

302827

10
24

UNIVERSIDAD MOTOLINIA A.C.



ESCUELA DE QUIMICA
CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.

“ VALIDACION DEL PROCESO DE
ACONDICIONAMIENTO DE UNA FORMA
FARMACEUTICA TABLETAS ”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A N :
GOMEZ MARQUEZ IRMA PATRICIA
VELAZQUEZ GARCIA ARTURO

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1995



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

El presente trabajo fue realizado en los Laboratorios E.R. Squibb & Sons de México, S.A. de C.V. bajo la dirección del Q.F.B. J. Arturo Samaniego.

Dedicamos esta tesis al Profesor Miguel Angel Morales (†) a quien recordaremos siempre como un extraordinario maestro y ser humano al que le agradecemos habernos motivado a iniciar este proyecto

A mis Padres:

Ustedes han sido para mí un ejemplo de éxito en toda la extensión de la palabra, les doy las gracias, ya que sin su apoyo y comprensión no hubiera sido posible lograr todo esto, espero que con mucho esfuerzo, trabajo y superación pueda algún día compartir su ejemplo, le doy gracias al Señor porque Padres como ustedes no los escoge uno, sino nos los manda Dios.

Los quiero mucho.

A mis hermanos:

Espero que todo esto que hemos logrado sea el principio de las metas que nos hemos trazado, las cuales estoy seguro que estando unidos las veremos realizadas.

Rodrigo y Paola los quiero mucho.

A mi abuelita:

Nos has legado siempre un espíritu de trabajo, esfuerzo y mucho cariño. Tu ejemplo siempre quedará en mi memoria. Quisiera decirte que tu cariño es muy bien correspondido.

Dios te bendiga.

A la Universidad Motolinía:

Gracias, igualmente a todos los profesores, en especial a la Maestra Graciela Sosa, Eva Barbosa y Francisco López, por su interés y dedicación para la realización de este proyecto.

Gracias Señor por haberme prestado vida y salud para culminar mi carrera profesional.

Gracias a mis Padres por todo el amor, comprensión y apoyo que me han brindado siempre y sin el cual me hubiese sido imposible alcanzar esta meta.

Gracias a mis hermanas Alma, Marisol y Fabiola y a mi cuñado Javier por haber estado siempre a mi lado apoyándome para lograr este objetivo.

Gracias a mi abuelita Mari (†) quien me colmó de cariño, cuidados y atención mientras estuvo conmigo.

Gracias Jonathan por tu invaluable ayuda para terminar esta tesis.

Gracias a la Universidad Motojinía y a todos mis profesores, en especial a la Maestra Graciela Sosa, Eva Barbosa y Francisco López por su interés y dedicación para la realización de este proyecto.

INDICE

Capítulo I INTRODUCCION

1.1	Planteamiento del problema	1
1.2	Objetivo	2
1.3	Hipótesis	2

Capítulo II ANTECEDENTES

2.1	Fundamentos	3
2.1.1.	Definiciones	3
2.1.2.	Perspectiva histórica	7
2.1.3.	Reasones para validar un proceso	8
2.2.	Desarrollo del concepto de validación	13
2.2.1.	Tipos de validación	13
2.3.	Componentes de la validación para acondicionamiento	20
2.3.1.	Controles durante el proceso de acondicionamiento	22
2.3.2.	Inspección durante el proceso de acondicionamiento	24
2.3.3.	Organización	26
2.3.4.	Documentación de la validación	28
2.4.	Actividades posteriores a la validación	29

Capítulo III PARTE EXPERIMENTAL

3.1.	Diagrama general	31
3.2.	Material, reactivos y equipo	32
3.2.1.	Material biológico	32
3.2.2.	Material de laboratorio	32
3.2.3.	Reactivos	33
3.2.4.	Equipo	33
3.3.	Metodología	34

Capítulo IV RESULTADOS Y DISCUSION

4.1.	Resultados	43
4.2.	Discusión	106

Capítulo V CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO I

INTRODUCCION

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Todo proceso, técnica y operación dentro de la industria farmacéutica están directa o implícitamente definidos en varias secciones de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP's), las cuales hacen hincapié en que todo ello debe ser controlado, esto es que a todo proceso, técnica y operación se le debe de realizar un estudio científico previo del cuál se obtenga suficiente información para documentarla y que asegure que un proceso hace o hará aquello para lo cuál fue diseñado.

La validación es de gran importancia, ya que se puede mantener un proceso en condiciones adecuadas de trabajo, ayuda a asegurar la obtención de un producto de calidad consistente, garantiza que el equipo esté operando dentro de los límites previamente establecidos, etc. De esta manera, manteniendo éstos y otros parámetros bien controlados se obtendrá como resultado un proceso satisfactorio, dando por consiguiente un producto con la calidad requerida.

En este trabajo se enfatiza el interés por validar el proceso de acondicionamiento de tabletas de Captopril 25 mg (comercialmente Capotena 25 mg) para comprobar en primera instancia que todos los factores involucrados en él sirven para lo que fueron diseñados y por tanto efectúan su tarea de manera adecuada, además en cada operación del proceso se debe comprobar su efectividad y sus desviaciones, las cuales también tienen que ser validadas.

1.2 OBJETIVO

Determinar cuales son los puntos criticos en cada operación unitaria involucrada en el acondicionamiento de la forma farmacéutica tabletas y establecer si las condiciones actuales bajo las que se lleva a cabo el proceso garantizan la identificación, protección y preservación de la calidad del producto, cumpliendo así con las Buenas Prácticas de Manufactura.

1.3 HIPOTESIS

Por medio de la validación del acondicionamiento de una forma farmacéutica (tabletas), se demostrará que todos los componentes que intervienen en el proceso sirven para lo que fueron diseñados y por lo tanto se obtendrá un sistema confiable, consistente y reproducible.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

2.1. FUNDAMENTOS

2.1.1. DEFINICIONES

1.- Validación

Definición de la Food and Drug Administration (FDA): El proceso de validación es un programa documentado que provee un alto grado de seguridad, de que un proceso específico puede producir consistentemente un producto que reúna los atributos y especificaciones de calidad predeterminados. (12)

Definición de la Secretaría de Salud: La validación es el método científico que proporciona la evidencia documentada para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación, proceso o sistema. (14)

2.- Acondicionamiento

Son todas las operaciones necesarias para envasar y empaquetar el producto a granel hasta llegar a su presentación final, para su almacenamiento, distribución y comercialización. (21)

3.- Granel

Cualquier medicamento antes de ser acondicionado. (21)

4.- Medicamento

Es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tengan efecto terapéutico, preventivo ó rehabilitatorio, que se presenta bajo una forma farmacéutica. (21)

5.- Producción o Manufactura

Son todas las operaciones que intervienen en la elaboración de un medicamento. (21)

6.- Materia prima

Sustancia de cualquier origen que se usa para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos. (23)

7.- Excipiente

Sustancia inerte usada para facilitar la incorporación de los restantes elementos que componen un medicamento, permitiendo su mejor dosificación y administración. Dan consistencia y forma a la preparación. (13)

8.- Material

Insumos necesarios para el envase y empaque de los medicamentos. (21)

9.- Producto terminado

Es el medicamento en la forma dosificada que se encuentra listo para su venta y por lo tanto para la administración al paciente. (22)

10.- Envase primario

Son todos aquellos componentes del material de envase y empaque que se encuentran en contacto directo con el producto. (22)

11.- Envase secundario

Son aquellos componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el producto. El envase secundario se encuentra en contacto directo con el envase primario. (22)

12.- Material de envase y empaque

Es el conjunto de los envases primarios y secundarios. (22)

13.- Cuarentena

Es la retención de los productos, materias primas, materiales de envase y empaque, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones establecidas. (21)

14.- Especificación

Es la descripción del material o sustancia que incluye la definición de todas sus propiedades y características, así como las pruebas y análisis utilizados para determinar dichas propiedades. (21)

15.- Contaminación

Es la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables en un producto. (21)

16.- Cuantificar

Significa evaluar las cualidades o características de todo aquello que pueda afectar la calidad del producto. (11)

17.- Calificación

Es la realización de ensayos para determinar si un componente de manufactura posee los atributos requeridos para obtener la calidad específica de un producto. (11)

18.- Calibración

Definición del comité de elaboración de guías oficiales de validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud de la S.S.A.: Método científico que se usa para demostrar la precisión, exactitud y reproducibilidad de cualquier instrumento de medición de variables (11)

Definición según el Sistema Nacional de Calibración de la Dirección General de Normas de la Secretaría de Comercio y Fomento Industrial (SECOFI): Conjunto de operaciones que tienen por finalidad determinar los errores que un instrumento de medición pudiera presentar. (11)

19.- Certificación

Método científico que emplea técnicas de ingeniería para demostrar que un equipo o instalación física cumple satisfactoriamente los requerimientos mínimos establecidos por el fabricante con el objeto de garantizar la reproducibilidad y efectividad de la operación del equipo o instalación física de referencia. (11)

20.- Potencia

Actividad terapéutica del producto expresada en términos de unidades referidas a un estándar. (24)

2.1.2. PERSPECTIVA HISTORICA

El 30 de Junio de 1906 durante la Presidencia de Teodoro Roosevelt, el Congreso de los Estados Unidos creó la FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), cuyo objetivo principal era el control de alimentos y medicamentos para prevenir la adulteración de los mismos.

En 1938 el elixir de sulfanilamida en dietilenglicol como vehículo, causó 100 muertes, antes de que la FDA se diera cuenta de este hecho, recibió un mensaje comunicando que los productos deberían de tener una ALTA SEGURIDAD. (1)

Otra tragedia significativa ocurrió el 4 de julio de 1962 cuando los periodistas reportaron el histórico caso de la taldomida, en esas mismas fechas surgieron las intoxicaciones provocadas por contaminación cruzada durante la fase de fabricación y acondicionamiento de penicilina y dietilbestriol.

Poco tiempo después, el medicamento Tylenol fue contaminado con arsénico causando pánico y muerte en los Estados Unidos.

Los hechos anteriores dieron lugar a la publicación de las primeras reglamentaciones de las "Nuevas Prácticas de Manufactura", que fueron acompañadas de otro mensaje: proporcionar un "producto eficaz". (2)

En 1967 se solicitó a la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) el establecimiento de normas de fabricación y de control de calidad que garantizaran la seguridad del medicamento elaborado y se recomendó la aplicación de dichas normas a todos los estados miembros de la organización.

A principios de 1970 la detección de contaminaciones microbianas en algunas unidades de soluciones parenterales de gran volumen, sometidas a un control de procesos de esterilización y por otra parte la falta de uniformidad de contenido observada en cierto número de comprimidos de digitoxina, corticosteroides, etc., puso de manifiesto que no basta con demostrar la seguridad de un lote, por el análisis representativo de la muestra final, sino que había que asegurar la calidad durante todo el proceso.

En 1971 se estableció que las normas recomendadas de fabricación y control de calidad debían desarrollarse para los nuevos productos, así como establecer Buenas Prácticas de Laboratorio.

La FDA observó que las nuevas reglamentaciones debían ser implementadas y elaboradas de modo que pudieran ser aplicadas fácilmente, estos propósitos generan más de 100 clases diferentes de procedimientos que deberían ser validados. (1)

Para el año de 1980 la FDA aclaró que ya también deberían de estar validados los procesos estériles, en el año siguiente, se puso mayor atención en la elaboración de prácticas de productos no estériles. (3)

2.1.3. RAZONES PARA VALIDAR UN PROCESO

Los requerimientos para la validación de un proceso han sido establecidos por las Buenas Prácticas de Manufactura actuales para productos farmacéuticos y para dispositivos médicos.

Regulaciones y guías similares usadas en toda Europa y otros países, contienen esencialmente los mismos conceptos, aun cuando las palabras puedan ser diferentes.

Estas regulaciones sugieren varios puntos importantes, ¿Cómo se puede demostrar que el equipo es adecuado y que los procedimientos de control contienen todas las precauciones razonables? esto puede lograrse mediante la validación. Se debe probar científicamente que el equipo y los procesos

funcionan de la manera en que se diseñaron y que los procedimientos y controles son adecuados para proporcionar información positiva en todas las fases de producción y control de productos médicos. (4) (12)

Se debe demostrar que los procedimientos de limpieza son efectivos. No es suficiente lavar un equipo y asumir que está limpio. Se necesita evidencia de que el procedimiento es efectivo. La evidencia puede incluir desde una simple inspección visual documentada, una medida de conductividad o de pH en el agua de enjuague hasta evaluaciones químicas y/o microbiológicas de muestras tomadas después de la operación de lavado o limpieza. Debe poder demostrarse que los agentes de limpieza son realmente removidos de las superficies limpias.

Los sistemas de recipiente/cierre deben ser validados para asegurar que proveen protección adecuada contra contaminación durante el período de vida útil anticipado bajo condiciones normales de embarque, manejo y almacenamiento. (12) (4)

Por lo tanto la validación ayuda a asegurar la producción de medicamentos con la calidad deseada. El proceso validado funciona dentro de ciertos límites, máximo y mínimo, los cuales fueron establecidos durante la validación. Estos límites deben cumplirse para asegurar que el proceso cae dentro de lo establecido durante la validación. Debido a esto, el proceso debe estar siempre bajo control estricto, control validado y por lo tanto es virtualmente idéntico cada vez que se usa. Lo mismo sucede con el producto resultante de este proceso.

La validación también asegura que el equipo es operado dentro de los límites previamente establecidos. Aún cuando éstos deben estar basados en datos de diseño del equipo suministrado por el fabricante, generalmente no es aceptable el confiar solamente en esta información.

La evaluación también debe incluir la capacidad de los equipos involucrados con la producción en línea así como también requerimientos de producción y de calidad de un producto.

Una vez establecidos estos límites, podemos estar seguros de que el equipo es operado de la manera más eficiente diseñada para reducir tiempo muerto mediante la eliminación de averías que resultan cuando el equipo se opera fuera de límites preestablecidos.

De esta manera, el mantenimiento puede ser programado de una manera científica en lugar de ser realizado u omitido con base a requerimientos de producción los cuales continuamente cambian.

Aun cuando existen costos obvios iniciales, asociados con la validación del proceso, tal vez hasta 12-14% del costo total del proyecto, también existen ahorros de costo potenciales a plazo más largo.

Las averías generalmente se reducen cuando los equipos se desmontan, se limpian, se instalan, se operan y se mantienen de acuerdo a un programa cuidadosamente evaluado el cual incluye procedimientos escritos cubriendo estos aspectos. (4) (12)

Frecuentemente, el inventario de partes de repuesto puede reducirse y los costos de mantenimiento pueden ser determinados y controlados de manera más precisa. Los costos asociados con reprocesos, rechazos o recogida de lotes del mercado puede ser también reducidos.

La validación también ahorra tiempo, lo cual constituye otro ahorro indirecto de costos. Con un proceso validado no hay necesidad de inventar la rueda de nuevo cada vez que haya cambios en personal, o cambio de un producto a otro, o cambio de proceso. Esto es porque el proceso esta bien documentado y se basa en principios científicos firmes, los cuales han sido muy bien pensados a través de la validación original lo cual provee una base sólida sobre la cual se pueden realizar los cambios. El personal de operación tiene a su disposición procedimientos escritos a seguir por lo tanto no necesita perder tiempo tratando de encontrar la forma de hacer ciertas operaciones o aún peor de desarrollar un proceso impropio lo cual puede causar daños y/o atrasos en producción o puede resultar en reprocesos o rechazos. Si bien la validación puede costar más inicialmente, también es cierto que puede pagarse por sí misma mediante ahorros de tiempo y costo. (4)

Muchas veces los controles de procesos y de equipo pueden ser reducidos a base de los resultados de la validación e historia. Durante la validación, algunos parámetros son generalmente

identificados como indicativos de la ejecución del proceso lo cual típicamente permite hacer una evaluación de las interacciones de esos parámetros en lugar de tener que vigilar cada una de las fases del proceso. En esta forma, con base en los datos recolectados puede ser posible medir solamente algunos parámetros y correlacionarlos con el proceso total para determinar si el proceso está o no bajo control.

Una validación adecuada puede ser suficiente para omitir ciertos análisis a productos en proceso y a productos terminados. Por ejemplo, si en una línea de llenado de líquidos, las operaciones de arranque, de preparación de botellas y de enjuague de la línea han sido propiamente validadas, no hay necesidad entonces de analizar las primeras unidades llenadas. Esto es porque la garantía ya existe o ha sido construida en el proceso de que el contenido de las primeras unidades es el mismo que el de cualquiera otra unidad. La necesidad de determinar el contenido en volumen, variación de peso y otros análisis en proceso también puede ser reducida en forma parecida. (4)

El ejemplo anterior representa reducción real de costos al fabricante en conjunción a una mayor confianza en la calidad del producto.

Esto conlleva a otra razón muy importante para la validación, en la cual probablemente se hace mayor énfasis en la actualidad.

El análisis de producto terminado es de naturaleza estadística, ya que sería imposible e impráctico analizar cada unidad para verificar si cumple con las especificaciones de calidad establecidas. Además del enorme volumen de trabajo, no quedarían existencias para vender y aún así, todavía no tendríamos el 100% de garantía, debido a la variabilidad en los métodos de análisis. (4)

Algunos defectos tienen la tendencia de aparecer a través de todo el lote en una forma relativamente uniforme, otros están distribuidos al azar, frecuentemente en forma aislada.

Ejemplos de los anteriores incluyen todos aquellos lotes subpotentes o superpotentes debido a errores de pesada o de manufactura, volumen de llenado o pesos improprios causados por ajuste

inadecuado de máquina y productos contaminados debido a fallas en el proceso de esterilización total.

Otros ejemplos de defectos al azar incluyen la contaminación microbiana debida a procesos marginales o falla del sistema recipiente/cierre (vial/tapón); subpotencia o superpotencia debido a problemas de mezclado o enjuague inadecuado de la línea, así como también contaminación química o por partículas al azar debido a preparación inadecuada de los recipientes vacíos o del control ambiental.

Muchos de los defectos al azar no solo son difíciles sino imposibles de detectar mediante muestreo y análisis normales.

Podemos preguntarnos entonces ¿si el análisis de producto terminado no es suficiente para asegurar la calidad del producto, qué medidas adicionales podríamos implementar razonablemente para proveer esta garantía? La respuesta por supuesto, es LA VALIDACION DEL PROCESO. (4)

2.2. DESARROLLO DEL CONCEPTO DE VALIDACION

Historicamente, la calidad de producto era asegurada por la manufactura del producto, seguida de la evaluación de muestras de producto terminado tomadas al azar por el departamento de control de calidad.

El análisis de las materias primas, productos en proceso y componentes de empaque proveen garantía adicional de la calidad del producto terminado. Visitas de inspección y auditoría a los proveedores son también muy útiles. Sin embargo, sin el estudio y evaluación de las relaciones entre materias primas y su proceso de manufactura y de los productos resultantes, la calidad de los productos terminados no puede ser completamente asegurada.

Esto conduce al concepto de validación total del proceso; desde las materias primas hasta el producto terminado.

Ningún método de validación de procesos es apropiado para todas las situaciones; sin embargo hay dos formas básicas de validación de procesos: PROSPECTIVA Y RETROSPECTIVA, que tienen varias aplicaciones, las cuales han sido abundantemente descritas durante los últimos años. (4)

2.2.1. TIPOS DE VALIDACION

Dependiendo de las circunstancias en que se lleve a cabo la validación, algunos autores han hecho la siguiente clasificación:

- 1.- Validación retrospectiva
- 2.- Validación prospectiva
 - a) validación concurrente
 - b) revalidación

1.- Validación retrospectiva

Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción (datos históricos), análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad. (5)

La validación retrospectiva abarca las situaciones donde un producto se elabora sin proceso de documentación validado, depende de un registro adecuado de datos históricos de los procesos tales como: tiempo de mezclado, equipo utilizado, especificaciones, etc. (6)

Si se tiene la confianza de contar con información suficiente de por lo menos siete lotes del producto fabricado en las mismas condiciones, podemos proceder a efectuar la validación retrospectiva, de acuerdo a la siguiente secuencia:

- 1) Diagrama de flujo
- 2) Definición del tamaño de muestra
- 3) Exámen de registros
- 4) Pruebas adicionales
- 5) Interpretación de resultados.

Diagrama de flujo

El primer paso que se recomienda para realizar una validación retrospectiva es dibujar un diagrama de flujo del proceso de acuerdo con las técnicas de fabricación vigentes, este diagrama nos permite identificar aquellas etapas del proceso que se consideren fundamentales, definir las consecuencias de operación ideales y señalar aquellos controles de proceso y productos en que deben efectuarse. (6)

Definición de tamaño de muestra

El procedimiento general para seleccionar el número de lotes que se deben evaluar recomienda lo siguiente: si se han realizado más de 100 lotes, tomar el 10% de ellos aleatoriamente, si son menos de 100 seleccionar 10 al azar y si son menos de 15, deberá considerarse toda la documentación histórica del producto para proceder al examen de registros. (13)

Exámen de registros

Se procede a examinar la información registrada para apreciar si los lotes se fabrican normalmente y para seleccionar los datos que sean de mayor utilidad.

Pruebas adicionales

En muchas ocasiones es necesario realizar pruebas complementarias en muestras de retención del producto o de las materias primas, o bien efectuar los análisis con un muestreo distinto cuando todavía se cuenta con producto. Los resultados de estas pruebas deberán anexarse a la documentación. (2)

Interpretación de resultados

Con los datos seleccionados, el siguiente paso será clasificar, tabular y graficar la información, es recomendable realizar figuras o tablas con el correspondiente análisis estadístico, una para cada atributo de calidad. Se pueden analizar los resultados entre lotes o un mismo lote empleando métodos estadísticos sencillos tales como: cartas de control, análisis de regresión, análisis de varianza o límites de tolerancia. Las cartas de control son las herramientas más útiles para detectar causas y corregir variaciones durante el proceso, así como para establecer, monitorear, y verificar la validación de un determinado proceso. (7,8)

2.- Validación prospectiva

Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, demuestra que las operaciones se encuentran bajo control.

La validación prospectiva se refiere a comprobar que a través de un proceso predeterminado se obtienen productos con la calidad deseada.

Muchas personas tienden a pensar que la validación es como un solo punto o una idea al final o al inicio del desarrollo de un producto o proceso que puede ser considerado validado si los primeros días o tres lotes del producto cumplen con las especificaciones.

Por el contrario la validación prospectiva es la parte integral de un programa cuidadosamente planeado y lógico del desarrollo de un producto o proceso.

Para obtener el éxito completo, la validación prospectiva requiere de un programa planeado y organizado. La organización deberá tener definidas claramente las áreas de responsabilidad y de autoridad.

El punto importante es que existen estructuras bien definidas que sean aceptadas y estén en operación.

Se efectúan con un documento llamado PROTOCOLO DE VALIDACION. Es necesario tener en cuenta las características del producto, las dosificaciones aceptables del producto, la calificación de los procesos de equipo e instalaciones. (7)

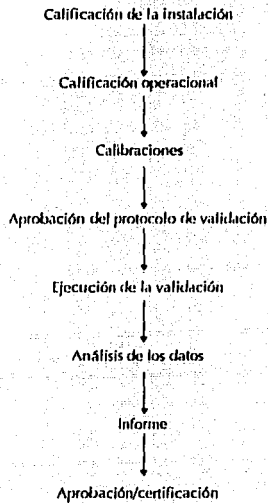
La validación prospectiva es el momento para demostrar que un proceso de manufactura opera bajo condiciones estándar bien definidas y es capaz de generar un producto que cumple con las especificaciones preestablecidas.

Un programa efectivo de validación prospectiva deberá estar apoyado por una documentación extensa generada desde el desarrollo del producto hasta la producción industrial, dándonos así la historia del producto lo más completa posible, dicha documentación lleva el nombre de documentación maestra, la cual cuenta con reportes, procedimientos, protocolos, especificaciones, métodos analíticos y algunos otros documentos críticos pertenecientes a la formulación y el proceso, con lo cual se pueden fundamentar los aspectos del proceso del producto.

La figura que se muestra a continuación indica la secuencia de eventos que se realizan durante la validación prospectiva: (7)

VALIDACION DE UN PROCESO (20)

(PROSPECTIVA)



Los elementos de la validación prospectiva son:

1) Características del producto (en este caso, tabletas)

Pueden ser de 4 tipos: (6)

Físicas: material extraño, peso, espesor, forma, color. (10)

Químicas: pureza del activo, productos de degradación, uniformidad de contenido.

Tiempo de disolución: el cual es usado como indicador de biodisponibilidad, desintegración.

Biológicas: cuenta microbiana.

2) Aceptación del producto

Basado en la uniformidad y consistencia de los atributos del proceso, sistema sobre bases estadísticas durante el desarrollo inicial y la fase de fabricación. (6)

3) Calibración del equipo

Es un método que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables. (6)

4) Calificación de instalaciones

Las instalaciones al ser evaluadas permiten establecer que el equipo usado en el proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas. (9)

5) Documentación

Es necesario que los estudios de validación sean hechos de acuerdo a un protocolo escrito, puesto que un programa de validación debe ser documentado para su revisión. (6)

De la validación prospectiva se pueden derivar:

a) Validación concurrente

b) Revalidación

a) Validación concurrente

Es un tipo de validación que se aplica exclusivamente en productos y procesos que se realizan esporádicamente en los que se puede decidir que está bajo control el proceso con el análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso cada vez que se valide un lote.

Es aplicada cuando el sistema no se puede desafiar y no se cuenta con los datos históricos, entonces será necesario estudiar el sistema, analizar el rendimiento del mismo, establecer controles asociados y comprobar el sistema. (5)

b) Revalidación

Es otro tipo de validación prospectiva que se desarrolla cada vez que existen cambios que puedan afectar al producto, tales como los que se relacionan con los atributos del producto, a la formulación o al equipo, o bien cuando se cambia de proveedores.

Se deben hacer revalidaciones periódicas aunque no cambien significativamente los procesos. Se hace deliberadamente para buscar desviaciones imprevistas.

El número de lotes requeridos para considerar un proceso validado depende del mismo proceso.

La FDA exige que cuando menos sean tres lotes, también requiere que la documentación incluya los procesos en los que se presentan las etapas de mayor importancia para cada uno de ellos. (5)

2.3. COMPONENTES DE LA VALIDACION PARA ACONDICIONAMIENTO

La validación de un proceso requiere la calificación de cada uno de los elementos que la integran. La importancia relativa de un elemento puede variar de un proceso a otro. Los componentes considerados para la validación del acondicionamiento son:

- Calibración de instrumentos
- Sistemas de apoyo crítico

- Calificación de los operarios
- Calificación de materiales de envase y empaque
- Calificación de equipo
- Calificación de instalaciones
- Etapas de acondicionamiento
- Diseño de proceso de acondicionamiento (15)

Calibración de instrumentos

Un proceso farmacéutico involucra muchos instrumentos de medición; la correcta y oportuna calibración de instrumentos evita errores de operación que desvían el control del proceso. Así se deben calibrar termómetros, manómetros, higrómetros, relojes, alarmas, contadores, etc.

Una variable es la exactitud del equipo, del instrumento y/o aparato de medición (según las Normas de Metrología). Esta variable se controla con la calibración. La validación es el control de las variables. (16) (15) (14)

Sistemas de apoyo crítico

Son servicios necesarios para las operaciones de fabricación; y un suministro deficiente de ellos, altera la calidad del producto final. Son por ejemplo, el aire para calefacción, ventilación, limpieza o secado usados para el acondicionamiento, así como también el agua (de cualquier tipo), vapor, nitrógeno, sistema de desagüe, etc.

Calificación de operarios

El personal a los diferentes niveles, tendrá la preparación, o experiencia adecuados para llevar a cabo las operaciones que le sean asignadas, asegurando así que los productos procesados tendrán la calidad requerida. (15)

Calificación de materiales de envase y empaque

Se refiere al establecimiento de especificaciones para cada uno de los parámetros críticos de estos materiales. Las especificaciones se deben establecer en función del producto y su uso final.

Calificación de equipos

Es la comprobación formal de que el equipo funciona como se desea. Para llevar a cabo esta calificación deben considerarse el diseño y la instalación del equipo. Por otra parte la calificación requiere del desarrollo y actualización de procedimientos de ajuste y limpieza.

Calificación de instalaciones

Consiste en la comprobación de que las instalaciones construidas para la fabricación y el acondicionamiento cumplen con los requerimientos establecidos por la corporación, las normas Institucionales y las Buenas Prácticas de Manufactura.

Comprende el diseño, construcción, verificación y mantenimiento continuo de limpieza, sanitización y control ambiental. (16)

Etapas de acondicionamiento

Se deben describir las fases actuales del proceso de acondicionamiento para cada producto, es necesario elaborar diagramas de flujo, reportar los elementos imprescindibles para la operación, así como las actividades que son susceptibles de facilitarse y/o eliminarse del flujo.

Diseño del proceso de acondicionamiento

Para poder diseñar este proceso es necesario elaborar cuadros que resulten del estudio de todos los elementos enumerados anteriormente a fin de hacer los cambios, establecer recomendaciones o implementar programas que garanticen el seguimiento, aplicación y actualización del programa de validación. (17) (15)

2.3.1. CONTROLES DURANTE EL PROCESO DE ACONDICIONADO

A fin de mantener, o en su caso mejorar la seguridad del proceso de acondicionamiento se requiere el establecimiento, práctica y vigilancia de los siguientes controles:

- Todas las operaciones de acondicionamiento deberán realizarse de acuerdo a las instrucciones dadas y con los materiales especificados en la orden de acondicionamiento correspondiente.
- El responsable del departamento de acondicionamiento deberá documentar cada uno de los pasos efectuados durante el acondicionamiento, y llevará a cabo los controles en proceso especificados en la orden correspondiente. (17) (11)

Cualquier desviación de los procedimientos aprobados para el acondicionamiento del producto se documentará y justificará en la orden de acondicionamiento correspondiente.

Toda modificación a procesos deberá ser evaluada y autorizada por los departamentos de Producción, Control de Calidad y Asistencia Técnica.

- Los materiales se mantendrán separados e identificados durante todo el proceso para prevenir mezclas, confusiones y contaminaciones cruzadas.

El material impreso deberá mantenerse en áreas controladas y de acceso restringido, donde habrá un responsable de la recepción, almacenamiento y conciliación de dichos materiales al final del acondicionamiento del producto.

- En cada línea de acondicionamiento solo podrá manejarse un único producto y solo un lote del producto a la vez.
- Las operaciones de acondicionamiento correspondientes a los productos o envases semejantes en apariencia no se realizarán en forma simultánea en áreas comunes, a menos que se encuentren físicamente separados y en todo caso se empleará un procedimiento que evite el riesgo de confusión. (16) (17)

Dicho procedimiento deberá presentarse por escrito y deberá ser entregado al Departamento de Control de Calidad para incluirlo en la información del producto.

Encontrar mezclas de etiquetas, indica principalmente, que no se siguieron las Prácticas Adecuadas de Manufactura, lo cual puede acarrear problemas al departamento responsable.

Los mismos problemas están relacionados con el control de peso y volumen del líquido en el proceso, la detección de variaciones en dichas mediciones requieren la calificación de los componentes que participan en dichas operaciones.

Es posible minimizar estos "errores" en base a un programa de validación, capacitación de supervisores en el área de acondicionamiento e inspectores de Control de Calidad.

Después de que el acondicionamiento se ha completado se debe hacer un examen de la orden de acondicionamiento y revisar que todos los detalles corresponden a las especificaciones marcadas para la operación.

La demanda de productividad dentro de la planta no debe originar que se trabaje por alcanzar niveles de producción sin calidad.

Son útiles también los programas de entrenamiento que motivan al empleado a ser responsable de su trabajo y le dan los elementos necesarios para comprender la importancia de cada operación del proceso de acondicionamiento.

El hombre, las máquinas y los materiales son tres factores que causan los problemas y errores, los dos primeros se encuentran dentro de las instalaciones del laboratorio y los materiales aún cuando

proviengan de un proveedor son sometidos a inspecciones por el personal del departamento de Control de Calidad, esto significa que se pueden controlar los tres factores que podrian originar danos al producto. (15)(17)

El control de la línea debe ser rutinario durante las operaciones, consiste en comparar las apariencias de las piezas acondicionadas y, comprobar que dichas piezas se encuentren completas y los componentes sean los correctos.

En suma a esto, debe ser revisado, que el número de lote y fechas de expiración que se den sean las correctas.

Asimismo, el control involucra muchas actividades, y las líneas de acondicionado actuales con alta capacidad, requieren el diseño de controles planeados especialmente para cada caso.

Los inspectores deben también efectuar sus actividades de control siguiendo los procedimientos establecidos y planes de muestreo. (17)

2.3.2. INSPECCION DURANTE EL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO

Previo al acondicionamiento se efectuará una inspección por el personal responsable de Control de Calidad e incluirá:

- Verificar que las líneas de empaque y etiquetado se encuentren libres de remanentes de materiales provenientes de operaciones anteriores u otros materiales ajenos al producto.
- El área y equipo deben encontrarse limpios y debidamente identificados con los datos del producto a acondicionar.
- Tener el procedimiento de acondicionamiento disponible, actualizado y autorizado.
- Que el producto a granel haya sido aprobado para su acondicionamiento y esté debidamente identificado.

- Que el granel, los envases primarios y secundarios y las etiquetas correspondientes al producto a acondicionar correspondían a la cantidad indicada en la orden de acondicionado.
- Que el personal cuente con la indumentaria adecuada.
- Que en los materiales impresos aparezcan número de lote, fecha de caducidad y elaboración, asignados por Control de Calidad (cuando se requiera). (18) (15)

Además el inspector debe revisar:

- Que el producto que se está empacando esté claramente identificado y se encuentre en el lugar adecuado.
- La entrada al Departamento de Acondicionamiento debe estar restringida al personal ajeno al trabajo en dicha zona.

El inspector para acondicionamiento debe contar con un programa de muestreo para cada producto a empacar.

Una vez terminado el acondicionamiento es responsabilidad del inspector revisar que el empacado esté en orden y que toda la información sea registrada. Cada producto terminado de acondicionar se conservará en el área de cuarentena hasta la aprobación final.

Concluida la operación de acondicionamiento se verificará que en la orden se hayan registrado todos los datos necesarios y se cerrará dicha orden, entregándosela al responsable del departamento de Control de Calidad, para el acondicionamiento, él revisará y firmará para la posterior integración al expediente del producto en archivo.

Una de las responsabilidades de Control de Calidad es el muestreo y análisis del producto para concluir sobre su liberación o rechazo.

En caso de rechazo se mantendrá en área restringida y controlada, mientras que Control de Calidad y Asistencia Técnica digan lo concerniente a la destrucción o al reproceso. (17)

2.3.3. ORGANIZACION

El establecimiento de un programa de validación comienza con el compromiso de la alta dirección. El apoyo de la dirección es necesario, ya que considerables recursos serán necesarios para llevar a cabo el programa.

La composición del equipo de validación dependerá de la variable del proceso a estudiar y de la formación técnica del personal. Normalmente están involucrados en el programa de validación de la planta las siguientes disciplinas:

- 1) Control de Calidad
 - Análisis químico
 - Análisis microbiológico
 - Garantía de calidad
- 2) Producción
- 3) Ingeniería
- 4) Desarrollo de producto (Investigación y Desarrollo)

Frecuentemente pueden estar involucrados otros departamentos como Entrenamiento de personal, Seguridad, Compras, Normas legales, etc.

Ya que la validación del proceso es una operación de toda la planta, el programa es en última instancia responsabilidad del Gerente de Planta. Usualmente nombrará un coordinador de validación para dirigir el equipo y si la planta es pequeña el mismo se hará cargo de esta tarea. (10)

El papel que desempeña Investigación y Desarrollo es importante. Para un nuevo producto, este departamento suministrará a la planta lo siguiente:

- a) Un diseño de producto cuyos componentes - formulación, procedimientos de fabricación, metodología analítica y especificaciones de los materiales y del producto - hayan sido validados.

El procedimiento de fabricación debe ser validado por Investigación y Desarrollo al menos con un lote piloto.

- b) Identificación de las variables del producto y del proceso.
- c) Límites tentativos para estas variables. Los límites pueden ser modificados como resultado de los estudios del proceso de validación hecho en la planta, ya que muchos componentes del proceso serán diferentes de los utilizados por los estudios de Investigación y Desarrollo.
- d) Metodología para medir, comprobar y controlar las variables críticas.

El coordinador de validación con la ayuda de su equipo establecerá el programa de calificación para cada componente del proceso a ser validado, se asegurará de que el programa sea ejecutado correctamente y en los tiempos previstos y coordinará la evaluación de los resultados obtenidos.

El programa de calificación consistirá en lo siguiente:

- 1) Diagrama de flujo y descripción del sistema
- 2) Protocolo de calificación el cual incluye:
 - parámetros a validar
 - método a usar
 - cómo serán analizados los resultados
- 3) Escribir los procedimientos de operación estándar (SOP'S) para el sistema incluyendo controles en proceso y procedimientos de comprobación.
- 4) Documentación del programa de calificación. (10)

2.3.4. DOCUMENTACION DE VALIDACION

La documentación de la validación debe incluir el protocolo de validación, toxos y cada uno de los procedimientos a los cuales se hace referencia, procedimientos de operación estandar y especificaciones, los resultados obtenidos y recolectados durante la validación, resúmenes de datos, resultados de evaluaciones realizadas por Control de Calidad, Ingeniería, Manufactura, Mantenimiento y Desarrollo en proceso y finalmente, una revisión y certificación firmada por cada

uno de los departamentos y/o individuos responsables de que todos los criterios de aceptación se han cumplido y la validación es completa.

La documentación de la validación es un registro completo, el cual de ser necesario, puede ser usado para recrear la validación original en el futuro y determinar si han sucedido algunos cambios con el tiempo. También puede ser usado como prueba de que un proceso, sistema o equipo ha sido validado y es apropiado para su uso, puede establecer y probar efectividad y puede ser usado como base para programas de revalidación a intervalos periódicos. (4) (11)

2.4. ACTIVIDADES POSTERIORES A LA VALIDACION

Al completar la validación, se tiene la garantía de que el sistema, proceso o equipo está funcionando de manera aceptable y reproducible y se puede asegurar con una confianza razonable que cualquier lote de producto fabricado de la misma manera cumplirá con todas las especificaciones y será consistente con lotes producidos antes y después. Desafortunadamente aún no se puede conectar nuestro proceso validado a un piloto automático y olvidamos de él. Nuestra industria envuelve personal y condiciones dinámicas y ambos tienen el potencial de desviarnos de un estado validado en ausencia de otros factores de control. Los ajustes de instrumentos de medida pueden cambiar, los equipos se desgastan, los procedimientos se modifican y las personas tienen tendencia a volverse complacientes.

Esto nos muestra la necesidad de establecer programas rutinarios de verificación para desarrollar un sistema de control de cambios que evite modificaciones desautorizadas al equipo o a los procesos.

El programa de verificaciones deberá incluir los parámetros y procedimientos críticos previamente identificados que afectan el funcionamiento normal del proceso o equipo. El alcance y la frecuencia de estos programas deben ser suficientes para garantizar que el proceso continúa funcionando en la misma forma que cuando se validó.

Es siempre aconsejable empezar con verificaciones frecuentes y gradualmente disminuir la frecuencia hasta alcanzar el nivel óptimo. (4)

Se debe establecer un sistema de control de cambios como parte integral de los procedimientos de post-validación. Este sistema debe estar diseñado en forma tal que requiera una revisión documentada de cualquier cambio propuesto por todas las partes involucradas.

El cambio solamente podrá ser implementado después de que haya sido debidamente aprobado. Es deseable desarrollar un formato estándar para este tipo de situación, el cual lógicamente deberá ser incluido dentro de los procedimientos de operación estándar. Tanto el equipo como los procedimientos asociados deben ser claramente marcados con una nota indicando que está prohibido hacer cambios sin la autorización apropiada.

Cuando un cambio o reparación es necesario, se debe evaluar su impacto sobre la validación original y se debe tomar una decisión en este caso.

En ocasiones es necesario revalidar ya sea como parte del programa periódico de revalidación o como consecuencia de cambios planeados de equipo o proceso.

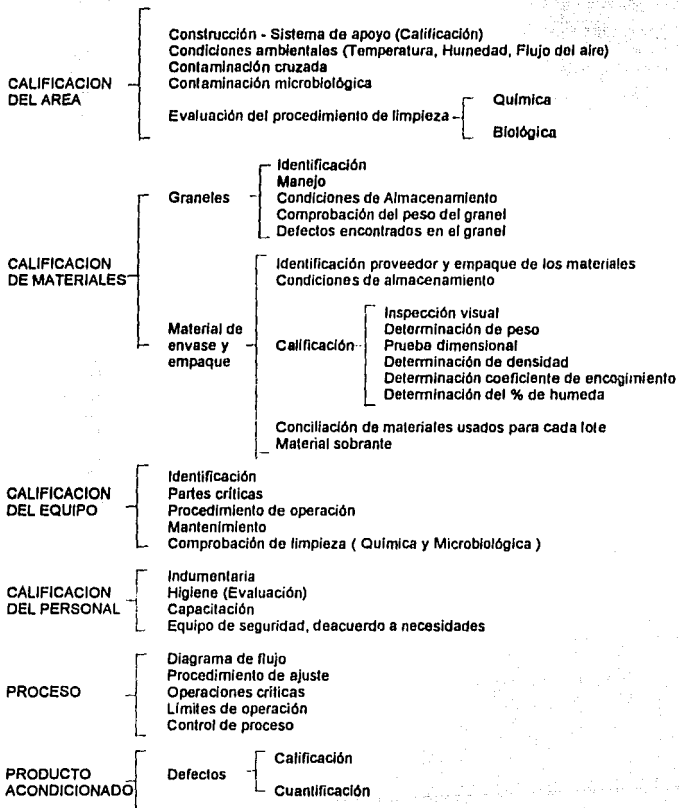
Aún si el sistema o proceso parecen estables es recomendable repartir la validación a intervalos periódicos. Normalmente, estas revalidaciones se programan para que coincidan con paradas programadas de la planta o durante paradas normales de producción.

Cambios planeados de equipo, o de proceso también requieren revalidación. Se debe revalidar siempre que un equipo crítico sufra algún reemplazo o modificación que vaya más allá de los límites establecidos. Algunos cambios en materias primas y materiales de empaque también pueden requerir revalidación. Al igual que las validaciones originales, las revalidaciones deben estar amparadas con protocolos y reportes de validación. (4)

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1. DIAGRAMA GENERAL DE LA VALIDACION DEL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO



3.2. MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO

3.2.1. MATERIAL BIOLÓGICO

- Cajas Petri esterilizadas (plástico, desechables)
- Hisopos esterilizados
- Asa microbiológica

3.2.2. MATERIAL DE LABORATORIO

- Gradilla de plástico
- Tubos de ensayo pyrex (25 ml)
- Pipetas graduadas (10 y 25 ml)
- Pipetas volumétricas (10, 25 ml)
- Microbureta (10 ml)
- Matraces ErlenMeyer Pyrex (125 y 250 ml)
- Soporte universal
- Pinzas para soporte
- Papel filtro No. 3
- Matraz volumétrico Pyrex(100, 200, 1000 ml)
- Espátula
- Vasos de precipitados Pyrex (100, 250 ml)

3.2.3. REACTIVOS

- Acido sulfúrico al 10%
- Almidón SR
- Yoduro de potasio Baker (grado reactivo)
- Yodato de potasio Baker (estandar secundario)
- Solución salina
- Medios de cultivo: agar soya tripticaseína (Bioxon)
- Agua destilada

3.2.4. EQUIPO

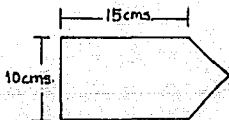
- Agitador mecánico marca Equipar mod. 267-914
- Balanza analítica marca Sartorius mod. MCIAC 2105
- Incubadora marca Precision mod. JPCM 2809
- Círculo metro marca Taylor
- Termómetro (escala: -5°C a 40°C)
- Cronómetro
- Vernier
- Contador de colonias marca Biotest
- Autoclave marca Anisco Eagle serie 3041
- Mechero de Bunsen

3.3 METODOLOGIA

En primer lugar se identificó el producto con el que se trabajó, determinando sus principales características. Así mismo fueron establecidos los ítems con los que se realizó el proyecto.

A) CALIFICACION DEL AREA

- Se elaboró el plano del área de acondicionamiento indicando las dimensiones, instalación y ubicación de los servicios, localización de los equipos, etc.
- Se analizaron las condiciones de construcción del área, tomando como referencia la Guía Azul de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica con el fin de conocer si se cumple con el diseño sanitario.
- Se valoró el funcionamiento de los sistemas de apoyo crítico: líneas de aire, líneas de agua, líneas eléctricas, extracción de aire, iluminación, ventilación artificial. En este renglón el punto a evaluar fue el aire, específicamente su calidad microbiológica, para ello se prepararon 10 cajas de Petri con agar soya tripticaseína, al momento de realizar la prueba se destaparon las cajas y se mantuvieron junto al sopleteador de frascos por lapsos de 30 minutos cada uno, una vez transcurrido este tiempo, se taparon de inmediato, se procedió a incubar las cajas por un período de 24 -48 horas a 35 - 37 °C y finalmente fueron leídas.
- Se determinaron las condiciones ambientales, en primer plano se hicieron pruebas para conocer la circulación de aire, además se tuvo un control de temperatura y humedad. Con respecto al primer punto, los pasos que se siguieron fueron: se cortaron flechas de cartón como la que se muestra a continuación:



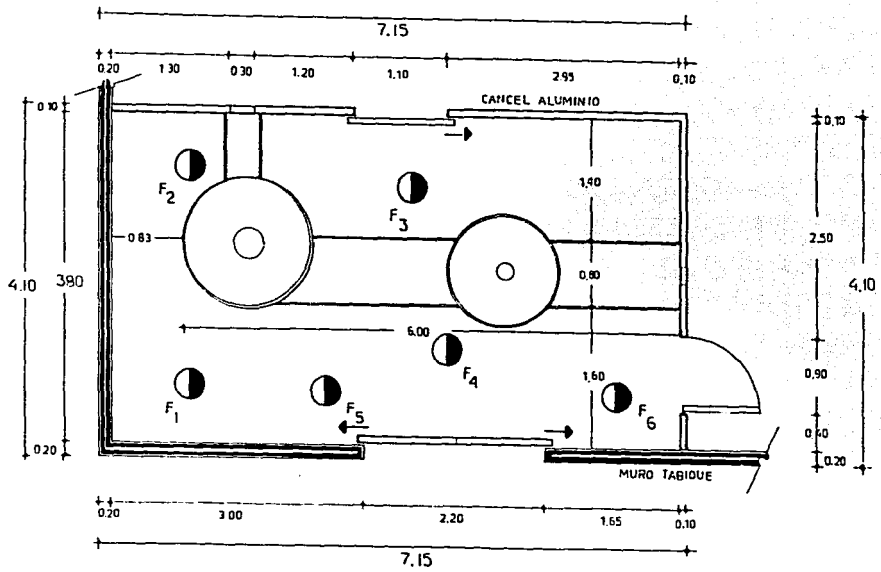
Cada flecha se sujetó de su punto de equilibrio, con hilo de cáñamo, de longitud total de 1 m. Las flechas se suspendieron del techo, distribuyéndose según plano anexo. En cada punto se colocan dos perpendiculares entre sí. Durante el proceso se indicará cada 30 minutos la dirección que señala la flecha. Esto se repite para cada lote. Por lote se obtendrá mediante una suma vectorial la dirección del flujo de aire y para los 3 lotes se usará la misma operación. El principal propósito de realizar esta operación es determinar los puntos estratégicos para la colocación de las placas que serán usadas en las pruebas de contaminación cruzada.

En cuanto al control de temperatura y humedad se tomaron lecturas con el cicrómetro de humedad y temperatura cada 30 minutos, durante todo el proceso. Se anotaron los resultados, y se hicieron cálculos estadísticos.

- Se hicieron pruebas para determinar si existía contaminación cruzada, para ello se tomó la muestra en una superficie igual a la de una caja Petri (diámetro interno), la cual contenía un círculo de papel filtro impregnado en una solución salina. El testigo positivo corresponde a una superficie interna del cubículo (pared lateral derecha), el testigo negativo es un hisopo en ácido sulfúrico al 10% sin usar. El procedimiento para la evaluación química de las placas fue el siguiente:

- * Agregar 5 ml de ácido sulfúrico al 10% a cada una de las cajas, tratando de lavar tanto las paredes como la base y tapa.
- * Esperar a que el papel filtro se humedezca perfectamente con el ácido
- * Quitar cuidadosamente el papel filtro con ayuda de unas pinzas
- * Con el ácido que quedó en alguna de las dos partes de la caja, enjuagar la otra parte y de aquí pasar a un matraz Erlenmeyer de 250 ml
- * Medir 30 ml de agua destilada
- * Lavar con el agua ambas partes de la caja Petri y vaciar los lavados al mismo matraz
- * Agregar yoduro de potasio (aproximadamente 500 mg)

PLANO V
IDENTIFICACION DE ZONAS PARA MONITOREO DEL FLUJO DE
AIRE



- Agregar de 3 a 5 gotas de almidón SR
- Agitar perfectamente para que se disuelva el yoduro de potasio
- Titular con solución 0.00125N de yodato de potasio hasta que se observe el primer vire (cambio de color en la solución de la muestra) que bien puede ser de incoloro a rosa-lila o bien de incoloro a azul.
- Registrar el gasto en ml. Solamente que el gasto de la muestra sea mayor que el del blanco(30 ml de agua + yoduro de potasio + 5 gotas de almidón TS titulado con la misma solución que las muestras) se podrá detectar la presencia del captopril en la muestra y en este caso podrá calcularse su concentración. Si el gasto es menor o igual que el del blanco no habrá presencia de captopril en la muestra.
- Para cuantificar el captopril en la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{mg captopril} = (\text{ml muestra} - \text{ml blanco}) \times F \times N \text{ KIO}_3 \times 217.5$$

Donde:

N= Normalidad exacta de la solución titulante y se calcula dividiendo la cantidad exacta en gramos de yodato de potasio que se usaron para la preparación de la solución entre 214.6 .

F= factor de la solución titulante y se calcula dividiendo la normalidad exacta de la solución entre 0.1

La solución titulante se preparó de la siguiente manera:

Solución concentrada: 0.356g KIO_3 /100 ml agua (Solución 0.1 N)

1a. dilución: 25 ml stock/200 ml agua (Solución 0.0125N)

2a. dilución: 10 ml sol. 0.0125N /100 ml agua (Solución 0.00125N)

$$N = 0.356/214.6 = 0.0998$$

$$F = 0.0998/0.1 = 0.9980$$

Las zonas muestreadas se indican en el plano IV

- Al inicio y al final del proceso se determinó si existía contaminación de tipo microbiológica causada por bacterias y hongos. Se tomó un solo nivel de muestreo: 1.5m sobre el piso. Con un hisopo estéril se frotó el área a muestrear y se colocó en un tubo con 5 ml de solución salina, se agitó el hisopo dentro del tubo y se exprimió contra las paredes, se desechó el hisopo. Posteriormente se tomó 1 ml de esta solución y se incubó en una caja petri con Agar Soya, se incubaron las cajas por 24 horas a una temperatura de 37 °C.

Las zonas muestrearlas se indican en el plano III.

- Se hizo una evaluación de los sistemas de limpieza del área con el fin de conocer el grado en que se reduce o eliminan las trazas del principio activo del producto acondicionado (evaluación química). Además se hizo una evaluación microbiológica para conocer la efectividad del procedimiento de limpieza. El área fue evaluada una vez terminada la limpieza, la cuál se realiza según el siguiente procedimiento:

- * Se despeja la línea, es decir se retiran los materiales sobrantes
- * Se desarmen las lámparas, limpiando por separado las mamparas y los tubos fluorescentes con una franela impregnada de una solución de detergente en polvo (25g/100 ml agua). De la misma manera se limpian las tapas y la tubería de entrada del deshumificador, así como los cancelos y los vidrios, después se quita el exceso de esta solución con otra franela húmeda (solo con agua) y finalmente se pasa una franela seca.
- * La mesa-banda se limpia como se indica en el paso anterior teniendo cuidado de limpiar también los tubos que pasan por debajo de ésta
- * Para limpiar los pisos se usan las mismas soluciones del inciso 2, pero en lugar de franela se usa una jerga.

Procedimiento para llevar a cabo la evaluación microbiológica: (De acuerdo al plano II)

La jerga con la que se limpió el área donde se encuentra la llenadora King se colocó (usando guantes estériles) en una bolsa que contenía dos litros de solución salina, se exprimió el trapo, se sacó de la bolsa. A partir de esta solución se hicieron 7 diluciones de 1:10 en tubos de ensaye. De cada uno de ellos se tomó una alícuota de 1.0 ml y se colocó en una caja de Petri conteniendo agar soya tripticaseína, la cual se incubó por un período de 24 - 48 horas a 35 - 37°C y finalmente se determinó la cantidad de unidades formadoras de colonias (UFC).

Procedimiento para efectuar la evaluación química: (De acuerdo al plano I)

- Frotar con un hisopo el área que se va a valorar
- Exprimir contra las paredes del tubo el hisopo con el cual se tomó la muestra. Vaciar a un matraz Erlenmeyer de 250 ml.
- Medir 30 ml de agua destilada y enjuagar con ellos el tubo que contiene la muestra. Vaciar al mismo matraz.
- Preparar un matraz con 30 ml de agua destilada, el cual será usado como blanco.
- El resto del procedimiento es exactamente igual al que se utilizó para la determinación de la contaminación cruzada.

B) CALIFICACION DE MATERIALES

Se consideraron los siguientes parámetros tanto para el granel como para los materiales de envase y empaque:

- Granel
- Identificación correcta del granel
- Manejo del granel después de su fabricación, hasta llegar al área de acondicionamiento

- * Condiciones de almacenamiento
- * Comprobación del peso del granel
 - Defectos encontrados en el granel
 - Materiales de envase y empaque
- * Identificación del proveedor de cada uno de los materiales
- * Condiciones de almacenamiento
- * Calificación:
 - a) Inspección visual. De acuerdo a ésta se reportará el porcentaje de defectos encontrados en un tamaño de muestra de 100 piezas de cada material.
 - b) Determinación de peso. Se usó una balanza analítica y para esta prueba se utilizaron 20 piezas de cada material.
 - c) Prueba dimensional. Con ayuda de un vernier se tomaron las medidas de los materiales.
 - d) Determinación de densidad (para frascos). Cortar un cuadrado de diferentes partes del cuerpo del frasco de aproximadamente 2 cm. cuadrados, pesar en balanza analítica y calcular de acuerdo a:
$$D = \text{Peso má. en mg} / \text{Área total en mm}$$
 - e) Determinación del coeficiente de encogimiento (para fundas). Se usan 10 materiales de cada lote. La prueba consiste en medir el largo de la funda en un principio, luego se hace pasar por el túnel donde son selladas al frasco, en el proceso normal de acondicionamiento y al salir del túnel se vuelve a tomar la medida. Se calcula de la siguiente manera:
$$CE = \text{Medida al salir de la banda} / \text{Medida al entrar a la banda}$$
 - f) Determinación del porcentaje de humedad (para bolsas de sílica gel). Primeramente se deberán tener a peso constante dos pesafiltros de vidrio por cada muestra, justo antes de empezar la prueba se abre la bolsa que contiene la sílica y se pesa aproximadamente 1 gramo, en una balanza analítica, el pesafiltro destapado con la muestra se coloca en una estufa a 105 °C por un período de 3 horas, al cabo de este tiempo se tapa el pesafiltro, se saca de la estufa, se deja en el desecador hasta que se

enfriar a temperatura ambiente y finalmente se pesa de nuevo el pesafiltro con la sílica seca. El porcentaje de humedad se calcula de la siguiente manera:

$$\% \text{ humedad} = \frac{\text{Peso final} - \text{Peso inicial (g)}}{\text{g Muestra}} \times 100$$

- Conciliación de materiales usados en el acondicionamiento
- Manejo del material sobrante del proceso de acondicionamiento.

C) CALIFICACION DEL EQUIPO

Para llevar a cabo la calificación del equipo se consideraron los datos del equipo (principales características), sus partes críticas (elementos que durante el proceso están en contacto directo con el producto), procedimientos de operación, mantenimiento, limpieza (comprobación química y microbiológica), calificación del funcionamiento del equipo y seguridad de operación.

D) CALIFICACION DEL PERSONAL

Los puntos que se tomaron en cuenta para esta calificación fueron:

- Indumentaria del personal que labora en cada área
- Condiciones generales de higiene del personal (evaluación microbiológica)
- Capacitación del personal.

E) PROCESO

Para poder evaluar la efectividad del proceso se tomó como base el diagrama de flujo del proceso de acondicionamiento, se tomó en consideración si se realizaban los procedimientos de ajuste, las causas de las operaciones críticas, los límites de operación del equipo y finalmente los controles durante el proceso de acondicionamiento.

F) PRODUCTO ACONDICIONADO

Para poder realizar la evaluación del producto acondicionado se construyeron tablas indicando los defectos (críticos, mayores y menores) encontrados durante el proceso de acondicionamiento de los lotes estudiados.

CAPITULO IV

RESULTADOS

IDENTIFICACION DEL PRODUCTO Y DE LOS LOTES VALIDADOS

Nombre del producto: CAPOTENA 25 mg
 Forma farmacéutica: TABLETAS
 Principio activo: CAPTOPRIL
 Presentación: FRASCO DE POLIETILENO CON 30 TABLETAS

INFORMACION DE LOS LOTES VALIDADOS

No. LOTE SQUIBB	LOTE TESIS	TAMAÑO LOTE ESTANDAR	FECHA DE CADUCIDAD
489-9046B	1	16,583 Piezas	30-Mayo-1992
565-90537	2	16,583 Piezas	15-Junio-1992
635-90605	3	16,583 Piezas	15-Julio-1992

I) CALIFICACION DEL AREA

- CONDICIONES DE CONSTRUCCION

TABLA I
 REQUERIMIENTOS SEGUN LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

PISOS	Deben ser lisos, contruidos de material que no desprenda polvo, impermeable o impermeabilizado, sin grietas
MUROS	Deben ser de superficie lisa que no desprenda polvo, sin grietas y revestidos o pintados de piso a techo con material impermeable o impermeabilizado.
TECHOS	Serán de superficie lisa y unida, sin grietas contruidas de material que no desprenda polvo. Es conveniente que las instalaciones de conductos, líneas de luz, puentes de ventilación y otros servicios para las áreas de producción se encuentren fuera de éstas.
PUERTAS Y VENTANAS	No se especifica

TABLA II
CONDICIONES DE CONSTRUCCION SQUIBB

PISOS	Firme, de concreto pulido, acabado con loseta vinílica de 3 mm de espesor, de color verde, presenta grietas.
MUROS	De tabicón aplanado, con yeso y acabado con pintura epóxica. Canceleña de aluminio anodizado con cristal flotado transparente de 5 mm. En el muro de tabicón hay una puerta de aluminio corrediza.
TECHOS	Firme, de concreto, con divisiones cada 1.5 m, con vigas horizontales. Los sistemas de apoyo no están ajustados al techo. Las lámparas cuelgan con cadenas del techo, al igual que las campanas de extracción.
PUERTAS Y VENTANAS	Las puertas son corredizas, de aluminio anodizado con cristal flotado transparente de 5 mm. Las ventanas están montadas con herrera de aluminio colocadas a 95 cm. del piso y a 60 cm del techo.

TABLA III
CUMPLIMIENTO CON DISEÑO SANITARIO (PISOS)

CARACTERISTICAS	SI CUMPLE	NO CUMPLE	OBSERVACIONES -
Lisos		X	Presenta uniones
Sin grietas		X	Tiene considerables grietas
Cubiertos con material impermeable	X		
Monolíticos		X	
Anticorrosivos	X		
Fácil limpieza	X		Excepto en las uniones
No porosos	X		
Zócalos sanitarios		X	
Resistencia al peso	X		
Antiestático		X	
Antiderrapante		X	Mojado es resbaloso

TABLE IV
CUMPLIMIENTO CON DISEÑO SANITARIO (MUROS)

CARACTERÍSTICAS	SI CUMPLE	NO CUMPLE	OBSERVACIONES
Lisos	X		
No desprenden polvo	X		
Sin grietas	X		
Revestidos con material impermeable		X	
No contienen madera	X		
Contramarcos al mismo nivel de las paredes		X	Permiten el acumulamiento de contaminantes en esas zonas
Sin contramarcos (ajuste directo a la pared)		X	Permiten el acumulamiento de contaminantes en esas zonas

TABLE V
CUMPLIMIENTO CON DISEÑO SANITARIO (TECHOS)

CARACTERÍSTICAS	SI CUMPLE	NO CUMPLE	OBSERVACIONES
Superficies lisas		X	Presentan divisiones
Sin grietas	X		
Revestidos con material impermeable	X		
Uniones tipo impermeable		X	

TABLE VI
CUMPLIMIENTO CON DISEÑO SANITARIO
(PUERTAS Y VENTANAS)

CARACTERÍSTICAS	SI CUMPLE	NO CUMPLE	OBSERVACIONES
Lisas		X	
Sin grietas	X		
De material impermeable	X		
De fácil limpieza	X		
Ajuste directo a las paredes		X	Las ventanas tienen cancel y hay puertas cortedizas, por lo que fácilmente se pueden acumular contaminantes.
Contramarcos al mismo nivel que las paredes		X	

TABLA VII
IDENTIFICACION DE LOS SISTEMAS DE APOYO

SISTEMA	EXISTE	NO EXISTE	SATISFACTORIO	NO SATISFACTORIO
Líneas de aire	X		X	
Líneas de agua		X		
Extracción de aire	X		X	
Tuberías de desagüe		X		
Inyectores de nitrógeno		X		
Deshumidificación	X		X	
Iluminación	X		X	
Ventilación artificial	X		X	
Líneas eléctricas	X		X	

TABLA VIII
CALIFICACION DE SISTEMAS DE APOYO (AIRE)
EVALUACION CON FILTRO SUCIO

ZONA DE EXPOSICION: Sopleteador de frascos

TIEMPO DE EXPOSICION: 30 minutos

PRESION DEL AIRE (Impulso cuadrada): 11 - 15

MUESTRA	COLONIAS / 30 MINUTOS
1	71
2	67
3	Incontables
4	76
5	Incontables
6	86
7	79
8	Incontables
9	77
10	Incontables

TABLA IX
CALIFICACION DE SISTEMAS DE APOYO (AIR)
EVALUACION CON FILTRO LAVADO

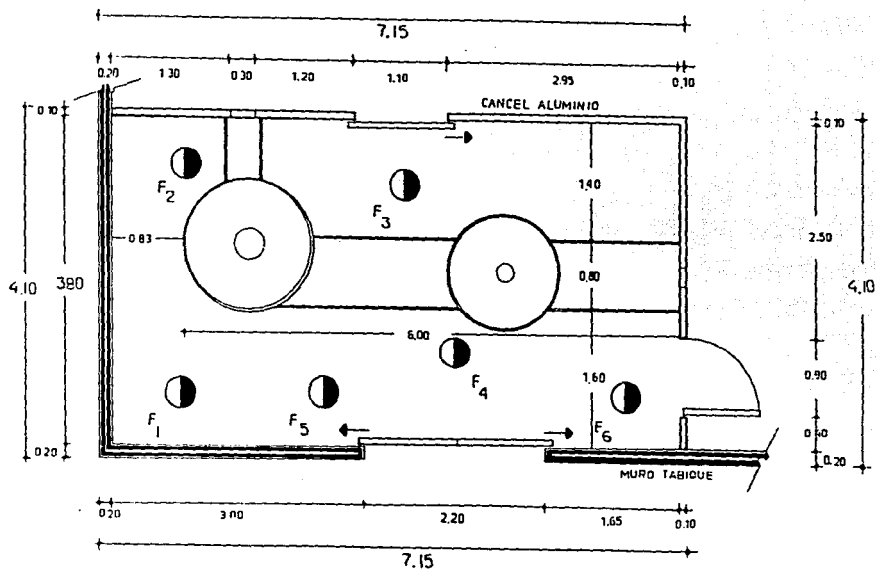
ZONA DE EXPOSICION: Sopleteador de frascos

TIEMPO DE EXPOSICION: 30 minutos

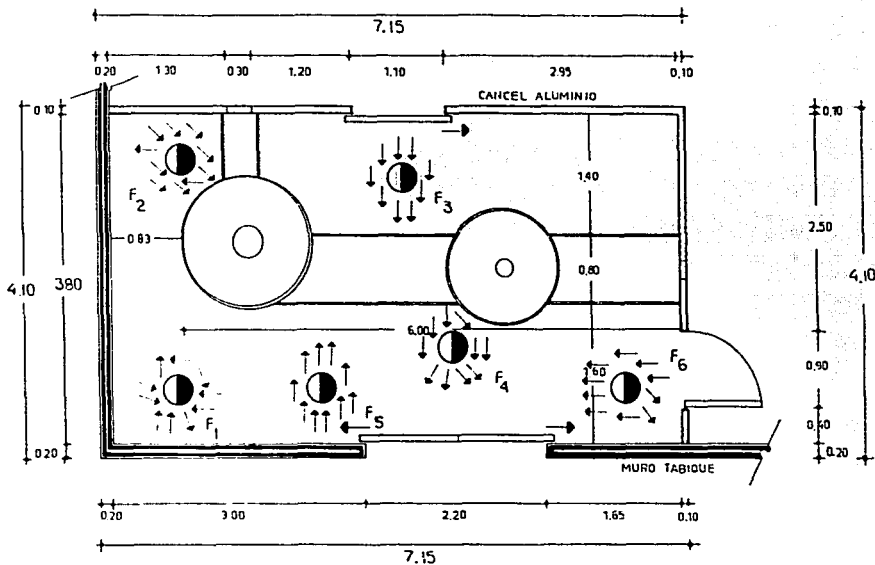
PRESION DEL AIRE (lb / pulg cuadrada): 11 - 15

MUESTRA	COLONIAS / 30 MINUTOS
1	94
2	Incontables
3	65
4	Incontables
5	62
6	56
7	36
8	94
9	79
10	Incontables

**PLANO V
IDENTIFICACION DE ZONAS PARA MONITOREO DEL FLUJO DE
AIRE**



DETERMINACION DEL FLUJO DE AIRE DURANTE EL PROCESO
 LOTE 1



RESULTANTE VECTORIAL DEL FLUJO DE AIRE
 LOTE 1

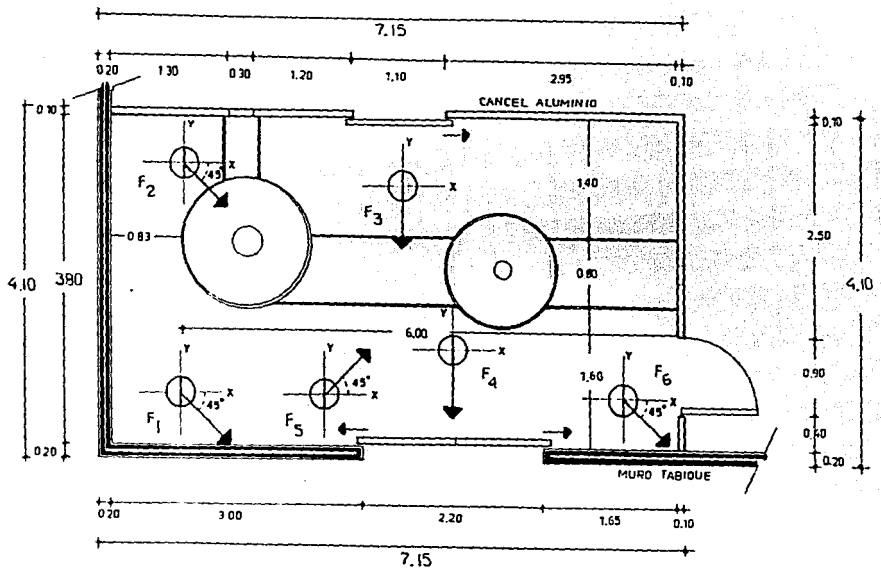


Figura 48

VALORES DEL PROCESO DE ACOMODAMIENTO DE UNA FORMA MATEMÁTICA TABULAR

**DETERMINACION DEL FLUJO DE AIRE DURANTE EL PROCESO
LOTE 2**

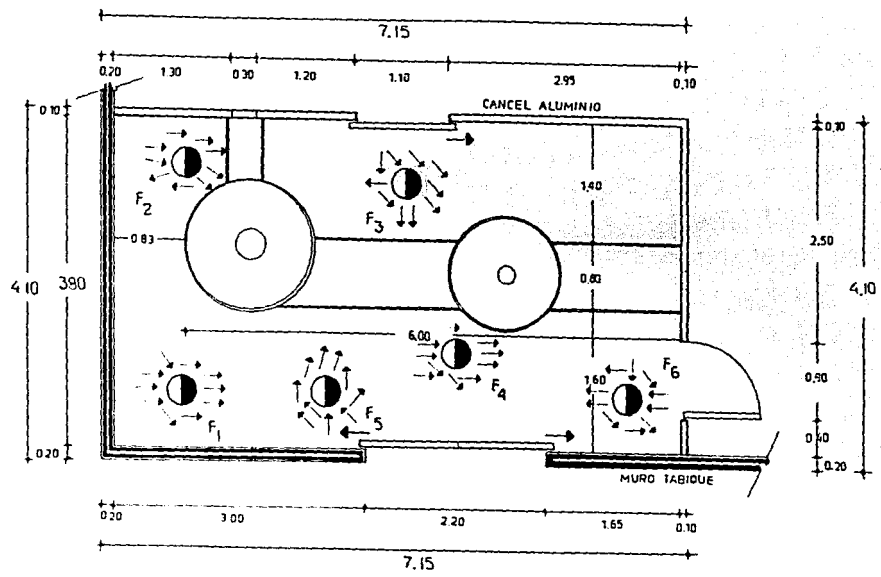
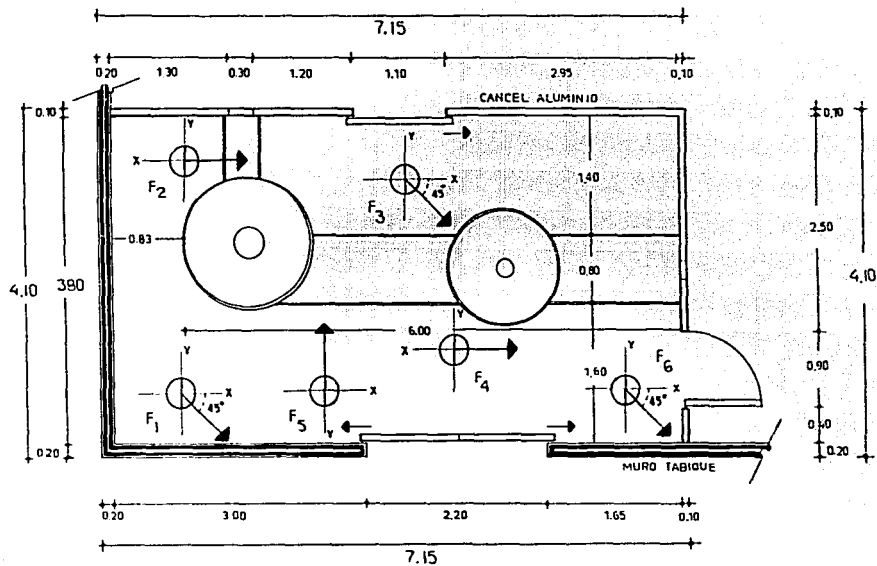


Figura 1

VALUACION DEL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO DE UNA TIPOLOGIA PARAMETRICA HABITAD

RESULTANTE VECTORIAL DEL FLUJO DE AIRE
LOTE 2



DETERMINACION DEL FLUJO DE AIRE DURANTE EL PROCESO
 LOTE 3

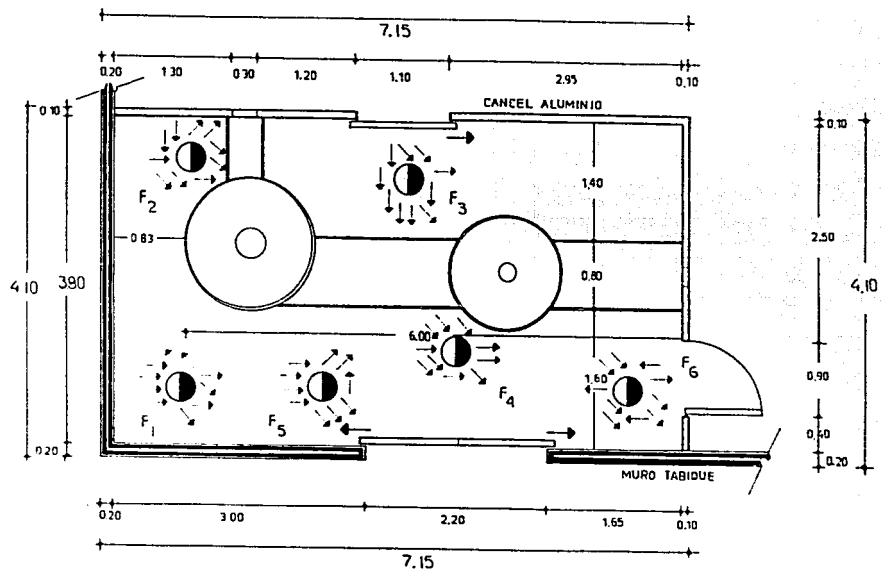
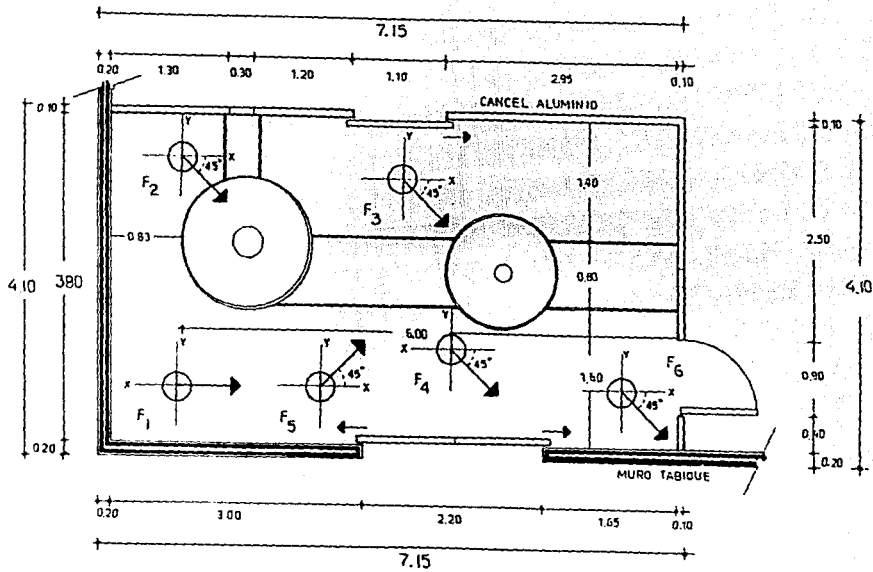


Figura 13

VALUACION DEL PROCESO DE ACEROCOMUNICACION DE UNA FORMA FABRICATIVA INDUSTRIAL

RESULTANTE VECTORIAL DEL FLUJO DE AIRE
 LOTE 3



Página 53

VALIDACION DEL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO DE SALA TIPOAL PARAMETRICA 1/84/ETIA

* CONTROL DE HUMEDAD Y TEMPERATURA

ESPECIFICACIONES:

TEMPERATURA MAXIMA = 30 °C

HUMEDAD RELATIVA MAXIMA = 50%

TABLA X
CONTROL DE HUMEDAD Y TEMPERATURA

TIEMPO (min)	LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3	
	TEMP. (°C)	H.R. (%)	TEMP. (°C)	H.R. (%)	TEMP. (°C)	H.R. (%)
0	21.5	39.00	20.5	39.50	21.5	28.75
30	21.5	38.50	20.5	38.75	21.5	28.75
60	21.5	38.50	20.5	38.25	21.5	29.00
90	21.5	40.00	21.0	38.25	22.0	28.75
120	21.5	39.75	21.5	38.75	22.0	27.50
150	21.0	41.25	21.5	39.00	22.0	27.00
180	21.0	40.25	21.5	38.00	22.0	26.00
210	21.0	39.00	21.5	37.00	22.0	24.75
240	21.5	39.25	20.5	41.00	21.5	27.50
270	21.5	40.25	20.5	40.00	21.5	27.75
300	21.5	39.50	21.0	40.25	21.5	37.25

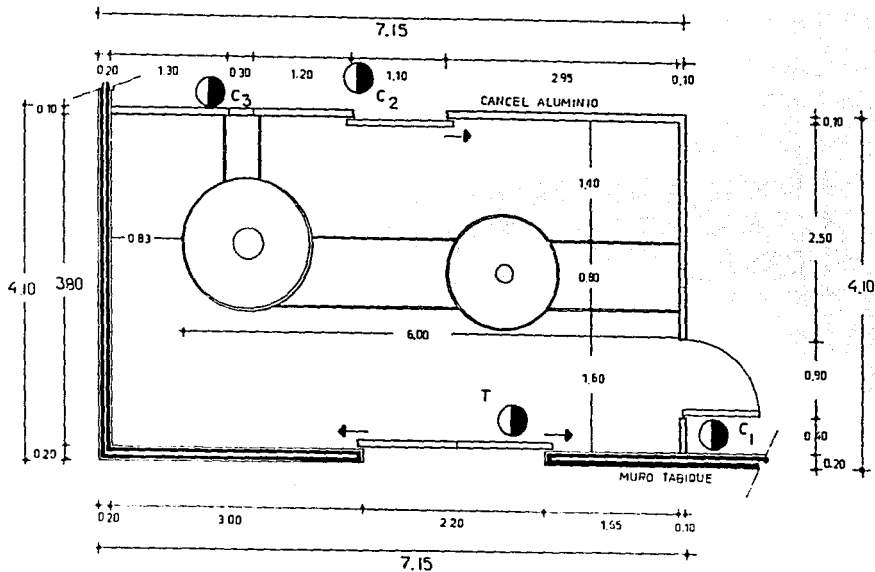
- CONTAMINACION CRUZADA

TABLE XI
CONTAMINACION CRUZADA

ZONA EVALUADA	LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3	
	ml DE KIO ₃ 0.00125 N	EXISTE CONTAMI- NACION	ml DE KIO ₃ 0.00125 N	EXISTE CONTAMI- NACION	ml DE KIO ₃ 0.00125 N	EXISTE CONTAMI- NACION
C1	1.40	SI	0.30	NO	0.40	NO
C2	0.40	NO	0.30	NO	0.40	NO
C3	0.30	NO	0.30	NO	0.40	NO
TESTIGO (+)	1.00	SI	0.50	SI	1.00	NO
BIANCO	0.40	NO APLICA	0.40	NO APLICA	0.40	NO APLICA

• VER PLANO IV

**PLANO IV
IDENTIFICACION DE ZONAS PARA PRUEBA DE CONTAMINACION
CRUZADA**



- CONTAMINACION MICROBIOLÓGICA
- EVALUACION REALIZADA AL INICIO DEL PROCESO

TABLA XII
CONTAMINACION MICROBIOLÓGICA

ZONA EVALUADA	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
	CUENTA MICROBIANA	CUENTA MICROBIANA	CUENTA MICROBIANA
P1	9 Col/lu	0 Col/lu	1 Col/lu
P2	7 Col/lu	0 Col/lu	2 Col/lu

- VER PLANO III

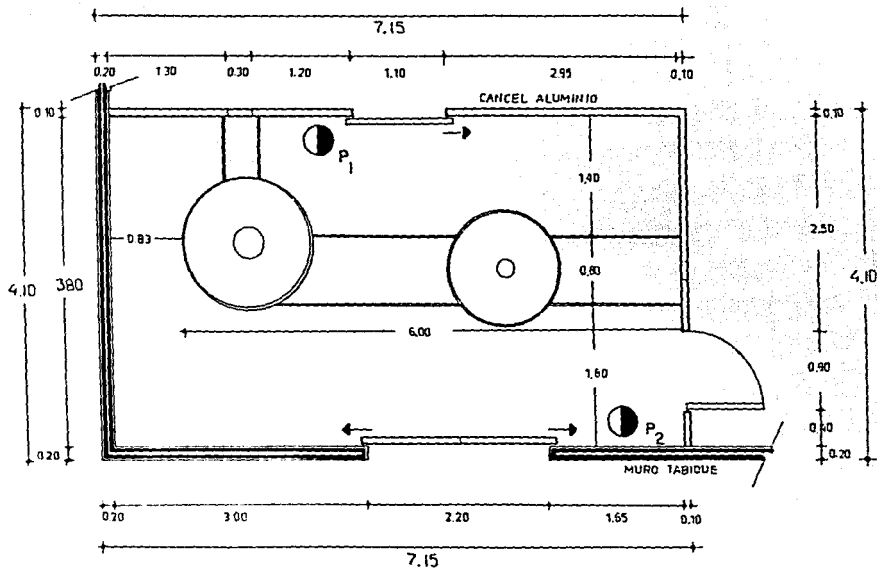
- EVALUACION REALIZADA AL FINAL DEL PROCESO

TABLA XIII
CONTAMINACION MICROBIOLÓGICA

ZONA EVALUADA	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
	CUENTA MICROBIANA	CUENTA MICROBIANA	CUENTA MICROBIANA
P1	1 Col/lu	1 Col/lu	0 Col/lu
P2	3 Col/lu	0 Col/lu	2 Col/lu

- VER PLANO III

PLANO III
IDENTIFICACION DE PLACAS PARA CONTAMINACION MICROBIOLÓGICA



VALORACION DEL PROCESO DE COMERCIALIZACION DE UNA FORMA FARMACEUTICA TABLETA

- EVALUACION DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA

• EVALUACION QUIMICA

TABLA XIV
EVALUACION DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA (QUIMICA)
LOTE 1

ZONA * EVALUADA	ml de KIO_3 0.00125 N	LIMPIEZA ADECUADA	mg CAPTOPRIL DETECTADOS
Q6	0.40	SI	-
Q11	0.45	NO	0.013
Q9	0.45	NO	0.013
QB	0.40	SI	-
BLANCO	0.40	NO APLICA	NO APLICA

TABLA XV
EVALUACION DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA (QUIMICA)
LOTE 2

ZONA * EVALUADA	ml de KIO_3 0.00125 N	LIMPIEZA ADECUADA	mg CAPTOPRIL DETECTADOS
Q6	0.40	SI	-
Q11	0.25	SI	-
Q9	0.45	NO	0.013
QB	0.40	SI	-
BLANCO	0.40	NO APLICA	NO APLICA

TABLA XVI
EVALUACION DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA (QUIMICA)
LOTE 3

ZONA * EVALUADA	ml de KIO_3 0.00125 N	LIMPIEZA ADECUADA	mg CAPTOPRIL DETECTADOS
Q6	0.40	SI	-
Q11	0.40	SI	-
Q9	0.35	SI	-
QB	0.40	SI	-
BLANCO	0.40	NO APLICA	NO APLICA

• VER PLANO 1

PLANO I
IDENTIFICACION DE ZONAS PARA EVALUACION DEL PROCEDIMIENTO
DE LIMPIEZA (QUIMICA)

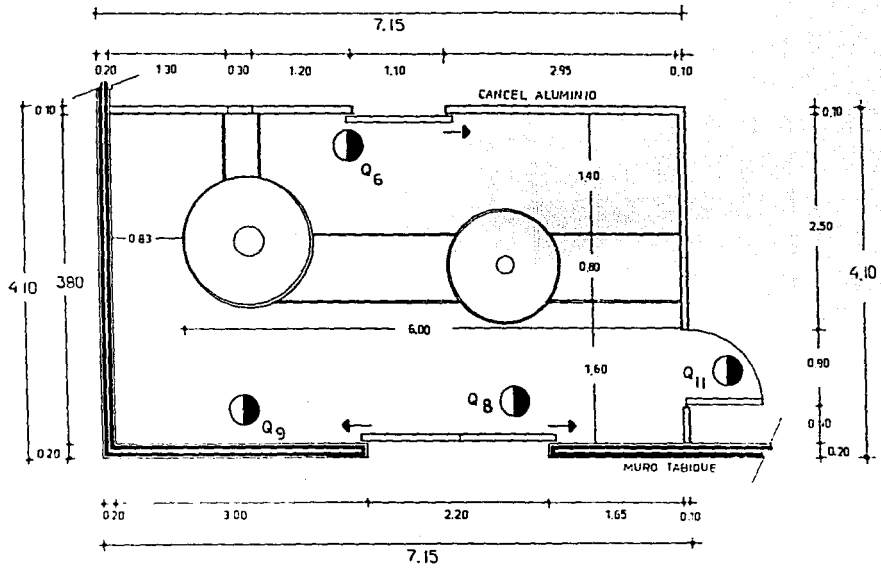


Figura 80

VALUACION DEL PROCESO DE DESCONTAMINACION DE UNA FORMA FARMACEUTICA TABLETA

• EVALUACION MICROBIOLÓGICA

TABLA XVII
EVALUACION DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA (MICROBIOLÓGICA)

ZONA EVALUADA	NIVEL DE LA MUESTRA	LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3	
		COL / 100 cm ²	LIMPIEZA ADECUADA	COL / 100 cm ²	LIMPIEZA ADECUADA	COL / 100 cm ²	LIMPIEZA ADECUADA
M2	Piso	Incont.	NO	18	SI	Incont.	NO
M3	Piso	Incont.	NO	40	SI	Incont.	NO

• VER PLANO II

PLANO II
IDENTIFICACION DE ZONAS PARA EVALUACION DEL PROCEDIMIENTO
DE LIMPIEZA (MICROBIOLOGICA)

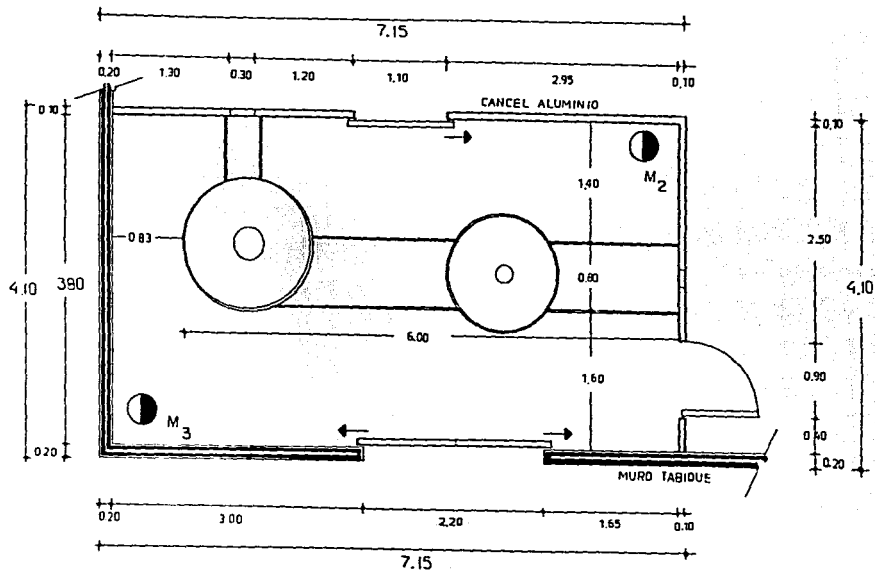


Figura 2

VALUACION DEL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO DE UNA FORMA FARMACEUTICA TABLETAS

II) CALIFICACION DE MATERIALES

- GRANUL

* IDENTIFICACION DEL GRANUL

El granul es identificado por medio de etiquetas que se adhieren al contenedor, las cuales incluyen los siguientes datos:

- a) Nombre del producto
- b) No. de lote
- c) Fecha de fabricación
- d) Pesado por
- e) Verificado por
- f) Recibido por
- g) Peso bruto
- h) Peso tara
- i) Peso neto

* MANEJO DEL GRANUL

Una vez terminada la fabricación, las tabletas se colocan en doble bolsa de polietileno, las cuales se depositan en cuñetes blancos, limpios y secos previamente tarados e identificados interior y exteriormente con los datos siguientes: nombre del producto, lote, cantidad, nombre del operador, fecha y número de cuñete. Se cierran perfectamente las bolsas (se amudan) y se colocan sobres de sílica gel entre las dos bolsas. Se tapan herméticamente los cuñetes y se llevan al almacén de cuarentena, en donde se identifican con una etiqueta que indica su estado, se espera hasta que el departamento de Control de Calidad emita su aprobación para etiquetarlo de APROBADO y colocarlo en el correspondiente almacén, a partir de este momento el granul puede ser surtido para emplearlo en el proceso de Acondicionamiento.

* CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Los granules se almacenan en zonas con acceso restringido y por lo tanto solo pueden ser manipulados por personal autorizado, estas áreas se encuentran perfectamente identificadas dentro de los almacenes y cuentan con las condiciones ideales de temperatura y humedad para cada producto, garantizando así la conservación en buen estado de los productos hasta el momento de ser transferidos.

• COMPROBACION DEL PESO DEL GRANULADO

TABLA XVIII
COMPROBACION DEL PESO DEL GRANULADO
LOTE 1 LOTE 2 LOTE 3

CAMPO	ETAPA EVALUADA	PESO PROMEDIO (kg)	MEDIA PROMEDIO	PESO PROMEDIO (kg)	MEDIA PROMEDIO	PESO PROMEDIO (kg)	MEDIA PROMEDIO
1	Principio	10.023	10.083	10.027	9.928	9.864	9.878
	Medio	10.143		9.939		9.939	
	Final	10.085		9.970		9.811	
2	Principio	9.933	9.960	9.898	9.918	10.066	9.996
	Medio	9.998		10.014		9.995	
	Final	9.953		9.994		9.929	
3	Principio	9.978	9.978	9.842	9.894	9.918	9.956
	Medio	10.001		9.837		10.103	
	Final	9.955		10.004		9.849	

 $\bar{x} = 10.007$ $\bar{x} = 9.946$ $\bar{x} = 9.943$

• DEFECTOS ENCONTRADOS EN EL GRANULADO

TABLA XIX
DEFECTOS ENCONTRADOS EN EL GRANULADO (LOTES 1,2,3)

DEFECTO	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
Tabletas fracturadas	2.590	700	6.390
Cantidad de polvo	62 g	63 g	13 g
Tabletas sucias	0	0	0
Tabletas unidas	0	0	0

• RENDIMIENTO DEL GRANULADO

TABLA XX
RENDIMIENTO DEL GRANULADO (LOTES 1,2,3)

CANTIDAD	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
Tabletas recibidas	495,910	494,410	498,900
Tabletas acondicionadas	493,320	493,710	492,510
Rendimiento (%)	99.47%	99.85	98.99

- MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE.
- IDENTIFICACION DEL PROVEEDOR Y EMPAQUE DEL MATERIAL

TABLA XXI
IDENTIFICACION DEL PROVEEDOR Y EMPAQUE DEL MATERIAL

MATERIAL	PROVEEDOR	EMPAQUE
Frasco de polietileno	Plásticos Capri S.A.	Bolsa de polietileno y caja de cartón
Tapa de polietileno	Plásticos Capri S.A.	Bolsa de polietileno y caja de cartón
Funda de garantía	Bandas de garantía SII	Bolsa de polietileno y caja de cartón
Etiqueta	Onset Urpe S.A.	Paquete de papel Kraft
Bolsa de sílica gel	Wilson Phillip y Cía. S.A.	Bolsa de polietileno
Mola de poliuretano	Jorge Uda Domínguez	Bolsa de polietileno

• CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO EN SQUIBB DE LOS MATERIALES

- 1) Se almacenan en los empaque de los proveedores y de esta manera se evita la posibilidad de que se contaminen o deterioren. Así mismo se inspeccionan regularmente (por personal del almacén donde se encuentren) para verificar que están debidamente cerrados, identificados y en buen estado.
- 2) Todos los materiales estarán colocados sobre tarimas, o bien, en anaqueles o "racks" que permitan su fácil identificación, inspección y manipulación.
- 3) Todo material de envase y empaque es recibido en el almacén de recepción del cual se pasará al área de cuarentena, identificándolo con la correspondiente etiqueta, aquí permanece hasta que es aprobado por el departamento de Control de Calidad y entonces ya podrá ser transferido al almacén de materiales aprobados en donde nuevamente se reetiquetará como aprobado y quedará entonces disponible para ser usado en el momento que se solicite.

• CALIFICACION DE LOS MATERIALES

1) INSPECCION VISUAL

TABLA XXII
INSPECCION VISUAL DEL FRASCO

LOTE DEL FRASCO	% DEFECTUOSO (PRESENTA REBABAS)	% NO DEFECTUOSO
D0070	12	88
D0074	15	85
D001	13	87

TABLA XXIII
INSPECCION VISUAL DE LA TAPA

LOTE DE LA TAPA	% TAPAS CON REBABA	% TAPAS CON BANDA DE SEGURIDAD ROTA	% TAPAS SUCIAS	% TAPAS NO DEFECTUOSAS
C0017	5	0	0	95
C0001	2	1	1	96
C0063	6	0	0	94

TABLA XXIV
INSPECCION VISUAL DE LA FUNDA DE GARANTIA

LOTE DE LA FUNDA	% FUNDAS SUCIAS	% FUNDAS NO DEFECTUOSAS
D0016	0	100
D0001	10	90
D0017	15	85

2) DETERMINACION DEL PESO DE LOS MATERIALES

TABLA XXV
DETERMINACION DEL PESO DEL FRASCO DE POLIETILENO

MUESTRA	LOTE D0074 (g)	LOTE D0070 (g)	LOTE D0001 (g)
1	7.6544	8.0178	8.0573
2	7.7636	8.1073	7.9835
3	7.8419	7.9670	8.1150
4	7.4945	8.0745	7.9579
5	7.8405	7.9982	7.9799
6	7.6776	8.0692	8.0216
7	7.6832	8.0146	8.0387
8	7.4610	8.0331	8.0201
9	7.6399	7.9649	8.0982
10	7.8670	8.0598	8.1319
11	7.6410	7.9215	8.0088
12	7.6592	8.0641	8.1114
13	7.6684	8.0697	8.0266
14	7.6922	8.0172	8.0824
15	7.6510	8.0805	8.0257
16	7.6456	8.0108	8.0035
17	7.6515	7.9829	8.0647
18	7.6726	8.1131	7.9454
19	7.6553	8.0902	8.0026
20	7.4151	7.9753	8.0057
X	7.6727	8.0342	8.0325
(s)	0.1040	0.0485	0.0528
LICX	7.6020	8.0012	7.9966
LSCX	7.7434	8.0672	8.0634
IC(S)	0	0	0
LSC(S)	0.1550	0.0723	0.0787

ESPECIFICACION = 7.5 - 8.5 g

LICX = X - A3S IC(S) = B4S

LSCX = X + A3S LSC(S) = B4S

A3 = 0.680

B4 = 1.490

X = Media aritmética

S = Desviación estándar

LICX = Límite inferior de control con respecto a la media

LSCX = Límite superior de control con respecto a la media

LIC(S) = Límite inferior de control con respecto a la desviación estándar

LSC(S) = Límite superior de control con respecto a la desviación estándar.

NOTA: Los valores A3 y I14 fueron tomados de las tablas: "factores para el cálculo de límites de control".

TABLA XXVI
DETERMINACION DEL PESO DE LA TAPA DEL FRASCO DE POLIETILENO

MUESTRA	LOTE C0087 (g)	LOTE C0001 (g)	LOTE C0063 (g)
1	2.432	2.421	2.414
2	2.422	2.418	2.418
3	2.423	2.422	2.425
4	2.408	2.416	2.421
5	2.416	2.419	2.410
6	2.425	2.408	2.419
7	2.421	2.396	2.418
8	2.407	2.416	2.420
9	2.426	2.413	2.421
10	2.425	2.418	2.408
11	2.414	2.404	2.402
12	2.421	2.390	2.411
13	2.426	2.408	2.422
14	2.420	2.414	2.409
15	2.420	2.420	2.404
16	2.407	2.409	2.418
17	2.408	2.410	2.407
18	2.418	2.398	2.414
19	2.420	2.407	2.412
20	2.407	2.407	2.414
X	2.4193	2.411	2.4140
(s)	0.0074	0.0086	0.0062
LICX	2.4143	2.4017	2.4098
LSCX	2.4243	2.4165	2.4182
LIC(S)	0	0	0
LSC(S)	0.110	0.0129	0.0094

ESPECIFICACION = Máximo 2.8 g

$$LICX = X - A3S \quad LIC(S) = B3S$$

$$LSCX = X + A3S \quad LSC(S) = B4S$$

$$A3 = 0.680$$

$$B4 = 1.490$$

TABLA XXVII
DETERMINACION DEL PISO DE LA FUNDA

MUESTRA	LOTE D0036 (g)	LOTE D0001 (g)	LOTE D0007 (g)
1	0.4232	0.4376	0.4442
2	0.4345	0.4556	0.4758
3	0.4976	0.4323	0.4202
4	0.4571	0.4436	0.4250
5	0.4292	0.4141	0.4531
6	0.4477	0.4410	0.4298
7	0.4161	0.4186	0.4459
8	0.4130	0.4181	0.4480
9	0.4365	0.4123	0.4642
10	0.4189	0.4100	0.4279
11	0.4264	0.4228	0.4218
12	0.4103	0.4135	0.4542
13	0.4300	0.4123	0.4381
14	0.4401	0.4252	0.4225
15	0.4330	0.4229	0.4128
16	0.4194	0.4072	0.4178
17	0.4125	0.4173	0.4230
18	0.4483	0.4110	0.4029
19	0.4399	0.4398	0.4286
20	0.4496	0.4325	0.4267
X	0.4317	0.42718	0.4316
(s)	0.0141	0.0134	0.0155
HCX	0.4221	0.4181	0.4210
LSCX	0.4412	0.4363	0.4422
HC(S)	0	0	0
LSC(S)	0.0210	0.0200	0.0232

ESPI CIFICACION = 0.4 - 0.5 g

HCX = X - A3S HC(S) = B3S

LSCX = X + A3S LSC(S) = B4S

A3 = 0.680

B4 = 1.490

3) PRUEBA DIMENSIONAL DE LOS MATERIALES

TABLA XXVIII
PRUEBA DIMENSIONAL PARA FRASCOS
LOT D0074

MUESTRA	ALTURA TOTAL (cm)	ALTURA AL HOMBRO (cm)	DIAM. CUERPO EXTERIOR (cm)	ALTURA DE LA ROSCA (cm)	DIAM. SUP. EXT. DE LA ROSCA (cm)	DIAM. SUP. INT. DE LA ROSCA (cm)	DIAM. PESTAÑA (cm)	DIAM. SUP. DE LA PESTAÑA (cm)
1	2.159	1.561	1.339	0.464	0.897	1.000	1.089	1.114
2	2.165	1.575	1.340	0.465	0.887	0.993	1.082	1.112
3	2.168	1.568	1.337	0.460	0.888	1.000	1.087	1.112
4	2.158	1.565	1.330	0.447	0.894	0.995	1.085	1.114
5	2.162	1.575	1.337	0.463	0.894	1.000	1.088	1.112
6	2.125	1.550	1.325	0.450	0.887	0.989	1.082	1.105
7	2.169	1.570	1.335	0.461	0.885	1.000	1.089	1.114
8	2.165	1.563	1.333	0.463	0.895	1.005	1.085	1.111
9	2.168	1.575	1.334	0.465	0.892	1.000	1.088	1.116
10	2.125	1.544	1.332	0.462	0.886	1.000	1.084	1.104
X	2.1564	1.5646	1.3342	0.46	0.89	0.9982	1.0859	1.1111
(S)	0.0169	0.01084	0.0045	0.0063	0.0037	0.0046	0.0027	0.0039
LICX	2.1399	1.5540	1.3298	0.4539	0.8863	0.9938	1.0833	1.1076
LCSX	2.1729	1.5752	1.3386	0.4661	0.8937	1.0026	1.0885	1.1152
LC(S)	0	0	0	0	0	0	0	0
LSC(S)	0.0290	0.0186	0.0077	0.0181	0.0065	0.0078	0.0046	0.0067

ESPECIFICACIONES:

Altura total = 2.12 a 2.14 cm
 Altura al hombro = 1.55 a 1.58 cm
 Diám. cuerpo exterior = 1.330 a 1.340 cm
 Altura de la rosca = 0.430 a 0.470 cm
 Diám. int. de la rosca = 0.874 a 0.910 cm
 Diám. sup. externo = 0.990 a 1.018 cm
 Diám. 1a. pestaña = 1.080 a 1.100 cm
 Diám. 2a. pestaña = 1.100 a 1.140 cm

$$LICX = X - A3S \quad LC(S) = B3S$$

$$LCSX = X + A3S \quad LSC(S) = B4(S)$$

$$A3 = 0.975$$

$$B4 = 1.716$$

TABLA XXIX
PRUEBA DIMENSIONAL PARA FRASCOS
LOTE D00070

INDICADA	ALTURA TOTAL (cm)	ALTURA AL HOMBRO (cm)	DIAM. CUERPO EXTERIOR (cm)	ALTURA DE LA ROSCA (cm)	DIAM. INT. DE LA ROSCA (cm)	DIAM. SUP. EXTERIOR (cm)	DIAM. SUP. DE LA PESTANA (cm)	DIAM. DE LA PESTANA (cm)
1	2.137	1.562	1.335	0.450	0.897	1.003	1.087	1.112
2	2.134	1.564	1.333	0.456	0.897	0.997	1.087	1.107
3	2.130	1.555	1.333	0.459	0.900	1.000	1.092	1.109
4	2.130	1.567	1.329	0.458	0.894	1.004	1.089	1.106
5	2.138	1.565	1.331	0.458	0.897	0.999	1.087	1.112
6	2.130	1.562	1.332	0.450	0.904	1.000	1.082	1.108
7	2.125	1.558	1.337	0.455	0.905	1.000	1.086	1.109
8	2.130	1.567	1.332	0.450	0.898	1.002	1.085	1.104
9	2.125	1.558	1.337	0.455	0.900	1.003	1.082	1.107
10	2.137	1.564	1.332	0.453	0.900	0.999	1.089	1.113
X	2.131	1.562	1.331	0.454	0.899	1.007	1.087	1.1087
(S)	0.0047	0.0040	0.0025	0.0035	0.0035	0.0022	0.0030	0.0029
LICX	2.1264	1.5583	1.3306	0.4509	0.8956	0.9985	1.0836	1.1059
LCSX	2.1356	1.5661	1.3358	0.4578	0.9026	1.0029	1.0901	1.1115
LIC(S)	0	0	0	0	0	0	0	0
LSC(S)	0.0081	0.0069	0.0043	0.0060	0.0061	0.0038	0.0051	0.0050

ESPECIFICACIONES:

Altura total = 2.12 a 2.14 cm
 Altura al hombro = 1.55 a 1.58 cm
 Diám. cuerpo exterior = 1.330 a 1.340 cm
 Altura de la rosca = 0.430 a 0.470 cm
 Diám. int. de la rosca = 0.874 a 0.910 cm
 Diám. sup. exterior = 0.990 a 1.018 cm
 Diám. 1a. pestana = 1.080 a 1.100 cm
 Diám. 2a. pestana = 1.100 a 1.140 cm

LICX = X - A35

LIC(S) = B35

LSCX = X + A35 LSC(S) = B4(S)

A3 = 0.975

B4 = 1.716

TABLA XXX
PRUEBA DIMENSIONAL PARA FRASCOS
LOT# D0001

MELETA	ALTURA TOTAL (mm)	ALTURA AL HOMBRO (mm)	DIAM. CUERPO EXTERIOR (mm)	ALTURA DE LA ROSCA (mm)	DIAM. DIAP. EXTER. DE LA ROSCA (mm)	DIAM. SUP. EXTER. DE LA ROSCA (mm)	DIAM. 1a. PESTAÑA (mm)	DIAM. 2a. PESTAÑA (mm)
1	2.130	1.560	1.340	0.455	0.907	0.996	1.081	1.112
2	2.134	1.560	1.333	0.459	0.907	0.992	1.085	1.107
3	2.130	1.557	1.330	0.458	0.908	0.998	1.086	1.108
4	2.125	1.563	1.338	0.450	0.903	0.996	1.082	1.107
5	2.130	1.555	1.338	0.459	0.907	0.995	1.092	1.108
6	2.125	1.567	1.332	0.458	0.904	0.999	1.090	1.103
7	2.125	1.570	1.334	0.460	0.905	1.000	1.085	1.112
8	2.132	1.563	1.341	0.455	0.905	0.997	1.085	1.105
9	2.130	1.565	1.335	0.450	0.907	1.000	1.087	1.113
10	2.133	1.570	1.330	0.459	0.906	0.997	1.087	1.113
X	2.1294	1.564	1.3356	0.4563	0.9059	0.997	1.086	1.1098
(S)	0.0033	0.0051	0.0039	0.0017	0.0016	0.0024	0.0033	0.0035
LICX	2.1262	1.5580	1.3318	0.4527	0.9043	0.9946	1.083	1.1054
LCSX	2.1326	1.5680	1.3394	0.4599	0.9075	0.9994	1.0892	1.1122
LIC(S)	0	0	0	0	0	0	0	0
LSC(S)	0.0057	0.0088	0.0066	0.0064	0.0027	0.0042	0.0056	0.0060

ESPECIFICACIONES:

Altura total = 2.12 a 2.14 cm
 Altura al hombro = 1.55 a 1.58 cm
 Diám. cuerpo exterior = 1.330 a 1.340 cm
 Altura de la rosca = 0.430 a 0.470 cm
 Diám. int. de la rosca = 0.874 a 0.910 cm
 Diám. sup. externo = 0.990 a 1.018 cm
 Diám. 1a. pestaña = 1.080 a 1.100 cm
 Diám. 2a. pestaña = 1.100 a 1.140 cm

LICX = X - A3S LIC(S) = B3S

LCSX = X + A3S LSC(S) = B4(S)

A3 = 0.975

B4 = 1.716

TAHIA XXXI
PRUEBA DIMENSIONAL PARA TAPAS
L071 C0001

MUESTRA	DIAM. CUERPO EXT. (cm)	ALTURA TOTAL (cm)	DIAM. INTERIOR DEL CENTRO (cm)	DIAM. EXTERIOR DEL CENTRO (cm)	DIAM. INTERIOR DE LA TAPA CON PESTAÑA (cm)	ALTURA DE LA BORCA (cm)
1	1.187	0.554	0.755	0.850	1.103	0.280
2	1.190	0.557	0.747	0.847	1.108	0.280
3	1.187	0.550	0.753	0.850	1.110	0.279
4	1.189	0.556	0.757	0.855	1.108	0.278
5	1.186	0.554	0.753	0.847	1.105	0.285
6	1.185	0.554	0.750	0.847	1.108	0.278
7	1.186	0.555	0.747	0.847	1.105	0.280
8	1.192	0.558	0.757	0.856	1.108	0.280
9	1.185	0.557	0.760	0.851	1.109	0.279
10	1.187	0.555	0.756	0.856	1.106	0.275
X	1.1874	0.555	0.754	0.851	1.106	0.279
(s)	0.0023	0.0023	0.0044	0.0038	0.0030	0.0025
LICX	1.1852	0.5528	0.7492	0.8469	1.1032	0.2770
LSCX	1.1896	0.5572	0.7578	0.8543	1.1092	0.2818
LIC(s)	0	0	0	0	0	0
LSC(s)	0.0039	0.0039	0.0075	0.0065	0.0052	0.0043

ESPECIFICACIONES:

Diám. cuerpo exterior = 1.182 a 1.192 cm
 Altura total = 0.556 a 0.572 cm
 Diám. interior del centro = 0.732 a 0.755 cm
 Diám. exterior del centro = 0.846 a 0.862 cm
 Diám. interior de la tapa con pestaña = 1.092 a 1.111 cm
 Altura de la rosca = 0.2781 a 0.2810 cm

LICX = X - A35 LIC(s) = B35

LSCX = X + A35 LSC(s) = B45

A3 = 0.975
B4 = 1.716

TABLA XXXII
PRUEBA DIMENSIONAL PARA TAPAS
LOTE C0087

MUESTRA	DIAM. CUERPO EXT. (cm)	ALTURA TOTAL (cm)	DIAM. INTERIOR DEL CENTRO (cm)	DIAM. EXTERIOR DEL CENTRO (cm)	DIAM. INTERIOR DE LA TAPA (CON PIS. TAPA) (cm)	ALTURA DE LA ROSCA (cm)
1	1.182	0.554	0.757	0.856	1.100	0.275
2	1.183	0.556	0.750	0.847	1.100	0.282
3	1.182	0.553	0.750	0.850	1.100	0.282
4	1.185	0.554	0.752	0.858	1.103	0.283
5	1.186	0.556	0.750	0.850	1.095	0.280
6	1.186	0.553	0.752	0.852	1.102	0.281
7	1.186	0.554	0.755	0.852	1.093	0.282
8	1.186	0.555	0.749	0.850	1.101	0.283
9	1.189	0.553	0.750	0.854	1.091	0.279
10	1.182	0.557	0.751	0.855	1.108	0.279
X	1.185	0.555	0.752	0.852	1.100	0.281
(s)	0.0024	0.0014	0.0025	0.0033	0.0047	0.0025
LICX	1.1824	0.5351	0.7491	0.8491	1.0955	0.2782
LSCX	1.1870	0.5559	0.7541	0.8552	1.1047	0.2810
LIC(s)	0	0	0	0	0	0
LSC(s)	0.0040	0.0025	0.0044	0.0057	0.0081	0.0042

ESPECIFICACIONES:

Diám. cuerpo exterior = 1.182 a 1.192 cm
 Altura total = 0.556 a 0.572 cm
 Diám. interior del centro = 0.732 a 0.755 cm
 Diám. exterior del centro = 0.846 a 0.862 cm
 Diám. interior de la tapa con pestaña = 1.092 a 1.111 cm
 Altura de la rosca = 0.2781 a 0.2810 cm

LICX = X - A3S LIC(s) = B3S

LSCX = X + A3S LSC(s) = B4S

A3 = 0.975

B4 = 1.716

TABLA XXIII
PRUEBA DIMENSIONAL PARA TAPAS
L01F CD063

MUESTRA	DIAM. CUERPO EXTER. (cm)	ALTURA TOTAL (cm)	DIAM. INTERIOR DEL CENTRO (cm)	DIAM. EXTERIOR DEL CENTRO (cm)	DIAM. INTERIOR DE LA TAPA CON PESTAÑA (cm)	ALTURA DE LA ROSCA (cm)
1	1.187	0.557	0.747	0.854	1.103	0.271
2	1.189	0.555	0.758	0.851	1.110	0.279
3	1.185	0.556	0.750	0.857	1.108	0.275
4	1.188	0.557	0.757	0.849	1.108	0.281
5	1.185	0.553	0.759	0.856	1.100	0.279
6	1.183	0.555	0.753	0.851	1.100	0.284
7	1.182	0.550	0.752	0.853	1.095	0.275
8	1.187	0.552	0.753	0.850	1.102	0.280
9	1.183	0.554	0.750	0.855	1.100	0.279
10	1.185	0.553	0.749	0.850	1.101	0.280
X	1.185	0.554	0.753	0.853	1.1027	0.279
(s)	0.0023	0.0023	0.0040	0.0027	0.0046	0.0027
LICX	1.1831	0.552	0.7489	0.8501	1.0982	0.2764
LSCX	1.1877	0.556	0.7567	0.8555	1.1072	0.2816
LIC(s)	0	0	0	0	0	0
LSC(s)	0.0040	0.0039	0.0069	0.0047	0.0080	0.0046

ESPECIFICACIONES:

Diám. cuerpo exterior = 1.182 a 1.192 cm
 Altura total = 0.556 a 0.572 cm
 Diám. interior del centro = 0.732 a 0.755 cm
 Diám. exterior del centro = 0.846 a 0.862 cm
 Diám. interior de la tapa con pestaña = 1.092 a 1.111 cm
 Altura de la rosca = 0.2781 a 0.2810 cm

LICX = X - A3S LIC(s) = B3S

LSCX = X + A3S LSC(s) = B4S

A3 = 0.975

B4 = 1.716

TABLA XXXIV
PRUEBA DIMENSIONAL PARA FUNDA DE GARANTIA
LOTT D0036

MUESTRA	ANCHO (cm)	ESPESOR (cm)	LARGO (cm)
1	3.50	0.0014	5.80
2	3.60	0.0014	5.80
3	3.60	0.0016	5.80
4	3.55	0.0014	5.80
5	3.60	0.0014	5.80
6	3.55	0.0016	5.80
7	3.50	0.0016	5.80
8	3.55	0.0014	5.80
9	3.60	0.0014	5.80
10	3.55	0.0016	5.80
X	3.56	0.0015	5.80
(s)	0.0394	0.0001	0
LICX	3.5215	0.0014	5.80
LSCX	3.5985	0.0016	5.80
LIC(s)	0	0	0
LSC(s)	0.0677	0.0002	0

ESPECIFICACIONES:

Ancho = 3.60 cm
 Espesor = Mín. 0.00143 cm
 Largo = 5.80 cm

LICX = X - A3S LIC(s) = B3S

LSCX = X + A3S LSC(s) = B4S

A3 = 0.975

B4 = 1.716

TABLA XXXV
PRUEBA DIMENSIONAL PARA FUNDA DE GARANTIA
LOTE D0001

MUESTRA	ANCHO (cm)	ESPESOR (cm)	LARGO (cm)
1	3.60	0.0016	5.80
2	3.60	0.0012	5.80
3	3.57	0.0020	5.80
4	3.60	0.0014	5.80
5	3.50	0.0014	5.80
6	3.60	0.0016	5.80
7	3.55	0.0014	5.80
8	3.55	0.0016	5.80
9	3.60	0.0014	5.80
10	3.60	0.0014	5.80
X	3.577	0.0015	5.80
(s)	0.0343	0.0002	0
LICX	3.5435	0.0013	5.80
LSCX	3.6105	0.0017	5.80
LIC(s)	0	0	
LSC(s)	0.0589	0.0004	0

ESPECIFICACIONES:

Ancho = 3.60 cm
 Espesor = Mfn. 0.00143 cm
 Largo = 5.80 cm

LICX = X - A35 LIC(s) = B35

LSCX = X + A35 LSC(s) = B45

A3 = 0.975

B4 = 1.716

TABLA XXXVI
PRUEBA DIMENSIONAL PARA FUNDA DE GARANTIA
LOTE D0087

MUESTRA	ANCHO (cm)	ESPESOR (cm)	LARGO (cm)
1	3.60	0.0014	5.80
2	3.55	0.0012	5.80
3	3.60	0.0016	5.80
4	3.50	0.0016	5.80
5	3.55	0.0014	5.80
6	3.55	0.0016	5.80
7	3.60	0.0014	5.80
8	3.55	0.0014	5.80
9	3.60	0.0012	5.80
10	3.60	0.0016	5.80
X	3.57	0.0014	5.80
(s)	0.0345	0.00016	0
LICX	3.5359	0.0013	5.80
LSCX	3.6041	0.0016	5.80
LIC(s)	0	0	
LSC(s)	0.0600	0.0002	0

ESPECIFICACIONES:

Ancho = 3.60 cm
Espesor = Mfn. 0.00143 cm
Largo = 5.80cm

$$LICX = X - A3S \quad LIC(s) = B3S$$

$$LSCX = X + A3S \quad LSC(s) = B4S$$

$$A3 = 0.975$$

$$B4 = 1.716$$

TABLETA XXXVII
PRUEBA DIMENSIONAL PARA ETIQUETAS

MUESTRA	LOTE E0001		LOTE E0002		LOTE E003	
	LARGO (mm)	ANCHO (mm)	LARGO (mm)	ANCHO (mm)	LARGO (mm)	ANCHO (mm)
1	100.0	32.0	99.0	31.0	99.0	32.5
2	100.0	32.5	98.0	32.5	99.3	31.0
3	99.5	33.0	99.0	31.0	98.8	32.5
4	99.0	33.2	99.5	31.0	99.0	32.8
5	99.8	31.0	99.5	32.1	99.5	31.0
6	100.0	32.5	99.0	31.0	99.5	31.0
7	99.5	32.8	99.5	31.0	100.0	32.5
8	99.0	33.0	99.0	32.3	99.0	31.0
9	99.8	31.0	100.0	31.0	99.0	31.0
10	99.5	31.0	100.0	32.8	100.0	32.5
11	99.0	32.5	99.0	32.0	99.0	31.0
12	100.0	32.0	98.3	32.5	99.0	31.0
13	99.0	32.0	98.8	31.0	99.8	32.5
14	98.5	33.0	98.5	32.5	98.0	32.0
15	99.0	32.5	99.0	32.5	99.0	32.8
16	100.0	32.0	98.5	31.0	99.0	31.0
17	99.5	32.5	99.0	32.5	99.0	32.5
18	99.2	32.0	98.5	32.0	98.5	31.0
19	99.0	32.0	98.8	32.0	98.5	31.0
20	99.0	31.0	99.0	32.0	98.0	32.0
X	99.4	32.8	99.0	32.6	99.0	32.6
(s)	0.461	0.362	0.522	0.392	0.519	0.384

ESPECIFICACION:

100 x 33 mm +/- 1.0 mm

4) DETERMINACION DE DENSIDAD

TABLA XXXVIII
 DETERMINACION DE DENSIDAD PARA FRASCOS

MTA	LOTE D0074		LOTE D001		LOTE D0070	
	PESO (g)	DENSIDAD	PESO (g)	DENSIDAD	PESO (g)	DENSIDAD
1	0.4417	0.02208	0.4577	0.02288	0.4742	0.02371
2	0.4912	0.02206	0.4427	0.02214	0.4639	0.02312
3	0.4373	0.02186	0.4707	0.02353	0.4819	0.02401
4	0.4224	0.02112	0.4336	0.02168	0.4531	0.02265
5	0.4232	0.02116	0.4174	0.02087	0.4742	0.02371
6	0.4384	0.02192	0.4547	0.02273	0.4714	0.02357
7	0.4285	0.02142	0.4428	0.02214	0.4978	0.02489
8	0.4144	0.02072	0.4332	0.02216	0.4802	0.02401
9	0.4586	0.02168	0.4362	0.02181	0.4483	0.02241
10	0.4726	0.02263	0.4784	0.02392	0.4915	0.02475
X	-	0.02167	-	0.02239	-	0.02368
(s)	-	0.00056	-	0.0009	-	0.00077
LICX	-	0.02115	-	0.02152	-	0.02242
LSCX	-	0.02214	-	0.02327	-	0.02444
LIC(s)	-	0	-	0	-	0
LSC(s)	-	0.00097	-	0.00134	-	0.00133

NOTA: Para todas las muestras se considero un área total de 20 mm²

ESPECIFICACION: 0.021 a 0.025

LICX = X - A15 LIC(s) = B15

LSCX = X + A35L5C(s) = B45

A1 = 0.975

B4 = 1.1716

S) DETERMINACION DEL COEFICIENTE DE ENCOGIMIENTO

TABLA XXXIX
DETERMINACION DE COEFICIENTE DE ENCOGIMIENTO PARA FUNDAS
DE GARANTIA

MUESTRA	mm ANTES DE ENTRAR AL TUNEL	mm DESPUES DE SALIR DEL TUNEL	COEFICIENTE DE ENCOGIMIENTO
1	58	53	1.09
2	58	53	1.09
3	58	53	1.09
4	58	53	1.09
5	58	53	1.09
6	58	53	1.09
7	58	53	1.09
8	58	53	1.09
9	58	53	1.09
10	58	53	1.09

ESPECIFICACION: Por establecerse

G) DETERMINACION DEL % DE HUMEDAD

TABLA XI
DETERMINACION DEL % DE HUMEDAD EN BOLSA DE SILICA GEL

LOTE	% HUMEDAD
00045	1.74
90E041	2.40
11011	1.52

ESPECIFICACION: No más de 5.0 %

- CONCILIACION DE MATERIALES USADOS PARA CADA LOTE

TABLA XII
MATERIALES USADOS PARA EL LOTE 1

MATERIAL	LOTE	CANTIDAD ASIGNADA	CANTIDAD ENTREGADA	CANTIDAD DEVUELTA	CANTIDAD EN MAL ESTADO	CANTIDAD USADA EN PROCESO
Bolsa silica gel	0045	16,915	16,915	350	121	16,444
Frasco polietileno	D0070	16,915	16,915	470	1	16,444
meta polietileno	0064	16,915	16,915	150	121	16,444
tapa polietileno	C1007	16,915	16,915	1200	729	16,444
Funda de garmela	D0016	16,749	16,749	1500	1195	16,444
Caja colectora	D0095	167	167	-	2	165
Papel estitado	0052	2	2	-	-	2
Separadores (papel Kraft)	0044	167	167	-	2	165
Etiqueta	1011	17,247	17,247	-	801	16444

Cantidad entregada al almacén = 16,439 Pz

Cantidad entregada al laboratorio = 5 Pz

Total = 16,444 Pz

Rendimiento del granel = 99.16 %

Rendimiento del acondicionado = 99.47 %

TABLA XLII
MATERIALES USADOS PARA EL LOTE 2

MATERIAL	LOTE	CANTIDAD ASIGNADA	CANTIDAD ENTREGADA	CANTIDAD DEVUELTA	CANTIDAD EN MAL ESTADO	CANTIDAD USADA EN PROXIMO
Bolsa silica gel	D045	16.915	16.915	422	0	16.457
Trasero polietileno	D0074	16.915	16.915	400	0	16.457
moda polietileno	D060	16.915	16.915	900	342	16.457
tapa polietileno	C0487	16.915	16.915	450	8	16.457
Funda de garantia	D0016	16.749	16.749	1541	1596	16.457
Caja coleccion	D0095	16,7	16,7	-	-	16,5
Papel rotulado	D052	2	2	-	-	2
Separadores (papel kraft)	D044	16,7	16,7	-	-	16,5
Etiquetas	E002	17.247	17.247	-	900	16.457

Cantidad entregada al almacén = 16,452 Pz

Cantidad entregada al laboratorio = 5 Pz

Total = 16,457 Pz

Rendimiento del granel = 99,85 %

Rendimiento del acondicionado = 99,24 %

TABLA XLIII
MATERIALES USADOS PARA EL LOTE 3

MATERIAL	LOTE	CANTIDAD ASIGNADA	CANTIDAD ENTREGADA	CANTIDAD DEVUELTA	CANTIDAD EN MAL ESTADO	CANTIDAD USADA EN PROXIMO
Bolsa silica gel	D045	16.915	16.915	616	108	16.412
Trasero polietileno	D0041	16.915	16.915	285	213	16.412
moda polietileno	D060	16.915	16.915	250	248	16.412
tapa polietileno	C0063	16.915	16.915	611	133	16.412
Funda de garantia	D0016	16.749	16.749	700	164	16.412
Caja coleccion	D0095	16,7	16,7	-	1	16,4
Papel rotulado	D052	2	2	-	-	2
Separadores (papel kraft)	D044	16,7	16,7	-	1	16,4
Etiquetas	E001	17.247	17.247	-	810	16.412

Cantidad entregada al almacén = 16,412 Pz

Cantidad entregada al laboratorio = 5 Pz

Total = 16,417 Pz

Rendimiento del granel = 98,71 %

Rendimiento del acondicionado = 98,99 %

- MANEJO DEL MATERIAL SOBRANTE DEL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO

El material remanente que se encuentre impreso y colificado deberá separarse de cualquier otro material y destruirse en la presencia de personal autorizado. Dicha destrucción deberá documentarse en la orden de acondicionamiento correspondiente. En caso de que sobren materiales de envase y empaque se enviarán al almacén de material de acondicionamiento por medio de una nota de transferencia.

Una vez concluidas todas las operaciones de acondicionamiento se verificará que en la orden se hayan registrado todos los datos necesarios, se cerrará dicha orden y se anexará toda la documentación del proceso para su verificación y archivo.

Todo el producto no liberado se mantendrá identificado en un área de cuarentena y una vez aprobado se enviará al área de producto aprobado.

III) CALIFICACION DEL EQUIPO

- IDENTIFICACION DEL EQUIPO USADO PARA EL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO

Contadora King	Modelo TB 5-A (No. equipo 1909)
Taponadora	Modelo TB 5-A (No. equipo 1910)
Etiquetadora Iowe	(No. equipo 1916)
Túnel	(No. equipo 1964)
Cerradora de tabletas	(Equipo auxiliar)

• CONTADORA KING

1) PARTES CRITICAS

Todas las partes críticas de este equipo son de acero inoxidable y son las siguientes:

- a) Disco acomodador (vibrador de tabletas)
- b) Gufas para los frascos
- c) Tolva alimentadora
- d) Controles electrónicos
- e) Contador de tabletas
- f) Disco alimentador de frasco

2) PROCEDIMIENTO DE OPERACION

- a) Encender la máquina con los controles electrónicos
- b) Oprimir botón "Supply" para activar el contador electrónico
- c) Elegir el número de tabletas por frasco en los discos del contador
- d) Oprimir botón "Reset" del contador
- e) Seleccionar el tamiz adecuado del vibrador para eliminar polvo y tabletas rotas
- f) Colocar las tabletas en la tolva de alimentación
- g) Ajustar la salida de la tolva a 1 1/2 veces el tamaño de la tableta
- h) Ajustar las gufas de salida a un tamaño ligeramente mayor que el de las tabletas
- i) Colocar los embudos adecuados al tamaño del frasco y de la tableta
- j) Colocar el clip de acero inoxidable para eliminar sobrantes de tabletas
- k) Ajustar la velocidad del disco para que se tenga un flujo constante de tabletas y encienda la máquina
- l) Cuente el contenido de algunos frascos por seguridad.

3) MANTENIMIENTO

Este equipo cuenta con un manual de mantenimiento custodiado por el departamento de Mantenimiento y del cual no existe ninguna copia, con el fin de que el equipo trabaje en óptimas condiciones se tiene un programa de mantenimiento preventivo, que consiste básicamente en limpieza y lubricación general, así como revisión de las partes de mayor desgaste, lo cual se realiza cada vez que el equipo está disponible. Por otro lado cuando es necesario se practica un mantenimiento correctivo, es decir cuando alguna parte del equipo deja de funcionar correctamente es renovada; pero de cualquier manera todo lo que se le haga al equipo debe registrarse en las bitácoras correspondientes para que resulte fácil consultar cualquier información al respecto.

4) LIMPIEZA DEL EQUIPO

- a) Las partes se deben limpiar usando un aspirador de polvos, no se deben soplar por que se dispersan los polvos.
- b) La máquina y sus partes exteriores se limpian con trapo húmedo
- c) Las partes donde puede introducirse el polvo como tornillos, guías, etc. se lavan con agua y después con alcohol diluido al 50% y se secan finalmente con aire.
- d) La tolva, los embudos, el disco y el espiral se desmontan y se limpian con alcohol etílico diluido al 50%.
- e) La celda y la lámpara se sacude con un pincel o maritá seca.
- f) Las válvulas de aire deben encontrarse limpias de aceite.

5) COMPROBACION DE LA LIMPIEZA DEL EQUIPO

TABLA XLIV
COMPROBACION DE LA LIMPIEZA QUIMICA DEL EQUIPO

ZONA EVAL.	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	ml DE SOL. 0.001% N	LIMPIEZA	mg CAP. TOPRIL	ml DE SOL. 0.001% N	LIMPIEZA	mg CAP. TOPRIL	ml DE SOL. 0.001% N	LIMPIEZA	mg CAP. TOPRIL
Q1	0.40	Corr.	-	0.40	Corr.	-	0.45	Incorr.	0.013
Q2	0.40	Corr.	-	0.35	Corr.	-	0.50	Incorr.	0.027
Q3	0.40	Corr.	-	0.40	Corr.	-	0.50	Incorr.	0.027
Q4	0.45	Incorr.	0.013	0.45	Incorr.	0.013	0.45	Incorr.	0.013
Q5	0.30	Corr.	-	0.30	Corr.	-	0.35	Corr.	-
Q7	0.50	Incorr.	0.027	0.45	Incorr.	0.013	0.35	Corr.	-
BCO	0.40	NA	NA	0.40	NA	NA	0.40	NA	NA

* VFR PLANO VI

PLANO VI
 IDENTIFICACION DE ZONAS PARA EVALUACION DEL PROCEDIMIENTO
 DE LIMPIEZA (QUIMICA) DEL EQUIPO

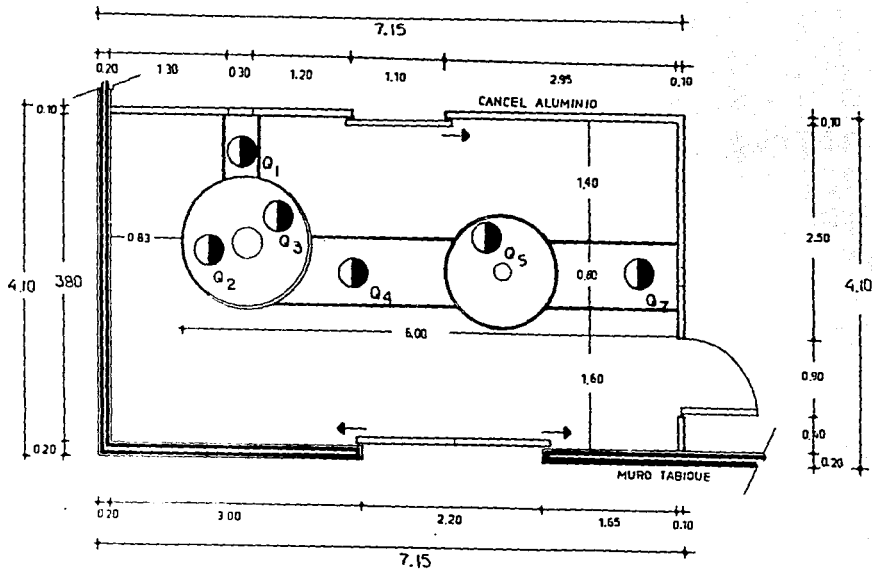
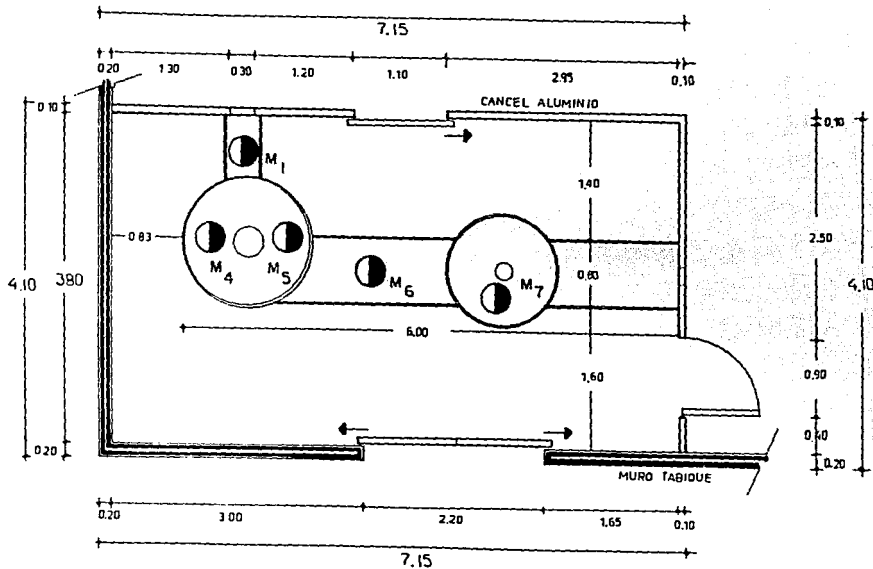


TABLA XLV
COMPROBACION DE LA LIMPIEZA MICROBIOLÓGICA DEL EQUIPO

ZONA EVAL. *	NIVEL DE LA MUESTRA	LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3	
		COL / 25 cm ²	LIMPIEZA	COL / 25 cm ²	LIMPIEZA	COL / 25 cm ²	LIMPIEZA
M1	1.5 m	INCONT.	Incorrecta	4	Correcta	2	Correcta
M4	1.5 m	INCONT.	Incorrecta	2	Correcta	0	Correcta
M5	1.5 m	INCONT.	Incorrecta	2	Correcta	1	Correcta
M6	1.5 m	INCONT.	Incorrecta	0	Correcta	12	Correcta
M7	1.5 m	0	Correcta	12	Correcta	33	Correcta

* VER PLANO VII

PLANO VII
 IDENTIFICACION DE ZONAS PARA EVALUACION DEL PROCEDIMIENTO
 DE LIMPIEZA (MICROBIOLÓGICA) DEL EQUIPO



6) CALIFICACION DEL FUNCIONAMIENTO DEL EQUIPO

TABLA XLVI
CALIFICACION DEL FUNCIONAMIENTO DEL EQUIPO

FUNCION	CALIFICACION	RESULTADO
Encendido - Apagado	Correcto	Satisfactorio
Cambios de velocidad	Correcto	Satisfactorio
Velocidad mínima	Correcto	Satisfactorio
Velocidad máxima	Correcto	Satisfactorio
Tiempo de arranque	Correcto	Satisfactorio
Tiempo de alto total	Correcto	Satisfactorio

7) SEGURIDAD DE LA OPERACION DEL EQUIPO

TABLA XLVII
SEGURIDAD DE LA OPERACION DEL EQUIPO

OPERACION DEL EQUIPO	CALIFICACION	RESULTADO
Protege al producto	Correcto	Seguro
Protege al operador	Correcto	Seguro
Paradas de emergencia	Correcto	Seguro
Contactos eléctricos	Correcto	Seguro
Contactos a tierra	Correcto	Seguro

• ETIQUETADORA JOWE

1) PARTES CRITICAS

- a) Caja de etiquetas de acero inoxidable
- b) Cilindro transportador de etiquetas de caucho
- c) Depósito de goma metálico
- d) Rodillos dosificadores de goma que son metálicos
- e) Engomadora de hule

2) PROCEDIMIENTO DE OPERACION

Para el buen funcionamiento de la etiquetadora debe regularse la cantidad de goma que se requiere para el pegado de las etiquetas y además se controlará la velocidad de la máquina utilizando los controles para ello.

3) MANTENIMIENTO

Básicamente el mantenimiento preventivo consiste en una limpieza general y lubricación así como revisión del depósito de goma.

4) LIMPIEZA DEL EQUIPO

- a) Todas las partes de caucho así como el contenedor de goma se lavan con agua tibia frecuentemente. NO se usan solventes.
- b) El chasis de la máquina se limpia con una franela
- c) Los cepillos se lavan con alcohol diluido al 50%
- d) Las partes desmontables se limpian con solvente (alcohol diluido al 50%)

e) El anillo de succión debe ser limpiado en su interior para eliminar el polvo acumulado y los residuos de aceite para ello se usa un escobillón de cerdas suaves y si fuera necesario puede utilizarse un poco de agua y jabón.

Para este equipo ya no se efectuó la valoración de la limpieza porque no está en contacto directo con el producto. Con respecto a la calificación y a la seguridad de operación no presentó ningún problema o desviación durante el tiempo que se usaron para este proyecto.

De la taponadora no se desglosó la información que se manejó para los otros equipos debido a que se trata de un equipo no comercial, es decir que no se adquirió de ningún proveedor y por lo tanto no se cuenta con manuales ni ningún tipo de información proveniente de los fabricantes, sino que son partes complementarias que se ensamblaron después de haber instalado la Contactora King, de modo que para su funcionamiento se cuenta con procedimientos elaborados por el personal que realizó el montaje de dichos equipos y que básicamente indican que lo más importante es efectuar los ajustes de la banda de la taponadora de acuerdo a la altura que presente el frasco que se vaya a utilizar para el acondicionamiento de los productos. La limpieza se efectúa con thinner (para la cadena que hace girar la banda) y el resto (la banda en sí) se limpia con una franela impregnada con agua o con alcohol diluido al 50% según sea necesario.

V) CALIFICACION DEL PERSONAL

- INDUMENTARIA

Tabla XLVIII
PERSONAL ASIGNADO A LAS ACTIVIDADES DURANTE EL ACONDICIONAMIENTO

ACTIVIDAD	PERSONAL ASIGNADO
Etiquetado	1
Entundado	2
Empacado	1
Sopleteado	1
Verificación de contenido	2
Colocación de tapa	1
Colocación de mota	1
Colocación de sílica	1
Supervisión de Contadora King	1
Abastecer la línea	1

Tabla XLIX
INDUMENTARIA DEL PERSONAL QUE LABORA EN EL DEPARTAMENTO DE ACONDICIONAMIENTO DE TABLETAS

ACTIVIDAD	INDUMENTARIA
Etiquetado	Cofia, obero, zapatos antiderrapantes
Entundado	Cofia, bata, zapatos antiderrapantes
Empacado	Cofia, obero, zapatos antiderrapantes
Sopleteado	Cofia, cubreboca, guantes, zapatos antiderrapantes, goggles, cubrebocas
Verificación de contenido	Cofia, cubreboca, mandil, guantes, zapatos antiderrapantes
Colocación de tapa	Cofia, cubreboca, mandil, guantes, zapatos antiderrapantes
Colocación de mota	Cofia, cubreboca, mandil, guantes, zapatos antiderrapantes
Colocación de sílica gel	Cofia, cubreboca, mandil, guantes, zapatos antiderrapantes
Supervisión de la Contadora King	Cofia, cubreboca, mandil, guantes, zapatos antiderrapantes
Abastecer la línea	Cofia, cubreboca, obero

- CONDICIONES GENERALES DE HIGIENE DEL PERSONAL

TABLA I
HIGIENE DEL PERSONAL QUE ACONDICIONO EL LOTE 1

REQUISITO	CUMPLIMIENTO
Uniformes limpios	Satisfactorio
Uniformes que no liberen partículas	Satisfactorio
Manos limpias	Satisfactorio
Sin maquillaje, joyas	No satisfactorio
Personal sano	Satisfactorio

OBSERVACIONES:

El personal laboró en el Área de acondicionamiento con maquillaje, usando reloj, aretes, cadenas, etc.; por otro lado cuando era necesario que salieran del cubículo donde se encuentra la Contadora King, lo hacían sin quitarse los guantes, en ocasiones el personal trabajó sin usarlos. Finalmente se observó que no todo el personal entraba al cubículo portando cubrebocas.

NOTA: Para los lotes 2 y 3 se obtuvieron exactamente los mismos resultados, y se hicieron las mismas observaciones, por esta razón no se presentan las tablas correspondientes.

- EVALUACION DE LA HIGIENE DEL PERSONAL

TABLA II
EVALUACION MICROBIOLÓGICA DE LA HIGIENE DEL PERSONAL QUE
ACONDICIONO EL LOTE 1, 2, 3.

ACTIVIDAD DEL PERSONAL	PARTE MUESTREADA	LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3	
		UFC/ZONA MUESTREADA	HIGIENE	UFC/ZONA MUESTREADA	HIGIENE	UFC/ZONA MUESTREADA	HIGIENE
Contadores P1	Yemas de los guantes	Incontables	Inadecuada	Incontables	Inadecuada	Incontables	Inadecuada
Contadores P2	Yemas de los guantes	Incontables	Inadecuada	Incontables	Inadecuada	Incontables	Inadecuada
Contadores P3	Yemas de los guantes	Incontables	Inadecuada	Incontables	Inadecuada	Incontables	Inadecuada

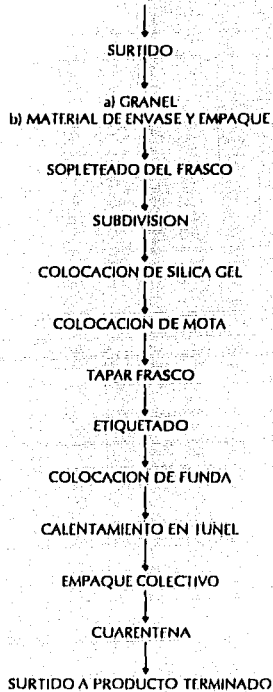
- CAPACITACION DEL PERSONAL

TABLETA III
CAPACITACION DEL PERSONAL QUE LABORA EN EL DEPARTAMENTO
DE ACONDICIONAMIENTO DE TABLETAS

ACTIVIDAD	EXPERIENCIA MINIMA INDISPENSABLE	ADISTRAMIENTO PREVIO	CAPACITACION EN PROCEDIMIENTOS DE OPERACION Y EN PAM'S
Etiquetado	Ninguna	Si	No
Embalado	Ninguna	Si	No
Empacado	Ninguna	Si	No
Sepleteado	Ninguna	Si	No
Verific actor de contenido	Ninguna	Si	No
Colocación de tapa	Ninguna	Si	No
Colocación de nota	Ninguna	Si	No
Colocación de silca	Ninguna	Si	No
Supervisión de Contadora King	Ninguna	Si	No
Abastecedor de línea	Ninguna	Si	No

VI) PROCESO

• DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO



- PROCEDIMIENTOS DE AJUSTE

Los procedimientos de ajuste son 6 y se realizaron para los tres lotes, éstos son:

- 1) Ajuste de las guías de frascos al tamaño y tipo (Llenadora King)
- 2) Factor de llenado (Llenadora King)
- 3) Ajuste de la taponadora al tamaño del frasco
- 4) Ajuste del gusano de la etiquetadora al tamaño del frasco
- 5) Ajuste del túnel al tamaño del frasco
- 6) Ajuste de las guías del disco alimentador de frascos de la etiquetadora

- OPERACIONES CRITICAS

TABLA LIII
OPERACIONES CRITICAS REALIZADAS PARA ACONDICIONAR

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	
OPERACION CRITICA	AJUSTE	AJUSTE	AJUSTE	CAUSA
Sopleado del frasco	Correcto	Correcto	Correcto	
Factor de llenado	Correcto	Correcto	Correcto	
Guías alimentadoras	Correcto	Correcto	Correcto	
Ajuste taponadora	Incorrecto	Incorrecto	Incorrecto	Frasco mal centrado
Etiquetadora	Correcto	Correcto	Correcto	
Ajuste del gusano	Correcto	Correcto	Correcto	
Ajuste del túnel	Correcto	Correcto	Correcto	
Temperatura del túnel	Correcto	Correcto	Correcto	
Velocidad de la banda	Correcto	Correcto	Correcto	

- LIMITES DE OPERACION

TABLA LIV
LIMITES DE OPERACION DE LA CONTADORA KING
LOTT 1

HORA	FRASCOS / MINUTO				
1	50	63	60	72	81
2	70	63	63	69	73
3	67	65	71	79	65
4	65	71	71	70	71
5	70	66	65	63	65

$$X = 67 / \text{min} \quad (4051 / \text{h})$$

$$(s) = 2.013$$

TABLA LV
LIMITES DE OPERACION DE LA CONTADORA KING
LOTT 2

HORA	FRASCOS / MINUTO				
1	70	60	52	64	64
2	70	60	64	65	60
3	57	58	56	70	50
4	66	65	71	72	70
5	80	81	69	66	68

$$X = 66 / \text{min} \quad (3980 / \text{h})$$

$$(s) = 6.03$$

TABLA LVI
LIMITES DE OPERACION DE LA CONTADORA KING
LOTT 3

HORA	FRASCOS / MINUTO				
1	59	64	69	70	68
2	68	70	65	67	62
3	70	74	65	64	65
4	64	60	56	70	70
5	70	69	69	64	65

$$X = 66 / \text{min} \quad (3967 / \text{h})$$

$$(s) = 1.467$$

TABLA LVII
LIMITE DE OPERACION DE LA ETIQUETADORA JOWI
LOTE 1

HORA	ETIQUETAS / MINUTO				
1	47	60	59	60	58
2	71	62	70	71	68
3	54	55	56	55	54
4	61	67	68	71	70
5	72	73	75	72	70

$X = 64 / \text{min}$ (3,850/h)
(s) = 7.86

TABLA LVIII
LIMITE DE OPERACION DE LA ETIQUETADORA JOWI
LOTE 2

HORA	ETIQUETAS / MINUTO				
1	76	78	76	82	76
2	86	83	83	83	82
3	76	78	78	79	77
4	60	61	59	63	60
5	74	75	75	76	73

$X = 75 / \text{min}$ (4476/h)
(s) = 8.33

TABLA LIX
LIMITE DE OPERACION DE LA ETIQUETADORA JOWI
LOTE 3

HORA	ETIQUETAS / MINUTO				
1	58	58	58	59	58
2	53	50	60	59	60
3	62	63	62	63	62
4	62	63	62	62	61
5	65	63	66	65	65

$X = 61 / \text{min}$ (3674/h)
(s) = 2.850

TABLA LX
LIMITE DE OPERACION DEL TUNEL
LOTE 1

HORA	FUNDAS / MINUTO				
1	46	36	35	36	39
2	40	55	61	60	59
3	49	43	44	49	50
4	54	57	58	56	57
5	60	65	63	54	67

$X = 47 / \text{min}$ (2841 / h)
(s) = 5.54

TABLA LXI
LIMITE DE OPERACION DEL TUNEL
LOTE 2

HORA	FUNDAS / MINUTO				
1	72	70	72	73	70
2	60	70	65	59	62
3	79	61	69	63	64
4	63	67	57	58	63
5	65	65	57	55	60

$X = 65 / \text{min}$ (3886 / h)
(s) = 5.0821

TABLA LXII
LIMITE DE OPERACION DEL TUNEL
LOTE 3

HORA	FUNDAS / MINUTO				
1	53	52	57	50	58
2	54	59	60	59	60
3	60	60	59	58	60
4	60	63	61	62	60
5	64	64	63	62	63

$X = 59 / \text{min}$ (3554 / h)
(s) = 3.4537

- CONTROLES DURANTE EL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO

TABLA LXIII
CONTROLES DURANTE EL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO

OPERACION UNITARIA	CONTROL QUE SE REALIZA
Sopleado del frasco	-
Llenado o subdivisión	Velocidad de llenado
Colocación de mola	-
Colocación de sílica gel	-
Colocación de tapa	Ajuste de la taponadora
Etiquetado	Velocidad de la etiquetadora y regular la viscosidad de la goma
Colocación de funda	-
Supervisión del túnel	Temperatura adecuada para el sellado
Empaque colectivo	Revisión visual del producto antes de ser empacado

VII) PRODUCTO ACONDICIONADO

- DEFECTOS ENCONTRADOS

• CALIFICACION DE LOS DEFECTOS ENCONTRADOS EN EL PRODUCTO ACONDICIONADO

TABLA LXIV
CALIFICACION DE LOS DEFECTOS ENCONTRADOS EN PRODUCTO ACONDICIONADO

DEFECTOS CRITICOS	DEFECTOS MAYORES	DEFECTOS MENORES
Contenido neto	Ausencia banda de seguridad	Ausencia de banda de garantía
Cierre defectuoso	Carencia de tapa	Banda de garantía sucia
Daño en tapa	Frasco sucio	Defectos en caja colectiva
Frasco equivocado	Mola sucia	Deformación ligera del envase
Granel fraccionado	Tapa sucia	
Número de lote ausente o equivocado	Etiqueta manchada	
Precio ausente o equivocado	Etiqueta desblada	
Texto etiqueta equivocado	Etiqueta despegada	
	Frasco sin funda	
	Funda mal puesta	
	Ausencia de funda	

• CUANTIFICACION DE LOS DEFECTOS ENCONTRADOS EN EL PRODUCTO ACONDICIONADO

TABLA LXV
CUANTIFICACION DE LOS DEFECTOS ENCONTRADOS EN EL PRODUCTO ACONDICIONADO
LOH 1

DEFECTOS CRITICOS	HORA 1	HORA 2	HORA 3	HORA 4	TOTAL
Cierre defectuoso	26	7	11	9	53
Daño en tapa	18	36	12	19	80
DEFECTOS MAYORES					
Caroneta de tapa	24	15	5	5	49
Trazo sucio	1	1	1	-	3
Tapa sucia	23	12	2	12	49
Etiqueta mal hecha	21	12	12	25	70
Etiqueta despegada	18	19	21	15	73
Funda mal puesta	2	13	-	-	15
Ausencia de funda	2	3	-	-	5
DEFECTOS MENORES					
Deformación ligera del envase	1	-	-	-	1

TABLA LXVI
CUANTIFICACION DE LOS DEFECTOS ENCONTRADOS EN EL PRODUCTO ACONDICIONADO
LOH 2

DEFECTOS CRITICOS	HORA 1	HORA 2	HORA 3	HORA 4	HORA 5	TOTAL
Cierre defectuoso	3	11	7	2	-	23
Daño en tapa	17	45	47	13	9	151
DEFECTOS MAYORES						
Caroneta de tapa	-	-	-	3	-	3
Etiqueta despegada	21	17	13	10	-	61
Etiqueta doblada	-	-	3	11	-	14
Tapa sucia	17	27	19	14	8	85
DEFECTOS MENORES						
Deformación ligera del envase	-	1	4	1	-	6

TABLA LXVII
 CUANTIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS ENCONTRADOS EN EL PRODUCTO
 ACONDICIONADO
 LOTE 3

DEFECTOS CRÍTICOS	HORA 1	HORA 2	HORA 3	HORA 4	HORA 5	TOTAL
Cierre del frasco	38	15	15	2	9	79
Dado en tapa	25	56	48	48	30	207
DEFECTOS MAYORES						
Frasco sucio	3	-	15	-	-	18
Tapa sucia	6	11	26	22	31	96
Etiqueta doblada	-	12	-	-	-	12
Tambo mal puesta	-	12	4	-	-	16
Frasco sin tapa	-	5	-	-	-	5
DEFECTOS MENORES						
No se vio ningún	-	-	-	-	-	-

* VERIFICACIÓN DEL CONTENIDO NETO DEL PRODUCTO ACONDICIONADO

Para los tres lotes, esta verificación se llevó a cabo contando el número de tabletas de seis frascos tomados aleatoriamente cada 10 minutos de la llenadora King, es decir, se verificaron en total 144 frascos de cada lote, encontrándose un frasco con 29 tabletas en el primer lote y otro en el segundo.

DISCUSION DE RESULTADOS

Al llevar a cabo la calificación del área se encontró que las condiciones de construcción del departamento de Acondicionamiento y en particular la zona donde se localiza la Contadora King no cumplió con los requisitos establecidos por las Buenas Prácticas de Manufactura afectando directamente algunos parámetros como condiciones ambientales, calidad microbiológica del aire y contaminación cruzada.

La evaluación química del procedimiento de limpieza del área mostró que en algunas zonas hubo presencia de Cloptopril, sin embargo esta situación no representó ningún riesgo porque anterior y posteriormente al primer lote validado, se acondicionó el mismo producto. Aunque la cantidad de activo fue muy pequeña, para que el área esté realmente limpia y en las mejores condiciones no debe presentar trazas de principio activo, lo cual se convertiría en un punto realmente crítico cuando el área fuera a usarse para acondicionar un producto diferente, ya que en este caso no podría utilizarse hasta que el resultado fuera completamente negativo.

Microbiológicamente la limpieza del área no fue adecuada para acondicionar los lotes 1 y 3 por lo que se estableció que era necesario efectuarla con mayor cuidado y detenimiento y se propuso la implantación de un programa de rotación de sanitizantes.

La contaminación cruzada se presentó en el primer lote y fue disminuyendo hasta que se eliminó en el tercero, esto debido a que se logró tener un mayor control sobre los factores que alteraban la circulación de aire, como el excesivo uso de las puertas de acceso al área de la Contadora.

En relación a la calificación de los materiales se tiene que en el caso de los graneles, a pesar de que existieron algunos defectos se obtuvo finalmente un rendimiento bastante aceptable (cerca al 100%) en los tres lotes validados.

Con respecto a los materiales de envase y empaque en ningún caso se obtuvieron resultados fuera de especificaciones por lo que todas las pruebas que se les realizaron fueron aceptables y por lo tanto se les consideró ampliamente confiables para el acondicionamiento de las tabletas.

En cuanto a la calificación del equipo se observó que la Contadora King fue el equipo de mayor importancia para el acondicionamiento la cual tuvo un funcionamiento regular durante todo el proceso causando un número de defectos despreciable.

A pesar de que los equipos complementarios como la taponadora y la enfundadora fueron fabricados por personal de la planta trabajaron adecuadamente durante el proceso, sin embargo fue necesario ajustarlos constantemente, ya que se presentaba un alto porcentaje de envases con tapas dañadas o mal colocadas. Por otro lado si las bandas térmicas de la enfundadora no estaban a la distancia correcta se obtenían frascos con fundas mal puestas o quemadas.

Para el buen funcionamiento de la etiquetadora resultó indispensable un control permanente tanto de la velocidad de la máquina como de la cantidad de goma suministrada a cada etiqueta para evitar que se incrementara la cantidad de defectos en el etiquetado.

Con respecto a la comprobación de la limpieza del equipo los resultados registrados se pueden analizar de la misma manera que los obtenidos en la evaluación de la limpieza del área.

La calificación del personal arrojó resultados no satisfactorios que obedecen a situaciones de gran importancia como son el hecho de que el personal que laboró durante el acondicionamiento no recibió en ningún momento capacitación sobre Buenas Prácticas de Manufactura lo cual se reflejó en actitudes negativas como el uso de maquillaje, de accesorios, salidas constantes del cubículo de la Contadora King llevando puestos los guantes con los que tenían contacto directo con el granel, representando ésto el principal factor de riesgo de contaminación en el producto acondicionado, pero a pesar de esto, no fue posible comprobar la calidad microbiológica del mismo ya que estas pruebas no están consideradas dentro de los análisis que requiere Control de Calidad para estas tabletas.

La calificación del proceso resultó satisfactoria puesto que no se presentó ningún problema en relación a los procedimientos de ajuste ni a las operaciones críticas y en cuanto a los límites de operación se puede ver que la productividad de la Contadora King y de la Etiquetadora fue más alta

que la de la enfundadora, ya que esta última proporcionó menos frascos por hora que los otros dos equipos.

Finalmente con la calificación del producto acondicionado se detectó que el defecto de mayor incidencia fue el de daño en la tapa, seguido por el de tapa sucia y etiqueta mal pegada, por lo que resultó sumamente importante controlar a lo largo de todo el proceso el funcionamiento de la taponadora y de la etiquetadora, ya que de lo contrario era inevitable estar parando continuamente la línea para hacer los ajustes necesarios y poder continuar de nuevo con la operación, o bien, manualmente ir haciendo separación de los frascos con problemas y posteriormente volver a introducirlos a la banda, lo cual representó de cualquier manera una notable disminución de la productividad.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

Las operaciones involucradas en el acondicionamiento de tabletas son:

- Surtido del granel y de materiales aprobados
- Limpieza del área y equipo, así como la aprobación de los mismos para iniciar el proceso
- Ajuste de las partes críticas del equipo
- Suministro del granel a la Llenadora King
- Controles durante el proceso (verificaciones de contenido neto, defectos en el producto acondicionado, etc.)
- Entrega del producto acondicionado al almacén
- Entrega de documentos al departamento de Control de Calidad.

Después de la validación realizada, se encontraron las siguientes anomalías o deficiencias:

- Condiciones de construcción inadecuadas del cubículo de la Llenadora King
- El procedimiento de limpieza del área no era 100% efectivo
- Los equipos auxiliares de la Llenadora King requerían constantemente de ajustes para su buen funcionamiento
- Falta de capacitación en Buenas Prácticas de Manufactura al personal que labora en el área de Acondicionamiento.

Debido a lo anteriormente mencionado, al concluir este trabajo se lograron aportaciones de gran importancia, como fue la remodelación del área donde se encontraba la Contadora King, a partir de la cual se cumplió con el diseño sanitario.

Otro aspecto positivo fue que se implantó un programa permanente de capacitación en Buenas Prácticas de Manufactura aplicado a las área de fabricación y especialmente se trabajó en la concientización del personal del departamento de Acondicionamiento, durante el tiempo que se siguió usando este equipo, ya que posteriormente con el fin de eliminar el contacto directo entre el

granel y los operadores y sobre todo aumentar la productividad, se adquirió una línea de acondicionamiento de tabletas automatizada que ofrece mayores ventajas y beneficios.

Inevitablemente a raíz de estos cambios debe validarse nuevamente el proceso de acondicionamiento para volver a contar con un sistema que garantice que todos sus componentes funcionan correctamente y están bajo control.

Dentro de la industria farmacéutica es necesario e indispensable validar todos y cada uno de los procesos que intervienen en la elaboración de los medicamentos, teniendo siempre en consideración que un programa de validación no termina nunca, ya que es necesario seguir haciendo revalidaciones para identificar cualquier variación en los parámetros de los procesos si la hubiera o tener la seguridad de que se ha incrementado la confiabilidad en la calidad del producto.

BIBLIOGRAFIA

1. La validación: una filosofía y un sistema, A.E.F.I., Pamplona, España, 1985.
2. Chapman C.G. The part approach to process validation. *Pharm.Technol.* 8(12):30.1984.
3. Nally J.D. Validation Guideliness-Industry Perspective. *Pharm Eng.* 21:21-27.1984.
4. Catalá M. Yllá. Validación de procesos en la industria farmacéutica. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas.* 21(1):17-23.1990.
5. K.G. Chapman. A suggested Validation Lexicon. *Pharm Technology.* 1983.
6. Frey E.M. general principles of process validation. *Pharm.Technol.* 8(12):33-36.1984.
7. B.T. Loftus, P.A. Nash. *Pharmaceutical process validation.* MarcelDekker, Inc. 1984.
8. E.L. Grant. *Statistical Quality Control.* Mc Graw Hill, N.Y. 3a. edición. 1984.
9. C.G. Broker. *Validation.* *Pharm.Engineering.* 1(1):18.1980.
10. Berry I.R. Practical process validation of pharmaceutical products. *Pharm.Technol.* 139(3):39-43.1986.
11. Guía oficial de validación de la Dirección General de Control de Insumos Para la Salud, de la Secretaría de Salud.
12. Code of Federal Regulations. *Good Manufacturing Practices, Food and Drug Administration, Part II.* 1978.
13. K.G. Chapman. The part approach to process validation. *Pharm Technol.* Diciembre. 1984.
14. Guías generales de validación, Secretaría de Salud, México. 1989.
15. Schlager M. *Pharmaceutical Process Validation.* *Pharm.Eng.* 12:Mayo-Junio. 1985.
16. *Procedural Standards for certified testing of Clean Rooms.* NEBB. 1988.
17. Catalá M. Yllá. La validación un reto actual. *Normas para la practica de una correcta validación.* C.I.F. 2:25.1983.
18. J.Sharpe. *Process Validation.* *Manufacturing Chemist.* 1:33-34.1983.
19. T.E. Boyers. *Validation, a systematic approach to quality assurance.* Conference, p.p. 270-278.
20. Martínez Alcánlara Alicia. *Validación de procesos para productos farmacéuticos sólidos.* Tesis. UNAM. México. 1989.
21. Guía de prácticas adecuadas de manufactura farmacéutica. CIPAM. Edición No. 3. 1989.
22. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.* Quinta edición. México. 1988.
23. *Ley general de salud,* México 1984.
24. Guía para electuar prácticas correctas de manufactura en la industria farmacéutica.