento.

ETIQUETAS
 ESTUCHES O CAJAS
 INSTRUCTIVOS
 FRASCOS DE VIDRIO
 AMPOLLETAS
 CASQUILLO INVOLABLE
 RONDÓS
 TUBOS DE ESTAÑO O DE ALUMINIO
 GOTERO DE VIDRIO Y BULBO DE HULE
 TAPA INVERTIDA
 TAPONES DE POLIETILENO
 PAPEL ALUMINIO
 PAPEL CELOPOLIAL
 CARTON CORRUGADO
 MOTAS.

A continuación se presentan las posibles especificaciones para estos materiales empleados en el acondicionamiento de los distintos medicamentos. (ref. 5 y 6)

NORMA DE CALIDAD PARA LOS SIGUIENTES MATERIALES:

FRASCOS DE VIDRIO

AMPOLLETAS

TAPONES DE POLIETILENO

AQL O NCA	DEFECTO CRITICO	(DC)	0.0%
AQL O NCA	DEFECTO MAYOR	(DMR)	1.0%
AQL O NCA	DEFECTO MENOR	(DM)	2.5%

NORMA DE CALIDAD PARA LOS SIGUIENTES MATERIALES:

TUBOS DE ESTAÑO O DE ALUMINIO

CASQUILLO INVIOLEABLE

PAPEL CELOPOLIAL

PAPEL ALUMINIO

PAPA INVERTIDA

GOTERO DE VIDRIO Y BULBO DE HULE

AQL O NCA	DEFECTO CRITICO	(DC)	0.0%
AQL O NCA	DEFECTO MAYOR	(DMR)	1.5%
AQL O NCA	DEFECTO MENOR	(DM)	4.0%

NORMA DE CALIDAD PARA LOS SIGUIENTES MATERIALES:

CAJAS O ESTUCHES

ETIQUETAS

INSTRUCTIVOS

RONDOS

CARTON CORRUGADO

MOTAS.

AQL O NCA	DEFECTO CRITICO	(DC)	0.0%
AQL O NCA	DEFECTO MAYOR	(DMR)	2.5%
AQL O NCA	DEFECTO MENOR	(DM)	4.0%

ETIQUETAS

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
dimensiones	regla milimétrica	según plano	DC
grosor del papel	espesímetro	0.08 - 0.12 mm	DC
dirección del papel	inspección física	hilo vertical	DC
texto	comparación dibujo	igual proyecto marbete	DC
material mezclado	inspección física	excento	DC
Color	comparación estándar	equivocado	DC
		diferencia tenue	DM
empaque exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
material	inspección física	papel couché 55 Kg	DMR
impresión	inspección física	no borronado	DMR
adherencia de tintas	inspección física	tinta no corrida	DMR
material manchado	inspección física	excento	DMR
recorte de etiqueta	inspección física	correcto	DMR
material pegado	inspección física	excento	DMR
Cantidad	inspección física	recuento	DM

ESTUCHES O CAJAS

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
dimensiones	regla milimétrica	según plano	DC
texto	comparación diseño	igual proyecto marbete	DC
material mezclado	inspección física	exento	DC
color	comparación estándar	equivocado	DC
		diferencia tenue	DM
empaque exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
material	inspección física	cartoncillo 16 a 18 pts	DMR
grosor	espesímetro	0.44 - 0.46 mm.	DMR
impresión	inspección física	no borronado	DMR
material manchado	inspección física	exento	DMR
material mal suajado	inspección física	exento	DMR
material pegado			
entre sí	inspección física	exento	DMR
cantidad	inspección física	recuento	DM

I N S T R U C T I V O S

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
texto	comparación con diseño	igual proyecto marbete	DC
material mezclado	inspección física	exento	DC
empaque exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
material	comparación estándar	papel micro 15 a 21 Kg	DMR
dobleces	comparación estándar	correctos	DMR
impresión	inspección física	no borronado	DMR
adherencia de tintas	inspección física	tinta no corrida	DMR
material manchado	inspección física	según límites aceptación	DMR
cantidad	inspección física	recuento	DM
dimensiones	medición con regla	según plano	DM

P A P E L A L U M I N I O

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
material	comparación estándar	aluminio	DC
ancho	medición con regla	según medida	DC
espesor	espesímetro	0.0008 mm.	DC
empaque exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
color	comparación estándar	natural al aluminio	DMR
condición de la bobina			
na	inspección física	ni maltrotada ni floja	DMR
limpieza	inspección física	libre de polvo y cuerpos extraños.	DM

P A P E L C E L O P O L I A L

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
material	comparación estándar	celopolial, polietileno y aluminio	DC
ancho	medición con regla	según lo solicitado	DC
espesor	espesímetro	0.003 mm.	DC
enrollado	inspección física	tomando como base el texto es de abajo hacia arriba.	DC
texto	comparación con diseño	según proyecto marbete	DC
empaque exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
color	comparación estándar	natural del aluminio	DMR
condiciones de bobina			
bina	inspección física	no debe venir maltratada	DMR
limpieza	inspección física	libre de polvo y cuerpos extraños.	DMR

FRASCOS DE VIDRIO

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
material	USF XXI	vidrio tipo(I,II,III, NP)	DC
dimensiones	calibrador	según plano	DC
prueba de cerrado	inspección física	sin problemas	DC
empaque exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
frascos mezclados	inspección física	según límites aceptación	DMR
frascos deprimos	inspección física	según límites aceptación	DMR
limpieza	inspección física	según límites aceptación	DMR
cantidad	inspección física	recuento	DM

CASQUILLO INVIOLABLE

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
material	comparación estándar	lámina	DC
dimensiones	calibrador	según plano	DC
empaque interno	comparación estándar	cartoncillo con vini lite	DC
dimensiones del empaque interno	calibrador	según estándar	DC
empaque exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
limpieza	inspección física	libre de grasa y cuerpos extraños	DMR
cantidad	inspección física	recuento	DM

AMPOLLETAS ABIERTAS DE 1 ml, 2ml,
5ml, y 10 ml.

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
material	USP XXI	vidrio neutro tipo I	DC
dimensiones	calibrador	según plano	DC
prueba de llenado	inspección física	sin problema	DC
ampolleta mezclada	inspección física	excento	DC
empaquet exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
ampolletas deformes	inspección física	según límites aceptación	DMR
uniformidad de color	inspección física	según límites aceptación	DMR
limpieza	inspección física	según límites aceptación	DMR
cantidad	inspección física	recuento	DM

R O I D O DE 1ml, 2ml, 5ml, 10ml.

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
dimensiones	medición con regla	según plano	DC
pegado	inspección física	bien pegado	DC
empaquet exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
limpieza	inspección física	sin manchas ni suciedad	DMR
cantidad	inspección física	recuento	DM
material	comparación estándar	cartoncillo 18 pts.	DM
condiciones de la bobina	inspección física	no debe venir floja ni maltratada, con la parte lisa hacia el exterior.	DM

TUBO DE ESTAÑO O ALUMINIO

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
materia	comparación con estándar	estaño o aluminio	DC
dimensiones	calibrador	según plano	DC
cierre de la tapa	inspección física	cerrado sin problema	DC
texto	comparación con diseño	según proyecto marbete	DC
tubos mezclados	inspección física	según límites aceptación	DC
recubrimiento interior	USP XXI	según límites aceptación	DC
empaquete exterior	inspección física	sin deterioro	DNR
impresión	inspección física	no borronado	DNR
tubos manchados	inspección física	según límites aceptación	DNR
limpieza	inspección física	sin polvo, grasa ni cuerpos extraños	DNR
cantidad	inspección física	recuento	DM
tubos maltratados	inspección física	según límites aceptación	DM

GOTERO DE VIDRIO Y BULBO DE HULE

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
materia	comparación con estándar	vidrio y hule	DC
dimensiones	calibrador	según plano	DC
prueba de volumen	probeta	20 gotas, 0.2ml.	DC
empaquete exterior	inspección física	sin deterioro	DNR
limpieza	inspección física	libre de cuerpos extraños	DNR
cantidad	inspección física	recuento	DM

T A P A I N V E R T I D A

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
material	comparación estándar	polietileno	DC
dimensiones	calibrador	según plano	DC
color	comparación estándar	incolore	DC
limpieza	inspección física	libre de puntos obs- curos y cuerpos extra- ños	DC
prueba de cerrado	inspección física	cerrados sin problema	DC
empaquete exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
cantidad	inspección física	recuento	DM

T A P O N E S D E P O L I E T I L E N O

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
material	comparación estándar	polietileno	DC
dimensiones	calibrador	según plano	DC
prueba de cerrado	inspección física	sin problemas	DC
empaquete exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
limpieza	inspección física	libre de puntos obscu- ros y cuerpos extraños	DMR
cantidad	inspección física	recuento	DM
terminado del tapón	comparación con estándar	según límites acepta- ción	DM
color	comparación con estándar	diferencia tenue	DM

C A R T O N C O R R U G A D O

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
dimensiones	medición con regla	según plano	DC
pegado	inspección física	bién pegado	DC
empaque exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
cantidad	inspección física	recuento	DM
material	comparación estándar	cartón de 7 Kg	DM
color	comparación estándar	según estándar	DM
limpieza	inspección física	sin manchas ni suciedad	DM

M O T A S D E P O L I U R E T A N O B L A N C O

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
dimensiones	medición con regla	según plano	DC
empaque exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
material	comparación estándar	poliuretano	DMR
cantidad	inspección física	recuento	DM
color	comparación estándar	blanco	DM
limpieza	inspección física	sin partículas extrañas ni puntos negros.	DM

TUBOS Y BOTES DE HOJA DE LATA

<u>ESPECIFICACIONES</u>	<u>METODO DE INSPECCION</u>	<u>ATRIBUTO O VALOR</u>	<u>DEFECTO</u>
DIMENSIONES	CALIBRADOR	SEGUN PLANO	DB
cierre con tapa	inspección física	sin problemas	DC
texto	comparación de diseño	según proyecto marbete	DC
tubos mezclados	inspección física	excéntrico	DC
colores	comparación estándar	equivocado	DC
		diferencia tenue	DM
empaque exterior	inspección física	sin deterioro	DMR
material	comparación estándar	hoja de lata	DMR
impresión	inspección física	no borronado	DMR
tubos manchados	inspección física	según límites aceptación	DMR
tubos maltratados	inspección física	según límites aceptación	DMR
limpieza	inspección física	según límites aceptación	DMR
cantidad	inspección física	recuento	DM

CAPITULO IV

CONTROLES EN PROCESO. DOCUMENTACION Y RELACIONES HUMANAS.

La calidad del medicamento no se basa en las determinaciones analíticas de un control de la calidad aplicado al producto terminado, sino en una fabricación correcta efectuada bajo control continuo.

O sea, es el control total de la calidad que exige "hacer bien desde el principio" con la aportación de los elementos necesarios para lograr una calidad uniforme y elevada de los lotes de medicamentos que son fabricados.

Control físico está presente en todos los procesos de fabricación. Los controles los realiza mediante gráficos de control por variables, pruebas físicas e inspecciones visuales adecuadas para cada producto y siguiendo las especificaciones de los mismos. Los controles se efectúan desde el inicio y durante todo el proceso de manufactura. Así pues tiene la tarea de proporcionar resultados confiables y a tiempo, puesto que de ellos depende en gran medida tanto el avance de la producción como la calidad del producto final. Recordando que tiene la obligación de ser en todo momento preventivo y nunca correctivo, ya que así se reduce el número de reprocesos, que traen como consecuencia diversos contratiempos.

El control de la calidad de un medicamento se basa en analizar, evaluar, controlar, detectar y hacer corregir la desviación encontrada, por tanto, es necesario mencionar las características de calidad que pueden ser medidas y que ayudan a controlar los procesos de manufactura de los medicamentos.

Ante la diversidad de formas farmacéuticas se ejemplificará con las más comunes: (ref. 4)

I.- INYECTABLES.

-
- | | |
|--|--|
| 1.-Aspecto | 10.-Esterilidad |
| 2.-Color | 11.-Inocuidad |
| 3.-Tiempo de disolución | 12.-Pirógenos |
| 4.-pH | 13.-Tiempo de reconstrucción. |
| 5.-Volumen de disolventes | 14.-Humedad (sólidos) |
| 6.-Peso del producto | 15.-Naturaleza de los coadyuvantes (liofilizados). |
| 7.-Transparencia de la solución | 16.-Características del material de acondicionamiento (ampolletas, viales, frascos). |
| 8.-Partículas extrañas | |
| 9.-Tamaño de partículas en suspensión. | |
-

II.- COMPRIMIDOS, GRAGEAS, TABLETAS.

-
- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1.-Aspecto | 7.-Friabilidad |
| 2.-Color | 8.-Dureza |
| 3.-Forma | 9.-Humedad |
| 4.-Tamaño | 10.-Uniformidad de contenido |
| 5.-Uniformidad de peso | 11.-Velocidad de disolución |
| 6.-Tiempo de desintegración | 12.-Estabilidad. |
-

III.- CAPSULAS

-
- | | |
|----------------|------------------------------|
| 1.-Aspecto | 6.-Uniformidad de peso |
| 2.-Color | 7.-Humedad del contenido |
| 3.-Forma | 8.-Velocidad de disolución |
| 4.-Tamaño | 9.-Estabilidad |
| 5.-Solubilidad | 10.-Tiempo de desintegración |
-

IV.-SUSPENSIONES ORALES.

-
- | | | |
|---|----------------------|----------------------------|
| 1.-Aspecto | 2.-Color | 3.-Olor |
| 4.-Densidad | 5.-Conservadores | 6.-Tiempo de sedimentación |
| 7.-Viscosidad | 8.-Variación volumen | 9.-Vol. de sedimentación. |
| 10.-Peso medio de contenido | | |
| 12.-Recuento de gérmenes (eventualmente). | | |
-

V.- POMADAS Y CREMAS.

40

-
- | | |
|----------------------------|--|
| 1.-Aspecto | 6.-Naturaleza del envase |
| 2.-Celer | 7.-Solubilidad |
| 3.-Consistencia | 8.-Recuento de gérmenes (eventual
mente). |
| 4.-Pese medio contenido | Etcétera |
| 5.-Naturaleza del vehículo | |
-

VI.-SUPOSITARIOS Y OVULOS.

-
- | | |
|---------------|--------------------------|
| 1.-Aspecto | 5.-Temperatura de fusión |
| 2.-Celer | 6.-Tiempo de fusión |
| 3.-Tamaño | Etcétera. |
| 4.-Pese medio | |
-

VII.- AEROSOLES.

-
- | | |
|---|--|
| 1.-Aspecto | 6.-Volumen e peso de solución |
| 2.-Envase | 7.-Naturaleza de los propulsores |
| 3.-Válvula | 8.-Volumen e peso de propulsores |
| 4.-Pulverización | 9.-Tamaño de partícula en la descarga (medicamentos para inhalar). |
| 5.-Desificación de descargas con
válvulas desificadoras. | ETC. |
-

VIII.- POLVOS PARA INGESTION ORAL.(belsitas, granulados, papelillos etc)

-
- | | |
|-----------------|--|
| 1.-Aspecto | 5.-Tiempo de solubilidad |
| 2.-Celer | 6.-Humedad |
| 3.-Pese medio | 7.-Tiempo de preparación de la suspensión. |
| 4.-Homogeneidad | 8.-Recuento de gérmenes (eventual). |

Una vez conocidas y determinadas las distintas características de calidad controlables para cada forma farmacéutica es indispensable conocer e interpretar no solo las distintas pruebas físicas para su análisis sino también todos los procesos de fabricación pues solo así permitirá al Control Físico cuidar la calidad de los medicamentos y ayudará a mejorar su producción.

Así pues, "Todas y cada una de las etapas de un proceso de manufactura deben conocerse y controlarse de tal manera que se tenga la certeza de que aquellas variables que afectan la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos se mantienen uniformes y que cada producto terminado cubre consistentemente todas las especificaciones de calidad y diseño previamente fijadas.

Es oportuno insistir en el hecho que el control físico debe ser considerado elemento que es necesario apertar durante la fabricación de los medicamentos, pues garantiza el mantenimiento de la calidad dentro de límites prefijados y proporciona criterios objetivos que permiten conocer las causas perturbadoras y como consecuencia la manipulación oportuna de las máquinas ocasionando interrupciones mínimas del proceso productivo.

Controlar un proceso de fabricación es quizá la tarea más importante y a la vez interesante realizada por Control Físico y para llevarla a cabo utiliza como herramienta indispensable y efectiva a los métodos estadísticos aplicados al control de la calidad. y cuya clasificación es la siguiente:

- 1.- Estudio de la distribución de frecuencias de la medida de una magnitud (pese, volumen, tiempo, dureza, dimensiones, etc.). Permite conocer si las desviaciones de las medidas realizadas son atribuidas al azar (causas fortuitas e inevitables) o a causas imputables que pueden ser corregidas una vez que han sido detectadas.

2.- Gráficos de Control Estadístico para seguir la marcha de la fabricación (variación de peso, volumen, etc.).

- a) Gráficos de control del valor medio y valor del recorrido de las desviaciones de una medida.
- b) Gráfico de porcentaje defectuoso
- c) Gráfico de número de defectos por unidad o per muestra.

Y cuyas aplicaciones más destacadas en los procesos de manufatura son:

- 1.- Determinar la capacidad de los procesos parciales o totales de la fabricación respecto a la calidad.
- 2.- Detectar desviaciones anómalas de la calidad durante la fabricación, indicativas de la necesidad de interrumpir la operación para pasar a la acción correctora. Evitando la producción de lotes incorrectos y como consecuencia el número de reprocesos.
- 3.- Hace posible la comparación de la calidad de diferentes lotes de un mismo producto permitiendo establecer las consecuencias de modificaciones orientadas para mejorar la calidad.
- 4.- Determinar el momento que es preciso realizar la revisión o ajuste de una máquina cuando su empleo produce piezas fuera de los límites de su capacidad respecto a la calidad y ser también criterio objetivo en la adquisición de una nueva maquinaria.
- 5.- Permite seguir las desviaciones de la calidad mediante gráficos de fácil manejo e interpretación por las personas que fabrican. De este modo se pone de manifiesto visualmente el resultado del esfuerzo individual aportado a la calidad y promover el espíritu de motivación respecto a la calidad.

Por lo que se puede apreciar la aplicación de los gráficos de control juegan un papel muy importante en la economía de la empresa.

Al medir las magnitudes que definen cada objeto de la muestra tales como peso, volumen, etc., se obtienen tantos valores como objetos. En la práctica existiría una gran dificultad al intentar comparar los resultados de las medidas de una muestra con las obtenidas de muestras anteriores o precedentes de una máquina en funcionamiento, Esta dificultad se resuelve reduciendo todos los valores obtenidos de una muestra a unos pocos calculados a partir de ellos. Ya que serán características de la muestra.

Una muestra queda caracterizada por tres valores:

- 1.- Número de medidas
- 2.- Medida central
- 3.- Desviación de las medidas respecto a la medida central.

La medida central (o media aritmética) y la desviación estándar se calculan algebraicamente mediante expresiones matemáticas. En las técnicas del control de la calidad a pie de máquina se utilizan los procedimientos gráficos de cálculo, menos exactos que los matemáticos, pero sus resultados presentan una exactitud suficiente a efectos prácticos.

Los procedimientos gráficos presentan ventajas destacadas en la práctica industrial: rapidez de resultados y permiten visualizar las características de la muestra.

El tamaño de la muestra es pequeño y está formado generalmente por 4 ó 5 unidades. El número 5 facilita el cálculo de los valores medios aritméticos. Entre mayor es el tamaño de muestra mayor es el coste de control.

Es importante que la muestra sea formada con una base racional basada en el tiempo, lugar, precedencia o proceso tecnológico. Por ello usualmente las muestras están formadas por unidades producidas consecutivamente en un tiempo determinado y son retiradas consecutivamente de las líneas de fabricación. La base racional tecnológica se funda en la disposición de elementos esenciales de las máquinas, así, si se toma esta base, se debe extraer una muestra de 6 ó 12 ampellets cuando la

Los comprimidos, cápsulas, grageas, volúmenes de dosificado en tubos de crema, suspensiones, viales, etc. que componen un lote fabricado no son idénticos, aunque hayan sido elaborados bajo procesos de fabricación rigurosamente realizados para formar un producto de perfecta homogeneidad que alimente las máquinas dosificadoras, las unidades o piezas que componen un lote de fabricación presentan diferencias debidas a causas atribuibles al azar. Es una realidad indiscutible e inevitable en las fabricaciones industriales. Este razonamiento es aplicado a todas las formas de presentación cuando se juzgan las características de un lote fabricado por variables medibles (volumen, peso, dureza, tiempo de desintegración, etc.) o por atributos (presencia de materias extrañas, número de lote ilegible, número de lote erróneo, suciedades exteriores, etc.).

Por otra parte, las medidas u observaciones son efectuadas generalmente en un número relativamente pequeño (tamaño de la muestra) respecto a la totalidad de las unidades que componen el lote. Estas consideraciones conducen a la necesidad de utilizar la estadística si se desea dejar definidas las características medibles o no medibles de las unidades que componen un lote fabricado en las mismas condiciones.

El tamaño o número de unidades que componen una muestra dependen fundamentalmente de dos factores:

- 1.- Consideraciones económicas relacionadas con el costo de las mediciones a realizar.
- 2.- Exactitud estadística deseada o exigida.

Esto quiere decir que: cuanto mayor sea el número de objetos que componen una muestra, más representativa es del conjunto total, pero el costo de las medidas aumenta con el número, así pues, estos dos factores influyen en sentido opuesto.

máquina llenadora-desifcadora posee 6 apujas de desifcación.

Los gráficos de control estadístico son comparaciones gráficas y cronológicas (cada 10, 20, 30 minutos, etc.) de las características de calidad de las unidades que se están produciendo respecto a límites prefijados de la capacidad del proceso u operación (lavado de ampollitas, viales, desifcación de volúmenes e nesos, etc.). Son métodos para analizar y presentar los resultados obtenidos y proporcionan un criterio para detectar las variaciones a causa de hombres, producto o maquinaria.

Los gráficos de control aplicados durante la fabricación deben resultar de fácil manejo e interpretación para las personas que intervienen, comprendiendo así la utilidad de la tecnología moderna, y no sean considerados como un documento que hay que rellenar. Estos gráficos han demostrado su eficacia técnica y económica en todos los campos industriales y su aplicación en la fabricación de medicamentos está particularmente indicada por el empleo de máquinas automáticas en muy variadas operaciones (lavado, desifcación, cerrado de envases, empaquetado, etc.) en las que se llegan a producir miles de unidades por hora.

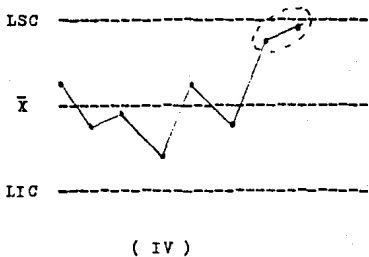
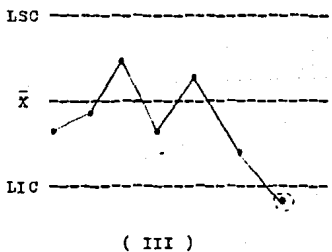
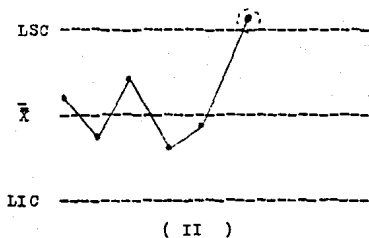
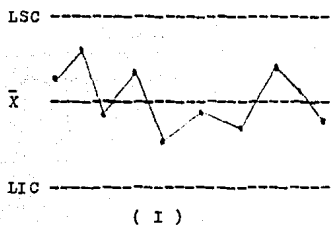
Los gráficos de control pueden ser por ATRIBUTOS o por VARIABLES.

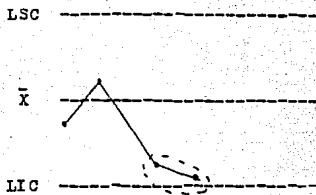
Los gráficos de control por variables son los indicados para seguir el comportamiento de los procesos de fabricación y saber si éstos se encuentran "controlados" o "fuera de control". Se aplican cuando se miden las características (volumen, peso, dureza, etc.) de la calidad en un proceso, realizando un control por variables.

Ejemplos representativos son los gráficos de control de la variable peso de comprimidos, cápsulas, liofilizados, contenido de tubos, o bien en el control de la variación de volumen en soluciones o suspensiones.

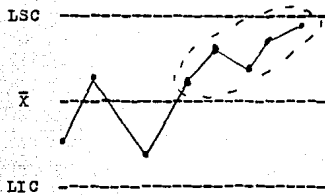
Los límites de control trazados en las gráficas de control por variables ponen de manifiesto la producción de unidades (ampulletas, vialitos, tubos, etc.) con desviaciones anormales, pero no solo eso, sino que también ponen de manifiesto otros sistemas de anomalías que deben ser investigadas hasta conocer las causas en caso de producirse.

Ejemplos de casos típicos y su interpretación en la práctica industrial son los siguientes: (ref. 4)

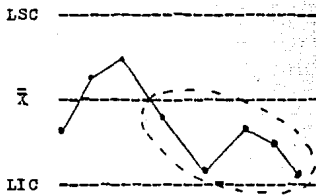




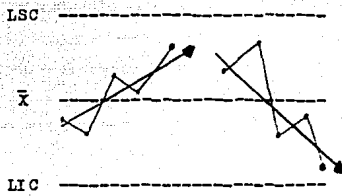
(V)



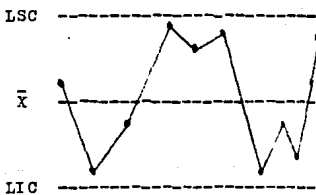
(VI)



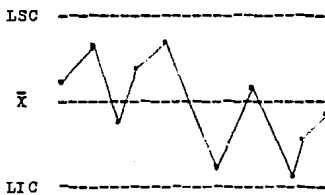
(VII)



(VIII)



(IX)



(X)

LSC = límite superior de control.

\bar{X} = valor medie e valor teóric.

LIC = límite de control inferior.

El primer caso se trata de un proceso normal o sea que está bajo control, pues todos los puntos se encuentran alrededor del eje central o valor medio, esto quiere decir que el comportamiento tanto del producto, del personal y de la maquinaria se encuentran en óptimas condiciones.

En los 9 casos siguientes se trata de procesos anormales pues muestran desviaciones que requieren una acción correctora y la búsqueda de la causa. Esta causa puede ser debida a tres factores principalmente como son; el producto, el personal, o la maquinaria.

Estos gráficos de control ayudan a conocer las causas de una desviación, controlarlas y corregirlas ya que los efectos principales de estas acciones anormales pueden consistir básicamente en:

- 1.- Baja o alta desinfección, lo cual pone en peligro la vida del paciente.
- 2.- Una desinfección siempre en los límites superiores de control repercute en la merma del producto.
- 3.- Comportamiento errático del proceso como en el caso No.9 puede deberse a fallas en la maquinaria (desajuste) o en el personal operante.
- 4.- Cambio de una máquina, necesario pues se afecta la calidad y la producción.

Y lo más importante de estos gráficos de control por variables es que ayudan a controlar físicamente a garantizar la calidad del producto final.

Al controlar un proceso de fabricación es importante tomar en consideración los siguientes factores:

- La verificación del orden y la limpieza en cualquier proceso de fabricación o de desinfección (incluye lugar, gente, máquinas, equipo, etc.).
- Del correcto resultado de las pruebas físicas depende muchas veces el buen inicio, así como el proceso de fabricación.
- La rapidez de los resultados para reinstalar lo más pronto posible la producción.
- Llevar el control las veces necesarias dependiendo en ocasiones de la forma farmacéutica, del tipo de producto, del proceso de fabricación, de las condiciones del equipo o maquinaria y algunas veces la frecuencia de la toma de muestra estará en función de la habilidad y experiencia del operario o maquinista.
- La documentación correcta y necesaria para poder dar inicio a la fabricación o desinfección etc.
- Verificar que se trabaje de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura. etc.

Se insiste en que el tiempo es un factor determinante, es decir, que las pruebas físicas se tienen que realizar lo más pronto posible para entregar a producción resultados rápidos y confiables dando así un mejor servicio y ayudando con ello a la productividad de la empresa. Por eso es evidente que no todas las pruebas son válidas para el control durante el proceso donde la rapidez y simplicidad son condiciones fundamentales para tener una información inmediata que permita hacer la corrección cuando las medidas caen fuera de los límites fijados de calidad.

Entre las distintas formas farmacéuticas se encuentran líquidos orales (soluciones, suspensiones, jarabes, emulsiones), sólidos orales (comprimidos, grageas, cápsulas, pelvos y granulados), líquidos inyectables (soluciones y suspensiones estériles), liofilizados, sólidos vía tópica (pelves), semisólidos (cremas, ungüentos, pomadas,) etc.

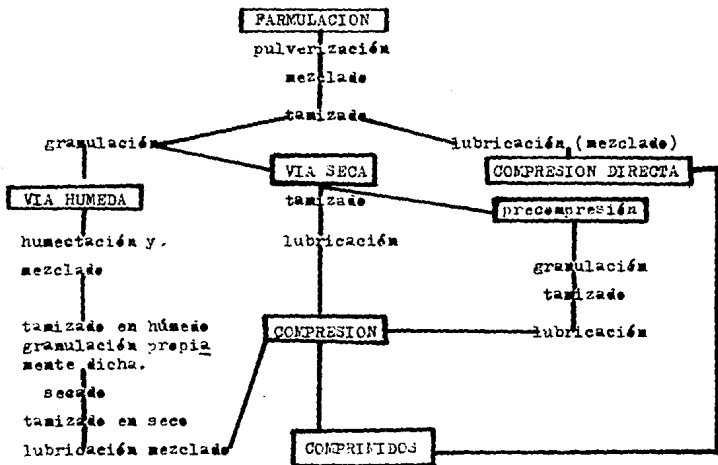
Ante la diversidad de las formas farmacéuticas se tomarán como ejemplos representativos a los COMPRESIDOS, INYECTABLES y CREMAS mencionando sus procesos de fabricación así como los controles físicos necesarios para asegurar la calidad del producto final.

COMPRESIDOS: Es la forma farmacéutica que más controles requiere durante su proceso de manufactura como son:

Controles por lote; pruebas físicas:

Apariencia, color, textura, olor, formas y marcas, dimensiones (diámetro, corona y borde), humedad del granulado, dureza, friabilidad, de integración y variación de peso.

PROCESO DE FABRICACION; Existen tres vías por las cuales se puede lograr la fabricación de comprimidos, la vía húmeda (acuosa o no acuosa) la vía seca y la compresión directa. (ref. 7 y 8)



VARIACION DE PESO.

El peso del comprimido viene determinado por el diámetro en la matriz. Es controlado con el fin de mantener la cantidad de granulado requerida para dar una dosis única del medicamento. La tolerancia permitida varía según sea el peso promedio de los comprimidos así, a mayor peso promedio menor es el rango de variación permitido y viceversa. Este parámetro debe controlarse desde el inicio y durante todo el proceso. En la producción de comprimidos se controla periódicamente el peso a la salida de la máquina mediante un gráfico de control de peso medio y recorrido de los pesos individuales. Las muestras se retiran en intervalos de 15 a 30 minutos, los comprimidos se pesan individualmente y los pesos promedios se representan en el gráfico y se comprueba su situación respecto a las líneas que señalan los límites de control, comprobando así la capacidad del proceso.

Se realiza la gráfica de peso promedio en mg contra tiempo:



Gráfica de peso promedio.

CARACTERES GEOMETRICOS:

Las determinaciones de rutina se realizan sobre las dimensiones, se utiliza para ello un calibre vernier o bien un tornillo micrométrico en donde se pueden leer décimos e vigésimos de milímetro. Este control se realiza al inicio del proceso y es importante ya que garantiza la regularidad de operaciones posteriores de transporte mecánico en contaderas, acondicionamiento en frascos e alveoles, etc.

El diámetro y la forma van a depender de la selección del juego de punzones y matrices para la compresión del comprimido. Se realiza sobre todo al inicio de la compresión.

El espesor está relacionado directamente a la dureza y puede ser usado como un control inicial de éste parámetro.

La altura máxima debe determinarse no solo en las comprobaciones sobre lote sino al iniciarse la compresión y después a intervalos regulares. La variación de la altura más allá de lo especificado indica mala alimentación de la matriz y textura diferente en los comprimidos individuales con los consecuentes cambios en el tiempo de desintegración, en la dureza y descalifica la operación, debiendo hacer los ajustes necesarios para corregir este defecto.

APARIENCIA.

La apariencia visual es importante no solo como presentación aparente sino también porque es un punto de referencia en la inspección que hace el paciente y algunas veces también el médico respecto a la identificación del medicamento.

En el examen por apariencia se atenderá a la repartición uniforme del color, presencia de moteados, manchas, espejes, examen de la superficie, presencia o ausencia de grietas, pelvos sueltos etc..

Este parámetro es conveniente llevarlo a cabo al inicio y durante el proceso de compresión pues la mayoría de las veces la presencia de manchas proviene de la maquinaria.

Tiempo de desintegración:

Se conoce como el tiempo necesario para la ruptura del comprimido quedando únicamente como residuo, en un tamiz de malla 10, una masa suave no palpable, sin centro. Esta prueba es importante controlarla al inicio y al final de la compresión, ya que nos indica la biodisponibilidad del principio activo a nivel gástrico.

La desintegración del comprimido va a depender principalmente de la concentración y del tipo de aglutinante. Esta prueba está relacionada con la eficacia terapéutica, de los comprimidos.

Dureza:

Es característica de cada comprimido. Esta propiedad está relacionada a distintos parámetros como son la resistencia que presenta al: rompimiento o fractura, a la compresión axial o radial, a la fuerza de impacto y a la trituración o abrasión. Todos los probadores de dureza como son el Strong Cobb, Stokes-Monsato, Pfizer etc., miden la fuerza necesaria para romper el comprimido cuando es sometido a una fuerza de compresión radial. Se ha encontrado con alguna frecuencia que la dureza en los comprimidos está relacionada al tiempo de desintegración de los mismos, así, un aumento en la dureza también produce un aumento en su tiempo de desintegración. Esto se debe a que el comprimido se vuelve menos poroso y por lo tanto permite una menor penetración de los fluidos gastrointestinales a los poros que ellos poseen. La dureza debe ser adecuada para evitar la fragmentación o pulverización en el envase que impida una dosificación correcta del medicamento. Es un parámetro físico que está relacionado con la biodisponibilidad del principio activo, a mayor dureza menor biodisponibilidad. Los límites varían de acuerdo al peso del comprimido y las unidades se expresan en Kg/cm^2 . Este parámetro debe realizarse sobre todo al inicio de la compresión y a intervalos durante el proceso.

Friabilidad o resistencia al manejo:

Es la capacidad que tienen los comprimidos de resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de sustancia. Es una prueba digna de considerarse y controlarse ya que

durante la producción, en el envasado, transporte y consumo, constantemente chocan entre sí los comprimidos, ruedan, saltan etc., contra superficies más o menos duras, afectando su integridad. Pues to que pueden desportillarse, partirse en dos o laminarse. Todo es to arruina la dosis adecuada.

La friabilidad permite evaluar la firmeza de los comprimidos en las condiciones normales de manejo. Se expresa como el porcentaje en pérdida de peso inicial cuando cierto número de comprimidos son sometidos a una rotación de 25 r.p.m. durante cuatro minutos.

Su medida es complemento del conocimiento de la dureza. Es una prueba importante que se tiene que realizar sobre todo al inicio de la fabricación.

Humedad:

Se trata de una prueba preliminar o sea que se realiza antes de la compresión y en el granulado.

Se utilizan balanzas especiales (termobalanzas) y en su platillo se coloca un peso conocido del granulado que es sometido a la acción de radiaciones de una lámpara de rayos infrarrojos durante un tiempo determinado, La escala de la balanza proporciona la lectura directa del porcentaje de la humedad.

Esta prueba preliminar es indispensable llevarla a cabo ya que del correcto contenido de humedad en el granulado va a depender muchas veces que se eviten problemas en la compresión sobre todo porque un exceso de humedad provoca adherencia del polvo con los punzones o bien que los comprimidos queden fuera de especificaciones en las pruebas de dureza, desintegración, friabilidad etc..

Problemas comunes que pueden presentarse durante el proceso de fabricación de los comprimidos: (ref. 8 y 9)

<u>PROBLEMA</u>	<u>CAUSA</u>
1.- LAMINACION. Desprendimiento longitudinal de pequeñas láminas o capas del comprimido.	Entrampamiento de aire en el granulado y baja presión. Irregularidad en la superficie de la matriz.
2.- DESPOSTILLADO. Desprendimiento de pedacitos.	Desajuste de punzones o punzones averiados.
3.- ADHERENCIA A PUNZONES.	Mala granulación sobre todo a nivel del lubricante tanto en tipo como en cantidad, o también un mal control de condiciones más que todo a nivel de humedad.
4.- MOTRADO.	Puede ser por una mala distribución del colorante en la mezcla o si la presión de los precomprimidos fué inconstante también aparece el motrado.
5.- VARIACION DE PESO.	Tamaño y distribución de gránulos y mala lubricación del granulado. Flujo del granulado. También se debe a una mala uniformidad en la mezcla inicial o por una mala calibración de punzones u otras piezas del equipo sobre todo en tableteadoras rotativas.

6.- VARIACION DE DUREZA.

Mala calibración de punzones.
desajuste del equipo.

PRODUCTOS INYECTABLES:

Es toda aquella forma farmacéutica destinada a ser administrada por vía parenteral. La vía parenteral incluye:

- a.- Intravenosa
- b.- Intramuscular
- c.- Intraespinal
- d.- Intradérmica
- e.- Subcutánea.

Las características principales de un medicamento inyectable son:

- 1.- Libre de contaminación microbiana
- 2.- Libre de componentes tóxicos
- 3.- Libre de sustancias pirogénicas
- 4.- Ingredientes de alta pureza.

Principales controles para medicamentos inyectables:

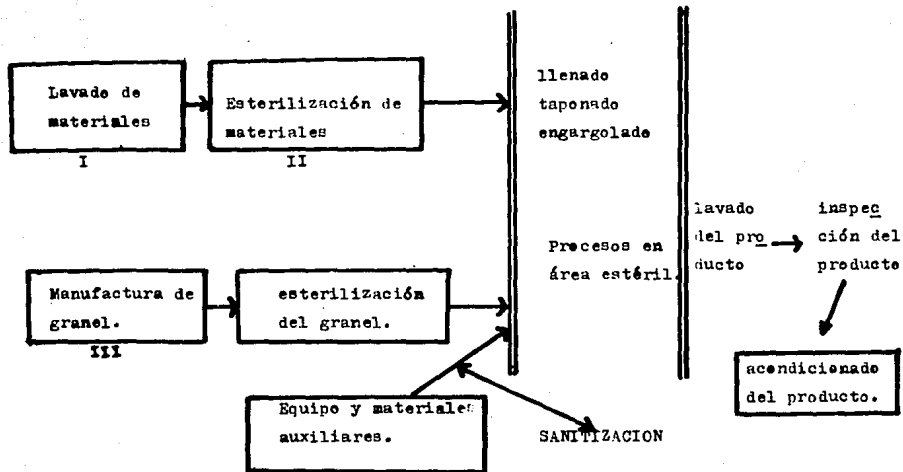
- 1.- Prueba de esterilidad.
- 2.- Prueba de toxicidad.
- 3.- Prueba de pirógenos.
- 4.- Contenido de principio activo.
- 5.- pH, densidad, volumen de llenado etc..

Los preparados inyectables están constituidos por soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, envasados en recipientes que conservan la esterilidad del contenido y son destinados a la administración parenteral. Algunos de ellos se preparan en el momento por disolución o por suspensión de un polvo en un líquido o por mezcla de soluciones.

Es la forma farmacéutica que requiere más cuidados tanto en su preparación como en sus controles, debido a su vía de administración ya que el organismo es muy sensible a la introducción de elementos extraños, pudiendo reaccionar con graves consecuencias.

Presentaciones más comunes de productos estériles.

- Vial. (frasco, tapón, casquillo de aluminio)
- Ampolletas.
- Jeringas preparadas.
- Dobles (vial más ampolleta) etc..



PROCESO ESTERIL

Control Físico interviene de acuerdo a las siguientes actividades:

1.- Revisión de limpieza en:

lavado de frascos, lavado de taponés, equipo, área de manufactura, personal de producción.

2.- Pruebas físicas del agua usada para la fabricación.

---- Sustancias oxidables, se realiza con permanganato de potasio y ácido sulfúrico dil., en una muestra de agua de fabricación, la sol. coloreada no debe sufrir cambios ni decoloración. El fundamento se basa en la posible detección de agentes oxidantes ya sea en el agua, o bien en el equipo o tanque contenedor del agua, o en las columnas purificadoras etc.

---- Determinación del pH. Se le realiza también a la muestra de agua de fabricación, usando un potenciómetro (calibra do) los límites de pH varían de 5 - 7.

---- Control en el proceso de llenado o dosificado.

Esto se realiza dentro del área estéril, utilizando probetas certificadas, o bien jeringas. El número o frecuencia de tomas de muestra dependerá muchas veces del tiempo que dure el proceso de fabricación. Se debe realizar gráfica de volumen contra tiempo, tomando como base el velumen teórico.

---- Inspección del producto final. Para el número de muestras es conveniente usar las tablas militar-estándar.^{04^D} Se reali za sobre los productos ya revisados en producción (esta revisión es al 100%), tomando una cantidad representativa del total de piezas. La toma de muestra puede ser durante el proceso de inspección o bien al final. La inspección es

visual y consiste en observar los productos con una iluminación adecuada contra una superficie de contraste blanca (para detectar partículas oscuras) y contra una superficie de contraste obscura (para detectar partículas blancas).

- Prueba de sellado. se colocan los viales dentro de un desecador el cual contiene una solución colorante de azul de metileno, se aplica presión y se dejan durante una hora, finalizado el tiempo se observa si el engargolado es correcto esto nos lo indica cuando después de la prueba, no presentan en su interior indicios de la solución colorante.

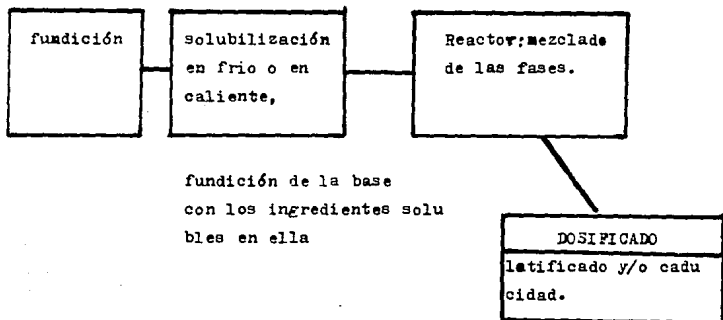
CREMAS O POMADAS.-

Forma farmacéutica semisólida cuya dosificación va a ser por vía tópica y por lo común contienen uno o varios fármacos puestas en un excipiente líquido o pastoso generalmente llamado base. Las cremas por lo general son emulsiones de tipo aceite/agua.

Sustancias contenidas en la base: (ref. 8)

- aceleradores de la penetración
- solubilizantes
- dispersantes
- humectantes
- antioxidantes.

PROCESO DE FABRICACION (ref. 9)



Controles en el proceso.

Variación de peso. - Este debe efectuarse cada media o cada hora. Del número total de tubes utilizados para ese lote, se toma una muestra representativa, se marcan y se pesan vacíos, y se entregan a producción, el operario se encargará de irles llevando por bloques y a interválos estipulados de tiempo, Los tubes llenos se pesan y por diferencia conocemos el peso exacto del contenido. Se realiza una gráfica de peso contra tiempo, tomando como base el peso teórico.

También debe realizarse la inspección sobre la impresión del número de lote y la fecha de caducidad (en caso de llevarla).

OTRAS FORMAS FARMACEUTICAS Y SUS CONTROLES FISICOS DURANTE SU PROCESO DE FABRICACION.

FORMA FARMACEUTICA	CONTROL	APARATO O EQUIPO
Liofilizados	Volumen de llenado (en la solución) inspección del taquete prueba de sellado	Jeringa inspección visual desecador, calorante, bomba de presión.
Jarabes	Volumen de llenado Densidad	probeta certificada. picnómetro tarado.
Suspensiones	Volumen de llenado densidad	probeta certificada. picnómetro tarado.
Cápsulas	Tiempo de desintegración. Variación de peso	desintegrador. Balanza analítica.

Antes de empezar a desifcar un producto el inspector debe verificar que se encuentra aprobado por control de calidad, cuyas etiquetas estarán pegadas en el tanque contenedor del granel y en la máquina desifcadora.

Todos los aparatos utilizados para la realización de las pruebas físicas (balanza analítica, termobalanza, densímetro, desintegrador, friabilador, vernier etc.) deberán ser calibrados en intervalos adecuados de tiempo. El material de vidrio tiene que estar siempre en óptimas condiciones para ser usado, también las probetas graduadas deben ser certificadas, usando siempre la conveniente de acuerdo al volumen teórico del producto a desifcar. Evitando con esto, errores en los resultados, pues de ellos depende la acción correctora.

DOCUMENTACION.

Existen ciertos documentos que deben considerarse como requisitos indispensables para poder dar inicio a un proceso de fabricación. Entre los cuales se encuentran:

1.- HOJAS DE LIMPIEZA.

Que abarcan la supervisión en la limpieza de:

- Maquinaria y/o equipo.
- Condiciones del área de fabricación (instalaciones, pisos, paredes, ventanas, techos, iluminación, etc.).
- Equipo personal de protección (capa, guantes, cubrebocas, uniforme, caretas, otros equipos especiales).
- Estas hojas deben llevar la firma de conformidad ya sea del supervisor de Control Físico o bien del inspector de proceso.

2.- ORDEN DE PRODUCCION.

Es un documento que trata de reunir todos los elementos necesarios para llevar a cabo una producción. Da el número de piezas por lote de fabricación. Los datos que contiene son:

- Fecha
- Nombre del producto
- Clava y descripción del producto
- Cantidad teórica ordenada
- Número de lote, de análisis y de directiva de manufactura.
- Fecha de caducidad (en caso de llevarla)
- Aprobación por Gerencia de materiales, de producción y de control de calidad.
- Cantidad ordenada y surtida de materias primas y de materiales de empaque, con sus respectivas claves.
- Recuperaciones adicionales.
- Total procesado
- Orden cerrada por producción, fecha y firma.
- Observaciones.

3.- DIRECTIVA DE MANUFACTURA.

Es la guía para realizar la fabricación del producto, la cual describe el procedimiento para fabricar el producto, el número de lote, el área, la forma farmacéutica, nombre del producto, y la cantidad de piezas.

La elaboración de la guía debe ser aprobada por dirección técnica, gerencia de control de calidad y de producción.

En cada paso de la guía debe indicarse la fecha de fabricación, la hora, nombre y cantidad de materias primas, y la firma del operario, del supervisor de producción y en algunos casos especiales como por ejemplo; la adición de principios activos, debe ser verificada y autorizada por el supervisor de control físico o bien por el inspector de proceso.

4.- HOJAS DE SOLICITUD DE ANALISIS.

Las cuales poseen todos los resultados de los análisis que se realizan durante el inicio de fabricación del producto o bien durante el proceso. (análisis químicos, físicos o biológicos).

Deben tener el sello y firma de aprobado de los diferentes departamentos de Control de Calidad.

RELACIONES HUMANAS, Supervisión del personal, teniendo como objetivo la calidad del producto.

Es importante en todo proceso de manufactura realizar una supervisión del personal para tener la certeza de que se está trabajando en las condiciones adecuadas y necesarias para cada producto a fabricar, pues de esto depende la calidad del mismo.

Así como también es de gran interés y de buenos resultados, motivar al personal para que realice su trabajo correctamente y con gusto esta motivación para la calidad puede estar enfocada desde varios puntos de vista:

- Es requisito indispensable que primero se analicen con todo cuidado las necesidades de la compañía para la calidad. El plan que se trate de introducir debe ajustarse en sus procedimientos y terminología a los requisitos particulares de la planta, de acuerdo con el análisis que se haga.
- El principal origen de la calidad en una planta es la mano de obra escrupulosa. Por lo tanto, para una franca aceptación del control de calidad, es esencial el desarrollo de un verdadero sentido de responsabilidad de la calidad entre todos los miembros de la compañía.
- Es muy importante la genuina convicción de los empleados de la planta sobre los beneficios de una buena calidad, de una mano de obra excelente, de diseños bien concebidos etc.
- Entrenamiento formal sobre el conocimiento específico del trabajo y destreza por lo que se refiere a la calidad de la producción.
- Individualmente el obrero de una planta es la base humana que se requiere para la elaboración de productos de calidad satisfactoria. En la mayoría de los casos, él es el que desea hacer un trabajo satisfactorio, sin embargo, es muy importante rodearlo del "clima" apropiado para que pueda realizarlo. Tiene que recurrir

a sus supervisores y jefes para que le ayuden en la indispensable tarea de la calidad, para que le den una herramienta con la necesaria capacidad, el entrenamiento conveniente para desarrollar su destreza y el equipo de información de la calidad para medir su rendimiento y guiarse en la operación del proceso sobre el cual tiene responsabilidad. Es alrededor del obrero, que se diseña el plan del sistema de calidad de la compañía.

- Existe gran número de medios para integrar a los individuos y a los grupos tendientes a promover la conciencia de la calidad, como capacitación, entrenamiento, cartelones alusivos, dibujos y/o caricaturas, incentivos, estímulos, premios, etc..
- La conciencia para la calidad en el gerente general, debe ser más que un asunto de palabrería, pues las más contundentes arengas en favor de la calidad del producto, decaen en una simpleza cuando se recibe la orden de que embarquen productos subnormales en calidad a fin de dar cumplimiento a la expedición de un pedido.

Siendo el obrero la parte primordial para el buen acabado del producto es importante fijar su atención en él y hacerle comprender las consecuencias que traen la falta de interés en el trabajo, la irresponsabilidad, la falta de ganas, el tedio, la fatiga, la deficiente colaboración, etc., factores que van a repercutir en la imagen y calidad de la empresa.

Por otra parte las buenas relaciones interdepartamentales son un factor determinante para poder trabajar y desempeñarse en mutua colaboración y armonía.

Además, en estos tiempos tan difíciles que vive el país es muy importante e indispensable aumentar la productividad sin afectar a la calidad, solo así se podrá conservar un trabajo y la empresa podrá conservar su imagen, comercialización y aceptación por el público consumidor.

Una empresa tiene que mantener un equilibrio estable en cuanto a relaciones humanas y productividad, teniendo siempre como meta la calidad de sus productos. O sea que los líderes van a dar importancia a las relaciones humanas de sus subordinados manteniendo con ello la productividad y calidad en óptimas condiciones.

Una de las maneras de mantener la productividad a través de las relaciones humanas es manteniendo un nivel de motivación adecuada y tomando en cuenta las ideas de los subordinados. En el aspecto técnico, llevando a cabo cursos de adiestramiento con lenguaje apropiado.

La productividad de una empresa depende de todo el personal que labore en ella en todos los niveles, por tanto, es buena tenerles motivados siempre, para que produzcan lo mejor.

La motivación también se puede realizar poniendo publicidad llamativa dentro de la empresa, como por ejemplo:

"JUNTOS HACEMOS LA CALIDAD"

"EL PRESTIGIO DE NUESTRA EMPRESA DEPENDE DE TODOS JUNTOS
LOGRAREMOS SU EXITO"

" DE TODOS DEPENDE LA PRODUCTIVIDAD Y LA CALIDAD DE LA
EMPRESA"

"AUMENTANDO LA PRODUCTIVIDAD SALDREMOS ADELANTE"

Con este tipo de motivación el personal subterno a nivel obrero se va a sentir importante dentro de la empresa y tratará de cumplir lo mejor posible dentro de su trabajo.

El prestigio de una empresa depende de la calidad de sus productos manteniendo una relación de equilibrio entre PRODUCTIVIDAD Y RELACIONES HUMANAS.

Conviene el insistir lo importante y ventajoso de mantener buenas relaciones y comunicación con la gente de producción y acondicionamiento sobre todo a nivel obrero, pues ayudará a ganarse el respeto y aceptación al desempeño de la labor que efectúa control físico, y es increíble pero sucede a menudo que el número de quejas en cuanto a los materiales de acondicionamiento va disminuyendo, en cambio cuando no se logra la comunicación la gente le encuentra defectos a casi todo (que da trabajo meter la ampollita en el rombo, que el candado del estuche se quiebra con facilidad, que la etiqueta está muy delgada y no se puede trabajar etc, etc,) y como estas infinitas de quejas más. a pesar de que esos materiales han sido inspeccionados debidamente resultando dentro de los límites de calidad aceptables.

Al obrero hay que saber entenderle, y es necesario que éste tome conciencia de lo importante de su trabajo pues está colaborando en la fabricación de un medicamento, es indispensable hacerle comprender que es preciso inspeccionar, controlar y evaluar su trabajo de lo contrario pueden tener errores que se reflejarán en el producto terminado, trayendo como consecuencia pérdidas para la empresa que pueden ser no sólo económicas sino TAMBIEN de aceptación por el consumidor)

Si la gente no entiende este , se va a sentir fiscalizada ante la presencia de control físico y en más de las veces reaccionará negativamente tratando de defenderse o protegerse encerrándose pero a los materiales de acondicionamiento, quejas que muchas veces son solo el resultado de la falta de ganas, y de responsabilidad en la realización de su trabajo.

Es pues un reto para control físico que debe enfrentar y vencer para poder desempeñar su labor en forma eficiente y armoniosa teniendo siempre en mente su obligación de vigilar que se mantenga en límites de aceptación la calidad de los medicamentos.

CAPITULO V

LA INSPECCION EN LAS LINEAS DE ACONDICIONAMIENTO.

La inspección en el acondicionamiento de los medicamentos es otra función de control de calidad que corresponde a control físico indispensable de realizar ya que es la última etapa donde se puede controlar al producto terminado en cuanto a su presentación y estética.

El cumplimiento del debido control en todas las etapas que llevan a la elaboración de un medicamento tiene como resultado garantizar la calidad del mismo.

La calidad en un proceso de acondicionamiento de un producto terminado se controla mediante la inspección y evaluación de las distintas características de sus componentes como son:

- Producto correcto
- Estuche correspondiente
- Etiqueta correcta
- Número de lote
- Fecha de caducidad
- Precio
- Material acompañante (azúcares, gomas, instructivos, vasos etc.)
- Cierre de producto
- Cierre de estuches
- Limpieza etc..

La inspección en las líneas o bandas de acondicionamiento se puede lograr mediante dos procedimientos a seguir: (ref. 4)

- 1.- Utilizando las tablas de muestreo estadístico per atributos MIL-STD-105D.

II.- O bien mediante un gráfico del número de defectos por unidad o gráfico de atributos.

En la Industria Farmacéutica se pueden utilizar cualquiera de los dos sistemas pues resultan prácticos y válidos para controlar la calidad en el acondicionamiento de los medicamentos.

En cualquiera de los dos casos es muy importante que se haga eficial dentro de la empresa ya que a partir de ese momento será un procedimiento que deberá cumplirse fielmente. Este se logra teniendo la conformidad y autorización por lo menos del:

- 1.- Director técnico
- 2.- Gerente de control de calidad
- 3.- Jefe de control físico.

Entre los requisitos necesarios para la inspección en las líneas de acondicionamiento se encuentran los siguientes:

- a) Orden de acondicionamiento. Se encontrará al final de la línea y corresponderá al producto que se va a acondicionar.
- b) En presencia del jefe de acondicionamiento y/o jefe de línea, el inspector verificará contra la orden de acondicionamiento que todos los materiales surtidos para este fin estén debidamente aprobados por control de calidad, así como en condiciones apropiadas para su manejo y solo con su correspondiente visto bueno podrá iniciarse el acondicionamiento.
- c) Soloamente se podrá acondicionar un producto por línea para evitar errores o confusiones.
- d) La línea debe estar exenta de materiales extraños al proceso.
- e) La inspección y toma de muestras siempre se realiza al final de la línea. Pues solo así se puede evaluar el proceso.

- b) Reporte de los resultados con copias que quedarán archivadas en Central de calidad, central física y acondicionamiento.

El inspector para realizar la inspección y evaluación del proceso de acondicionamiento de los productos se puede apoyar con lo siguiente:

- Clasificación de los defectos.
- A.Q.L. o NGA correspondientes (en el caso de utilizar MIL-STD-105D)
- Relación de productos por lote con número de análisis y fecha de caducidad.
- Lista de precios vigentes.
- Lista de registros ante S.S.A. etc..

El proceso de acondicionamiento de los productos por lo general es diario y continuo en algunos casos el tiempo de acondicionamiento es muy pequeño (menos de una hora) por esta razón el inspector de control físico deberá dedicarse únicamente a la realización de esta importante tarea.

En las dos formas de inspección (MIL-STD-105D o Gráfico de Control) el producto final se evalúa por atributos, y para lograrlo se tiene que hacer una clasificación de los defectos en críticos, mayores o primarios y menores o secundarios. Por ejemplo:

DEFECTOS CRITICOS

- Estuches sin producto o producto extraño.
- Mezclas de lotes.
- Número de lote equivocado o ausente.
- Fecha de caducidad equivocada o ausente.
- Producto sin etiqueta o con etiqueta equivocada.
- Precio equivocado o ausente
- Producto con cierre defectuoso etc..

DEFECTOS MAYORES O PRIMARIOS

- Envase primario (frasco, vial, ampolleta, blister etc.) roto e
con suciedad exterior grave.
- Material secundario faltante (instructivos, cucharas, vasos, etc)
- Texto ilegible e borroso.
- Número de lote e fecha de caducidad ilegible
- Defectos graves de impresión (borrosa, oscura, manchada, etc.)
- Estuches dañados etc.

DEFECTOS MENORES O SECUNDARIOS.

- Impresión con defectos ligeros sin trascendencia
- Texto descentrado
- Cierre defectuoso de estuches
- Etiquetas (mal pegadas, con dobleces e mal centradas).
- Número de lote e fecha de caducidad borrosos pero legibles.
- Material con suciedad ligera. etc..

Como en todas las inspecciones por defectos, éstos deben estar bien definidos y clasificados de acuerdo a la importancia y gravedad de su presencia en el producto terminado y su control es necesario puesto que la existencia de un error crítico puede tener graves consecuencias tanto para la economía de la empresa como para el público consumidor.

La existencia de un error e defecto crítico en una muestra inspeccionada indica de inmediato la suspensión del proceso de acondicionamiento, después se tomarán las medidas concernientes al caso en particular y se aplicará de ser posible la acción correctora.

- I.- Inspección de las líneas de acondicionamiento mediante el uso de las tablas de muestreo MIL-STD-105D. (ref 3 y 4)

PROCEDIMIENTO:

- 1.- Clasificación de defectos (críticos, mayores, menores)
- 2.- AQLs correspondientes.
- 3.- Clase de inspección (normal, severa, reducida)
- 4.- Nivel de inspección (I, II, III).
- 5.- Tipo de muestreo (sencillo, doble, múltiple)
- 6.- Tiempo de toma de muestra (se realiza al azar cada 10,20, 30 min.)
- 7.- Cantidad de muestra. Debe calcularse de acuerdo a la cantidad de unidades acondicionadas en un determinado tiempo. En el ANEXO

Se encuentran dos tablas 5-6 que son el resultado de la aplicación de la norma MIL-STD-105D para planes de muestreo sencillo y una inspección reducida.

EJEMPLO:

Se desea inspeccionar un proceso de acondicionamiento que produce 1000 unidades/ 30 minutos. Bajo las siguientes condiciones:

--- Inspección reducida

--- Muestreo sencillo

--- Nivel de inspección I

Las tablas nos proporcionan los datos:

--- Letra código = G

--- Tamaño de muestra = 13

--- Defectos críticos NCA = 0.40

Ac = 0

Re = 1

--- Defectos mayores NCA = 1.5

Ac = 0

Re = 2

--- Defectos menores NCA = 4.0

Ac = 1

Re = 4

Por lo tanto, se procederá a tomar una muestra formada por 13 unidades cada 30 minutos, se inspeccionará de acuerdo a la clasificación de los defectos según el procedimiento, si los defectos en centradas entran en los límites de aceptación, se aprobarán las unidades producidas en esos 30 minutos de lo contrario se parará el proceso para efectuar la acción correctora.

II.- Inspección en las líneas de acondicionamiento usando un gráfico de Control por atributos. (ref. 4)

La aplicación más significativa del gráfico de control del número de defectos por unidad en la fabricación de productos farmacéuticos está relacionada con el control en las líneas de acondicionamiento. Desde se pueden evaluar los defectos del producto acondicionado y a sus componentes como son: frascos, viales, ampellets, estuches, in structivos, elementos de protección (cartón corrugado, cunas, rondas, etc.), etiquetas etc..

El número total de defectos encontrados o detectados en la inspección de las n unidades que componen cada una de las muestras permite calcular el valor (u) del número de defectos por unidad que será re presentado en el gráfico de control. Al finalizar la inspección se calculará el valor medio (\bar{u}) de los valores obtenidos de las 20 ó 25 muestras tomadas, y se calcularán los límites superior (LSC) e inferior (LIC) de control.

Por lo que tenemos:

$$u = \frac{\text{Número total de defectos en todas las unidades}}{\text{Número total de unidades de la muestra}}$$

$$\bar{u} = \frac{\text{Número total de defectos de todas las muestras}}{\text{Número total de unidades de todas las muestras}}$$

En la práctica la probabilidad de encontrar un determinado defecto en una unidad fabricada es pequeña (inferior a 0.10). A esta situación se aplica la distribución conocida como POISSON; si el valor medio del número de defectos por unidad es \bar{u} , la desviación típica de la distribución es:

$$\sqrt{\frac{\bar{u}}{m}}$$

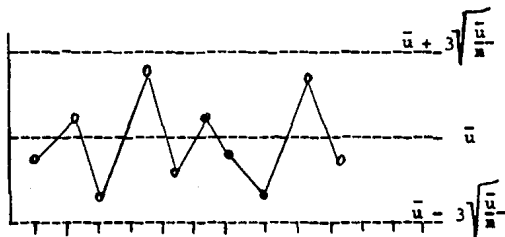
m = número de unidades que componen la muestra.

Los límites de los gráficos de control basados en (3 sigmas) se marcan por líneas trazadas a distancia de

$$\pm 3 \sqrt{\frac{\bar{u}}{m}}$$

Un gráfico de control del número de defectos por unidad se esquematiza así:

No. de defectos
por unidad



Número de orden de la unidad.

EJEMPLO:

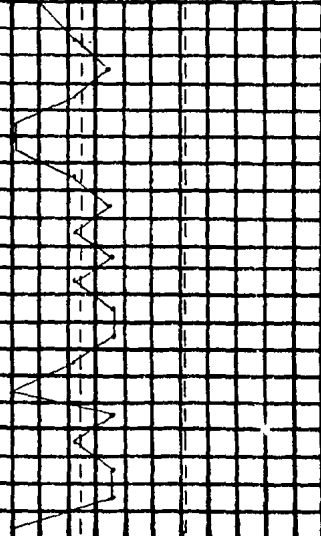
Se desea controlar el proceso de acondicionamiento de un producto farmacéutico cuyos componentes son (frasco, etiqueta, estuche, instructivo.) mediante un gráfico de control por atributos "u". La muestra consta de 4 unidades.

PROCEDIMIENTO:

- 1.- Clasificación de defectos con clave para cada uno de ellos.
- 2.- Toma de muestra cada 10 minutos. Tiempo suficiente para su inspección.
- 3.- Los defectos encontrados se anotarán en el gráfico.
- 4.- En caso de encontrar un error crítico se interrumpe el proceso avisando de inmediato al jefe de acondicionamiento y/o jefe de línea y se tomarán las medidas oportunas.
- 5.- La inspección terminará cuando se hayan analizado 20 muestras.
- 6.- El gráfico de control para este ejemplo se ilustra en la siguiente página.

DIA	Minutos	n.º med. muestr.	Nº total defec.	media defec./unid.	DEFECTOS						ERRORES						GRAFICO DE CONTROL, ATRIBUCION	
					texto ilegib.	lit. borrada	vac. borrada	suciedad cas.	carrito, crum	empañ. ext.	empañ. int.	def. imprimido	suciedad. lit.	vac. lista boct.	vac. lista boct. en	vac. lista boct. en	lit. mal centr.	lit. borrada
8	00	4	0	0														
	10	4	1	0.25				1										
	20	4	2	0.5								2						
	30	4	2	0.5		1										1		
	40	4	0	0														
	50	4	0	0														
9	00	4	1	0.25				1										
	10	4	2	0.5					1				1					
	20	4	1	0.25						1								
	30	4	2	0.5							2							
	40	4	1	0.25													1	
	50	4	2	0.5								1					1	
10	00	4	2	0.5					1									1
	10	4	1	0.25								1						
	20	4	0	0														
	30	4	2	0.5												2		
	40	4	1	0.25														1
	50	4	2	0.5														
11	00	4	2	0.5														
	10	4	0	0					1									

0.2 0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4 1.6



$\bar{n} = 0.3$ LSC = 1.12

7.- Al finalizar la inspección de las 20 muestras (cuatro unidades por muestra) se realizarán los cálculos del valor medio y límites de control.

defectos encontrados = 24

No. de unidades en la muestra = $4 \times 20 = 80$ unidades

Valor medio del número total de defectos por unidad:

$$\bar{u} = \frac{24}{80} = 0.3 \text{ defectos / unidad.}$$

límites de control:

$$\bar{u} \pm 3\sqrt{\frac{u}{n}} = 0.3 \pm 3\sqrt{\frac{0.3}{4}} = 0.3 \pm 0.82$$

Límite superior de control : $0.3 + 0.82 = 1.12$

Límite inferior de control : $0.3 - 0.82 = -0.52$ (sin significado físico).

En el ejemplo anterior todos los puntos resultantes se encuentran por debajo del límite superior de control (LSC) por lo que se puede concluir que el proceso de acondicionamiento estuvo bajo control. La presencia de un error crítico interrumpe la operación por lo que solamente se grafican los errores mayores y menores.

Al terminar el proceso de inspección, el inspector entregará al jefe de control físico su informe correspondiente con todos los detalles pertinentes y el rendimiento final respectivo.

Con el informe analítico del granel terminado, el gráfico de control durante el proceso de manufactura y el de la inspección en las líneas de acondicionamiento, el Gerente de Control de Calidad podrá dar su veredicto final y el producto terminado aprobado con su respectiva etiqueta pasará al almacén correspondiente estando en óptimas condiciones para su venta y aceptación por el público consumidor.

CAPITULO VI

CONTROL Y ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE RETENCION.

El control y almacenamiento de las muestras de retención de todos los lotes de medicamentos que se fabrican en la empresa le pertenece a control físico llevarlo a cabo.

Las muestras se toman de los productos terminados que son aquellos que han sido procesados, "analizados (física, química y biológicamente) acondicionados y finalmente aprobados por control de calidad quedando empacados y debidamente identificados en el almacén respectivo para ser puestos a disposición del departamento de ventas y poder ser distribuidos al público consumidor.

De todos los lotes de medicamentos es necesario conservar muestras a las que se les conoce como muestras de retención puesto que estarán almacenadas por un tiempo conveniente para ser utilizadas de muy diversas maneras.

Entre las características de una muestra de retención se encuentran las siguientes:

- a.- Que corresponda a un mismo lote.
- b.- Que corresponda a un mismo producto.
- c.- Que sea representativa del número total de piezas fabricadas. En cantidad suficiente para poder usar se de acuerdo a las necesidades e requerimientos.
- d.- Que pertenezca a un producto terminado.

Cada laboratorie Farmacéutico dispondrá de acuerdo a los productos que maneje de un procedimiento para muestras de retención en el cual se especifiquen los pasos a seguir para el control de estas muestras en el cual se incluya como mínimo los siguientes requisitos:

muestras, cantidad de muestra, conservación de las muestras, lugar de almacenamiento, control, etc., todo esto podrá variar de laboratorio en laboratorio, sin embargo lo más importante es que todos cuenten y dispongan de muestras de retención de todos sus productos.

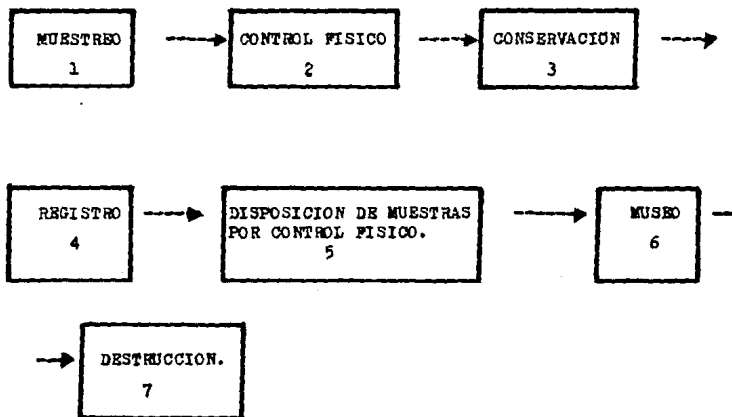
Las muestras de retención podrán ser utilizadas por el laboratorio de control de calidad con previa autorización de la Gerencia para muy diversas maneras de las cuales mencionaremos las siguientes: (ref.7)

- a.- Para comprobar parámetros de Estabilidad (Caducidad e envejecimiento). Verificar si la estabilidad propuesta corresponde a la estabilidad real.
- b.- En caso de producto terminado pueden servir como testigo cuando exista algún problema en cuanto al análisis (físico, químico e biológico) en el lote de fabricación del producto en cuestión.
- c.- Para analizar el comportamiento del medicamento.
- d.- Para ver la influencia de los factores ambientales sobre el medicamento (luz, humedad, temperatura, etc.).
- e.- Análisis de las condiciones organolépticas (olor, color, aspecto del producto etc.).
- f.- Análisis de las condiciones farmacéuticas (aparición del producto, consistencia, integridad del producto, etc.).
- g.- Es importante conservar estas muestras de retención para posibles e futuros reclamos por parte del consumidor, ya que así nos sirven como base para saber si está fundamentada la reclamación.
- h.- Control Físico podrá disponer de ellas cuando necesite renovar su muestrario de productos existente dentro del departamento.

TIEMPO DE RETENCION O ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS.

Es conveniente que las muestras de los productos se mantengan en el museo durante 5 años, porque es un tiempo razonable para asegurar el comportamiento que va a tener el producto en el aspecto físico, químico y biológico, tanto en su envase primario como en su envase secundario. Dichas muestras van a servir de comparación a las muestras subsiguientes a elaborar y a las que ya han sido elaboradas y distribuidas a las diferentes farmacias e instituciones para probables re-
clases.

A continuación se presenta un diagrama de bloques o flujo de muestras de retención para producto terminado explicando después brevemente cada una de las fases o bloques.



1.- MUESTREO.- La cantidad de muestras de retención quedará especificada por Control Físico con autorización de la gerencia de Control de Calidad, siendo la muestra siempre representativa del número total de piezas por lote de fabricación de cada producto.

El muestreo lo realizará el inspector de control físico en el departamento de acondicionamiento de acuerdo a la guía de muestreo, o bien, si ya quedó establecida pedrán ser preparadas las muestras por el jefe de acondicionamiento, quedando autorizada con la firma del inspector e del supervisor de Control físico, en la orden de acondicionamiento que las muestras y la cantidad sean correctas.

2.- Control físico. Una vez que las muestras de retención se encuentran en el departamento de control físico, el inspector encarga de pedrá coleccionarlas en un lugar adecuado para después trabajar sobre ellas de acuerdo a la disposición de tiempo, sin dejar de pasar mucho tiempo entre la entrega de muestras y la coleccionación de dichas muestras en el museo, debido a que es mucha la cantidad de muestras que llegan diariamente al departamento y así evitar acumulaciones.

3.- CONSERVACION.- Es recomendable empaquetarlas por producto y lote individualmente y después envolverlas con un material plástico delgado y transparente de manera que quede visible tanto el número de lote, fecha de caducidad (en caso que la lleve), y el nombre del producto con la finalidad de conservarlas mejor y poder localizarlas más fácilmente.

4.- REGISTRO.- Este se hará ya sea en una carpeta o libreta en la cual se lleve un control de muestras, dejando registradas las siguientes datos:

a.- Nombre del producto. -

- b.- Cantidad de muestras.
- c.- Número de lote.
- d.- Fecha de caducidad.
- f.- Fecha de registro.

Es importante e indispensable el contar con esta libreta de registros ya que será muy útil para el control de muestras de retención y también para realizar más fácilmente el control de inventarios. Es necesario anotar en la libreta de control de muestras las entradas y salidas y su cantidad, explicando brevemente el porqué de su requerimiento. A cada paquete de muestras se les dará un número de registro, mismo que llevará el paquete para facilitar su localización. La libreta se dividirá entre el número de productos, dejando el espacio conveniente para cada uno de ellos, colocando a los productos en orden alfabético.

5.- Si no se requieren por el momento de las muestras de retención ya sea por control físico o por algún departamento involucrado, las muestras quedarán disponibles para ser almacenadas.

6.- MUSEO.- Aquí llegan todas las muestras de retención de los diferentes productos, una vez que se han registrado y preparado para su conservación y almacenamiento en el departamento de control físico.

Las muestras se colocarán en los anaqueles correspondientes para cada producto y se retendrán por espacio de 5 años como mínimo para después ser destruidas.

7.- DESTRUCCION.- Todas las muestras que hayan permanecido en el museo el tiempo estipulado podrán ser destruidas para dar espacio a nuevas muestras.

La destrucción de las muestras la podrá realizar la persona destinada por control de calidad siempre y cuando haya sido instruida por el supervisor de control físico de las ciudades

que se requieren tomando en cuenta factores tales como:

- a.- Tipo de producto
- b.- Tipo de envase.
- c.- Equipo necesario para la destrucción, para preter a la gente que la realice.
- d.- Lugar adecuado para la destrucción.
- e.- Familiaridad con los productos de la persona destinada para la destrucción.

Los productos destruidos serán aquellos que ya han cumplido con el tiempo de retención, o que hayan sido descontinuados por la emprsa o bien, aquellos productos cuya fecha de caducidad esté vencida.

CAPITULO VII

SUGERENCIAS

- 1.- La industria farmacéutica debe formar una conciencia de Calidad en todo el personal relacionado directa e indirectamente con la elaboración de medicamentos, este solo se obtiene por una estrecha colaboración entre Producción y Control de Calidad ya que la Calidad de un producto se logra por el buen entendimiento entre el personal colaborante tanto manual como técnico.
- 2.- El personal de las áreas de trabajo tiene que estar constantemente capacitado y motivado, esto traerá como resultado un mayor conocimiento de lo que hacen y como lo hacen, permitiendo así reducir defectos y aumentar la Calidad de los productos elaborados.
- 3.- Controlar un proceso de fabricación es la mejor forma de asegurar que el producto final cumplirá con las especificaciones que marcan su Calidad. Además, ayuda a disminuir el número de rechazos y de reprocesos.
- 4.- Por lo general, la meta del departamento de Producción es la de producir piezas tan rápidamente como sea posible, por lo que, existe una tendencia a bajar las normas de calidad, si el mantenimiento de esa calidad significa disminuir el rendimiento. Por esta razón, se aconseja colocar a control físico en tal posición dentro de la organización, que le asegure suficiente autoridad para obrar independientemente y con el mejor interés para el control de calidad.

- 5.- El inspector ocupa un lugar muy importante, las cualidades personales que le capacitan para estar en una posición de autoridad, incluyen dinamismo, habilidad, tacto, imparcialidad y atención al detalle. Para poder entender los problemas de los operarios debe tener conocimiento de los materiales, de los procesos de fabricación, de las herramientas, maquinaria y equipo de trabajo. Evítanse siempre los métodos arbitrarios de inspección, aceptando o rechazando piezas de acuerdo con el mérito de las mismas y de acuerdo con las especificaciones establecidas.
- 6.- Las características de calidad, seguridad y eficacia se encuentran dentro de los medicamentos, se imparten durante el proceso de manufactura y no pueden ser verificadas en el producto final. Las características de presentación, estética e integridad del producto terminado son verificadas en el proceso de acondicionamiento. En todo lo anterior Control Físico está presente, es por ello la insistencia de enfatizar la importancia y necesidad de la Industria Farmacéutica de incluirlo en su organigrama como todo un departamento cuya función principal es la de controlar la calidad de los medicamentos lo que significa protección para la empresa y para el público consumidor.
- 7.- Que no se considere al departamento de control físico como un núcleo de gastos y pérdidas de tiempo dentro de la empresa sino como un práctico ahorro, puesto que su papel real junto con control de calidad es evitar rechazos salvaguardando el crédito ético de la compañía.
- 8.- Control Físico debe ser un departamento bien organizado y actualizado en cuanto a personal, técnicas, equipos y aparatos para poder prestar el mejor de los servicios dentro de la fabricación de los medicamentos.

A N E X O

TABLAS DE MUESTREO

MILITAR-ESTANDAR-105D (ref. 11)

TABLA I

Letras código para la cantidad de muestra.

TAMANO DEL LOTE			Special inspection levels				Niveles generales de inspección.		
			S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2	to	8	A	A	A	A	A	B	
9	to	15	A	A	A	A	B	C	
16	to	25	A	A	B	B	C	D	
26	to	50	A	B	B	C	C	D	
51	to	90	B	B	C	C	E	F	
91	to	150	B	B	C	D	F	G	
151	to	280	B	C	D	E	E	G	
281	to	500	B	C	D	E	F	H	
501	to	1200	C	C	E	F	G	J	
1201	to	3200	C	D	E	G	H	K	
3201	to	10000	C	D	F	G	J	L	
10001	to	35000	C	D	F	H	K	M	
35001	to	150000	D	E	G	J	L	N	
150001	to	500000	D	E	G	J	M	P	
500001	and over		D	F	H	K	N	Q	

TABLA 5

Nivel de inspección I

Inspección reducida. Muestras Sencillo.

Aplicación de la norma MIL-STD-105D a diferentes producciones Horarias.

unidades producidas en 30 min.	letra código	tamaño de muestra	Criterios de aceptación y rechazo					
			defectos críticos		defectos mayores		defectos menores	
500	F	8	NCA=0.65		NCA = 2.5		NCA= 4.0	
			Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
			0	1	0	2	1	3
1000	G	13	NCA= 0.40		NCA = 1.5		NCA = 4.0	
			Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
			0	1	0	2	1	4
1500	H	20	NCA = 0.25		NCA= 1.0		NCA = 4.0	
			Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
			0	1	0	2	2	5
2000	H	20	0	1	0	2	2	5
3000	H	20	0	1	0	2	2	5
4000	J	32	NCA= 0.15		NCA= 1.0		NCA = 4.0	
			Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
			0	1	1	3	3	6

NCA = Nivel de Calidad Aceptable.

Ac = Número máximo de unidades defectuosas en la muestra para aceptar.

Re = Número máximo de unidades defectuosas en la muestra para rechazar.

TABLA 6

Nivel de inspección II
 inspección reducida. Muestreo sencillo
 Aplicación de la norma MIL-STD-105D a diferentes producciones
 horarias.

unidades producidas en 30 min.	letra código	tamaño de muestra	Criterios de aceptación y rechazo.					
			defectos críticos		defectos mayores		defectos menores	
500	H	20	NCA = 0.25		NCA = 1.0		NCA = 4.0	
			Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
			0	1	0	2	2	5
1000	J	32	NCA = 0.15		NCA = 1.0		NCA = 4.0	
			Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
			0	1	1	2	2	6
1500	K	50	NCA = 0.10		NCA = 1.0		NCA = 4.0	
			Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
			0	1	1	4	5	8
2000	K	50	0	1	1	4	5	8
3000	K	50	0	1	1	4	5	8
4000	L	80	NCA = 0.065		NCA = 1.0		NCA = 4.0	
			Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
			0	1	2	5	7	10

NCA = Nivel de Calidad Aceptable

Ac = Número máximo de unidades defectuosas en la muestra para aceptar.

Re = Número mínimo de unidades defectuosas en la muestra para rechazar.

CAPITULO VIII

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ANTONIO SANCHEZ SANCHEZ
La inspección y el control de calidad.
Tercera reimpresión 1975
Editorial Limusa.
- 2.- A. V. FEIGENBAUM
Control total de la calidad.
Editorial C.E.C.S.A.
4ta edición 1971.
- 3.- GRANT EUGENE L.
Control de Calidad estadístico.
Editorial C.E.C.S.A.
México 1976.
- 4.- DARIO RODRIGUEZ DEVESA
AMALIA NAVARRO MEDINA
Control de la calidad durante la fabricación de productos
Farmacéuticos y Cosméticos.
Ediciones Castilla S.A.
Madrid España 1976.
- 5.- SANDOZ LTD.
Handbook of quality control for packaging material in basle.
Control of packaging.
July 1974.

6.- SACHAROW.

Drugs and Cosmetic packaging.
Keyes date corporation USA 1975.

7.- DR. JOSE HELMAN

Farmacotecnia teórica y práctica.
Temas V y VI
Editorial C.E.C.S.A. tercera reimpression.
Noviembre 1982.

8.- EUGENE L. PARROTT

Pharmaceutical technology fundamental pharmaceuticals.
Burgess Publishing Company
Minneapolis Minn.
Third printing 1971

9.- MYRON L. BEGEMAN, B. H. AMSTEAD

Procesos de fabricación.
Edit. C.E.C.S.A.
décima tercera impresion.
Septiembre de 1980.

10.- Los buenos procedimientos de producción de los medicamentos.
21 de septiembre de 1976.

11.- MILITAR-ESTANDAR-105D

Procedimientos de muestreo y tablas para una inspección
por atributos.
29 de abril 1963 (traducción).