



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**IMPACTO DEL CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS MATERIALES DE  
EMPAQUE EN LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**MIGUEL ÁNGEL AGUILAR VILLALOBOS**

**MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2014**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**

**VOCAL:**                   **Profesor: ENRIQUE AMADOR GONZALEZ**

**SECRETARIO:**           **Profesor: MIRIAM ISABEL SERRANO ANDRADE**

**1er. SUPLENTE:**       **Profesor: ANGEL AVILA VILLAGRAN**

**2° SUPLENTE:**           **Profesor: VERONICA ZAMORA SALAZAR**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**Facultad de Química, UNAM**

**Boehringer Ingelheim PROMECO**

## **ASESOR DEL TEMA:**

**MARIA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS**

## **SUSTENTANTE (S):**

**MIGUEL ANGEL AGUILAR VILLALOBOS**

## ÍNDICE

I.0.0 OBJETIVO-----	1
II.0.0 INTRODUCCIÓN-----	1,2,3
III.0.0 GENERALIDADES-----	4
III.1.0 ENVASE Y EMBALAJE EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA-----	4
III.2.0 PROVEEDORES-----	4,5,6
III.2.1 EVALUACIÓN DE PROVEEDORES-----	6,7
III.2.2 CLASIFICACIÓN DE PROVEEDORES-----	7
III.2.3 PROVEEDORES APROBADOS-----	8
III.2.4 PROVEEDORES PREFERIDOS-----	8
III.2.5 PROVEEDORES CERTIFICADOS-----	8,9
III.3.0 AUDITORÍAS A LOS PROVEEDORES -----	9
IV.0.0 MEDICAMENTOS-----	9,10
IV.1.0 MEDICAMENTOS Y SU CLASIFICACIÓN-----	11
IV.2.0 CADUCIDAD DE LOS MEDICAMENTOS-----	11,12,13,14
IV.2.1 LA LEGISLACIÓN MEXICANA CON RESPECTO A LA DISPOSICIÓN DE LOS MEDICAMENTOS CADUCOS-----	15,16
IV.3.0 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS-----	17
IV.3.1 TIPOS DE DEGRADACIÓN QUÍMICA DE LOS MEDICAMENTOS-----	18

<b>V.0.0 EMPAQUE Y EMBALAJE PARA MEDICAMENTOS-----</b>	<b>22</b>
<b>V.1.0 CARACTERÍSTICAS DE LOS MATERIALES DE ENVASE-----</b>	<b>23</b>
<b>V.2.0 IMPORTANCIA DEL DISEÑO E INTERACCIONES ENVASE- PRODUCTO-----</b>	<b>24,25,26,26,28</b>
<b>V.3.0 TIPOS DE ENVASES USADOS EN EL EMPAQUE DE MEDICAMENTOS Y SUS DIFERENTES FORMAS FARMACÉUTICAS-</b>	<b>28</b>
<b>V.3.1 ENVASES PLÁSTICOS FLEXIBLES-----</b>	<b>28,29,30,31</b>
<b>V.3.2 ENVASES FLEXIBLES-----</b>	<b>32,33</b>
<b>V.3.3 PELÍCULAS O FILMS-----</b>	<b>33,34</b>
<b>V.4.0 ADITIVOS Y MODIFICADORES-----</b>	<b>34,35</b>
<b>V.5.0 POLÍMEROS COMÚNMENTE USADOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA-----</b>	<b>36,37,38,39</b>
<b>V.6.0 ENVASES DE VIDRIO-----</b>	<b>40</b>
<b>V.6.1 COMPOSICIÓN DEL VIDRIO-----</b>	<b>41,42,43,44,45</b>
<b>V.6.2 PROCESO DE FABRICACIÓN DEL VIDRIO-----</b>	<b>45</b>
<b>V.6.3 PIGMENTACIÓN DEL VIDRIO-----</b>	<b>46</b>
<b>V.6.4 PROPIEDADES MECÁNICAS DEL VIDRIO-----</b>	<b>47,48,49</b>
<b>V.7.0 ENVASES DE ALUMINIO-----</b>	<b>50,51,52,53,54, 55, 56</b>
<b>V.8.0 TAPAS, “LINERS (REVESTIMIENTOS)” Y CIERRES INVIOLABLES-----</b>	<b>56,57</b>
<b>V.8.1 TIPOS DE TAPAS-----</b>	<b>58,59</b>
<b>V.8.2 TIPOS DE TAPAS SEGÚN SU MATERIAL-----</b>	<b>59</b>

V.8.3 TAPAS METÁLICAS-----	59
V.8.4 TAPAS DE HOJALATA-----	59,60,61
V.8.5 TAPAS DE ALUMINIO-----	61
V.8.6 TAPAS Y CIERRES DE PLÁSTICO-----	61,62
V.9.0 REVESTIMIENTOS O “LINERS”-----	62,63
V.10.0 CIERRES INVIOLABLES-----	63,64,65,66,67, 68
V.11.0 CAJAS PLEGADIZAS-----	69,70,71,72
VI.0.0 REQUERIMIENTOS REGULATORIOS PARA EL MATERIAL DE EMPAQUE-----	72,73
VI.1.0 EL EMPAQUE COMO CONTENEDOR DEL PRODUCTO-----	73,74
VI.2.0 COSTO DEL DESARROLLO-----	75,76
VI.3.0 AUTORIDADES REGULATORIAS-ANTECEDENTES-----	76,77,78,79,80, 81, 82
VI.4.0 DIRECTRIZ DE LA FDA PARA PRESENTAR DOCUMENTACIÓN CORRESPONDIENTE AL EMPAQUE DE LOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO-----	82,83,84,85,86
VI.5.0 ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS-----	86,87,88
VI.6.0 REQUISITOS REGULATORIOS PARA LOS MATERIALES DE EMPAQUE-----	88,89,90,91
VII.0.0 EL CONTROL DE LA CALIDAD-----	91,92,93,94
VII.1.0 CALIDAD DEL DISEÑO-----	94,95
VII.2.0 CALIDAD DEL CUMPLIMIENTO-----	95,96,97,98,99

<b>VII.3.0 ESPECIFICACIONES DE MATERIALES Y NORMAS DE CALIDAD-----</b>	<b>99,100,101,102</b>
<b>VII.4.0 LA ESPECIFICACIÓN DEL COMPONENTE-----</b>	<b>102,103</b>
<b>VII.5.0 NORMAS DE CALIDAD Y POLITICA DE CALIDAD-----</b>	<b>103,104,105</b>
<b>VII.6.0 PROCEDIMIENTOS Y ESPECIFICACIONES-----</b>	<b>106</b>
<b>VII.7.0 PRUEBAS DE CONFORMIDAD-----</b>	<b>107</b>
<b>VII.8.0 IDENTIFICACIÓN-----</b>	<b>108</b>
<b>VII.9.0 CANTIDAD DEL MATERIAL-----</b>	<b>108,109</b>
<b>VII.10.0 INSPECCIÓN FÍSICA-----</b>	<b>109</b>
<b>VII.11.0 INSPECCIÓN DIMENSIONAL-----</b>	<b>110</b>
<b>VII.12.0 PRUEBAS DE RENDIMIENTO FUNCIONAL TENSIÓN EN PAPELES, CARTULINAS Y PELÍCULAS PLÁSTICAS-----</b>	<b>111,112</b>
<b>VII.12.1 DIRECCIÓN DE HILO EN ETIQUETAS-----</b>	<b>112,113</b>
<b>VII.12.2 COMPRESIÓN EN ENVASES PLÁSTICOS-----</b>	<b>113,114</b>
<b>VII.12.3 EVALUACIÓN DE HERMETICIDAD EN EL SELLO PARA ENVASES FLEXIBLES Y RÍGIDOS EN CÁMARA DE VACÍO-----</b>	<b>114,115</b>
<b>VII.12.4 PRUEBA DE DESGASTE ABRASIVO DE LA IMPRESIÓN-----</b>	<b>116</b>
<b>VII.12.5 FUERZA DE TORQUE-----</b>	<b>117,118</b>
<b>VII.12.6 PRUEBA DE SELLADO Y FUGAS EN ENVASES FLEXIBLES-----</b>	<b>118,119</b>
<b>VII.13.0 PRUEBAS QUÍMICAS-----</b>	<b>119</b>
<b>VII.14.0 CLASIFICACIÓN DE DEFECTOS-----</b>	<b>120,121,122</b>
<b>VII.15.0 ACCIONES DE ACEPTACIÓN Y RECHAZO-----</b>	<b>122,123</b>

VII.16.0 REGISTROS DOCUMENTALES-----	123,124
VII.17.0 AUTORIZACIÓN-----	124
VIII.0.0 MUESTREO-----	124,125,126, 127,128, 129
VIII.1.0 APROBACIÓN CON CERTIFICADO DE PROVEEDOR-----	129,130
VIII.2.0 MUESTRA ÚNICA-----	130
VIII.3.0 PORCENTAJE/NÚMERO DE UNIDADES FIJO-----	130,131
VIII.4.0 MUESTREO ESTADÍSTICO ALEATORIO-----	132,133
VIII.5.0 TAMAÑO DE MUESTRA-----	133,134,135, 136,137
VIII.5.1 RAZONES PARA ELEGIR MUESTRAS MÚLTIPLES-----	137,138
VIII.6.0 DISTRIBUCIONES Y CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO-----	138,139
VIII.6.1 DISTRIBUCIÓN BINOMIAL-----	139,140,141
VIII.6.2 DISTRIBUCIÓN DE POISSON-----	141,142,143,14 4,145,146
VIII.7.0 COMPARACIÓN DE LAS CURVAS DE CARACTERIZACIÓN DE LA OPERACIÓN-----	146
IX.0.0 EVALUACIÓN DE PROVEEDORES-----	147
IX.1.1 NUEVO PROYECTO CON UN PROVEEDOR EXISTENTE-----	147
IX.1.2 NUEVO PROVEEDOR-----	148
IX.1.3 NUEVO PROYECTO CON UN NUEVO PROVEEDOR-----	148,149
IX.2.0 CAPACIDAD DE FABRICACIÓN DEL PROVEEDOR-----	149,150



<b>X.0.0 CAPACIDAD DE LA CALIDAD-----</b>	<b>150,151,152</b>
<b>X.1.0 REQUISITOS DE CALIDAD DEL CLIENTE-----</b>	<b>152,153</b>
<b>X.2.0 RELACIÓN CLIENTE-PROVEEDOR-----</b>	<b>153,154,155</b>
<b>XI.0.0 FABRICACIÓN Y CONTROLES DE CALIDAD-----</b>	<b>155,156</b>
<b>XI.1.0 CONTROL DE CALIDAD DEL PROCESO-----</b>	<b>157,158,159</b>
<b>XI.2.0 CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO-----</b>	<b>159,160,161</b>
<b>XII.0.0 LA VALIDACIÓN COMO PARTE DE LA CALIDAD</b>	<b>161,162,163,16</b>
<b>DEL EMPAQUE-----</b>	<b>4,165,166</b>
<b>XIII.0.0 CONCLUSIONES-----</b>	<b>167,168</b>

## **I.0.0 OBJETIVO**

Tomando en consideración la regulación nacional e internacional, mostrar la trascendencia o impacto del control de la calidad y el cumplimiento a Buenas Prácticas de Fabricación de los materiales de empaque en la calidad de los medicamentos.

Evidenciar la importancia de la evaluación de los materiales de empaque en el cumplimiento de las normas de calidad que deben cumplir los medicamentos

## **II.0.0 INTRODUCCIÓN**

Todo sistema integral de garantía de la calidad de los productos farmacéuticos debe basarse no solo en un sistema de documentación confiable para autorizar el registro y la comercialización del producto terminado, sino también en la seguridad lograda mediante una inspección independiente, de que todas las operaciones de fabricación que se realizan sean de conformidad con normas conocidas como "Buenas Prácticas de Fabricación".

El control de calidad es una herramienta administrativa y de gestión tanto para sistemas como para insumos utilizados en la fabricación de medicamentos.

En la fabricación y provisión de productos farmacéuticos, la terminología puede variar. En particular, rara vez se emplea la expresión "sistema de calidad", siendo "control de la calidad" la que generalmente abarca elementos tales como estructura organizativa, procedimientos y procesos.

Dentro del concepto de control de la calidad, las Buenas Prácticas de Fabricación

constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPF tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos.

De acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (*BPF*) éstas exigen:

a) que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se evalúen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad para cumplir con las especificaciones;

b) que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos;

c) que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:

- personal calificado;
- infraestructura y espacio apropiados;
- materiales, envases y etiquetas correctos;
- procedimientos e instrucciones aprobados;
- almacenamiento y transporte apropiados.

La cadena de suministro de materias primas y materiales de empaque en la industria farmacéutica es un eslabón que normativa y regulatoriamente se encuentra sujeto a cambios, asimismo en una compañía farmacéutica esta parte del negocio se rige por parámetros

internos los cuales marcan criterios de aceptación o rechazo para asegurar la calidad del medicamento, es de esta manera como se evalúa los suministros que estarán en contacto directo o formando parte de la presentación final del medicamento.

Para poder evaluar los insumos se cuenta con especificaciones técnicas para cada uno de ellos mismas que se hacen llegar a los proveedores para que acaten dichos parámetros, ya que al momento de inspeccionarse debe de cumplir con características correspondientes a Farmacopeas u otras normas equivalentes. En base a normatividad nacional e internacional se hace una revisión de los requerimientos que conlleva la implementación y uso de los materiales de empaque y el impacto de la calidad en ellos.

### **III.0.0 GENERALIDADES**

#### **III.1.0 ENVASE Y EMBALAJE EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

El primer contacto del consumidor con el producto, es el envase. Los envases han tenido un desarrollo acorde a la evolución de nuestro mundo, los productos deben viajar grandes distancias, en condiciones climatológicas a veces severas, y sufrir un cierto manejo, pero al final el producto debe permanecer en condiciones de ser vendido y consumido. Existen medicamentos que por su composición química deben ser protegidos de factores que los pueden hacer perder potencia o inocuidad y poner en riesgo la vida del consumidor, es por ello que el material de empaque cumple con funciones de estricta protección que aseguran que la calidad del producto será la misma desde el momento de ser fabricado, hasta el día en que sea consumido por el paciente.

Algunos de estos factores son:

- Cambios de temperatura durante su transportación
- Permeabilidad a gases
- Fotooxidación

#### **III.2.0 PROVEEDORES**

La industria farmacéutica depende de la calidad de sus productos para proveer medicamentos seguros y eficaces. Es así como la calidad de un producto procesado empieza por la calidad

de las materias primas, tomando en cuenta que los insumos son el punto de partida en los procesos de manufactura, por tanto la calidad de los materiales y componentes suministrados por los proveedores, es determinante para la calidad del producto terminado.

Las empresas que cuentan con un sistema de calidad deben de trabajar con proveedores autorizados, que surtan los insumos necesarios y asegurar que éstos estén dentro de las especificaciones, especialmente para la elaboración de medicamentos seguros y eficaces<sup>1</sup>.

En la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA-2013 “Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos”<sup>2</sup> se establece en el numeral 6.3.4 que debe existir un procedimiento para la ejecución de auditorías para proveedores de insumos, prestadores de servicios de análisis, prestadores de servicios a sistemas críticos y maquiladores de procesos de fabricación.

De acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998, “Requisitos Sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de insumos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano”, los fabricantes de fármacos deben<sup>3</sup>.

Emitir el Certificado de Análisis para comprobar que la calidad de los insumos que elaboran cumplen con las especificaciones establecidas en la edición vigente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 10ª ed.) y sus suplementos (si no existe información en la FEUM, puede consultarse otras farmacopeas o bibliografía científica aceptada internacionalmente).

- Cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación para Fármacos, en los términos de los establecidos en la NOM-164-SSA1-2013.
- Contar con la evidencia documentada de los análisis, pruebas y evaluaciones que se

---

<sup>1</sup>Summers D. Administración de la calidad. México, Editorial Pearson-Educación 2006

<sup>2</sup>NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

<sup>3</sup>NORMA Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

- hayan realizado para cada lote en las diferentes etapas del proceso y conservar la documentación de identificación de todas sus operaciones.

Todas las disposiciones deben cumplirse también, en la forma aplicable, por distribuidores, importadores y fabricantes de medicamentos.

Para asegurar la calidad de los productos terminados, se debe de revisar la calidad de cada uno de los insumos, solamente se utilizan proveedores aprobados, según las normas oficiales y las normas internas de la empresa. Se consideran proveedores aprobados, aquellos que han comprobado su disposición y confiabilidad para suministrar un producto que está dentro de las especificaciones aprobadas. Se utilizan procedimientos establecidos en cada uno de los insumos para revisar su calidad en el momento de su ingreso. Entre éstos se encuentran los métodos de muestreo, la frecuencia de los análisis, los métodos de análisis y los valores de rango aceptable. Los proveedores, también reciben auditorías formales de control de calidad y aseguramiento de la calidad.

### **III.2.1 EVALUACIÓN DE PROVEEDORES**

La evaluación de los proveedores es una parte importante del control de la calidad de las empresas, para identificar problemas potenciales de calidad y solucionarlos antes de que se conviertan en defectos del producto.

En la evaluación del proveedor se asegura que los insumos suministrados por el proveedor son: producidos, empaquetados y transportados bajo procesos controlados dando como resultado la satisfacción de lo requerido por el cliente.

Contar con proveedores aprobados ayuda a reducir los costos, a disminuir los días de inventarios de los insumos (debido a la reducción en tiempos de muestreo y la facilidad de dictaminar más rápidamente, esto conlleva a que los insumos sean utilizados de una manera más rápida y eficiente), las pérdidas asociadas a los materiales obsoletos o almacenados por largo tiempo y los defectos en la calidad.<sup>4</sup>

También, se reduce el número de análisis requeridos para la liberación de los insumos, los cuales podrán ser aprobados con el análisis completo del proveedor a través de su certificado analítico y con análisis parciales al recibir el insumo. Esto permite reducción de inventarios y conlleva un beneficio cuando los materiales son urgentemente requeridos para una producción imprevista.

La evaluación del proveedor permite a las empresas contar con un catálogo confiable de proveedores aprobados para cada insumo.

### **III.2.2 CLASIFICACIÓN DE PROVEEDORES**

La agrupación Pharmaceutical Research and Manufactures of America (PhRMA) a través de su guía para la certificación de proveedores, define tres jerarquías para clasificar a los proveedores mediante un Sistema de Evaluación de Proveedores:

Proveedores aprobados, preferidos y certificados.

En la evaluación del proveedor, es importante conocer a fondo sus características generales, como su posición en el mercado y el sistema de calidad que aplica y utiliza en la producción, así como si dispone de una certificación otorgada por un organismo oficial.<sup>5</sup>

---

<sup>4</sup>Reglamento de insumos para la salud DOF. Marzo 2014



### **III.2.3 PROVEEDORES APROBADOS**

Son aquellos que cumplen con los requisitos mínimos, establecidos en el sistema de Evaluación de Proveedores y se aprueban para poder proveer insumos. Dentro de los requerimientos para ser catalogado como un proveedor aprobado, es haber recibido una auditoría de calidad satisfactoria, realizada por la organización. El alcance de evaluación para esta clasificación de proveedores se realiza al 100% de los insumos antes de liberarlos para su uso, es decir que todos los lotes son inspeccionados en su totalidad antes de su aprobación.<sup>5</sup>

### **III.2.4 PROVEEDORES PREFERIDOS**

El proveedor preferido es el que ha demostrado tener implementado, con excelentes resultados, un sistema de gestión de calidad. Además, estos proveedores participan activamente en el proceso de evaluación. La organización puede trabajar con los productos suministrados por éstos, empleando técnicas reducidas de análisis, llevando a cabo pruebas de verificación de los certificados proporcionados por el proveedor.<sup>5</sup>

### **III.2.5 PROVEEDORES CERTIFICADOS**

El proveedor puede alcanzar la clasificación de certificado si ha cumplido con los requerimientos de los niveles del sistema de evaluación de proveedores. La clasificación de

---

<sup>5</sup>Sosa Pulido D. Un modelo de calidad total para empresas. México. Editorial Limusa, 2006

proveedor certificado incluye la realización de pruebas de verificación de los certificados proporcionados por el proveedor preferido; de esta forma la organización puede usar los productos suministrados por estos proveedores, realizando análisis e inspección mínima.

La decisión de incrementar el grado a proveedor certificado, dependerá de la frecuencia de uso del insumo.<sup>6</sup>

### **III.3.0 AUDITORÍAS A LOS PROVEEDORES**

Una auditoría de calidad, puede ser definida como el conjunto de actividades sistemáticas, independientes y documentadas para obtener registros, declaraciones o cualquier otra información para el conjunto de políticas, procedimientos, normas y requerimientos que son verificables y evaluables objetivamente con el fin de verificar su grado de cumplimiento.<sup>7</sup>

Las auditorías de calidad determinan si un proveedor nuevo es apropiado para proveer componentes que cumplan con las especificaciones requeridas por la organización, así como para conocer el proceso de fabricación y análisis o para determinar si un proveedor existente continúa satisfaciendo las especificaciones requeridas.<sup>8</sup>

### **IV.0.0 MEDICAMENTOS**

De acuerdo con las diversas aptitudes que han destacado a la raza humana a través de los años, está la capacidad de investigar y llegar a resultados, en este caso la cura de

---

<sup>6</sup>Ibíd.

<sup>7</sup>Instituto Mexicano de Normalización y Certificación A.C

<sup>8</sup>Evans. J.R. linsay W.M. Administración y Control de la Calidad. 6ª. Ed. México: Editorial International Thomson, 2005.

enfermedades es el fin de la investigación a la cual se ha enfocado el *homo sapiens* y en base a ello es que ha diseñado los medicamentos.

En la tabla 1.0 se presenta de manera general el avance de la farmacia a través de la historia de la humanidad.

**Tabla 1.0 historia de los medicamentos<sup>9</sup>**

Año	Suceso
60-80,000 a.C	Asentamientos antiguos como <i>Shanidar</i> , avalan que nuestros ancestros recogían plantas con propósitos medicinales y curativos.
200 a.C	Surgen los conceptos de enfermedad y curación. En Mesopotamia y Egipto, las tablas de arcilla y los papiros documentan los comienzos del uso racional de los fármacos en Occidente.
400-? a.C	Surge el término de <i>pharmakon</i> , palabra que significa hechizo, remedio o veneno. Los médicos griegos lograron diagnosticar las causas naturales de las enfermedades.
400-800 d.C	Surge como profesión independiente la farmacia en la civilización islámica.
800 d.C	Los médicos árabes dedicaron gran esfuerzo en hacer fórmulas agradables y apetitosas, lo cual requería una preparación más compleja dejando este trabajo a especialistas (antiguos farmacéuticos) en la ciudad de Bagdad.
1500 d.C	Botánicos, médicos y farmacéuticos trabajaron en nuevas fórmulas empleando metodologías basadas en la observación hasta crear el Dispensatorium(1546), el cual está considerado como la primera farmacopea.
1500-1800 d.C	Farmacéuticos practicantes realizaron estudios sobre la química de los fármacos, aislaron muchos fármacos que aún se emplean y contribuyeron a los conocimientos químicos generales.
1800-1900 d.C	En Estados Unidos surge la singular profesión norteamericana de la farmacia
1808	La sociedad médica de Massachusetts publicó una guía de estándares de drogas
1811	En el hospital de Nueva York se cambió al boticario por el profesional farmacéutico, el cuál debía ser evaluado antes de tomar el puesto.
1822	Una convención de médicos aprobó la primera farmacopea de los Estados Unidos de América (USP, por sus siglas en ingles).
1860	Los médicos y farmacéuticos preocupados por el uso seguro de fármacos solicitaron a las legislaturas estatales leyes que rigen la farmacia.
1938,1952 1962 y 1972	Se modernizaron las leyes federales reguladoras de la producción de fármacos y la práctica de la farmacia.

<sup>9</sup> Remington J.P. Farmacia.20ª Edición. Buenos Aires, Argentina. Medica Panamericana. 2000.

#### **IV.1.0 MEDICAMENTOS Y SU CLASIFICACIÓN**

Los medicamentos son toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tengan efecto terapéutico, preventivo, rehabilitatorio de diagnóstico, que se presenten en forma farmacéutica y se identifiquen como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.<sup>10</sup>

En la tabla 1.1 se muestra la clasificación general de los medicamentos que se venden actualmente en el mercado farmacéutico, ya que a cada uno de estas categorías corresponden cientos de distintas formulaciones y combinaciones, que a su vez son distribuidas por diversas empresas farmacéuticas.

Actualmente existe una amplia gama de medicamentos que se distribuyen en todo el mundo, con la finalidad de curar y/o aminorar enfermedades y padecimientos, dichos medicamentos han sido clasificados a través de la historia de la humanidad con ayuda de profesionales en farmacia y ciencias afines. Existen entonces varias clasificaciones para los medicamentos, de las cuáles la más comúnmente aceptada es aquella que se basa en su actividad farmacológica y/o usos terapéuticos de los mismos, así mismo también se clasifican en base a la vía de administración pudiendo ser no parenterales (nasal, otal, vaginal, tópica, oftálmica, oral y rectal) o parenterales (intradérmica, subdérmica, intramuscular e intravenosa)<sup>11</sup>.

#### **IV.2.0 CADUCIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

En la actualidad antes de que un medicamento obtenga una licencia para uso humano debe tener una fecha de caducidad. Ninguna compañía farmacéutica produce un medicamento sin tener una idea clara de la estabilidad del compuesto químico.

La fecha de vencimiento o caducidad, es la fecha colocada en el blíster, caja y/o etiqueta de

---

<sup>10</sup> Ibíd

<sup>11</sup> Goodman-Gilman A. The Pharmacological basis of the therapeutic. 10a edición. USA. McGraw-Hill. 2001.

Tabla 1.1 Clasificación de los fármacos <sup>12</sup>

Grupo No.	Descripción	Medicamentos	
1	Fármacos que actúan en la sinopsis y uniones neuroafectoras	-Agonistas colinérgicos -Agentes colinesterasa -Atropina	-Escopolamina -Droga simpaticomimástica
2	Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central	-Anestésicos -Gases terapéuticos -Hipnóticos	-Sedantes -Antiepilépticos -Opioides -Analgésicos
3	Antiinflamatorios	-Histaminas -Derivados lipídicos	-Tratamientos antiasma -Analgésicos antipiréticos
4	Iones y sales	-Sales de sodio -Sales de Potasio	
5	Fármacos que afectan el funcionamiento renal y el metabolismo de electrolitos	-Compuestos mercuriales -Inhibidores de la anhidrasa carbónica	-Xantinas -Diuréticos Osmóticos
6	Agentes cardiovasculares	-Nitratos orgánicos -Antihipertensivos	-Glucósidos cardiacos -Antiarrítmicos
7	Fármacos que afectan funciones intestinales	-Control de acidez -Control de úlceras -Motilidad gastrointestinal	-Producción de ácidos biliares y jugos digestivos
8	Fármacos que afectan la motilidad uterina	-Oxitocina -Prostaglandinas	-Alcaloides -Agentes tocolíticos
9	Quimioterapéuticos para infecciones parasitarias	-Antihelmínticos -Antiprotozoarios	-Antimaláricos -Amebicidas
10	Quimioterapéuticos para infecciones microbianas	-Sulfonamidas -Penicilinas -Trimetoprima -Cefalosporinas -Sulfametoxazol	-Antimicóticos -Quinolonas -Antivirales -Aminoglucósidos -Tetraciclinas
11	Quimioterapéuticos antineoplásicos	-Agentes alquilantes -Hormonas -Antimetabolitos	-Antibióticos -Isótopos radioactivos
12	Inmunosupresores	-Azatiprina -Clorambucil	
13	Agentes que actúan sobre los componentes de la sangre	-Anticoagulantes -Trombolíticos	-Antiplaquetarios
14	Hormonas	-Tiroidea -Antitiroidea -Estrógenos y progesterona -Andrógenos	-Adrenocorticotrófica -Insulina -Paratiroidea -Derivado esteroideo de vitamina D
15	Vitaminas	-Hidrosolubles (Complejo B y ácido ascórbico)	-Liposolubles (A,D, K y E)
16	Medicamentos del Sistema respiratorio	-Antihistamínicos -Expectorantes	-Antitusivos

<sup>12</sup> Ibíd

un medicamento y que identifica el tiempo en el que el preparado habrá de mantenerse estable, si se almacena bajo las condiciones recomendadas, posterior a esta fecha no deberá ser utilizado.

La fecha de caducidad se establece con base a los estudios de estabilidad físicoquímica del medicamento en su envase original. El objetivo de los estudios de estabilidad, es proporcionar evidencia documentada de cómo la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad o luz. Los estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y vida útil.

Es de suponerse que la estabilidad del activo es un parámetro que decae en función del tiempo, en base a esto se fija un porcentaje de pérdida límite dependiendo del medicamento y se analiza de acuerdo a farmacopeas (USP NF, FEUM, JP, etc.). Adicionalmente, es factible conducir estudios (in vitro) de “estabilidad acelerada”, es decir se expone al medicamento a condiciones más desfavorables de temperatura, humedad y/o iluminación, de modo tal que se acelera su posible degradación, y luego extrapolar los resultados a condiciones más benignas.<sup>13</sup>

De acuerdo con la NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos, la estabilidad es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil. Para fármacos nuevos en el numeral 5.1 indica que los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes piloto del fármaco fabricados por la misma ruta de síntesis y aplicando el método de manufactura que simule el proceso que será usado en

---

<sup>13</sup>Politi M. P. Equipo Interdisciplinario de Oncología. Medicamentos más allá de su fecha de vencimiento. Septiembre 2002, Buenos Aires, Argentina, fecha de consulta 20 Octubre 2013. Disponible en: <http://www.cancerteam.com.ar/poli094.html>

la manufactura de los lotes de producción.

Así mismo de acuerdo al numeral 5.3 de esta norma, el protocolo del estudio debe incluir los parámetros o especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos. Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del fármaco. Se deberá aplicar una evaluación de acuerdo al siguiente cuadro en el cuál se muestran las características que deben aplicarse en un caso general para un estudio de estabilidad acelerada, estabilidad intermedia y estabilidad a largo plazo.<sup>14</sup>

Caso general:

<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Condiciones de Almacenamiento</b>	<b>Periodo Mínimo</b>	<b>Frecuencia de Análisis</b>
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C/75% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a condición intermedia**	30°C ± 2°C/65% ± 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo*	25°C ± 2°C/60% ± 5% HR o 30°C ± 2°C/65% ± 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

\*Es decisión del fabricante llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C/60% ± 5% HR o a 30°C ± 2°C/65% ± 5% HR

\*\*Si 30°C ± 2°C/65% ± 5% HR es la condición del estudio de estabilidad a largo plazo, no es necesario hacer el estudio a la condición intermedia.<sup>14</sup>

---

<sup>14</sup>NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos

## **IV.2.1 LA LEGISLACIÓN MEXICANA CON RESPECTO A LA DISPOSICIÓN DE LOS MEDICAMENTOS CADUCOS.**

La legislación mexicana prevé que los residuos generados por la industria farmacéutica y los medicamentos caducos deben tener un manejo de acuerdo con el Reglamento de la Ley General del Equilibrio Ecológico y Protección al Ambiente en Materia de Residuos Peligrosos, que establece: “cuando los productos de origen industrial o de uso farmacéutico en cuyos envases se precise la fecha de caducidad, no sean sometidos a procesos de rehabilitación o generación una vez que hubiesen caducado, serán considerados residuos peligrosos, en cuyo caso los fabricantes y distribuidores serán responsables de que su manejo se efectúe de conformidad con lo dispuesto en el reglamento de Normas Técnicas Ecológicas correspondientes<sup>15</sup>”.

El 8 de octubre de 2003 se promulgó la Ley General para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos, misma que entró en vigor en enero de 2004. En ella se establece la obligatoriedad del manejo ambientalmente responsable de los envasadores.

La Comisión Dictaminadora del Senado de la República de la LX legislatura del H. Consejo de la Unión considera que los medicamentos caducos representan un serio problema para el país, ya que por los datos manejados por la Asociación Nacional de Farmacias de México (ANAFARMEX), de la cantidad total de medicamentos producidos al año, 10 por ciento caducan en ese mismo periodo<sup>16</sup>.

De estos, 60 por ciento son sometidos a un proceso de manejo de residuos farmacéuticos, mientras el 40 por ciento restante se queda en las farmacias y hogares de los pacientes,

---

<sup>15</sup>LEY GENERAL DEL EQUILIBRIO ECOLOGICO Y LA PROTECCION AL AMBIENTE

<sup>16</sup>LEY GENERAL PARA LA PREVENCIÓN Y GESTIÓN INTEGRAL DE LOS RESIDUOS



situación que propicia que estas sean desechadas de manera inadecuada y, por lo tanto, originen los problemas antes mencionados relacionados con su comercialización ilegal y contaminación en México.<sup>17</sup>

#### **IV.3.0 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS**

La estabilidad de un medicamento es uno de los principales criterios para determinar la aceptación o rechazo de cualquier medicamento y por ello cualquier producto farmacéutico debe de satisfacer criterios de estabilidades tanto química, toxicológica, terapéutica y física, como los presentados en la NOM-073-SSA1-2005 “Estabilidad de Fármacos y Medicamentos”, la cual establece los requisitos de los estudios de estabilidad que deben efectuarse a los fármacos y medicamentos que se comercializan en México.

Durante el desarrollo de un producto farmacéutico los principales problemas de estabilidad que pueden presentarse son:

1. Degradación química del principio activo
2. La formación de un producto tóxico resultante del proceso de descomposición.
3. Inestabilidad que puede disminuir la biodisponibilidad del fármaco.
4. Cambios sustanciales en la apariencia física de la forma farmacéutica

---

<sup>17</sup> Ibíd.

Haciendo uso del análisis de los grupos químicos funcionales de los fármacos es posible predecir el tipo de degradación que sufrirán las moléculas. A continuación se muestran las rutas de degradación, que pueden ser del tipo químico, físico, microbiológico o todas. (Figura 1.0).



Figura 1.0 Rutas de degradación de los medicamentos.<sup>18</sup>

<sup>18</sup> Hernández C. Fernández G. Manual para el Tratamiento y Disposición Final de Medicamentos y Fármacos Caducos. 1ª ed. CENAPRED, México 1995.

### IV.3.1 TIPOS DE DEGRADACIÓN QUÍMICA DE LOS MEDICAMENTOS

Los fármacos son moléculas orgánicas por lo que los mecanismos de degradación son similares a las de todos los compuestos orgánicos, pero con la diferencia de que las reacciones se presentan a concentraciones muy bajas (del orden de nanogramos o picogramos, dependiendo del tipo de reacción y del principio activo).

La descomposición de un medicamento se da más por reacciones con agentes inertes del ambiente, como el agua, el oxígeno o la luz; que por la acción con otros agentes activos. Por lo regular las condiciones de reacción son las ambientales, además de que la duración de éstas se da en el término de meses o años.

Así mismo el seguimiento de un estudio de estabilidad que comprenda los posibles factores potenciales que pueda afectar el producto, es adecuado para poder conocer y prevenir en el futuro el posible deterioro en la calidad del producto. Por lo general este tipo de estudios pueden ser.<sup>19</sup>

- a) Estudios de estabilidad acelerada: Estudio diseñado bajo condiciones extremas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco o medicamento
- b) Estudios de estabilidad para obtener licencia sanitaria: Estudio diseñado bajo condiciones de almacenamiento controlados para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del fármaco o del medicamento durante el periodo de reanálisis o caducidad, respectivamente.<sup>20</sup>

---

<sup>19</sup> Gibson M. Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Taylor and Francis, USA 2001.

<sup>20</sup> NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.

## IV.6.0 RUTAS DE DEGRADACIÓN QUÍMICA PARA MEDICAMENTOS

Los tipos de degradación más observados en los productos farmacéuticos son la hidrólisis, la oxidación y la fotólisis.

- a) Hidrólisis: involucra la descomposición del fármaco y/o excipientes por una reacción con el solvente presente. En muchos casos el solvente es agua, pero pueden estar presentes cosolventes como el alcohol etílico o el propilenglicol. Estos agentes actúan como agentes nucleofílicos, atacando centros electropositivos en la molécula del fármaco que por lo general presentan estructuras tales como ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, aril aminas o grupos hidroxilo.

Las reacciones comunes de solvólisis incluyen compuestos carbonílicos inestables como los ésteres, lactonas y lactamas. Las velocidades de reacción son muy variadas dependiendo del grupo funcional y complejidad de la molécula, en donde los grupos sustituyentes pueden causar efectos estéricos, resonancia inductiva y formación de puentes de hidrógeno.

La reacción de inestabilidad más frecuente se da con los ésteres, sobre todo cuando están presentes grupos con propiedades ácido-base, como  $\text{-NH}_2$ ,  $\text{-OH}$ ,  $\text{-COOH}$ .<sup>21</sup>

- b) Oxidación: Las reacciones de oxidación son algunas de las vías importantes para producir inestabilidad en los fármacos. Generalmente el oxígeno atmosférico es el responsable de estas reacciones conocidas como autooxidación. Los mecanismos de reacción son por lo general complejos, involucrando reacciones de iniciación, propagación, descomposición y terminación de los radicales libres<sup>22</sup>.

---

<sup>21</sup> Rhodes y Banker, Modern Pharmaceuticals, Marcel Decker, 4a. Ed., USA 1990.

<sup>22</sup> Connors K, Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacist, Wiley and Sons 2ª Ed. 1986.

Los productos de oxidación están electrónicamente más conjugados, por lo que los cambios en la apariencia, como el color y forma de la dosificación (tableta, cápsula, etc.), son un indicio de la degradación de medicamentos.<sup>22</sup>

- c) Fotólisis: La luz del sol o la iluminación de interiores puede ser responsable de la degradación de algunas moléculas de fármacos. Estas son reacciones que se asocian comúnmente a las de oxidación, ya que la luz se considera el iniciador, aunque las reacciones de fotólisis no se restringen sólo a las de oxidación. Los esteroides son los compuestos que presentan reacciones de fotoinducción en forma más común. Uno de los ejemplos más conocidos es la fotodegradación del nitroprusiato de sodio (utilizado para el control de la hipertensión) en solución acuosa, que al exponerse a la luz normal tiene una vida media de sólo 4 horas, pero si esta misma solución se protege de la luz, es estable por un período mayor de un año <sup>22</sup>.
- d) Deshidratación: La eliminación de una molécula de agua de la estructura molecular, incluye agua de cristalización que puede afectar las velocidades de absorción de las formas dosificadas. Un efecto de esto se encuentra en la degradación de prostaglandinas E2 y la tetraciclina, formando un doble enlace con resonancia electrónica que se deslocaliza en los diferentes grupos funcionales.<sup>23</sup>.
- e) Racemización: Los cambios en la actividad óptica de un fármaco pueden resultar en un decremento de su actividad biológica. Los mecanismos de reacción involucran, aparentemente, un ión carbonilo intermediario que se estabiliza electrónicamente por el grupo sustituyente adjunto. Un ejemplo de esto se tiene en la racemización de la

---

<sup>23</sup> Ibíd

policarpina donde el carbanión producido se estabiliza por la deslocalización del grupo enolato. Aunado a este fenómeno, la policarpina también se degrada por la hidrólisis del anillo de lactona<sup>23</sup>.

#### IV.7.0 DEGRADACIÓN FÍSICA

- a) Vaporización: Algunos fármacos y sus coadyuvantes farmacéuticos poseen suficiente presión de vapor a temperatura ambiente, lo cual facilita su volatilización a través de los constituyentes de su envase. Esta es una de las razones para la pérdida de principio activo. La adición de macromoléculas como el polietilenglicol y celulosa microcristalina puede ayudar a la estabilización de alguno de los compuestos.<sup>17</sup> El ejemplo más importante de esta pérdida en algún medicamento se presenta en las dosificaciones de nitroglicerina. Para las tabletas sublinguales de nitroglicerina conservadas en contenedores herméticos al gas se ha observado que la alta volatilidad del fármaco provoca la redistribución de altas cantidades de nitroglicerina en forma desigual sobre las tabletas almacenadas. Este fenómeno de migración, da como resultado variaciones en la uniformidad de contenido del principio activo en este tipo de tabletas.<sup>24</sup>
- b) Interacción fármaco-plástico: Este tipo de interacciones pueden representar serios problemas cuando las soluciones intravenosas se guardan en bolsas o viales de cloruro de polivinilo (PVC). Muchos medicamentos como el diazepam, la insulina, entre otros; han presentado gran adsorción al PVC.

---

<sup>24</sup> Instituto mexicano de ecología, principios de estabilidad de los medicamentos [en línea] disponible en: <http://www.ine.gob.mx/publicaciones/libros/127/principios.html>

## IV.8.0 PROPIEDADES ALTERADAS POR CAMBIOS FÍSICOS

a) Color, olor y sabor: La más evidente inestabilidad para un paciente o un investigador son los cambios en la apariencia física (forma, color, olor y sabor, etc.). Numerosos métodos pueden monitorear el cambio de color, este tipo de cambios pueden indicar una posible reacción de degradación. Una de las técnicas comúnmente empleadas para describir este tipo de cambio, es la reacción de *Maillard*, la cual consiste en demostrar la presencia de azúcares reductores responsables de estos tipos de cambios por medio de un viraje en el color en la muestra a color marrón en un medio alcalino<sup>24</sup>.

## V.0.0 EMPAQUE Y EMBALAJE PARA MEDICAMENTOS

Los envases y empaques han sufrido una evolución apegada a los requerimientos de la industria farmacéutica, debido a ello el desarrollo tecnológico de diseños de empaque bajo criterios de especificaciones técnicas rigurosas han permitido asegurar la calidad del producto ya sea en su almacenaje o durante su transportación. En la siguiente tabla se enlistan las principales funciones que cumple el material de empaque:

Tabla 2.0 Funciones del material de empaque

Función	Descripción
Protección	Brinda al producto protección contra la humedad, proporciona impermeabilidad, protección contra los rayos del sol y ultravioletas, protección contra agentes atmosféricos.
Estabilidad	Protección contra agentes químicos, climatización, protección al calor, al frío, a la congelación, a la radiación, a los gases, a altas temperaturas y contra aceites.
Manejo	Hermeticidad, a prueba de contracción térmica, estabilidad dimensional, protección contra electricidad estática, obturación de sustancias heterogéneas, aptitud para adhesivos.
Comodidad	Portabilidad, fácil de abrir y cerrar, apto para impresión, modulable.
Económico	Precio unitario, productividad, racionalización del empaque, carga y descarga: transporte, normalización, almacenamiento, sistematización
Higienico	Protección contra entrada de objetos y/o partículas extrañas, seguridad, control de reglamentación, protección contra microorganismos, contra descomposición.
Comercialización	Aptos para rotulación, efectos de coloración, agradable al cliente, identificable por el consumidor

## V.1.0 CARACTERÍSTICAS DE LOS MATERIALES DE ENVASE

Los envases deben diseñarse primeramente pensando en la protección mecánica del producto, así como en la protección que evite las alteraciones descritas anteriormente, las características primordiales de un material de empaque para un medicamento se pueden resumir a continuación:

- Grado farmacéutico
- Características mecánicas adecuadas
- Baja permeabilidad al vapor de agua baja
- Baja permeabilidad de gases
- Protección de la luz
- Compatibilidad

Cuando se requiere envasar algún medicamento, la selección del envase debe realizarse tomando en cuenta los requerimientos del producto a envasar, es decir no existe envase ideal que pueda contener cualquier producto, ya que este dependerá inicialmente de la forma farmacéutica; asimismo en cuanto a la protección del producto el tipo de envase cambia para satisfacer especificaciones del producto, ya que cada producto tiene necesidades específicas diferentes. Algo que resulta primordial en la selección del envase, es el mayor conocimiento posible del producto en cuanto a su comportamiento a través del tiempo y si se pudiera ver afectado por factores como la luz y la humedad.



## V.2.0 IMPORTANCIA DEL DISEÑO E INTERACCIONES ENVASE-PRODUCTO

Cuando se diseña un envase debe considerarse su capacidad de protección de acuerdo las características del producto empacado, siendo las interacciones más comunes las siguientes:

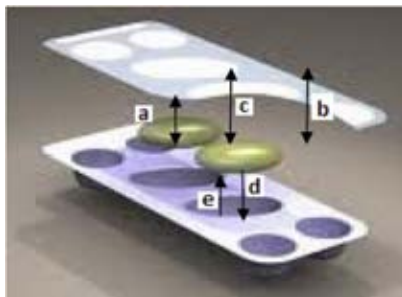
- ✓ Reacciones oxidativas: El oxígeno daña la calidad del producto, en especial cuando se trata de cremas y/o vitaminas.
- ✓ Pérdida o ganancia de humedad: En el caso de productos líquidos la pérdida de agua genera cambios en el aroma, color, textura y deterioro del aspecto general, por lo contrario, los productos secos con bajo contenido de agua tienden a captar humedad del ambiente ocasionando modificaciones en su estructura física y en otros casos favorece el desarrollo de los microorganismos.
- ✓ Pérdida o absorción de compuestos volátiles: Cuando un producto pierde o disminuye su aroma original, en este caso se presentan grupos funcionales volátiles, tales como: aldehídos, ésteres, alcoholes, sustancias de relativo bajo peso molecular.
- ✓ Contaminación por microorganismos: Desarrollo de microorganismos debido al estímulo por algún componente de la formulación. Por ejemplo, algún jarabe o elixir que contenga altas concentraciones de glucosa puede llegar a contaminarse fácilmente por algún microorganismo.
- ✓ Acción de la luz: La luz ejerce cambios sobre los productos, ya que acelera gran parte de sus cambios químicos. Se ha encontrado que el efecto degradante de la luz es inversamente proporcional a la longitud de onda de la radiación, por lo que los rayos ultravioleta degradan más que los rayos del espectro visible<sup>25</sup>.

---

<sup>25</sup> Rodríguez J. 1997, Manual de Ingeniería y Diseño de Envase y Embalaje para la industria de los Alimentos, Farmacéutica, Química y de Cosméticos, Packaging 3ª Ed. México.

En general se debe partir del hecho de que son varios los elementos que pueden variar entre sí, los cuales son<sup>26</sup>:

- 1) El producto
- 2) El envase
- 3) El aire contenido en el envase
- 4) El medio ambiente



**Figura No.2 Tipos de interacciones entre producto y material de empaque.**

En la figura No.2 se pueden observar cinco tipos de interacciones:

- a) Del producto con la atmósfera del envase
- b) De la atmósfera dentro del envase al medio ambiente, son interacciones donde el envase no tiene la suficiente barrera para impedir pérdida como: componentes de aroma, humedad, alcohol y algunos componentes activos.
- c) Del medio ambiente al producto a través del envase y viceversa, elementos del medio ambiente pueden atravesar fácilmente el envase tales como: luz, oxígeno, agua y otros vapores orgánicos o contaminantes que afecten la integridad del producto.

---

<sup>26</sup> Sasián R. Interacciones Producto – Envase y Evaluación Sensorial, Manual de Ingeniería y Diseño en Envase y Embalaje para la industria de los Alimentos, Farmacéutica, Química y de Cosméticos, 3ª Ed. Packaging, México 1997.

- d) Del producto al envase
- e) Del envase al producto

Este tipo de interacciones entre los envases y el producto pueden ser clasificadas básicamente en tres tipos<sup>27</sup>:

1. **Permeación:** Son interacciones donde el envase primario permite el paso a través de los elementos, del medio ambiente al producto y del producto al medio ambiente, es decir, el envase no aporta la barrera necesaria por lo que se dan intercambios del medio ambiente hacia el producto y viceversa. Generalmente son interacciones indeseables que reducen la vida útil del producto o bajan la calidad del mismo debido a la apariencia de un envase que no contiene adecuadamente al producto<sup>27</sup>.
2. **Adsorción:** Interacción donde el producto altera las propiedades del envase, en este tipo de interacciones la formulación presenta elementos o compuestos que llegan a interactuar con el envase, ya sea que algunos compuestos de aroma se transfieran al envase o que presente algunas reacciones como por ejemplo: la relación del alcohol con algunos polímeros, productos grasos que atacan al envase, debilitándolo o transferencia de color al producto.<sup>27</sup>
3. **Migración:** Interacción en la cual algunos elementos del envase pasan al producto, siendo estos elementos diferentes dependiendo del tipo de material de envase utilizado. En este tipo de fenómeno pueden presentarse diferentes tipos de migración, lo cual dependerá del tipo de material a emplear<sup>27</sup>.
  - a) **Envases metálicos:** Por el proceso de fabricación de los envases, los elementos que pueden migrar son los compuestos utilizados en el proceso de fabricación, como

---

<sup>27</sup> *Ibid.*

aceite rolado, productos derivados del aceite, solventes cetónicos, recubrimientos y agentes sellantes.

**b) Estructuras plásticas:** En los plásticos es donde se presenta un mayor número de posibles interacciones de migración, ya que en los procesos de polimerización y en el proceso de formación de los envases o películas, son usados diferentes compuestos con el fin de facilitar los procesos o para impartir características especiales a los envases, de entre los diferentes compuestos que pueden migrar al producto se encuentran: monómeros residuales, antioxidantes, lubricantes, adhesivos, barnices, catalizadores, agentes antiestáticos, modificadores de la viscosidad, agentes antibloqueo, agentes antimicrobianos, emulsificantes, retardantes a la flama, agentes espumantes, agentes desmontantes, plastificantes, solventes, residuales, estabilizadores al calor y a los rayos ultravioleta. Estos tipos de migraciones suelen impartir olor y sabor a los medicamentos y en otros casos pueden poner en riesgo la salud del consumidor, ya que algunos de estos elementos son considerados cancerígenos cuando exceden ciertos niveles en la estructura del plástico.

En general la protección a la humedad, luz y oxígeno son los parámetros más importantes a considerar en el acondicionamiento de formas farmacéuticas sólidas.

La evaluación del deterioro que sufre un producto bajo ciertas condiciones de envasado, suele ser un indicativo de la calidad y eficiencia del envase. Los estudios con mayor aplicación son<sup>28, 29</sup>:

---

<sup>28</sup> Chen Y. Developing Solid Oral Dosage Form Pharmaceutical Theory and Practice, Packaging Selection for solid Oral Dosage Forms, Academic Press Publications 2009, USA.

<sup>29</sup> Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, FDA 1999.

- a) Estudios de estabilidad a largo plazo: Estudios diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas, del medicamento durante el periodo de reanálisis o de caducidad respectivamente.
- b) Estudios de estabilidad acelerada: Son estudios diseñados bajo condiciones exageradas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco o medicamento.

Para la realización de estos estudios se toman muestras representativas del producto en el envase a evaluar, las cuales son inicialmente evaluadas y luego sometidas a condiciones de almacenamiento para su análisis subsecuente a intervalos de tiempo específicos, que son muestreados y analizados en comparación contra un producto control (o testigo) el cual es mantenido en condiciones que garanticen su calidad original<sup>30</sup>.

### **V.3.0 TIPOS DE ENVASES USADOS EN EL EMPAQUE DE MEDICAMENTOS Y SUS DIFERENTES FORMAS FARMACÉUTICAS**

A continuación se describen detalladamente los diferentes tipos de envases empleados en la industria farmacéutica y sus clasificaciones:

#### **V.3.1 ENVASES PLÁSTICOS FLEXIBLES**

El uso de materiales plásticos en la industria farmacéutica tuvo un amplio y rápido

---

<sup>30</sup> *Ibíd.*

crecimiento desde la década de los 60's, debido a la flexibilidad y las propiedades ofrecidas por este, sin embargo por su amplio rango de propiedades, la selección del mejor plástico debe ser de acuerdo a las características que se adapten mejor al producto que se acondicionará. Antes de ser reconocido el uso potencial del plástico en el área de la salud, el vidrio era el material de mayor uso en la industria farmacéutica, ya que provee excelente protección a la permeación de vapor de agua y otros gases así como resistir la esterilización en autoclave sin sufrir una distorsión física, sin embargo dos desventajas físicas lo comenzaron a retirar del campo del material de envase siendo estos su fragilidad y peso; estos aspectos negativos fueron desplazados por los atributos positivos del material plástico que terminaron por alejar al vidrio en algunos aspectos de la industria farmacéutica, por ejemplo, el plástico en la actualidad es empleado en las siguientes áreas de empaqueo primario, donde el vidrio en la década de los 60's solo podía ser considerado: jeringas, frascos, viales y ampulas.<sup>31</sup>

### **Composición de los plásticos:**

Un material plástico es un material que está constituido por uno o más ingredientes esenciales llamados polímeros, los cuales son sustancias orgánicas de alto peso molecular constituidas por subunidades de moléculas llamadas monómeros que a su vez se encuentran unidos entre sí por medio de una reacción de polimerización. La unión de moléculas o polimerización se puede lograr por dos métodos.<sup>31</sup>

1. *Polimerización por adición:* Esta forma de polimerización también se le conoce como polimerización de radicales libres y consiste en la formación de enlaces químicos covalentes entre los monómeros.

---

<sup>31</sup> Remington J, The Science and Practice of Pharmacy 21Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006 USA.

2. *Polimerización por condensación:* En este tipo de polimerización, primero se crean cadenas lineales de monómeros llamadas prepolímeros, este prepolímero es una cadena en donde aún los núcleos constitutivos de la misma mantiene radicales que pueden unirse a otra cadena u otros compuestos, mismos que se adicionan o forman en una segunda etapa. Por lo anterior, las cadenas de este proceso tienden a ser ramificadas y no lineales.

Existen muchos tipos de plásticos, así como existen muchos tipos de metales y otros materiales, siendo alrededor de 100 diferentes tipos de polímeros viables para uso farmacéutico y los cuales pueden clasificarse en dos grupos<sup>32</sup>:

**Termoplásticos:** Este grupo está constituido por plásticos que normalmente son rígidos a temperatura de operación, pero pueden ser fundidos y reprocesados.

Termoestables: Plásticos que cuando son sometidos al calor, normalmente llegan a ser infundibles o insolubles (no reblandecen al calentamiento) y por lo mismo no pueden ser reprocesados<sup>32</sup>.

Asimismo existen diferencias entre una misma clasificación y la cual depende de su acabado final, siendo estas: películas, hojas y láminas. Las películas o films es un acabado del material plástico de 0.01 pulgadas, el cual al exceder esta dimensión es llamado hoja, por otra parte si dos o más capas de films son combinadas por medio de un adhesivo, estas

---

<sup>32</sup> *Ibíd.*

serán llamadas láminas, pero si estas son extruidas al mismo tiempo y combinadas será denominada película compuesta. Usualmente el grosor de una película plástica es especificado en “mils” (un mil es equivalente a 0.001 pulgadas), aunque comúnmente es usado el número de calibre, por ejemplo un calibre No. 200 tendrá un grosor de 2 mils. También pueden ser designados por unidades de peso por ejemplo un calibre No. 195 será equivalente a 19,500 pulgadas<sup>2</sup>/libra o gramo. Alternativamente los contenedores pueden ser clasificados en base a su permeabilidad a los gases como: <sup>33</sup>

**Permeables:** Estos materiales permiten el paso de la humedad y oxígeno, dentro de los cuales se puede mencionar los blíster (envases constituidos por dos materiales, aluminio o papel unido por medio de un adhesivo o sellante, a un material plástico, el cual previamente fue ablandado por efecto de la temperatura y moldeado a vacío, produciendo una cavidad de dimensiones específicas. De PVC y PVDC y frascos PET y HDPE, siendo los materiales más empleados para envasar productos no susceptibles a la humedad y/o el oxígeno<sup>33</sup>.

**Impermeables:** Estos materiales permiten el paso de humedad y oxígeno en una proporción despreciable, dentro de los cuales se encuentran los envases de vidrio, blísteres de doble hoja de aluminio (foil/foil) y bolsas celopoliales, estos se pueden emplear siempre y cuando no presenten imperfecciones en la composición del bote o “pinholes” sobre la hoja de aluminio, a pesar de su gran impermeabilidad a los gases estos materiales son muy poco usados debido a su falta de transparencia y su baja resistencia a la deformación por presiones o fuerzas externas.<sup>33</sup>

---

<sup>33</sup> Remington J, *op. cit.*, (pp. 29-31)



### V.3.2 ENVASES FLEXIBLES

En los últimos años se han venido desarrollando envases a partir de películas plásticas o de combinación de plásticos, papeles y hojas de aluminio, las cuales tienen un costo significativamente menor a los envases tradicionales de vidrio, metal o envases rígidos de plástico, a estos envases se les conoce como envases flexibles. Las estructuras de estos envases pueden elaborarse a partir de varios procesos, dependiendo del tipo de estructura que se trate, de tal manera que se pueden desarrollar:

- a) *Películas plásticas sencillas*. Estructuras que se conforman por un solo polímero en forma de película.
- b) *Películas plásticas coextruidas*. Estas estructuras se forman de varias películas plásticas unidas en el proceso de extrusión, brindando cada una de ellas sus características físico-químicas específicas.
- c) *Laminados*. Estructuras elaboradas a partir de diferentes materiales como plásticos, hojas de aluminio y papel.
- d) *Recubrimientos*. Generalmente son películas plásticas recubiertas de algún compuesto que brinda barrera a gases.
- e) *Metalizados*. Son películas plásticas con un recubrimiento de aluminio colocado por sublimación, y que brinda la película barrera a gases y apariencia metálica<sup>34</sup>.

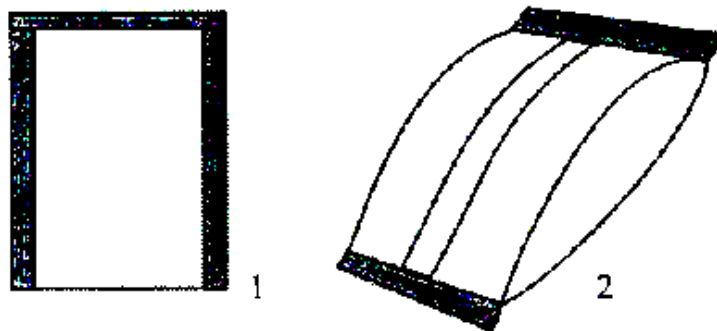
Los envases desarrollados a partir de estructuras flexibles pueden definirse como “Sobres”

---

<sup>34</sup> Rodríguez J. *op. cit.*, (pp. 32, 35)

(1), si en su fabricación se parte de dos películas que se unen con tres o cuatro sellos, formando un cuerpo plano, también se tienen las “Bolsas”(2), que son aquellas que se elaboran a partir de un tubo o de una película que sellada que sellada por sus costados forma un tubo. Otra manera de determinar si es un sobre o una bolsa es por el peso del contenido, así se tiene que un sobre contiene de 1 a 150 g, mientras que la bolsa contiene de 80 g a 5 kg.

Figura No.3 Envases flexibles: sobres (1) y bolsas (2)<sup>34</sup>



### V.3.3 PELÍCULAS O FILMS

Cuando se habla de películas generalmente se hace referencia a materiales plásticos presentados en grosores que no excedan 0.010” (0.254 mm) ya que a los grosores mayores se les conoce como “hojas”.

Las películas plásticas utilizadas para envases flexibles pueden obtenerse básicamente de dos procesos; por extrusión vertical en globo, y por extrusión horizontal con bi-orientación.

Existe otro tipo de hojas o películas plásticas que se obtienen por medio de un proceso

conocido como “cast” y que no son orientadas al proceso. Por este proceso se elaboran la gran mayoría de películas plásticas utilizadas para envase y embalaje, los materiales más utilizados en este proceso son polietilenos y PVC, y las películas obtenidas se utilizan en las siguientes aplicaciones:

- Polietilenos de baja densidad y lineal. Película termoencogible para recubrir cajas plegadizas o charolas, película para fabricación de bolsas y sobres.
- Cloruro de polivinilo (PVC). Película termoencogible para charolas, sellos de garantía y etiquetas.

El proceso se inicia con la fundición de los pellets de plástico en un equipo especializado en donde el plástico fundido pasa por un dado de extrusión en forma circular en el cual es estirado hacia arriba y soplado por dentro, esta operación logra una orientación molecular del plástico, brindando al material propiedades mecánicas específicas de transparencia, de elongación y contracción por temperatura.<sup>34</sup>

#### **V.4.0 ADITIVOS Y MODIFICADORES**

El uso de activadores y modificadores puede provocar cambios en las propiedades físicas o químicas del polímero, lo cual los hace más versátiles en su utilización, ya sea en procesos de formación del elemento plástico, así como en la pieza final de este material, pero se debe tener cuidado en la selección de estos materiales, ya que la combinación de dos aditivos puede producir efectos indeseables cuando son combinados.

Básicamente existen dos tipos de aditivos, los básicos y los complementarios, los básicos son empleados para la formación del polímero, como los estabilizadores térmicos, los lubricantes, etc., mientras que los complementarios son aquellos que se adicionan para proporcionar características adicionales al polímero como son: modificadores de impacto, estabilizadores UV, retardantes a la flama, pigmentos, etc. <sup>34</sup>

- **Lubricantes:** Son usados para estabilizar el flujo del material que se encuentra en contacto con el metal, un lubricante comúnmente empleado en la producción de productos de polietileno es el Estearato de Zinc, variando la cantidad empleada de formulación a formulación.
- **Estabilizadores:** Son empleados para retardar o prevenir la degradación de los polímeros por efectos del calor y luz en la etapa de producción.
- **Antioxidantes:** Son sustancias empleadas para estabilizar y retardar la oxidación de los materiales, por medio de la inhibición de la formación de radicales libres, estos están constituidos por aminas aromáticas, tioésteres y fosfatos.
- **Plastificantes:** Son empleados para producir flexibilidad, blandura y flujo en forma fundida durante su producción. Estos son usados comúnmente en materiales plásticos que están compuestos por grupos: vinílicos, celulósicos y propionatos.
- **Agentes antiestáticos:** Previenen la formación de cargas estáticas sobre la superficie del plástico.
- **Deslizantes:** Estos son comúnmente adicionados a poliolefinas (polietileno y polipropileno), para reducir el coeficiente de fricción del material. <sup>34</sup>

## V.5.0 POLÍMEROS COMÚNMENTE USADOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

*Polietileno:* Este material está constituido por cientos de cadenas de átomos de carbono. Las películas de este material son producidas desde el año de 1930, siendo inicialmente no muy transparentes, presentaba agrietamiento y no era muy fácil de imprimir, en la actualidad las películas de polietileno son flexibles y blandas, provén gran resistencia al impacto lo cual puede hacer que sea dificultoso abrir el envase, su transparencia varía al ser modificadas algunas de sus propiedades como densidad y dureza<sup>34</sup>.

Se clasifican en baja, media, alta y linear baja densidad, por sus siglas en inglés:

LD (LowDensity) 0.915 – 0.925: Ofrece una razonable barrera contra la humedad pero no para el polvo y los olores, es permeable al aceite y tiende a adsorber ciertos conservadores. Algunas clasificaciones de polietileno con altos índices de derretimiento (MFI-MeltFlowIndex, por sus siglas en inglés) son propensas al estrés ambiental (ESC- Environmental Stress Cracking) cuando están sometidos a estrés por otro tipo de agentes por ejemplo agentes humectantes o detergentes.<sup>35</sup>

- LDPE (*Low Density Polyethylene*)
- MDPE (*Medium Density Polyethylene*)
- HDPE (*High Density Polyethylene*)
- LLDPE (*Linear Low Density Polyethylene*)
- VLDPE (*Very Low Density Polyethylene*)
- ULDPE (*Ultra Low Density Polyethylene*)

---

<sup>35</sup><http://www.polipack.com>

*Poliestireno*: Este es uno de los materiales más empleados por su claridad, flexibilidad y su bajo costo. Este material comenzó a producirse en el año de 1925 y desarrollándose en su totalidad como material flexible en 1958, obteniéndolo de la reacción del etileno y benceno para formar etilbenceno que posteriormente será deshidrogenado para formar el monómero esterireno, la polimerización es llevada a cabo en presencia de peróxido. Las propiedades de barrera contra el agua son pobres, su resistencia química es limitada y su dureza se ve limitada a bajas temperaturas, por lo cual este material solo es usado para productos secos de baja captación de humedad, además no imparte olor ni sabor, aunque el olor y el sabor de los productos envasados se pueden perder debido a sus bajas propiedades de barrera contra gases.

*PVC*: El cloruro de polivinilo comenzó a producirse como hojas o láminas, las cuales eran rígidas sin embargo en otras ocasiones este es empleado como plastificante para darle al producto suavidad o rigidez. Este compuesto es preparado por medio de la cloración del etileno o acetileno, el cual produce el cloruro de polivinilo, que posteriormente es polimerizado con peróxido de benzoilo a una temperatura de 56°C, obteniéndolo en forma de polvo blanco. Las películas de PVC sin plastificante son rígidas y algunas quebradizas, siendo lo contrario para aquellas a las cuales se les ha adicionado un plastificante (son flexibles y blandas), tienen excelente claridad y brillantez y son las películas plásticas de menor costo en el mercado, comúnmente son comercializadas con un grosor de 250 µm aunque se llegan a usar láminas de 200 y 400 µm. Las desventajas de este material son que se puede degradar si se calienta a temperaturas cercanas a los 137°C, produciendo ácido clorhídrico, la luz también puede degradar el material tornándolo amarillento, así como la producción de olores desagradables por oxidación de aditivos del producto.<sup>36</sup>

---

<sup>36</sup>Ibíd.

- *PVDC (Saran)*: Este polímero comenzó a ser implementado como material de envase en la década de los 40's. El copolímero de Cloruro de Vinildieno con cloruro de Vinilo fue llamado Saran por Down Chemical Company , el cuál posteriormente fue cambiado para llamarse SaranWrap (el cual es su nombre genérico). Este material es muy transparente pero llega a presentar un tono ligeramente amarillento en secciones gruesas. La ventaja de este material es que no proporciona color ni olor a los productos cuando estos son calentados, pero es mucho más costoso que el PVC (2-3 veces).<sup>36</sup>
- *Aclar®*: Es el nombre comercial del polímero CTFE (Clorotrifluoroetileno) el cual por lo general se presenta en el mercado como una lámina doble constituida por PVC y CTFE, la cual proporciona una de las mejores barreras a la transmisión de vapor de agua y su termoformabilidad es menor que la del PVC monocapa, pero mejor que la del PVC/PVdC. La capa de PVC por lo general es de 250 µm y la de Aclar® presenta diferentes micrajes, de entre los cuales los más utilizados son 51 y 76 µm . Estas películas llegan a presentar hasta 15 veces menos permeabilidad al vapor de agua que una lámina del mismo grosor de PVC.
- *Aluminio*: Las láminas de aluminio formadas en frío proporcionan un alto grado de protección, ya que están conformadas por capas muy delgadas que le proporcionan un grosor que asegura que no existen “*pinholes*” (agujeros) y su permeabilidad a gases y humedad es relativamente despreciable, los “*pinholes*” pueden ser causados por la presencia de compuestos contaminantes orgánicos en el aluminio moldeado o por fuerzas mecánicas durante su embobinado, incrementando el número de “*pinholes*”, conforme el grosor de la lámina de aluminio disminuye. Por lo general su

micraje estándar es de 25  $\mu\text{m}$  y es empleado en conjunto con otros polímeros, aunque este también puede ser empleado en doble hoja (foil/foil). A pesar de su gran impermeabilidad a los gases estos envases son muy poco usados debido a su falta de transparencia y a su baja resistencia a la deformación por presiones o fuerzas.

- *Celopolial*: Estas láminas están conformadas por tres polímeros, los cuales le proporcionan cualidades de protección a la luz impermeabilidad a gases y humedad casi despreciable, su composición es celofán, aluminio y polietileno. Las propiedades de este material son atribuidas a cada uno de sus componentes, en donde el celofán le proporciona una buena barrera contra el oxígeno (aunque una reducida protección ante la humedad), el aluminio proporciona propiedades de barrera y el polietileno aporta propiedades de flexibilidad, moldeo y unión entre el aluminio y el celofán y el recubrimiento del aluminio<sup>37</sup>.
- *Alu-Alu*: También conocido como Aluminio de formado en frío, aluminio PVC, Aluminio multilaminado, se encuentra estructurado por tres capas: PVC, Aluminio y una película de Poliamida (también conocida como OPA o Nylon ) la capa de PVC puede ser de 60 o 100  $\mu\text{m}$ , el aluminio es de 45  $\mu\text{m}$  y le confiere al material características de reciclaje, la película de poliamida es de 25  $\mu\text{m}$ . La barrera formada proporciona una reducción en la permeabilidad al vapor de agua y gases de una forma muy eficaz.<sup>39</sup>

La elección del grosor, dureza y material de envase a emplear afectará directamente al material tanto en costos como en propiedades de permeabilidad a la humedad y gases, otro factor a considerar es la procesabilidad, la uniformidad de grosor, la profundidad y las propiedades de sellado del blíster<sup>38</sup>.

---

<sup>37</sup> <http://tecnicpack.com.mx>

<sup>38</sup> Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA, FDA abril 2004, USA.



## V.6.0 ENVASES DE VIDRIO

El vidrio es uno de los materiales más antiguos utilizados por el hombre, desde los tiempos más remotos se utilizaba en puntas de flecha o lanzas, así como en cuchillos trabajados con obsidiana; el vidrio, cuya naturaleza era esencialmente de origen volcánico en colores negro, verde o café oscuro.

Desde el año 1500 a.C hasta inicios de la era cristiana, Egipto conservó el primer lugar como fabricante de vidrio, ya que en el año 1200 a.C se desarrolló el prensado del vidrio, lo cual les permitió la fabricación de piezas que eran elaboradas a partir de un molde.<sup>39</sup>

Entre el año 320 y 200 a.C se inventó la “caña hueca”, que era un tubo de hierro de 1.20 a 1.50 m de largo con una boquilla en su extremo, se le colocaba vidrio fundido, y con este se formaban cuerpos huecos con la acción de soplar por el otro extremo del tubo. Esta fue una gran invención ya que el vidrio a partir de ese momento pudo ser utilizado no solo como elemento de ornato sino como elemento de uso cotidiano en recipientes para contener líquidos o alimentos. Siendo este el inicio de un proceso llamado “soplado” usado hasta nuestros días.

Otro gran avance en la fabricación de vidrio, fue la fabricación de vidrio transparente, logrado a inicios de la era cristiana. Vidrio que cuya apariencia es similar a la de los cristales limpios de cuarzo y que se le nombró erróneamente “cristal”.<sup>40</sup>

---

<sup>39</sup>Ibíd.

<sup>40</sup> Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA, FDA abril 2004, USA.

## V.6.1 COMPOSICIÓN DEL VIDRIO

El vidrio no es un material cristalino, en el sentido estricto de la palabra, los cristales que lo constituyen son muy pequeños, en un rango de 0.1 a 1  $\mu\text{m}$  de tamaño. Dado que por definición un cristal es una repetición estricta de unidades idénticas, y el vidrio no cumple con este requisito, es más realista considerarlo como un líquido congelado; su estructura depende más bien de su tratamiento térmico que de su composición química.

El vidrio utilizado para envase se ha clasificado en los 4 tipos siguientes:

- Tipo I. *Vidrio Borosilicato*. Este tipo de vidrio es utilizado para la fabricación de envases farmacéuticos (inyectables, ampollitas, frascos) debido a su naturaleza neutra dado su contenido de Boro, es substancialmente más resistente a ataques por álcalis que el vidrio regular, aunque si bien, esta resistencia varía con el tipo de material álcali.
- Tipo II. *Vidrio Calizo Tratado*. Este tipo de vidrio es utilizado para envases que contengan sueros o inyectables, dada su superficie libre de álcalis ya que su superficie es tratada con Freón o Dióxido de azufre.
- Tipo III. *Vidrio Calizo*. El vidrio más comúnmente utilizado en los envases para alimentos, refrescos, vinos, licores, agua, etc., así como también para productos cosméticos y de perfumería.
- Tipo IV. *Vidrio No Parenteral*. Vidrio cuya única indicación es el no ser utilizado para la fabricación de inyectables.<sup>41</sup>

---

<sup>41</sup> H. Lockhart, Frank A. Paine. *Packaging of Pharmaceuticals and Healthcare Products*. Chapman & Hall, 2-6 Boundary Row, London SE1 8HN, UK. Primera Ed. 1996.

Los componentes principales en la formulación del vidrio son:

**Tabla 3.0 Principales componentes en la formulación del vidrio<sup>41</sup>.**

COMPONENTE	%
Óxido de silicio o Silica (SiO <sub>2</sub> )	73.0
Óxido de Sodio (Na <sub>2</sub> O)	14.0
Cal, Carbonato de Calcio (Ca <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	11.0

Sin embargo el tipo de vidrio de que se trate la composición variará, por ejemplo en caso del vidrio tipo I, o Borosilicato, la composición se modificará como se muestra en la siguiente tabla:

**Tabla 3.1 Composición de vidrio Borosilicato<sup>42</sup>.**

COMPONENTE	%
Óxido de silicio o Silica (SiO <sub>2</sub> )	80.0
Óxido Bórico (B <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	13.5
Óxido de sodio (Na <sub>2</sub> O)	4.5
Óxido de Aluminio (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	2.0

Estos compuestos se obtienen de forma directa o indirecta de las siguientes materias primas:

- *Arena Sílica.* Contiene el 98 % de Óxido de silicio o sílica (SiO<sub>2</sub>).
- *Feldespatos:* Contiene sílica además de otros óxidos como MgO, K<sub>2</sub>O, CrO, y Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, entre otros, este último compuesto es el Óxido de Aluminio o Alúmina que es un material muy refractario que proporciona una alta viscosidad, alta resistencia química y mecánica, además de una baja velocidad de asentamiento.
- *Caliza.* Básicamente es Carbonato de calcio Ca<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, el cual se aprovecha en un 55% ya que el restante 45% se transforma en gases que ayudan a la combustión.
- *Soda Ash.* Este compuesto conocido como carbonato de Sodio Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se utiliza como

---

<sup>42</sup>Bauer, Edward J., Pharmaceutical packaging Hand Book. Informa Healthcare. 2009 USA, Inc.

- fundente ya que su bajo punto de fusión (880°C) permite bajar la temperatura de fundición del vidrio, de la caliza o de la arena sílica.
- *Cullet*. Es la pedacería del vidrio producto del reciclado de los envases, sirve como fundente.

Como se observa a continuación, el Feldespato proporciona una serie de óxidos que imparten ciertas características al vidrio como son<sup>43</sup>:

- **Alúmina ( $Al_2O_3$ )**: Proporciona alta viscosidad y resistencia química y mecánica.
- **Óxido Bórico ( $B_2O_3$ )**: Fundente que da dureza superficial a los envases.
- **Óxido de Sodio ( $Na_2O$ )**: Fundente de baja viscosidad.
- **Óxido de Potasio ( $K_2O$ )**: Fundente más refractario y de menor viscosidad que el Óxido de sodio.
- **Óxido de litio ( $Li_2O$ )**: Fundente que modifica las propiedades eléctricas.
- **Óxido de calcio ( $CaO$ )**: Fundente a altas temperaturas, tiende a producir cristalización.
- **Óxido de magnesio ( $MgO$ )**: Fundente a altas temperaturas, tiende a producir cristalización.
- **Óxido de bario ( $BaO$ )**: Influye en la velocidad de fraguado, mejora la durabilidad.
- **Óxido de estroncio ( $SrO$ )**: Usado en vidrios para televisores, reduce la emisión de rayos X.
- **Óxido de Zinc ( $ZnO$ )**: Fundente que afecta la velocidad de asentamiento.
- **Óxido de plomo ( $PbO$ )**: Proporciona un alto índice refractivo.<sup>43</sup>

---

<sup>43</sup>Íbid.

- **Óxido de arsénico ( $As_2O_3$ ):** Agente de refinación, eliminación de burbujas.
- **Óxido de antimonio ( $Sb_2O_3$ ):** Agente de oxidación.

Otros óxidos que son utilizados en los envases de vidrio son:

Tabla 3.2 Tipos de óxidos que se utilizan para fabricar envases de vidrio<sup>43</sup>.

ÓXIDO	COLOR
Fierro	Verde y ámbar
Cromo	Verde
Níquel	Gris
Cobalto	Azul y negro
Cobre	Rojo y azul
Manganeso	Violeta

Como ya se mencionó los principales ingredientes del vidrio son arena, ceniza de sosa y piedra caliza, la arena es prácticamente sílica pura, la sosa y la piedra caliza se componen generalmente de carbonatos de sodio y calcio ( $NaCO_2$  y  $CaCO_2$ ). La relación de arena, “soda ashy” feldespatos da origen a los diferentes grados de dureza y resistencia de los vidrios fabricados, mientras que las resinas, (óxidos adicionales) son utilizadas para su pigmentación<sup>43</sup>.

Por otra parte dependiendo de la temperatura del horno, el vidrio tendrá más o menos capacidad de estiramiento en el proceso de fabricación del envase.

La formulación del vidrio puede ser ajustada según el tipo de envase o utilización específica. Así, la resistencia a la acción química es especialmente importante, la composición del vidrio deberá tener menos sodio y más aluminio, ya que la alúmina proporciona un octavo del contenido alcalino y el vidrio será altamente resistente al ataque químico. El magnesio es

---

<sup>43</sup> Bauer, Edward J. *op. cit.*, (pp.44-47)

también utilizado para obtener durabilidad química, pero tiende a formar hojuelas en soluciones. Para reducir las “semillas” (pequeños aglomerados de vidrio) y las burbujas, se utilizan agentes como sales de Sulfato de sodio ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y Óxido de arsénico ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ).

Dado que a bajas temperaturas es posible agregar ciertos ingredientes y los operadores de las máquinas trabajan con vidrio cerca de los  $650^\circ\text{C}$ , el vidrio es formula de esta forma para lograr una mejor maquinabilidad. Si las rupturas por choque térmico son un problema, es posible utilizar alta sílica o vidrios de baja alcalinidad.<sup>43</sup>

## V.6.2 PROCESO DE FABRICACIÓN DEL VIDRIO

En la manufactura del vidrio, la sosa, arena y piedra caliza son mezcladas con el “*Cullet*”, que es pedacería de vidrio que sirve para ayudar al mezclado, todos estos elementos posteriormente son alimentados al horno. La sosa se mezcla en primer término, actuando como un solvente para la arena, la cual requeriría una temperatura mucho más alta para lograr su fundido. Con una flama de gas se mantiene el material en el tanque entre  $1480$  y  $1590^\circ\text{C}$ . Dentro del tanque se conjuntan corrientes de gases formadas por el vidrio fundido, las cuales mezclan cada material uniformemente con el material fundido previamente con el horno.

La densidad del vidrio “frio” tal como lo conocemos es de  $2.61 \text{ g/cm}^3$ , misma que se altera cuando el vidrio es calentado llegando a ser de  $0.75 \text{ g/cm}^3$ , cuando logra el llamado punto de ablandamiento.<sup>43</sup>

### V.6.3 PIGMENTACIÓN DEL VIDRIO

El vidrio se puede pigmentar, obteniéndose coloraciones como: ámbar, verde y ópalo. Algunas plantas de producción cuentan con tanques para contener estos pigmentos, dada su producción de este tipo de envases coloreados. También es posible pigmentar el vidrio con otros colores, aunque esta operación solo es rentable en pedidos de gran volumen.

Anteriormente ya se han mencionado los compuestos utilizados en la pigmentación del vidrio que generalmente son óxidos, la mayoría de ellos son óxidos de metales pesados.

Se ha desarrollado un método para adicionar el material para coloración en el horno, que consiste en agregar el agente en la última etapa del horno, próxima a la dosificación de la “vela”, de esta forma pueden fabricarse ordenes pequeñas de colores especiales, sin necesidad de tener un horno lleno de vidrio coloreado con el costo que esto representa.

La pigmentación en los envases para uso farmacéutico se utiliza también como filtro de luz, además del aspecto decorativo. Un elemento que degrada los productos es precisamente la luz, ya sea en la parte del espectro visible y aún más las radiaciones de la región ultravioleta. El vidrio color ámbar se utiliza para filtrar rayos en el rango de 2900 a 4500 Å, el color humo filtra los rayos de 2900 a 3200 Å (ultravioleta) y el color esmeralda es efectivo para 4000 a 4500 Å (azul-violeta visible). El vidrio pigmentado protegerá el contenido de una botella de la luz en alto grado, dependiendo del color. En la región crítica del ultravioleta, sólo el color ámbar y rojo son realmente efectivos.<sup>43</sup>

## V.6.4 PROPIEDADES MECÁNICAS DEL VIDRIO

La resistencia mecánica del vidrio está dada más que por su composición química, por el proceso de manufactura. La resistencia teórica a la tensión del vidrio es mayor a  $2 \times 10^6$  psi. También se han desarrollado técnicas químicas que incrementan la resistencia del vidrio hasta 200,000 psi. Aunque cuando la superficie es descarapelada, esta resistencia se reduce prácticamente a la mitad.

El vidrio como se explicó anteriormente, no es un cristal, por lo que su estructura molecular no es ordenada, como se muestra en la siguiente figura:

Los recipientes de vidrio pueden ser utilizados para procesos de autoclave (temperatura de pasteurización), para procesar contenido y para uso directo en el consumidor final.

La resistencia mecánica en envases de vidrio se determina en base a tres factores: la distribución del vidrio, la forma del envase y el grado del recocido, siendo los principales tipos de fractura por: impacto, choque térmico o presión interna. (fig. 4.0) todas ellas originadas por una descompensación en las fuerzas de tensión internas.<sup>43</sup>

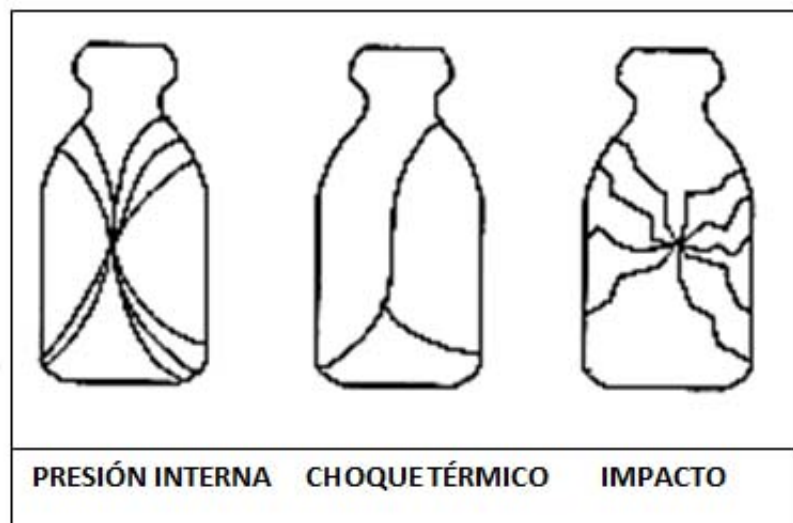


Fig. No. 4.0 Fracturas típicas en envases de vidrio provocadas por distintas fuerzas mecánicas<sup>43</sup>.



## PRINCIPALES DEFECTOS EN LOS ENVASES DE VIDRIO

En el proceso de manufactura de los envases de vidrio, se pueden generar defectos en los mismos, provocados por diversas causas, desgaste del molde, fallas mecánicas de la máquina formadora, fallas en la composición del vidrio, etc.

Las imperfecciones o defectos de los envases de vidrio no sólo provocan rupturas, sino muchas otras consecuencias, como mala maquinabilidad, defectos de apariencia, reacción con los productos envasados<sup>44</sup>.

**Tabla 3.3**  
**EFFECTOS EN LA DEFICIENCIA DE LA CALIDAD EN LOS ENVASES DE VIDRIO<sup>44</sup>.**

Maquinabilidad	Dimensiones erróneas, recocido deficiente, choque térmico cuando se envasa en caliente, distribución no uniforme en el vidrio
Apariencia	Incrustaciones (trozos de vidrio o piedras, puntos negros), pliegues, rebabas, arrugas.
Reacción con el producto	Puntos negros que reaccionan con el producto dando coloración y sabor. Corona mal formada, que no proteja al producto ante intercambio gaseoso.

## FORMAS Y NOMENCLATURAS DE LOS ENVASES DE VIDRIO

En la concepción de un diseño para un envase de vidrio, deben considerarse factores como:

1. Forma estética, estabilidad y funcionalidad en líneas de llenado.

---

<sup>44</sup>Rodriguez J. *op. cit.*, (pp.48-74)

2. Tipo de corona, de acuerdo al requerimiento del producto y/o equipo de tapado disponible.

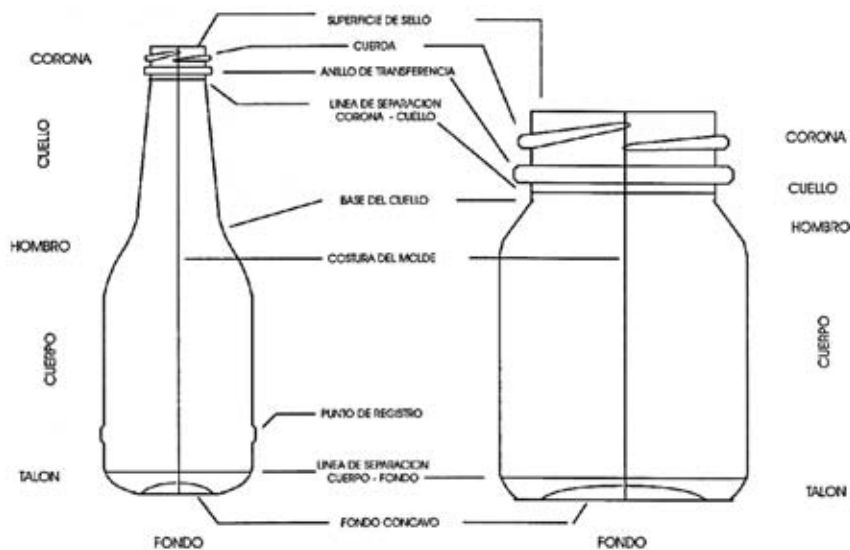


Figura 4.1 Nomenclatura empleada en envases de vidrio para nombrar sus partes<sup>44</sup>

Por otra parte el vidrio, debido a su resistencia, no tiene los problemas de los envases plásticos, como el colapsamiento, resistencia a la compresión y estabilidad en líneas de llenado, por lo que prácticamente puede diseñarse cualquier forma por caprichosa que parezca. Las diferentes partes de los envases tienen un nombre específico, haciendo notar que el fondo tradicionalmente se ha utilizado para colocar la información del fabricante y el No. de molde.

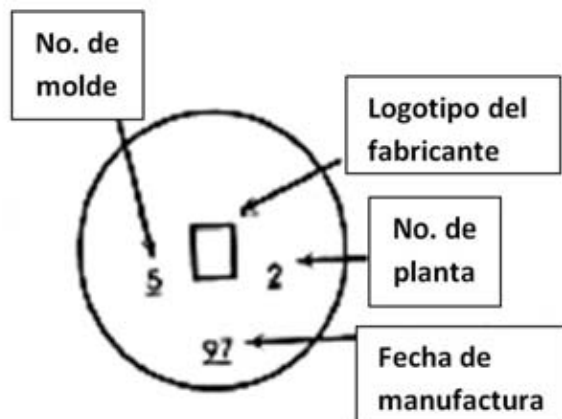


Figura 4.2 Números y símbolos regularmente usados en el fondo de los envases para su identificación.<sup>44</sup>

## V.7.0 ENVASES DE ALUMINIO

El aluminio ha sido utilizado en una gran variedad de formas debido a su versatilidad. En el área de envases rígidos se fabrican recipientes de dos y tres piezas y como envases semirrígidos se emplea la producción de tubos depresibles y envases para blísters. Como el aluminio, o mejor dicho, la capa de óxido de aluminio que se forma en su superficie, no es completamente inerte, el recipiente debe ser recubierto interiormente con una laca sanitaria adecuada, compatible con el producto a envasar.

El recubrimiento interior se debe realizar después de conformado el cuerpo, teniendo cuidado de lograr una capa interior completa y uniforme. El uso de envases de aluminio se ha generalizado para la conservación no solo de medicamentos, sino también de alimentos.<sup>47</sup>

### TUBOS DEPRESIBLES

Originalmente este tipo de envases fue orientado a productos farmacéuticos y otros no comestibles, sin embargo en algunos países ya son utilizados para el envasado de salsas, mayonesas, quesos, patés, pastas, etc., pero en general la producción es muy baja y los mayores volúmenes se destinan a dentífricos y productos medicinales.

Para este tipo de envases puede ser utilizado cualquier tipo de metal dúctil, que se trabaje en frío, pero los más utilizados son el estaño y el aluminio. El estaño es el más costoso al menos en los tamaños más grandes, sin embargo el estaño es el material más utilizado para la fabricación de tubos pequeños, dado que es de más fácil manejo y se requiere menos material para la producción por lo que no resultan tan costosos.

El estaño utilizado para la fabricación de tubos depresibles es una aleación con aproximadamente 0.5% de cobre para darle mayor cuerpo y resistencia.

Con respecto al sistema de cierre, en algunos casos son usados ciertos recubrimientos con el fin de mejorar el sellado, este tipo de componentes son generalmente resinas plásticas, son usadas cuando el producto envasado por su naturaleza tiende a fugarse y puede llegar a comprometer la calidad del medicamento.

Dado el elevado costo del aluminio, en los últimos años ha existido una tendencia a elaborar los tubos depresibles de resinas plásticas o laminados, este cambio ha sido lento, ya que la primer alternativa disponible fue el usar tubos de plástico, teniendo un inconveniente, ya que por la memoria que tiene el material, tiende a mantener una cámara de aire dentro, lo cual disminuye la vida útil del producto. Sin embargo la utilización de estructuras flexibles complejas en la fabricación de tubos depresibles, a pesar de tener pocos años en el mercado, ha sido muy utilizada dado que en la estructura se incluye una hoja de aluminio, y resta la memoria del envase, por lo que estas últimas han ido reemplazando a los tradicionales tubos de aluminio como en el caso de los ungüentos y cremas dentales.<sup>44</sup>

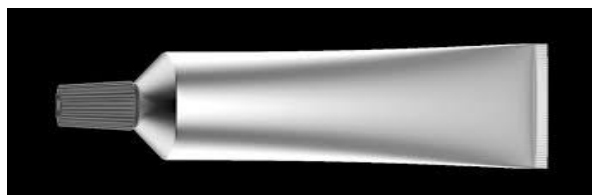


Figura 4.3 Ejemplo de tubo depresible.

## LAMINADOS

A partir de elementos como papeles, películas y foils se pueden elaborar estructuras que

reúnen las propiedades de los diferentes componentes, logrando materiales con características especiales. A diferencia de una coextrusión (técnica con la cual es posible unir dos o más materiales plásticos con características diferentes en una configuración determinada), en un laminado se pueden unir no solamente polímeros, también se unen papel y hojas de aluminio. Un laminado se logra cuando se unen varias películas, papeles y/o foils, obteniendo así una sola lámina de varios estratos, existen algunos laminados ya muy clásicos en el medio de los empaques, algunos sencillos y otros más complejos.<sup>44</sup>

**Tabla 4.0**  
**Laminados más comunes<sup>44</sup>**

<b>Nombre</b>	<b>Composición</b>
<i>Polibond</i>	Polietileno y papel bond
<i>Poliglassine</i>	Polietileno y papel glassine
<i>Polifán</i>	Polietileno y celofán
<i>Celopolial</i>	Polietileno, aluminio y celofán

En este tipo de estructuras se utilizan materiales como el celofán y el aluminio, que aportan características como brillo, facilidad de impresión y barrera a gases, por lo que conviene que se revisen por separado; a continuación se hace una revisión más a fondo de ellas.

## **CELOFÁN**

Un material que debe tener una mención especial por su gran utilización es el celofán, que es un polímero natural, y que es el resultado de una regeneración de la celulosa. El celofán se empezó a fabricar en 1911 y su nombre proviene de “*Cellulose*” y “*Diaphane*” (claridad), que unidas “*Cellu-Phane*” pueden definirse como una celulosa transparente. El celofán tiene una excelente claridad y brillantez, fácil de maquinar y resistente, permite impresiones en

cualquier tipo de diseño, se encuentra en grosores que van de 0.23 mm (0.0009”) a 0.038 mm (0.0016”), presenta un aceptable sello térmico en un amplio margen de temperaturas y además puede obtenerse en diferentes grados de permeabilidad al oxígeno y al vapor de agua.

La película de celofán pura, originalmente formada, es permeable al vapor de agua y presenta ciertas dificultades al sellado térmico, por lo tanto, se emplean recubrimientos como los de Nitrocelulosa (NC) o los de PVDC, por una o ambas caras, con el fin de disminuir estas deficiencias. La permeabilidad a los gases aumenta con el contenido de humedad en la película, en estado seco es prácticamente impermeable, aunque en esas condiciones es muy quebradiza.<sup>44</sup>

Como el celofán es una celulosa, reacciona ante la presencia de humedad, variando dimensionalmente. Lo anterior debe evitarse cuando el celofán va ser laminado con otro material, ya que al presentarse las variaciones dimensionales la LAMINADO tiende a separarse, efecto que se presenta también en el sellado por calor. Para evitar el efecto antes citado, el celofán es tratado con glicerina o con glicol, siendo la primera más efectiva, estas sustancias permiten al celofán una buena estabilidad dimensional. Las películas de celofán más utilizadas son:

**Tabla 4.1 Películas de celofán más utilizadas como empaque de medicamentos<sup>44</sup>**

<b>TIPO</b>	<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>(g/m<sup>2</sup>)</b>
Una cara dulce <i>ISALT/SMART 300</i>	Una cara sin recubrimiento (cara dulce), la otra cara con recubrimiento nitro o sarán donde se coloca la impresión	36
Celofán nitro	2 caras recubiertas con nitro (termosellante)	36 y 54
Celofán sarán	2 caras recubiertas con sarán PVDC (termosellante)	36 y 54
Opaco blanco	Celofán blanco (no transparente) con recubrimiento nitro por ambas caras	36 y 54

Existe una nomenclatura especial para este material, algunas convenciones son de carácter internacional. En general las películas de celofán se identifican mediante combinación de números y letras, así:

Un número de tres dígitos al comienzo, indica un grupo de clasificación relacionado con el calibre de la película y el código del productor.

Un grupo de dos o más letras indica el tipo específico de la película:

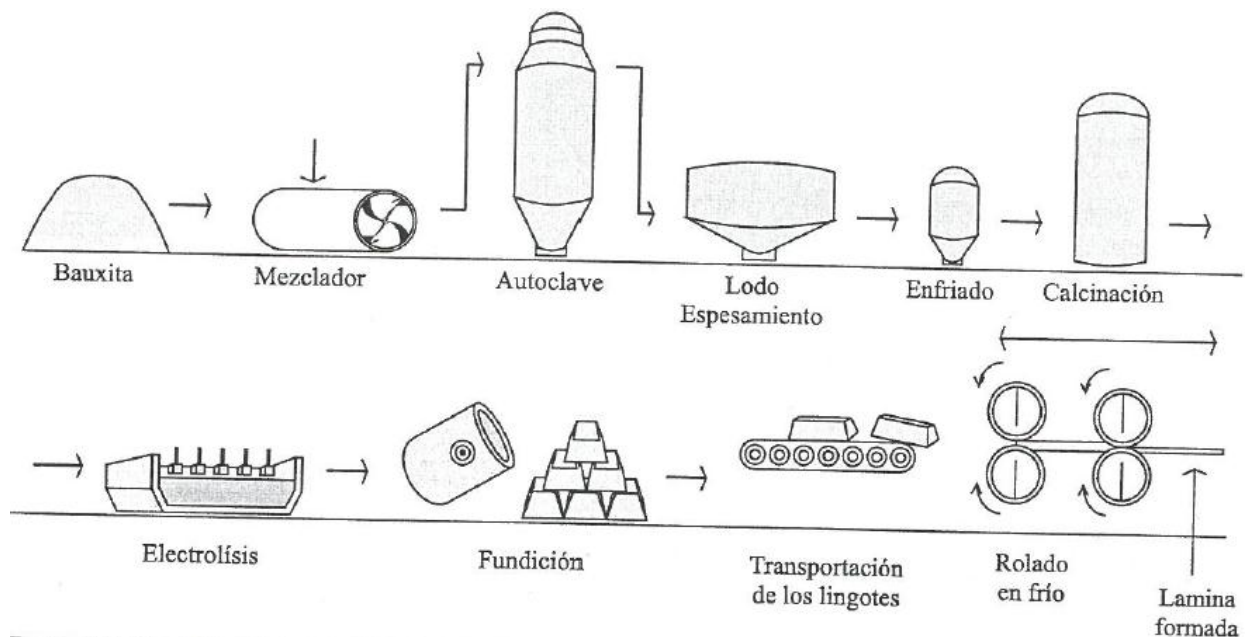
- **A:** anclada, película que tiene un tratamiento para aumentar la adhesión del recubrimiento.
- **C:** coloreada.
- **DM:** recubierta por una sola cara
- **M:** impermeable, mediante un recubrimiento con nitrocelulosa por ambas caras.
- **MSST-A:** recubrimiento con PVDC ambas caras, proceso dispersión acuosa.
- **MXXT-A** recubrimiento con PVDC ambas caras, proceso solvente orgánico.
- **P:** sin recubrimiento
- **S:** sellable al calor
- **T:** transparente incolora
- **V:** vulcanizable
- **W:** blanca

Un número final de dos dígitos, indica el gramaje de la película, expresado en gramos por metro cuadrado.<sup>44</sup>

## HOJA O FOIL DE ALUMINO

Cuando se requiere un empaque en una estructura flexible o como elemento de un sello de garantía en el boca de un frasco, que proteja al producto de la acción total de los gases, no existe una mejor barrera que el aluminio, presentada en hojas también llamadas “*foils*”. El foil de aluminio se obtiene a través de un proceso de fundición del aluminio en base al cual se obtienen “planchas” o secciones rectangulares de aluminio, estas secciones son tratadas posteriormente en unos rodillos por donde pasa una y otra vez la placa de aluminio, los rodillos cada vez reducen más la distancia entre ellos logrando finalmente una laminilla muy delgada del material (**ver figura 4.4**). También existen procesos donde el aluminio es fundido y en una sección posterior a la misma máquina se va elaborando directamente la lámina de aluminio.

Figura No.4.4 Proceso de fabricación del aluminio<sup>44</sup>





**Tabla 4.2 Grosos comerciales del aluminio para empaques flexibles<sup>44,+</sup>**

<b>Grosor en pulgadas</b>	<b>Grosor en milímetros</b>
0.00025	0.0063
0.00030	0.0076
0.00035	0.0089
0.00050	0.0127
0.00070	0.0178
0.00100	0.0254

Por proceso el aluminio, presenta un cierto número de diminutas perforaciones conocidas como “*pinholes*” (agujeros), y que se presentan en forma inversa al espesor del foil, como se puede apreciar en la siguiente tabla: (datos típicos de EUA) <sup>44</sup>.

**Tabla 4.3 Pinholes<sup>44</sup>**

<b>Espesor en pulgadas</b>	<b>Por pie<sup>2</sup></b>	<b>Por m<sup>2</sup></b>
0.00025	400	4300
0.00030	200	2150
0.00035	20	215
0.00050	10	107
0.00070	-----	-----
0.00100	-----	-----

## **V.8.0 TAPAS, “LINERS (REVESTIMIENTOS)” Y CIERRES INVOLABLES**

Con la invención de los recipientes en la antigüedad, ya fueran de cuero, barro, vidrio o metálicos, viene como una consecuencia natural el desarrollo de las tapas o cierres. Lo anterior debido a que ciertamente la función primaria de un envase es contener, sin embargo la función de transportar y proteger del medio ambiente al producto contenido condujo al desarrollo de elementos que obstruyen la salida del producto o la entrada de elementos extraños al envase<sup>44</sup>.

Las tapas en principio cumplen con dos objetivos:

1. Sellar, a fin de que el contenido no salga o penetren elementos extraños.
2. Facilitar el abrir y cerrar el envase el número de veces que sea necesario.

Ya en términos más específicos las tapas deben presentar las siguientes características:

- a) Inercia química, no deben modificar las características sensoriales del contenido, ni reaccionar con él, ni aportarle sustancias que , aunque no se detecten, puedan ocasionar algún efecto en el producto y por lo tanto esto se traduzca en un riesgo para el consumidor.
- b) Sellado hermético, prevenir cualquier tipo de derrame o fuga en caso de ser una suspensión o un jarabe, así como un intercambio gaseoso que degrade el producto envasado.
- c) Apariencia y estabilidad, después de un largo tiempo en anaquel.
- d) No debe adherirse al envase cuando se abra el recipiente.

Un cierre se comportará correctamente si además de estar constituido por material impermeable, se ajusta perfectamente a la boca del envase y se establece la adecuada compresión entre su "*liner*" (revestimiento interno) y la zona superior de la boca del recipiente<sup>44</sup>.

## V.8.1 TIPOS DE TAPAS

En la actualidad las tapas son fabricadas básicamente de los siguientes materiales: aluminio, hojalata y plástico. Dado el sistema de cierre las tapas pueden dividirse en:

- a) Tapas de rosca
- b) Tapas de presión
- c) Tapas de ancla (twist off)
- d) Tapas de corona
- e) Tapas de vacío
- f) Tapas inviolables y de seguridad (*"pilferproof"*)

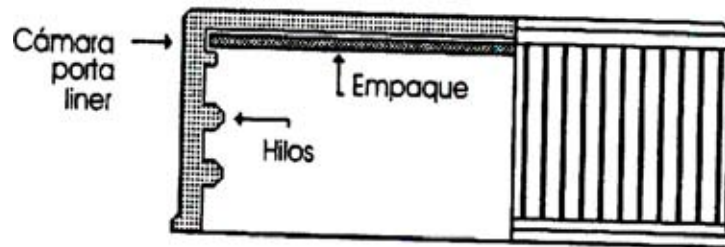


Figura No.4.5 Elementos de una tapa<sup>44</sup>.

Otra característica muy importante es que existen tapas diseñadas especialmente para sistemas herméticos y otras que no necesariamente requieren de esta característica. Existe una relación entre cierres normalizados y cierres de garantía. Un cierre normalizado, puede abrirse y cerrarse de nuevo un número ilimitado de veces. Se cuentan entre ellos los cierres

de presión, tracción y desplazamiento, como tapones, casquillos y cierres roscados. Los cierres de garantía no pueden cerrarse tras la primera apertura, de modo que la operación pase inadvertida. En la mayor parte de casos, tampoco pueden cerrarse de nuevo conservando su eficacia. Se encuentran en este grupo todos los cierres pegados, sellados y soldados, así como las tapas “*pilferproof*” (a prueba de apertura)<sup>44</sup>.

## **V.8.2 TIPOS DE TAPAS SEGÚN SU MATERIAL**

Una primera forma de clasificar a las tapas es por el material que las compone, así se tiene que existen tapas de metal, concretamente de aluminio y hojalata, tapas plásticas y también tapas de materiales combinados de partes metálicas y plásticas<sup>44</sup>.

## **V.8.3 TAPAS METÁLICAS**

Las tapas metálicas están hechas de láminas metálicas y éstas suelen ser de hojalata, aluminio TSF (lámina cromada libre de estaño), en algunos casos se utilizan recubrimientos para la protección de las tapas, tanto en forma interior como exterior. Estos recubrimientos deben ser inertes para no afectar la estabilidad del medicamento y generar modificaciones en la estructura química del producto, pudiendo ser recubrimientos en su mayoría de poliéster, presentando cada uno de ellos diferentes características que se necesitan tomar en cuenta dependiendo del producto que se va a envasar<sup>44</sup>.

## **V.8.4 TAPAS DE HOJALATA**

La gran mayoría de este tipo de tapas se basan en las mismas características de uso,

pudiéndose encontrar configuraciones como las siguientes:

- a) Tapa corona o plastitapa. Utilizada generalmente en la industria farmacéutica para envases que contienen jarabes o suspensiones,
- b) Tapa roscada. Tapa que se fabrica con rosca, reutilizable, y que generalmente se utiliza con un “liner” interior, como elemento de sello (generalmente utilizada en frascos que contienen tabletas o cápsulas).
- c) Tapa tipo P.T. Tapa hermética colocada a presión y quitada por torsión, muy utilizada en vitamínicos y complementos alimenticios. El plastisol incluso es colocado en los laterales interiores de la misma, logrando de esta forma un sello lateral, así como un botón de seguridad, que por efecto del vacío queda sumido y en el momento de abrir el envase el botón se levanta, siendo esta una particularidad que permite ver si no ha sido violado el envase.
- d) Tapa giratoria (twist-off). Tapa provista de anclas, que engranan en los hilos de la corona del envase, generalmente se fabrica con “liner”. Tapa utilizada en productos que son envasados por pasteurizado, esterilizado, o alto vacío.
- e) Tapa para vaso. Tapa hermética que va unida al cuerpo del envase por medio de una arandela de hule que se coloca en el interior de la tapa formando un sello lateral. Tiene la característica de que se destruye al ser retirada, por lo que no es reutilizable.
- f) Tapa unitap. Tapa con el exterior liso o estriado que lleva un borde interior, el cual llega hasta el tope y en la que va conformada una cuerda estándar para engranar con los hilos de la corona del envase
- g) Tapa para envase sanitario de dos o tres piezas. Tapa que posee un compuesto sellador para realizar un cierre hermético, no reutilizable, adaptable al cuerpo del

envase mediante una máquina y cuya apertura requiere de un mecanismo o herramienta<sup>44</sup>.

#### **V.8.5 TAPAS DE ALUMINIO**

- a) Tapa estándar. Tapa que se fabrica con rosca, generalmente con “liner” interior suficientemente ajustado o pegado al fondo de la tapa.
- b) Tapa inviolable (pilferproof). Se fabrica en forma de casquillo con un anillo de seguridad en la parte inferior, provisto generalmente de un “liner”. Se cierra con el uso de un equipo engargolador que forma la cuerda en el casquillo sobre el envase, a la vez que ajusta el anillo de seguridad, lo que da una prueba de la inviolabilidad de éste. Cuando el envase se abre el anillo se desprende. Esta tapa es usada no solo en el rubro farmacéutico sino también en la industria vitivinícola y refresquera.
- c) Retapas de aluminio. Es un aditamento adecuado para sujetar el tapón entre ésta y el envase, teniendo el centro desprendible o rasgable. Este es el tipo de tapas más usada en inyectables<sup>44</sup>.

#### **V.8.6 TAPAS Y CIERRES DE PLÁSTICO**

Los cierres de plástico se fabrican básicamente de polipropileno, polietileno de alta y baja densidad y poliestireno. Debido a que generalmente se elaboran por proceso de inyección se pueden realizar formas complejas y sofisticadas que sería prácticamente imposible de fabricar de un material metálico.

La selección del material plástico a utilizarse puede resultar básico en la funcionalidad de la tapa, ya que las tapas de rosca están sometidas a una tensión constante mientras está cerrado el envase, por esta razón normalmente son elaboradas de polipropileno el cual tiene una gran resistencia a la tensión, evitando así que la tapa se rompa<sup>44</sup>.

Los cierres plásticos pueden dividirse de acuerdo a su función en:

1. Cierres para bolsas
2. Cierres para vasos
3. Cierres para botellas y cuerpos huecos
  - 3.1 De presión
  - 3.2 De rosca.

#### **V.9.0 REVESTIMIENTOS O “LINERS”**

El revestimiento o “liner” de una tapa puede definirse como cualquier material que crea un sello entre la tapa y el envase. El “liner” se requiere generalmente para compensar las tolerancias o pérdidas de presión entre las superficies de contacto de tapa y envase.

El “liner” provee la protección necesaria y el grado de ajuste requerido para sellar el envase y evitar fugas de producto. Por lo que la función básica del “liner” es lograr el sello, sin embargo esto implica otras funciones no menos primarias que son<sup>44</sup>:

- Prevenir la pérdida de producto por fugas

- Prevenir la pérdida de vapor o gas del producto
- Prevenir que el producto pierda o gane humedad
- Preservar las condiciones de esterilidad de un empaque
- Mantener parcialmente el vacío
- Prevenir pérdida de sabor o aroma
- Hacer el empaque evidente a violaciones
- Imprimir instrucciones

Los factores a considerar para seleccionar un “liner” son los siguientes<sup>44</sup>:

- Compatibilidad (resistencia química)
- Apariencia, calibre
- Permeabilidad a gases como: O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>
- Torque
- Resistencia al calor
- Vida de anaquel
- Factor económico

#### **V.10.0 CIERRES INVIOLABLES**

En 1982 en Estados Unidos se presentó un caso de siete muertes provocadas por la adulteración de un medicamento. A raíz de lo anterior las autoridades norteamericanas, a FDA (Food and Drug Administration) presentó una regulación por medio de la cual se



obligaba a los fabricantes de medicamentos y algunos cosméticos a proveer a los empaques de estos productos de un sistema que garantizara la inviolabilidad de los mismos, brindando de esta forma seguridad al consumidor de que el envase no había sido abierto antes de su compra, y por lo tanto descartar la posibilidad de una posible adulteración que fuese en contra de la salud.

Posteriormente este tipo de empaques se ha extendido a otros sectores como la industria alimentaria donde también resulta importante que los alimentos se encuentren en perfecto estado y libres de cualquier adulteración voluntaria o involuntaria. Por lo que un cierre inviolable tiene como objetivo prevenir cualquier adulteración del producto en el lapso de tiempo que transcurre entre la fabricación y envasado del producto, y la apertura del envase por parte del consumidor final.

En muchos países de Latinoamérica no existe ninguna ley que obligue a los fabricantes de productos medicinales a que implanten empaques con sistemas de cierre inviolables, por lo que esto se mantiene a criterio del interés y recursos de cada productor.

Sin embargo también es un hecho demostrado que el consumidor busca este tipo de empaques, que le brindan una mayor seguridad en su consumo, por lo que muchos productores ya han implantado sistemas de cierre inviolables, que ciertamente pueden tener un costo adicional, pero que con un buen manejo de la publicidad puede incrementar las ventas por la confianza que logra en el consumidor un producto con un cierre inviolable<sup>44</sup>.

Existen varios tipos de cierres inviolables, siendo los más utilizados los siguientes:

- Bandas encogibles
- Películas envolventes
- Tapas inviolables
- Sellos de garantía

Estos sistemas de cierre se utilizan para envases que no brindan por sí mismos esta característica, como es el caso de envases rígidos con cierres reutilizables, pues en el caso de productos envasados en sobres, son sistemas de empaque que por naturaleza no pueden ser violados sin que el consumidor se dé cuenta de lo anterior<sup>44</sup>.

**Bandas encogibles:** Estas bandas resultan ser el mecanismo de inviolabilidad más popular y de más fácil y rápida implementación. Las más utilizadas son las bandas de PVC, que son colocadas sobre las tapas de los envases; posteriormente el envase es pasado por una banda de calentamiento que encoge la banda hasta tomar la forma del perfil de la tapa y la corona, de tal manera que la tapa no puede quitarse sin antes romper la banda<sup>44</sup>.

**Películas envolventes:** Otra forma de proveer al producto de un sistema que permita su inviolabilidad es el colocarlo en una bolsa de plástico termoencogible, que generalmente es de PVC, polietileno de baja densidad o polipropileno. En forma similar que la banda, el producto es primeramente colocado dentro de una bolsa que es cerrada con la ayuda de unas mordazas térmicas, y posteriormente es pasada por un horno que encoge la película. De esta forma el producto queda protegido, ya que para su consumo debe necesariamente romperse la película.

**Tapas inviolables:** Las tapas inviolables son dispositivos que están provistos de un mecanismo especial que generalmente es del mismo material que la tapa y debe romperse cuando se abre el envase por primera vez. Las tapas inviolables son fabricadas básicamente de aluminio y plástico<sup>44</sup>.

- **Tapas inviolables de metal:** En el caso de las tapas de aluminio, también llamadas casquillos inviolables y conocidas con el nombre de *“pilferproof”*, se fabrican en diferentes tamaños, y consisten en un casquillo sin cuerda, pero con un anillo en la parte inferior pre-cortado y unido por pequeños puntos, cuando se cierra el envase el casquillo es engargolado sobre el frasco tomando el casquillo la forma de la corona y por lo tanto de la cuerda de la misma, y dado que la corona posee un borde en la parte inferior, el casquillo toma la forma de este anillo anclando la tapa al envase. Cuando se requiere destapar el envase, la parte engargolada sobre el borde del frasco permanece en su lugar, por lo que los puntos de unión de la tapa y el anillo de garantía se rompen, permitiendo quitar la tapa. Una vez abierto por primera vez el envase esta apertura es evidente porque el anillo se ve desprendido del resto de la tapa. Este tipo de tapa es por excelencia la utilizada para empaque de medicamentos.
- **Tapas inviolables de plástico:** Las tapas inviolables de plástico son fabricadas generalmente de polipropileno y polietileno de alta y baja densidad. Existe básicamente tres tipos de sistemas, los primeros similares a los casquillos de aluminio en cuanto a que para eliminar el sistema de inviolabilidad basta con abrir la tapa, existiendo dos sistemas muy utilizados, el de anclaje (Fig.4.7a) y el de engrane

- (Fig.4.7b), los segundos son tapas a las cuales se debe quitar primeramente el anillo de seguridad y solo entonces puede quitarse la tapa (Fig. 4.7c) donde el cinturón de seguridad no ancla en un anillo de transferencia sino que es encogido por temperatura (Fig.4.7d). Por último el tercer tipo que son tapas con membrana del mismo material plástico, que debe de ser desprendida y eliminada de la tapa para poder consumir el producto (Fig.4.7e)<sup>44</sup>.
- **Tapas de difícil apertura para niños:** En los últimos años se han venido desarrollando sistemas de tapas que impiden que los niños puedan abrirlas fácilmente, para evitar que los niños puedan consumir por descuido un medicamento y sufrir una intoxicación, en esta categoría se tienen los sistemas de doble tapa, las cuales solo pueden abrirse por la acción de presionar la tapa externa activando así el mecanismo interno, de lo contrario la tapa externa puede girar indefinidamente sin lograr la apertura. Otro tipo es el de ranura por salida, que consiste en una tapa de presión que solo puede salir del envase cuando se alinea en un punto específico<sup>44</sup>.

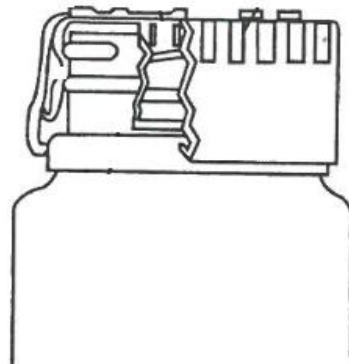


Fig.4.6 Tapas de difícil apertura para niños.

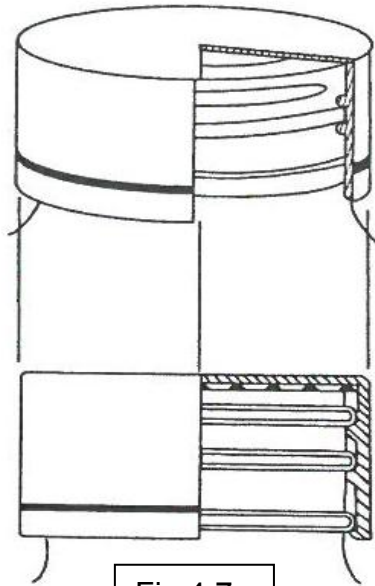


Fig.4.7a

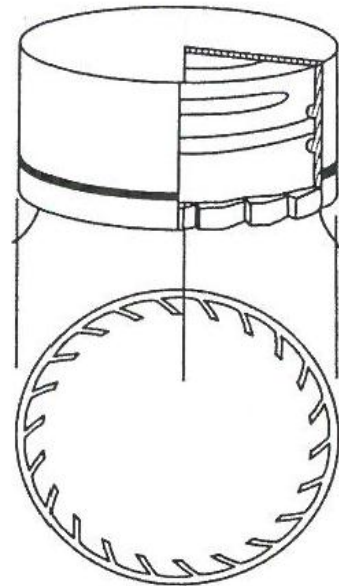


Fig.4.7b

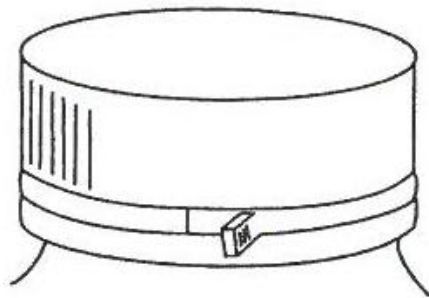


Fig. 4.7c

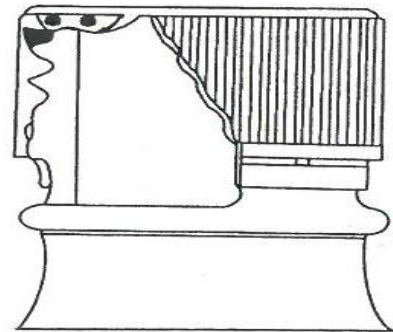


Fig.4.7d

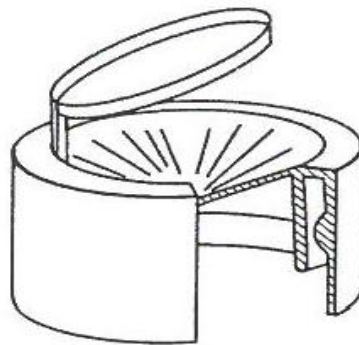


Fig.4.7e

Figura 4.7a,b,c,d y e Tapas con cierres inviolables<sup>47</sup>.

## V.11.0 CAJAS PLEGADIZAS

Quizá uno de los empaques más populares son las cajas plegadizas, esto seguramente por la gran superficie de exhibición con la que cuentan, además de que dado el proceso de impresión por medio del cual son entintadas se logran excelentes impresiones y finalmente debido a su relativo bajo costos comparadas con otro tipo de envases, aunque también es justo mencionar que es un tipo de envase que solo aporta una relativa protección al producto, ya que generalmente no es una barrera a gases, humedad o grasas, sin embargo algunas de estas protecciones pueden presentarse en una caja plegadiza cuando el cartón es laminado con algún plástico o se le proporciona algún tratamiento que lo haga resistente a humedad o grasas.

El nombre de caja plegadiza proviene de la característica de que el material se prensa “plegado” de tal suerte que en su transportación y almacenamiento antes de empacar el producto, resulta muy conveniente debido al poco volumen que ocupa.

La característica de que sea plegable resulta indispensable, ya que en ocasiones cuando se realiza el diseño de alguna caja plegadiza, puede suceder que se requiera de varios pegues que resultan muy costosos o no viables a nivel industrial<sup>44</sup>.

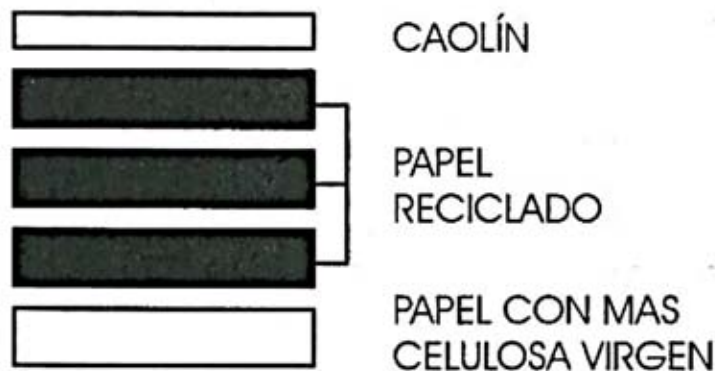


Figura 4.8 Composición del cartón para la fabricación de una caja plegadiza<sup>44</sup>.

Las condiciones para el diseño de una caja plegadiza se pueden resumir en las siguientes:

- a) Utilización de la menor cantidad de cartón posible, a través de un diseño compacto, sin demasiadas extensiones en su desarrollo, con la finalidad de no desperdiciar mayor cantidad de cartón, repercutiendo no solo a nivel de costo sino también en una mayor problemática en el manejo de la plegadiza (transportación y almacenamiento).
- b) La dirección del hilo en su diseño deberá ser paralelo a la base, esto con el fin de brindar mayor estabilidad y resistencia.
- c) En el caso de cajas plegadizas de armado manual, la plegadiza ideal es aquella que se arma rápida y fácilmente, y que no requiere adhesivo alguno. Las más utilizadas en esta forma son los tipos *reverse tuck*, tres coronas o semiautomática o la de fondo automático. También existen otros tipos de plegadizas de armado manual, más complejas, como son las de fondo falso, que requieren un mayor tiempo para el armado y esto determina el tiempo de trabajo requerido en la línea de empaque. Si bien un fondo automático resulta un poco más caro, unitariamente debe considerarse que requiere un menor número de personal para su armado, por lo que su utilización viene determinada en gran parte por el volumen de producción manejado.
- d) Después de definir las especificaciones del material se recomienda realizar algunas pruebas, como son: funcionabilidad en la línea de empaque, pruebas de manejo, pruebas de caída, vibración y compresión. Siendo una de las más importantes la prueba de funcionabilidad, ya que muchas plegadizas son diseñadas para ser trabajadas en equipos de empaque automáticos, que en algunas ocasiones son de alta velocidad. Dado lo anterior es de suma importancia un diseño perfectamente bien definido y acotado ya que cualquier pequeña variación en el suaje podría provocar serios problemas de funcionabilidad<sup>44</sup>.

- e) Se debe considerar un área adecuada para la impresión de aspectos publicitarios, lograr un diseño que pueda garantizar el contenido ante posibles violaciones o hurtos.

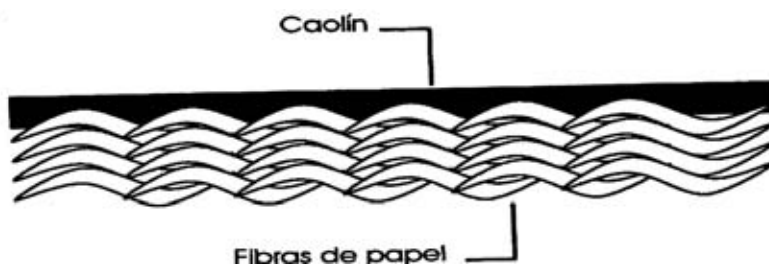
En el mercado existen varios tipos de materiales para la elaboración de cajas plegadizas, siendo los más comunes (ver tabla 5.0):

**Tabla 5.0 Materiales más usados en cajas plegadizas<sup>44</sup>.**

<b>Material</b>	<b>Uso más común</b>
Couché	Plegadizas, material promocional
Cromekote	Plegadizas de alta calidad
Eurokote	Plegadizas de alta calidad
Cartoncillo gris	Cajas colectivas tipo despachador y charolas
Kraft	Cajas colectivas tipo despachador y charolas
Cartulina <i>Vellum</i>	Folletería y carteras para muestras
Cartulina blanca o de color	Bandas y material promocional

El cartón utilizado para las plegadizas se fabrica especialmente con una flexibilidad suficiente para que no se quiebre cuando estos materiales son plegados en sus líneas de doblez, existen diferentes grosores y calidades de cartón dependiendo de los requerimientos. Generalmente son cartulinas sulfatadas.

En la cara externa se adiciona un recubrimiento llamado Caolín (Silicato de Alúmina Hidratado), el cual brinda de una superficie de una blancura estándar además de una superficie libre de poros, lo anterior resulta ideal para el logro de buenas impresiones.



**Figura 4.9 Recubrimiento a base de caolín para fabricación de cajas plegadizas<sup>44</sup>.**



Algunos cartones utilizados para plegadizas son recubiertos por alguna película plástica después de ser impresa, lo cual brinda a la plegadiza una buena apariencia por el brillo y la transparencia de la película, así mismo, brinda algunas ventajas como resistencia a las grasas u otra función de barrera. El inconveniente de este tipo de acabado es que el plastificado cubre el total del área de la caja y se tienen problemas con el pegado, aún con adhesivos especiales.

Además del tipo de cartón usado deben considerarse aspectos como el grosor, el cual dependerá del volumen y/o peso contenido<sup>44</sup>.

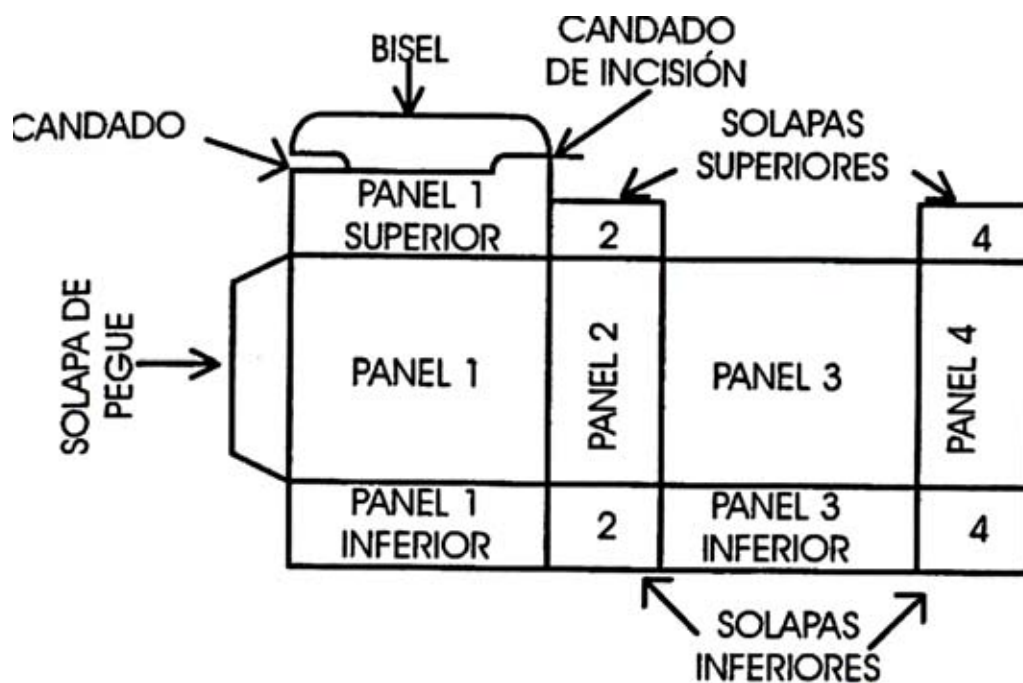


Figura 4.10 Características de un suaje para caja plegadiza<sup>44</sup>

## VI.0.0 REQUERIMIENTOS REGULATORIOS PARA EL MATERIAL DE EMPAQUE

La industria farmacéutica es una de la más altamente reguladas a nivel mundial solo después quizá de la industria aeroespacial. El control se impone a cuestionamientos como son:

1. ¿Cómo se desarrolla el producto? (los análisis de toxicidad son controlados bajo Buenas prácticas de laboratorio BPL; análisis clínicos son controlados bajo Buenas Prácticas Clínicas (BPC))
2. ¿Cómo se fabrica el producto? (a través de Buenas Prácticas de Fabricación)
3. ¿Cómo se vende el producto? (a través de controles impuestos como aplicación de Licencias de Producto (LP's))
4. ¿Cómo es etiquetado el producto? ( A través de directivas de etiquetado, NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012)
5. ¿Cómo se publica a la población el medicamento? (Secretaría de Salud)
6. ¿Cómo se dispone de los residuos y cómo son tratados? (COFEPRIS)

En consecuencia, de la originación del desarrollo del producto hasta su venta, el sistema legal juega un rol clave en la conformación y control del producto.

## **VI.1.0 EL EMPAQUE COMO CONTENEDOR DEL PRODUCTO**

Pocas veces el empaque produce atracción de interés científico. Invariablemente hecho de vidrio ya que tiene un bajo potencial de interacción con el producto. El envase de vidrio fue considerado como poco más que un material inerte. Ya que también había severas limitaciones con la forma del envase y poco margen para el ingenio. Entonces se consideró tratar el desarrollo de materiales de empaque como un tema “separado”. Ahora, la situación es diferente, y el desarrollo del producto es totalmente integrado con el desarrollo del material de empaque. Por supuesto que los especialistas en empaque llevaban por largo tiempo sugiriendo que el desarrollo del producto no debía ser separado al desarrollo del

empaque, insistiendo que no es posible separar el contacto entre el empaque y el producto. El vidrio siendo tan inerte no representaba un problema de interés para los técnicos de empaque. Una vez que los plásticos son involucrados la situación cambia y estos resultan tener mucho más interacciones producto-empaque. Los empaques de plástico resultan ser más fáciles de diseñar de acuerdo a las necesidades del paciente. Sin embargo como todas las ventajas también existen asociadas ciertas desventajas al uso de los plásticos, por ejemplo, la migración de partículas del material hacia el producto y el surgimiento de contaminación. Las autoridades regulatorias han llegado entonces a estar más interesadas en el desarrollo, composición y desempeño del material de empaque.

El control de la dosificación y la vía de administración ha sido de interés tanto para las agencias regulatorias como para las farmacéuticas, pero es un reto de gran alcance para los productos farmacéuticos, el empaque puede jugar un papel clave en el control de la dosificación, por ejemplo, en el uso de un aerosol presurizado para dosificar polvos o soluciones.

Una vez que el empaque y el sistema de dosificación del producto están integrados (producto terminado), el desarrollo no puede ser separado ni deberá ser excluido en términos regulatorios. Un medicamento de este modo se ve afectado por su empaque tanto en la práctica como a la vista de la autoridad regulatoria. Por ejemplo, en los Estados Unidos, un producto parenteral, incluso un medicamento muy estudiado como el cloruro de sodio, cuando es acondicionado en envase de plástico, no cae dentro de la categoría de los “Generalmente reconocidos como seguros” o “Generally recognised as safe” GRAS por sus siglas en inglés y, por lo tanto se considera como un nuevo medicamento<sup>45</sup>.

---

<sup>45</sup> Dean D.A., Evans R.E., Hall. H.I. Pharmaceutical Packaging Technology, London and New York, Ed. Taylor & Francis, 2000.

## VI.2.0 COSTO DEL DESARROLLO

Es no sólo el desarrollo de nuevas moléculas químicas que se está volviendo cada vez más lento y, por lo tanto, costoso. El costo del desarrollo de cualquier producto es ahora tan alto que una empresa debe buscar la distribución en todo el mundo con el fin de recuperar los costos de desarrollo. Lo ideal sería que el mismo producto se debe utilizar en todo el mundo. Sin embargo, mientras que el departamento de desarrollo farmacéutico estará tratando de desarrollar una formulación única, el objetivo del departamento de desarrollo de envases también debe tratar de desarrollar un solo empaque para su uso en todo el mundo. Esta tendencia, sin embargo, será contrarrestada por los departamentos de comercio, tratando de obtener precisamente la presentación adecuada para cada mercado, insistiendo en que los mercados difieren en sus necesidades.

Del mismo modo que las necesidades del mercado son diferentes, las agencias regulatorias locales también tienen diferentes requisitos. Si bien puede ser posible convencer a los departamentos de comercio para al menos reducir el número de variantes es necesario saber, ¿qué pasa con todas las diferentes agencias reguladoras, ya que hay más de 150 en el mundo? ¿Cómo pueden ser satisfechas por la información que se proporciona en el mismo producto? En términos normativos, la situación no es tan mala como podría parecer. Si nos fijamos en el mercado mundial, los Estados Unidos representan aproximadamente el 30% del mercado, los países europeos aproximadamente 27 % y Japón aproximadamente 18 %. En total esto representa el 75 % del mercado total. Por lo tanto, en términos comerciales, si se puede satisfacer a estos países a continuación se describe uno de los grandes pasos que han sido realizados en el cumplimiento del objetivo comercial<sup>46</sup>.

---

<sup>46</sup> Dean D. *op. cit.*, (pp.75-85)

Esta situación ha sido mejorada a través de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) entre estas tres áreas, ya que se ha llegado a un acuerdo sobre las pruebas de estabilidad, las impurezas de los materiales activos y otros. Como esto se expande rápidamente, se reducirá considerablemente la multiplicidad de información y requisitos. Sin embargo, aunque existe cierta armonización entre tres tipos diferentes de sistemas de regulación: la Europea, EE.UU. y Japón, otros países incluido México tenderán a seguir uno de estos enfoques con modificaciones locales.<sup>46</sup>

### **VI.3.0 AUTORIDADES REGULATORIAS-ANTECEDENTES**

La Unión Europea ha sido bastante exitosa en el área farmacéutica, con logros en los siguientes rubros:

- Sistema centralizado en su sitio (para sometimiento de documentación dentro de la Unión Europea).
- Sistema descentralizado (para sometimiento de documentación fuera de la Unión Europea)
- Armonización de formato (formatos de sometimiento homologados para los países de la Unión Europea)
- La aceptación y la expansión de formato fuera de la UE
- Armonización de las normas (PH EUR)

Un formato estándar para la solicitud de licencia del producto ha sido aprobado, por lo que la

preparación de los documentos normativos es mucho más simple. Los requisitos de formato y de datos de la UE están siendo adoptadas por varios países fuera de la Unión Europea, por lo que la reducción del número de tipos de formatos y documentación está siendo necesaria. La Food and Drug Administration (FDA) está finalmente reconociendo la competencia de determinadas instituciones en el exterior y la habilidad de los científicos, además de aceptar más datos que han sido generados en el extranjero. Incluso Japón es cada vez más internacional, con varias iniciativas que sugieren, que los datos desde el extranjero deben ser aceptables dentro de Japón. Con el fin de entender el enfoque de las autoridades regulatorias, es necesario entender sus requerimientos y para ello es necesario mirar hacia atrás en la historia<sup>46</sup>.

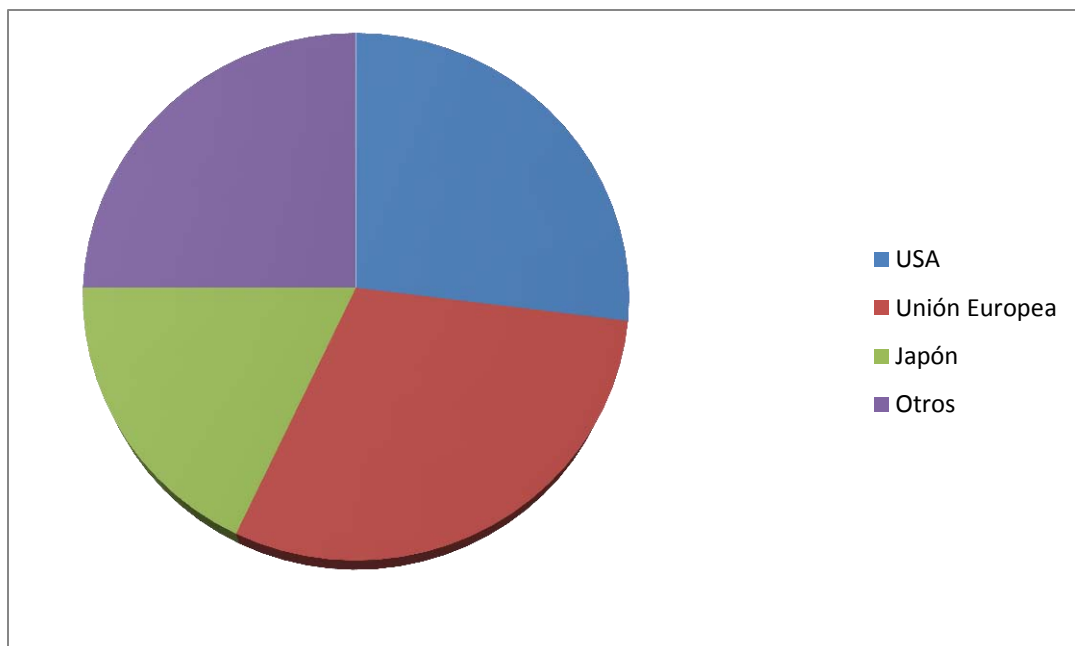


Figura No. 5.0 Mercado farmacéutico en el mundo<sup>46</sup>.

La historia de los productos farmacéuticos es, de hecho, corta. Antes del siglo XIX, había pocos medicamentos realmente eficaces, aparte de algunos remedios herbolarios tales como

la *Digitalis* cuyo extracto se obtenía de la *Digitalis purpurea*. En general, sólo se utilizaban hierbas y especias en el tratamiento de las enfermedades. Como tenían una eficacia variable y no estaban aprobados, el principal problema percibido fue que las hierbas y las especias eran costosas para tratar las enfermedades. Algunos comerciantes sin escrúpulos tendían a diluir el material con el fin de maximizar el beneficio, y esto llevó a la introducción del primer control de los fármacos. Es así como se introdujeron por primera vez farmacopeas locales y luego farmacopeas en todo el país (esto en Estados Unidos) las cuales definen la composición específica y la calidad que se aplicará a los medicamentos.



Figura 5.1 El camino de la regulación a nivel Mundial<sup>46</sup>.

En el siglo XIX y principios del siglo XX, con el aumento de la urbanización y la industrialización de la Gran Bretaña, la mayoría de los medicamentos eran los llamados medicamentos de patente los que contienen los ingredientes activos, pero que tenían

extensas reclamaciones de sus acciones curativas. Fue sólo después de 1935 que la revolución terapéutica trajo productos que en realidad estaban probados y eran de eficacia consistente. Por desgracia, junto con la eficacia vinieron efectos secundarios. Si se mira en retrospectiva, la introducción de controles sobre los medicamentos, en general ha sido debido a un problema o desastre que lleva a la introducción del control específico. En los EE.UU., la muerte de un gran número de niños a partir de una preparación de sulfonamida llevó a la industria Alimentaria y cosmética a ejercer controles. No fue sino hasta el 1962 con la tragedia de la Talidomida que se requirió regulatoriamente la prueba de la eficacia del medicamento. En los EE.UU. a través de una enmienda a la Ley FD& C (Food Drug and Cosmetics, por sus siglas en inglés), la Enmienda Kefauver, la cual condujo a la introducción de otros controles reguladores en todo el mundo. Estos problemas, junto con otros factores tales como la presión política, la presión pública y el consumismo, han creado los requerimientos normativos de las agencias que vemos hoy en el mundo y que regulan el control y seguridad de los medicamentos sobre los pacientes<sup>46</sup>.

Una vez que el producto y el empaque se eliminan por la empresa farmacéutica para su uso, se vuelve muy costoso en tiempo y pruebas (tanto operativas como documentales) para demostrar que otro material, proceso, o el empaque son igualmente seguros para su uso. Si los fabricantes quieren cambiar un empaque y/o molécula o introducir uno nuevo, deben presentar una solicitud suplementaria denominada revisión de proporción NDA (New Drug Application). Esta aplicación no tiene que pasar por todas las pruebas de los materiales y procesos originales si la equivalencia se puede demostrar en diversos aspectos de la solicitud. Un ejemplo de esto sería el uso de un material USP aprobado para la fabricación o



el envasado del producto. En la revisión de las solicitudes suplementarias por parte de la agencia regulatoria, el enfoque y la prueba por lo general se centra en la estabilidad del medicamento, sin embargo algunos cambios pueden requerir aprobación previa antes de la ejecución, y algunos cambios sólo podrán exigir explicaciones detalladas en la presentación de la Revisión Anual de Producto. La Revisión Anual de Producto es un resumen de todos los cambios en el envasado y el etiquetado de un producto hecho a lo largo del año, así como también del comportamiento del medicamento en el transcurso de un año. En la mayoría de los casos, se documentan cambios a etiquetado exigidos por la FDA para diversas clases de activos. Muchas veces un material se cambia o se deja de fabricar, y el productor debe calificar un material similar al que desea ser reemplazado, dado esto, las calificaciones consisten en que el fabricante lleve a cabo la misma validación y pruebas de protocolo, incluyendo la estabilidad, antes de colocar el material de sustitución en la producción. Debido a que los datos y las pruebas están demostrando la equivalencia, la agencia puede permitir que esto se informe en la revisión final del año como parte del resumen de todos los cambios realizados en un producto.

No existe una rama separada de la ley que pueda ser convenientemente clasificada como la ley de envases y embalaje; existen estatutos en todos los países que incluyen al material de empaque y embalaje. La legislación sobre la venta de bienes, denominaciones comerciales, transporte, pesos y medidas, medicamentos y alimentos, el medio ambiente y la gestión de residuos son todos los ámbitos interesados con el empaque<sup>46</sup>.

La Unión Europea ha tenido un gran impacto en la legislación que tiene por objeto proporcionar una práctica uniforme en todos los países. Sin embargo, en la práctica, algunos países pueden desviarse de esta, ya sea porque la legislación ya es aplicada internamente,

por motivos ambientales o en donde la Unión Europea ha concedido excepciones. Por ejemplo, Grecia no está obligado a cumplir con los índices de recuperación de envases usados fijados por la Unión Europea, debido a que su extensión geográfica comprende más de 2000 islas.

En 1944 la Unión Europea consistía en 12 países: Francia, Alemania, Países Bajos, Bélgica, Dinamarca, Luxemburgo, España, Portugal, el Reino Unido, Grecia, Italia e Irlanda. A partir del 1 de enero de 1995, Austria, Finlandia y Suecia se anexaron a la Unión Europea. El colapso del comunismo ha abierto nuevas oportunidades en los países del antiguo Bloque del Este de Europa, y aunque han tenido muy poca legislación de envases en el pasado, algunos de ellos, en particular Hungría, Polonia, la República Checa y la República Eslovaca y Rumania, están adoptando la legislación de la Unión Europea<sup>46</sup>.

En América, específicamente México y Estados Unidos han adaptado parte del sistema Europeo en cuanto a la unificación de criterios para la aprobación del uso de materiales y activos en un producto, vale la pena mencionar un documento importante como parte de estos esfuerzos de armonización los ***Drug Master Files (DMF)*** para el uso de materiales de empaque, los cuales son formularios que se presentan a la FDA en los cuales se describe la información detallada y confidencial de desarrollo sobre instalaciones, procesos o artículos utilizados en la fabricación de un material de empaque para uso farmacéutico o cosmético<sup>46</sup>.

La NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos por su parte en los numerales 6.1.3.4 y 6.2.7 respectivamente, hacen mención al sistema de calidad que debe existir para dar soporte a Devoluciones y quejas, así como también a la calificación de los proveedores de insumos y procesos que tengan impacto en la calidad del producto.

Dentro de la UE en la actualidad hay tres procesos por los que un fármaco puede ser aprobado para su comercialización. Se trata de aplicaciones locales individuales a países específicos, el sistema descentralizado o ruta de reconocimiento mutuo y el sistema centralizado.

#### **VI.4.0 DIRECTRIZ DE LA FDA PARA PRESENTAR DOCUMENTACIÓN CORRESPONDIENTE AL EMPAQUE DE LOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO**

Esta normativa tiene como principal propósito asegurar que el empaque cumpla con los estándares de identidad, estabilidad y pureza para cumplir con criterios de tiempo de vida útil del medicamento.

Para cualquier tipo de información relacionada, la USP ofrece dicha información que a continuación se enlista:

1. Tipo de sistema contenedor/cierre
2. Idoneidad para el uso previsto
3. Necesidades IND ( Investigational New Drug Application)
4. Necesidades NDA ( New Drug Application)
5. Presentación de información de envasado y formato de envasado.

La información necesaria para los diversos tipos de envases se detalla en la guía USP y se debe presentar en el siguiente orden:

1. Nombre del fabricante

2. Descripción de los componentes y procesos de envasado
3. Plan de muestreo
4. Especificación de aprobación
5. Metodología de análisis

Con esta documentación es posible someter un material de empaque a revisión y aprobación por el organismo de la FDA y con ello poder implementarlo en la operativa y distribución del producto terminado.

Para la mayoría de los casos los datos e información del envase se incluye en el informe NDA o IND, aunque si se utiliza un nuevo material plástico o polímero diferente, los datos de toxicología podrán ser necesarios junto con un “informe experto de toxicidad” en el cual han de incluirse los siguientes puntos:

- a) Composición
- b) Desarrollo del medicamento
- c) Materiales a implementar

Información muy importante como el nombre del material de la resina, el nombre de la dirección del fabricante, el nombre químico, la formulación completa, características y cantidad de todos los ingredientes y su función son requeridos para el contenedor que estará en contacto directo con el medicamento (solo en casos donde el contacto no es por largos periodos), como pudiera ser un parenteral de gran volumen o gotas para los ojos. La identidad mediante la absorción IR junto con un espectro de referencia también debe ser proporcionada<sup>46</sup>.

Aditivos, en particular los que tienen alta probabilidad de migración, incluyendo antioxidantes, plastificantes, catalizadores, iniciadores y materiales tales como ftalatos, adipatos y estaño orgánico proveniente del PVC o cualquier tinte proveniente de la resina también deben ser identificados y ser reportados en el informe de pruebas. Las pruebas para los plásticos deben incluir las físicas, mecánicas, dimensionales, pureza en términos del monómero y los aditivos, pH y absorción UV<sup>46</sup>.

Según la regulación Europea “CPMP Guidelines III 9090” la descripción del material de empaque primario debe incluir:

- Naturaleza del material (prueba cualitativa)
- Descripción del sistema de cierre
- Método de apertura
- Descripción del sistema “tamper evidence” y “childresistant”

Justificación de la selección de los envases y/o empaque en términos de:

- Estabilidad del ingrediente activo y del producto
- Forma de administración
- Procedimientos de esterilización

La elección del plástico debe incluir información sobre:

- Torque del cierre (en caso de frascos)
- Protección del contenido en contra de factores externos
- Interacciones contenedor-contenido
- Influencia del proceso de fabricación

Según la *CPMP Guideline III 9090, IIC3-packaging materials*, las especificaciones y los análisis de rutina para este tipo de empaque deben ser<sup>47</sup>:

- Armado de los empaques/envases, lista de componentes del sistema contenedor cierre
- Naturaleza de los polímeros utilizados
- Especificación del material
- Identificación
- Inspección visual
- Pruebas dimensionales
- Análisis microbiológicos

Información científica obtenida durante el desarrollo:

- Nombre/grado del material
- Fabricante (parenterales y oftálmicos)
- Nombre químico

---

<sup>47</sup> The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume III, Addendum 3, Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use. Luxembourg: 1996.

- Monómeros utilizados
- Composición cualitativa de interacción
- Descripción y solubilidad en disolventes
- Identidad del material
- Identidad de los aditivos
- Análisis (general y mecánico)<sup>48</sup>

### VI.5.0 ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS

Al igual que el empaque no puede ser separado del producto en términos regulatorios o técnicos, el empaque, la etiqueta y el instructivo, están también conectados íntimamente. En productos farmacéuticos el término “etiquetado” incluye por lo general a las etiquetas e instructivos incluidos en el producto. El término “etiqueta” puede ser entendido como la etiqueta del estuche, la etiqueta de la caja colectiva o la etiqueta del “*pallet*” (*plataforma sobre la cual se suministra el producto terminado*). Cada etiqueta tiene una función diferente, así, el instructivo dentro del producto puede ser un prospecto de uso del producto o puede contener información muy técnica como el resumen de las características del producto.

La función de la etiqueta y el instructivo es informar al paciente en primera instancia, así como también informar al farmacéutico que dispensa el medicamento, al mayorista o fabricante, para controlar el producto en términos de distribución, los aspectos médicos y para reducir el riesgo de demandas legales por razones imputables al producto<sup>48</sup>.

---

<sup>48</sup> *Ibíd.*

Para un medicamento de prescripción para el cual un paciente requiere conocer información sobre el tratamiento que se le está dando, se tiene la etiqueta o el instructivo para complementar la información que el médico o el farmacéutico le haya proporcionado y posiblemente para contrarrestar información no veraz proporcionada por los medios de comunicación, amigos y familiares. El farmacéutico al surtir la orden (prescripción o receta) del médico, debe identificar los empaques fácil y rápidamente y por lo tanto requiere tener acceso a información como condiciones de almacenamiento, manipulación, caducidad y tamaño de lote. El médico que es quien ha prescrito el medicamento generalmente no lo maneja personalmente, el paciente sin embargo, requiere información confiable sobre el nombre, la presentación y dosis, indicaciones de uso, contraindicaciones, instrucciones de dosificación, precauciones, interacciones y efectos secundarios al momento de comprar el producto previo a su ingestión.

Existen características del producto que no son anexadas en la etiqueta, pero que como parte de la regulación en la Unión Europea pueden ser encontradas en un documento maestro llamado “*Summary of Major Product Characteristics*” (SmPC), dicha información debe ser precisa y consistente tanto científica y legalmente. El documento fundamental del que se deriva el resto del texto que no viene incluido en la etiqueta es el “*Summary of Major Product Characteristics*” o en español “Resumen de las características del producto”. El propósito de esta ficha técnica tiene por objeto establecer la posición del producto entre la autoridad regulatoria y la empresa que desarrolló dicho producto. Por lo tanto, con este documento se controla todo el etiquetado y publicidad del producto, cualquier cambio en la ficha técnica debe ser aprobado por la autoridad regulatoria antes de su introducción<sup>46</sup>.



La ficha técnica también proporciona un documento fundamental en la armonización de los productos dentro de la Unión Europea. Los resultados que ha aportado tener un sistema descentralizado es contar con una licencia única y una ficha técnica y por lo tanto es relativamente sencillo, pero el sistema descentralizado implica obtener la aprobación en un país y luego buscar el reconocimiento mutuo en otros Estados miembros de la Unión Europea sobre la base de la primera aprobación.

#### **VI.6.0 REQUISITOS REGULATORIOS PARA LOS MATERIALES DE EMPAQUE**

Hace unos años casi no existía legislación relativa a los envases. La Ley del Medicamento de 1968 en el Reino Unido, por ejemplo, casi no hace mención del tema. Sin embargo, por las razones expuestas anteriormente, ciertas pautas específicas de la Unión Europea que se aplican a los envases ya han sido publicadas. Estas son:

- CPMP (European Commission's Committee for Proprietary Medicinal Products)
- Aviso a los solicitantes (actualizado 1998)
- Directrices para contenedores de plástico (plastic primary packaging materialsIII/9090)
- Plásticos en Contacto con Alimentos, Directriz (90/128)

Estos, junto con los requisitos de la Farmacopea Europea y la Farmacopea de los Estados Unidos, proporcionan una guía para los requerimientos de información de los envases y su formato para su presentación en la solicitud de licencia del producto.

---

<sup>49</sup>Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.

## **Según Farmacopea Europea.**

En su apartado 3.2.2, se especifican los requisitos generales que han de cumplir los envases destinados a contener productos farmacéuticos. A modo de resumen, estos requisitos serían los siguientes:

- Se ha de conocer la formulación completa del material empleado en el envase.
- No han de producirse fenómenos de interacción envase-producto, principalmente adsorción de componentes de la formulación sobre la superficie del envase, migración de componentes del envase a la formulación o intercambio de sustancias entre el interior y el exterior del envase (permeabilidad)
- Se ha de someter al envase a ensayos de compatibilidad envase-producto sometiendo el conjunto a las condiciones reales de uso y comprobando que no existen cambios perjudiciales en el producto que afecten a su calidad. Se pueden evaluar características físicas, posibles pérdidas o ganancias debidas a la permeabilidad del envase, cambios de pH, cambios causados por la luz, ensayos químicos y, en los casos apropiados, ensayos biológicos.
- Su método de fabricación ha de garantizar la reproducibilidad y la ausencia de posibles contaminaciones.
- No se permiten cambios en la formulación empleada, así como en el método de fabricación, sin la previa notificación.
- El reciclado de los materiales sobrantes de fabricación, cuya naturaleza y proporciones estén bien definidas, puede ser autorizado después de una validación apropiada.

Los principales materiales plásticos empleados para la fabricación de envases farmacéuticos son poliolefinas, tipo polietileno (de alta o baja densidad, HDPE ó LDPE) y polipropileno (PP); policloruro de vinilo (PVC); polietilentereftalato (PET); y otros copolímeros, como el de etileno con acetato de vinilo (PE-EVA). Para cada uno de ellos, la Farmacopea Europea especifica una serie de ensayos a realizar, tanto de identificación como de contenido en diversas sustancias como aditivos o metales pesados. En algunos casos, especifica asimismo el límite permitido en el contenido de estas sustancias. Se pueden utilizar otros materiales y polímeros aparte de los descritos en la Farmacopea, siempre que hayan recibido, en cada caso, la aprobación de la autoridad competente responsable de la autorización de comercialización de la preparación contenida en el envase.<sup>53</sup>

### **Según Farmacopea Americana (USP)**

Los aspectos relativos a los envases plásticos aparecen en los apartados <661> y <671> de la Farmacopea.

En el apartado <661>Containers- Plastics se especifican los siguientes requerimientos generales:

- Se debe identificar el material polimérico empleado en el envase mediante ensayos de espectroscopía infrarroja (IR) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- Los aditivos presentes en la formulación han de cumplir los requisitos marcados en las secciones correspondientes del *Code Of Federal Regulations, Title 21*.
- Se han de emplear ensayos de extracción para caracterizar los componentes extraídos e

---

<sup>53</sup>Farmacopea Europea, 8a. Edición 2014 (8.2) European Pharmacopeia.

identificar posibles sustancias migrantes. En el apartado <661> se recogen procedimientos de extracción específicos para polietileno (PE), polipropileno (PP), polietilentereftalato (PET) y polietilentereftalato glicol (PETG). Otros materiales se pueden ensayar según los métodos descritos en *Physicochemical Tests*, en la sección Test Methods. La capacidad de tamponamiento (*BufferingCapacity*) se mide solo cuando el envase debe contener un producto líquido.

- Los componentes de plástico empleados en productos de alto riesgo, como aquellos destinados a inhalación, preparaciones parenterales y oftálmicas, han de ensayarse según los ensayos descritos en *Biological Tests*, en la sección *TestMethods*.
- Los ensayos descritos para cada tipo de material plástico de los especificados anteriormente (PE, PP, PET, PETG) incluyen ensayos de identificación (IR, DSC), cuantificación de metales pesados y residuo no volátil, y en caso necesario, otros ensayos como capacidad de tamponamiento o extracción de colorante.

En el apartado <671> *Containers- Performance Testing* se describen métodos concretos para analizar las propiedades funcionales de los envases, en concreto la permeabilidad a la humedad y la transmisión de la luz<sup>54</sup>.

## VII.0.0 EL CONTROL DE LA CALIDAD

En un mundo consciente de los costos, las empresas tienen que ser eficientes para sobrevivir y los productos tienen que ser competitivos para satisfacer al consumidor. Donde dos productos compiten por el mismo mercado, y en el mismo rango de precios, el

---

<sup>54</sup> Farmacopea de los Estados Unidos de América. 37ª edición, Volúmen I, Formulario Nacional 32, USP Pharmacopeia, USA.2014.

consumidor buscará alguna ventaja que le ayude a la elección del producto final. La calidad es la ventaja elegida normalmente, y este hecho es relevante a la compra y venta ante los consumidores nacionales e internacionales a gran escala como lo es también para el consumo minorista<sup>49</sup>.

La lección que la calidad vende (en particular, la calidad realista vende) es, y ha sido, una lección difícil de aprender, sobre todo cuando los mercados nacionales se convierten en los objetivos de las importaciones. Sin embargo, las empresas que sobreviven a la deserción de una competencia de la calidad más consciente, finalmente por sí mismas desarrollan y presentan la misma superioridad en las operaciones de comercialización y fabricación. La evolución de la garantía de calidad (QA por sus siglas en inglés “*Quality Assessment*”) y control de calidad (QC por sus siglas en inglés “*Quality Control*”) en la industria ha sido una mezcla de las normas legales y regulatorias impuestas (ya que la legislación es un control de calidad sobre las normas nacionales), junto con la competencia de la empresa con visión de futuro, que impone al mercado sus propios estándares avanzados de calidad, lo que lleva a la aproximación de otras empresas con fines comerciales. Cualquier estudio del desarrollo de la tecnología de control de calidad, que ahora cae bajo el amplio dominio del aseguramiento de la calidad, revelará que es muy cercano y estrechamente relacionado con la historia de la producción en masa de la industria. Esto no es difícil de explicar, ya que los procesos de larga ejecución simplificados que son la eficiencia de los sistemas de automatización, eliminan el proceso manual (artesanal) individual y brindan habilidad al proceso requerido para obtener productos de calidad. Una vez que fue dado este paso, la necesidad de un responsable independiente para la calidad era una reacción obvia, y la mayoría de la industria ahora funciona con un control de calidad independiente del proceso

de producción (de la misma manera, la responsabilidad por ajuste de la máquina, la reparación y el mantenimiento ha sido delegada a los departamentos especializados). En los últimos años se ha reconocido que tal vez era impetuoso el separar el Control de Calidad completamente del proceso de producción, no porque el concepto de una función de Control de Calidad independiente haya sido malo, pero las causas son las siguientes:

1. El Control de Calidad opera retroactivamente para comprobar la calidad de lo que se ha hecho.

2 La calidad no puede inspeccionar un producto después de que se ha producido (es decir, sus acciones inmediatas se limitan a la liberación del producto que se ajusta y la recuperación e investigación de los lotes defectuosos).

3 La producción debe fomentarse y organizarse a través de la formalización de las buenas prácticas de fabricación (BPF), formación del personal para un trabajo adecuado y la motivación del personal para la fabricación de acuerdo a las normas de calidad, es decir, hacer bien las cosas a la primera.

4 La organización de calidad (Control de Calidad y Aseguramiento de Calidad) debe participar proactivamente en materiales, productos, procesos y desarrollo del personal para asegurar que la calidad y la eficiencia del proceso aunque no son totalmente compatibles, están mutuamente en cumplimiento<sup>49</sup>.

Cerrar lazos entre el aseguramiento de la calidad y la producción volverá más eficiente armonizar la fiabilidad de una operación de control de calidad independiente con los más altos estándares de fabricación inicial motivando positivamente al operador. Este grado

de motivación ha demostrado que estos resultados se obtienen utilizando las técnicas de buenas prácticas de documentación y programas de mejora continua de la calidad. La intención y propósito de un sistema de control de calidad organizado correctamente se centra en ayudar a la compañía en la producción eficiente de un producto especificado que es rentable (para la empresa) y cumple con los requisitos deseados (del cliente). Este objetivo no debe estar limitado por las fronteras de un entorno de producción normal, pero debe tener la libertad de cooperar en todas las fases dentro de la empresa (desarrollo, marketing, etc.) y el exterior (proveedores, ventas, reportes y quejas del cliente, etc.).

Este enfoque conduce automáticamente a un examen de calidad en dos niveles:

1. Calidad del diseño
2. Calidad de conformidad<sup>49</sup>

## **VII.1.0 CALIDAD DEL DISEÑO**

Este término ha sido definido como " la calidad especificada o requerida por el cliente ", y requiere la participación activa entre la gestión de la calidad y la función de desarrollo total para finalizar el diseño de las normas que permitan y ayuden a tener cumplimiento en la fabricación (con el proveedor u organización, sub-proveedor así como con el cliente). Debe de ser dirigida atención adicional a las instalaciones de fabricación, sistemas de documentación, procesos y formación de personal, que en conjunto previenen desviaciones de calidad. La calidad de diseño normalmente se asocia como una responsabilidad de la

garantía de la calidad (Aseguramiento de calidad), y un elemento importante es la práctica de la validación y la calificación<sup>49</sup>.

## VII.2.0 CALIDAD DEL CUMPLIMIENTO

La evaluación inicial de la calidad de los insumos y productos una vez que el proceso de fabricación es parcialmente o totalmente completado, sólo permite una evaluación de la conformidad del producto, si un problema se pone de manifiesto es necesario implementar algunas medidas correctivas para mitigarlo. Cualquier organización eficiente debe emplear pruebas de conformidad en la maximización de la calidad de la producción, la estrecha cooperación entre la producción y control de calidad, con los técnicos de producción que llevan a cabo regularmente varias inspecciones de productos, apoyados por pruebas de conformidad del control de calidad , garantiza controles de procesos eficaces , maximiza la eficiencia de los sistemas de producción, minimiza el desperdicio y proporciona retroalimentación para la gestión y desarrollo de los sistemas. Sin embargo, QC es la autoridad final en el cumplimiento de los estándares requeridos por el cliente o la legislación<sup>49</sup>.

Dentro de una empresa, la acción de control de calidad está dirigida a tres áreas: control de la materia prima, control de proceso y de control del producto terminado. El enfoque en la creación de un sistema será muy similar en cada caso, es decir, el diseño en la operación de todos los parámetros que se referirá a la fabricación y su calidad, seguido por un medio de establecimiento de que la conformidad (cumplimiento) se ha logrado, (un elemento importante de esto es la revalidación continua, siguiendo este proceso se seguirá cumpliendo



con lo especificado).

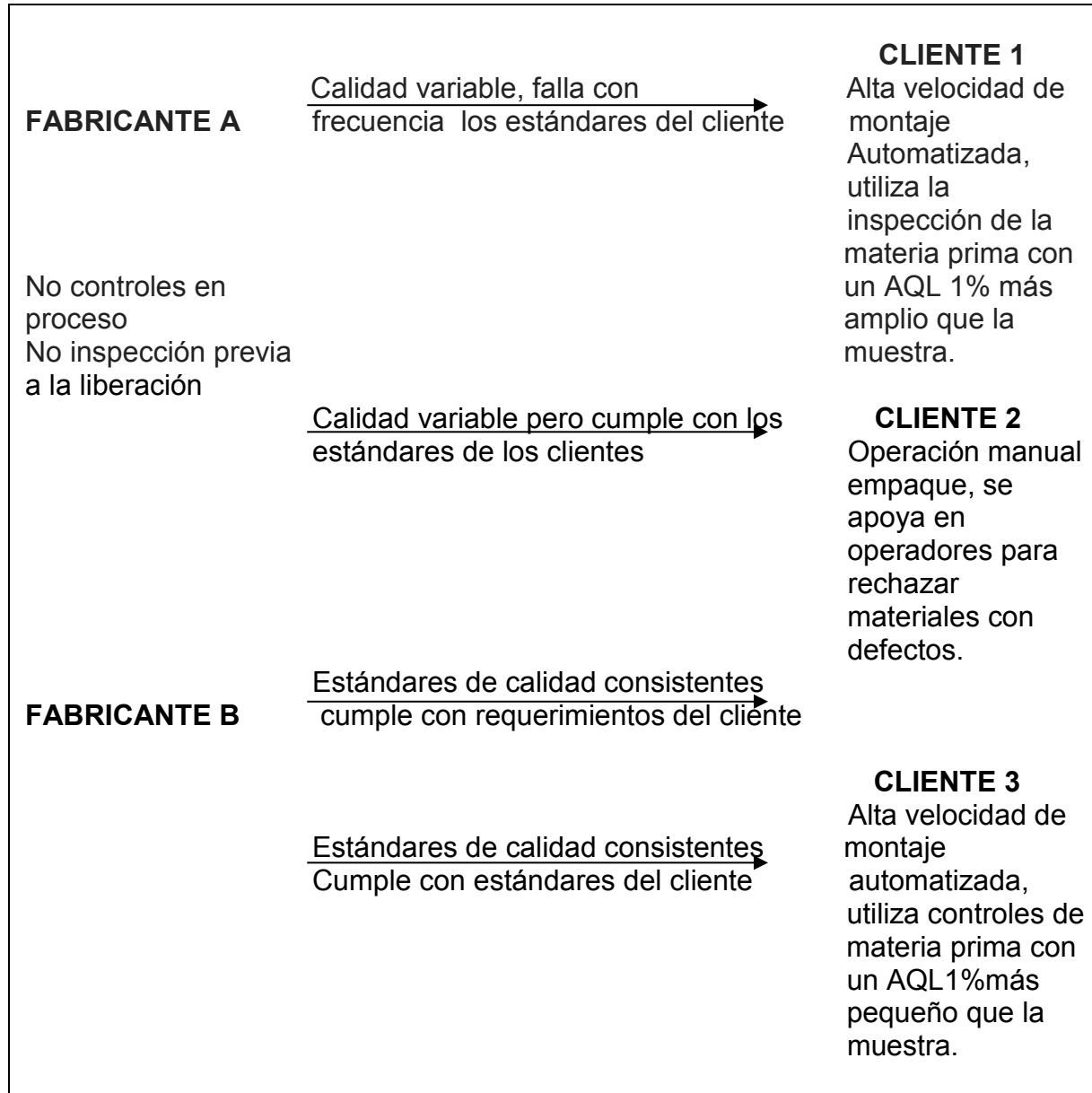
Para generalizar, utilizando los ejemplos de control de los materiales, componentes o materia prima: una vez que el producto se ha hecho, los errores no pueden aparecer ya que pueden resultar muy costosos debido a que el producto defectuoso debe ser removido y clasificado por tipo de defecto. Por lo tanto, el control de calidad debe estar involucrado con el diseño y desarrollo del material/componente crudo, la elección del proveedor (por evaluación), las pruebas a los componentes previas a la producción, el establecimiento de normas universalmente aceptables /alcanzables, la prueba de los componentes/materiales (con el proveedor e internamente) y el uso interno eficiente de esos componentes comunicando al proveedor sobre cualquier tipo de defecto.

Los componentes de alta calidad son innecesariamente caros y en ocasiones un desperdicio de recursos hacia los clientes y los proveedores, mientras que los componentes de supuesta alta calidad pueden justificar a veces su alto costo de compra inicial por el aumento de la eficiencia de uso para la compañía y porque se evitan quejas con los clientes<sup>49</sup>.

Es carente de argumento que los componentes de baja calidad (es decir, aquellos que no cumplen plenamente con los requisitos deseables.) sean ineficientes y no factibles de utilizar. Mientras que en ocasiones son inicialmente más baratos de comprar, eventualmente producen una menor eficiencia en la empresa, junto con una calidad inferior del producto terminado.

La prioridad de los recursos del Control de Calidad por lo general se dirige al componente más importante, pero esta atención debe ser equilibrada a consideración de la utilización final (ver figura 7.0)<sup>49</sup>.

Figura 6.0 Ejemplo de requerimientos de calidad del cliente en base proceso<sup>49</sup>.



El ejemplo que se muestra en la figura 6.0 ilustra varios puntos:

1. Es necesario conocer las necesidades "in-house" (de la compañía) antes de establecer los estándares del componente.
2. Un proveedor de calidad variable puede cumplir los requisitos de un cliente cuyo

umbral para rechazo de defectos es alta.

3. Un proveedor con controles en proceso o inspección previa a la liberación invariablemente no estará en cumplimiento con los estándares de un cliente que requiere estándares exactos o más exigentes para la eficiencia del producto o del proceso.
4. Un proveedor con controles en proceso y/o inspección de liberación que simpatice con los requerimientos del cliente, invariablemente, cumple con las expectativas.
5. Un cliente con un sistema de calidad de aprobación a proveedores, puede emplear niveles de inspección reducidos, apoyados por auditorías a proveedores de bajo nivel.

Este ejemplo bastante simple, ilustra la necesidad de revisar la ruta de calidad entre el diseño y la conformidad. Ejemplos similares se pueden encontrar en el rol del Control de Calidad para la calidad de los procesos, así como para la calidad del producto terminado, pero los siguientes párrafos con el fin de hacer más exhaustiva esta revisión bibliográfica se concentrarán en el control de la materia prima<sup>49</sup>.

Quizá sea necesario abarcar algunos puntos sobre las obligaciones del personal para conformar un sistema de calidad robusto:

1. Todo personal empleado en una organización de producción, tendrá un impacto en la calidad del producto. En algunas zonas, se trata de un efecto directo, como en la producción o en las áreas de apoyo del Control de Calidad e ingeniería. El impacto de las áreas de marketing, ventas, desarrollo, capacitación, compras, etc., puede ser menos directo, pero no es menos fundamental para la calidad total del producto.
2. Todos los fabricantes son a la vez proveedores y clientes, y deben mantener la misma consistencia en la política de calidad ya que se trata de fuentes internas o externas.

3. Los proveedores y los clientes deben entender que son simplemente extremos opuestos y no fines opuestos, de la misma cadena de calidad.

El Aseguramiento de la Calidad que tiene por objeto la construcción en calidad y la prevención defectos (en lugar de la detección de defectos), si bien la participación de las estadísticas para la obtención de datos (por ejemplo, control estadístico de procesos), se basa en más en los procedimientos y la documentación reglamentada para manejar procesos validados y tenerlos bajo control<sup>49</sup>.

### **VII.3.0 ESPECIFICACIONES DE MATERIALES Y NORMAS DE CALIDAD**

Al discutir las normas de calidad de los materiales de empaque, tiene que ser acordado que ninguna prueba de evaluación puede comenzar antes de la construcción de la especificación del material, y lo contrario es igualmente cierto.

La especificación final del componente y el procedimiento de inspección de Control de Calidad deben ser vistos juntos y completados en una escala de tiempo similar para desarrollar el potencial máximo del componente.

En la industria farmacéutica, mientras que la investigación de fármacos contempla la formulación del Principio Activo, para el desarrollo del empaque algunas presentaciones básicas de empaque serán probadas como contenedores primarios (es decir, para la estabilidad del material y la compatibilidad). Sin embargo, una vez que el fármaco pasa a la interfaz de desarrollo para la producción, la distribución, el mercado (y proveedor) exige una formal y estrecha relación entre los desarrolladores de la especificación del componente y el procedimiento de inspección de calidad.

La aceptación de este enlace oficial presenta el concepto de “equipo de proyecto de calidad”, en el que el envase original de investigación puede ser transformado en un elemento vital que está fabricado y diseñado para satisfacer las necesidades de todas las partes.

El equipo debe incluir asignados de la comercialización, desarrollo, producción, ingeniería, compras y control de calidad. Esto se debe realizar una vez que la investigación del fármaco y la investigación de mercado se han completado y se ha establecido claramente un proyecto viable<sup>55</sup>.

La responsabilidad para la especificación final se deberá centrar en los equipos asignados de actividades como: funcionalidad del diseño de los componentes, pruebas de análisis y estándares de calidad. Por tanto, si se requiere formalmente, estas funciones proporcionarían los asignados del proyecto.

Las actividades del equipo se centran en:

- Estética: aceptabilidad del cliente final.
- Dimensiones del componente: interrelación con otros componentes, máquina, etc.
- Requisitos de la máquina y limitaciones: las velocidades de la línea, tolerancias, rangos de ajuste, fiabilidad.
- Marketing/producción: tamaño de los lotes, tiempo de vida de anaquel.
- Marco regulatorio y legislación: envase, peso de llenado, número de piezas, etiquetado.
- Política de existencia: disponibilidad/costo, temperatura de almacenamiento/humedad, vida útil.

---

<sup>55</sup> 21CFR211. (2011). PART 211; CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS, TITLE 21--FOOD AND DRUGS, CHAPTER I-- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES SUBCHAPTER C--DRUGS: GENERAL, [Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 4, Consultado en Abril 1, 2014], 21.03.2012, <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211&showFR=1>>

- Distribución: tamaño de lote, peso, friabilidad, condiciones ambientales
- Proveedor: limitaciones y habilidades.

Aunque no siempre se incluya como miembro directo del equipo de proyecto, las decisiones y las acciones deben ser acordadas con el proveedor, ya que es el proveedor quien cuenta con la tecnología específica para definir las condiciones de fabricación del componente.

No se puede enfatizar sobre que la idoneidad a largo plazo del componente y la eficiencia de la operación de producción depende de la importancia del diseño de los componentes. Las deficiencias en el diseño pueden ser parcialmente compensadas por extensas pruebas y su clasificación durante o después de la fabricación, pero una compensación completa nunca será factible sin rediseño del componente. Es por esta razón, que la importancia del diseño se debe reconocer y conceder los recursos del proyecto con una escala de tiempo realista que vaya conforme al proyecto lo requiera.

Cabe señalar que los sistemas de auditoría de calidad y calificación de proveedores no solo necesitan evaluar la capacidad de fabricación de un proveedor sino también la capacidad de diseño con la que cuente el proveedor para poder satisfacer los requerimientos del cliente. Un mal diseño o un diseño con deficiencias inherentes, tienen una menor probabilidad de lograr una alta calidad<sup>56</sup>.

Por citar un ejemplo:

Un proveedor con un alto pedido de órdenes de producción ha aceptado la fabricación de un componente a sabiendas de que tiene un mal diseño por parte del cliente.

---

<sup>56</sup>Ibíd.

El equipo de proyecto debe avanzar los estudios de diseño, aunque las muestras son hechas artesanalmente (se producen en relación con el proveedor), para una primera prueba en la máquina. La primera muestra del material deberá ser probado en la máquina para confirmar la capacidad técnica de producción del proveedor. Para este fin, la muestra del componente (vidrio o plástico) debe ser evaluado en la máquina ya que debe satisfacer determinadas especificaciones, o para una caja de cartón debe ser evaluada la capacidad de la máquina para poderla desplegar. Las muestras deben ser evaluadas por el laboratorio de control de calidad y producción, con las conclusiones y recomendaciones en el informe final del equipo de proyecto<sup>56</sup>.

Una herramienta útil en el diseño de componentes es el Análisis de Modo de Falla y Efecto (por sus siglas en inglés FMEA, *Failure Mode and Effect Análisis*). Ese método conlleva un examen detallado del diseño, sus usos y aplicaciones, para determinar cómo puede fallar y las consecuencias del fracaso. Mediante la eliminación de riesgos potenciales en esa etapa, es posible producir un diseño robusto conociendo todos los requerimientos del diseño, sin la eventual necesidad de remediar en la producción un fallo y en consecuencia retrasos involucrados en la revisión del diseño<sup>49</sup>.

#### **VII.4.0 LA ESPECIFICACIÓN DEL COMPONENTE**

Existen diferentes regulaciones y medios de aceptar una especificación a nivel regulatorio, estas son diferentes estándares industriales como “*Technical Association of the Pulp and*

*Paper Industry*” (TAPPI), normas internacionales (BS “*British Standards*”; MIL “*Military Standards*”; USP “*United States Pharmacopeia*” e ISO “*International Organization for Standardization*”) <sup>49</sup>.

Para cualquier situación en la que se requiera adquirir un componente, el comprador debe documentar la especificación del componente, la especificación debe ser aprobada y autorizada por los diferentes departamentos de la organización y aceptada finalmente por los proveedores en un contrato del préstamo del servicio.

Es común tener además de la especificación del componente, un manual de apoyo que hable sobre las necesidades de embalaje de los componentes expedido en virtud del material (ya sea un frasco de vidrio, botella de plástico, laminaciones, etiquetas, instructivos, etc.). Este manual describe ampliamente los requisitos de aceptación o rechazo para cada material (clasificación de defectos), la terminología y descripción usada para cada tipo de defecto y el AQL asociado con el que debe ser evaluado el material. Estos manuales proporcionan a los proveedores una visión más amplia de la calidad esperada y pueden hacer referencia cruzada con los procedimientos de prueba usados en la compañía <sup>49</sup>.

## **VII.5.0 NORMAS DE CALIDAD Y POLITICA DE CALIDAD**

No está sujeto a discusión el hecho de que el comprador de un insumo tiene el derecho de obtener lo que ha comprado bajo un contrato establecido. La base inicial para esta expectativa debe ser el acuerdo entre el proveedor y el cliente para que se use la especificación formal de todos los componentes a fabricar.



Aunque la especificación del componente está destinada a ser convenida, a veces se malinterpreta como meramente estipulan las expectativas o el objetivo de la especificación. Todo proceso de fabricación naturalmente tiene variabilidad, esto debido a los ajustes en la máquina de acondicionamiento, materiales variables, diferencia de manejo de equipos entre operadores, etc., por lo tanto el resultado del proceso es un producto también variable.

El equipo del proyecto, debe evaluar con el proveedor la capacidad del proceso de fabricación de componentes (materiales de empaque), para asegurarse de que es capaz de producir con la calidad deseada y que siempre cumpla con los requisitos del cliente.

Es de esperar que la calidad resultara indiferente si la calidad del proceso de fabricación no coincide con los requisitos de la especificación.

El procedimiento de control de calidad puede ser visto como el marco construido alrededor de la especificación del componente que se traducirá en el desarrollo del objetivo del laboratorio de control de calidad. El procedimiento de calidad está ideado para lograr la coherencia de la liberación de los lotes de material de forma realista<sup>49</sup>:

1. Identificación de las necesidades totales del componente (marketing, producción, etc.) mediante la correlación de la experiencia práctica de fondo con los mismos o similares componentes, teniendo como referencia las definiciones de los defectos relevantes, AQLs, etc.
2. Establecer un régimen de prueba para los materiales (tanto para el proveedor como para el cliente).
3. Establecer y si es necesario, desarrollar la capacidad del proveedor (a través de auditorías, programas de capacitación, visitas entre compañías, listados de proveedores aceptables, etc.) para satisfacer las demandas de calidad.

Estándares de calidad óptimos requieren la participación temprana entre el desarrollo y el control de calidad y la estrecha relación con el proveedor. Un producto de calidad variable (ya sea por diseño o por defectos) puede interferir o irrumpir en el funcionamiento eficiente de toda la cadena de producción, esto puede asociar variabilidad en los componentes y con el producto, teniendo en ocasiones como consecuencias dificultades que conducen a detener las líneas de producción, esto puede reducir la calidad final de la presentación del producto (la cual es recibida por el cliente final o consumidor como hospitales, médicos o pacientes).

Los proveedores que en particular desarrollan un nuevo diseño deben ser alentados a participar en la búsqueda del mejor diseño del componente, tanto en el periodo inicial, como en la fase de pruebas de lotes de fabricación temprana. Esto se puede facilitar en gran medida cuando un proveedor incorpora a sus procesos el Control Estadístico de Procesos (“*Statistical Process Control*”, SPC por sus siglas en inglés) en sus controles de procesos habituales, con esto es posible encontrar las causas de los defectos y eliminar dichas causas. Esto es para enfatizar y hacer hincapié en el hecho de que, a pesar de los esfuerzos de los equipos de calidad, se pueden presentar defectos y detalles, las especificaciones pueden llegar a ser poco realistas, entonces por estas razones la primera especificación del componente y el primer procedimiento de control de calidad deben ser provisionales.

Debe haber una revisión y actualización periódica de todas las especificaciones y procedimientos como una disciplina interna de los departamentos técnicos. Esto es independiente de las responsabilidades específicas del equipo de proyecto que desarrolle un nuevo componente y se enfoca más ampliar detalles de las especificaciones a medida que surjan puntos específicos<sup>49</sup>.

## VII.6.0 PROCEDIMIENTOS Y ESPECIFICACIONES

El propósito del Control de Calidad es determinar el cumplimiento de una norma acordada, es decir, por ejemplo, si el insumo o componente está pasando las especificaciones o está fuera de ellas. Idealmente este enfoque siempre mantiene dependencia del Control de Calidad y lo mantiene separado de conveniencias comerciales. Esto no implica una adhesión ciega a la especificación, sino que simplemente si las normas son elaboradas correctamente, cualquier fallo en contra de la especificación, debe en efecto ser inaceptable. Es por ello que en el procedimiento de calidad se debe incluir las características con las cuales el material normalmente se considera inaceptable (esto debe ser acordado inter-departamentos) y con ello poder dar un dictamen para los componentes que se evalúen.

La responsabilidad de la liberación no debe ser únicamente del área de Control de Calidad, sino una decisión en conjunto que incluya a todo el grupo de Control de Calidad y sea ejecutada por un miembro del equipo.

Siguiendo esta pauta, hay dos acciones implícitas:

1. La liberación se realiza por medio de un equipo de trabajo, el cuál dado el caso, determina las causas que puedan provocar un rechazo del insumo y si éstas fueran por parte del proveedor, establece recursos que eviten su repetición
2. Supervisa la liberación de los lotes a través del tiempo y evalúa éstos con un programa de monitoreo.

Todas las oportunidades que presenta la detección de defectos en cualquier componente, se debe considerar para tomar control de dicho defecto en los próximos lotes y hacer validez de las normas de Control de Calidad<sup>57</sup>.

---

<sup>57</sup> Lockhart H. *op. cit.*, (pp. 104-108,117.)

## VII.7.0 PRUEBAS DE CONFORMIDAD

El programa de pruebas de Control de Calidad para la evaluación de componentes puede ser simple o complejo, dependiendo de:

1. La política de la compañía sobre el producto y el riesgo de mercado (esta política es a veces calificada por exigencias regulatorias nacionales e internacionales).
2. El grado de recursos de Control de Calidad disponibles
3. El tipo de material bajo examinación
4. El grado de confianza en el proveedor (por ejemplo, se encuentra documentado el cumplimiento del proveedor en los sistemas de control en procesos y control de calidad).
5. La aplicación en la producción y la eficiencia en la línea (acondicionado) requiere por ejemplo, componentes de una operación de envasado manual o semiautomático mismos que no requieren las mismas exigencias de un sistema totalmente automatizado de alta velocidad.

Los requisitos específicos de un componente común pueden variar de proveedor a proveedor o de cliente a cliente. Por estas razones, no siempre es posible describir un sistema y estándares de Control de Calidad universales. Un enfoque básico de inspección puede, sin embargo, ser formalizado y velar por el cumplimiento de la especificación de los componentes por inspeccionar.<sup>57</sup>

## VII.8.0 IDENTIFICACIÓN

Todos los lotes de materiales (liberaciones de rutina o lotes de prueba) en su recepción deben ser asignados con un número de lote único para fines de trazabilidad y ser sometidos a una identificación formal como se indica en los puntos siguientes:

1. Que el material recibido es el mismo material que fue ordenado
2. Que el material se encuentra como lo indica la especificación

Para la primera identificación puede ser realizada bajo una simple comparación contra la orden de compra del material. Para la segunda identificación, puede ser tan simple o tan complejo como lo demande el procedimiento, es decir:

1. Comprobación del código de identificación (código de barras impreso en una etiqueta).
2. Utilizando técnicas de IR (Infra Red) o DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) para identificar el tipo de plástico o LAMINADO en un material.

Los resultados de la prueba deben ser registrados en un historial indicando si el material “cumple” o “no cumple”.<sup>57</sup>

## VII.9.0 CANTIDAD DEL MATERIAL

La cantidad no constituye por lo general una responsabilidad del Control de Calidad, aunque hay ocasiones en las que puede ser relevante y se necesiten medidas por parte de Control de Calidad tales como:

1. Cuando el peso de materiales laminados como lo son películas y aluminios están involucrados, los cálculos de rendimientos requieren mediciones por parte de Control de Calidad.
2. Cuando la conciliación de componentes, en el almacén y en producción, requieren el conocimiento de cantidades de cajas etiquetadas y la validación por parte de Control de Calidad.<sup>57</sup>

### **VII.10.0 INSPECCIÓN FÍSICA**

El control de calidad de los materiales de empaque no siempre requiere de sofisticado equipo de medición para medir la calidad variable. Un examen visual detallado por parte de un inspector de control de calidad el cual se encuentra capacitado, a menudo puede identificar el bajo nivel inusual de porcentaje de defectos.

La inspección visual es un ejemplo clásico de calidad por atributos, donde el lote se compara con un estándar, el cuál puede ser un modelo de calidad (en excelentes condiciones), también para estos fines de inspección por atributos se utiliza un listado de las principales características con las cuales debe cumplir el componente y en base a ello se avalúa su cumplimiento. Cabe señalar que algunas pruebas físicas como por ejemplo el olor, las cuales son a menudo más sensibles que muchos de los métodos analíticos sofisticados pero igualmente requieren ser validados y estandarizados.

Para la inspección por atributos, es necesaria una capacitación exhaustiva y dinámica, ya que el inspector de Control de Calidad (en un entorno farmacéutico) es pieza clave para el uso e implementación de cualquier material en base a la inspección realizada.<sup>57</sup>

## VII.11.0 INSPECCIÓN DIMENSIONAL

Cuando se está tratando con componentes complejos o equipos de alta velocidad, se puede mencionar la sutil variación dimensional entre los componentes que a menudo pueden producir alta variabilidad en la calidad. La variación de componentes dentro de un lote, o de un lote a otro, si se mezclan lotes, puede afectar la compatibilidad con los componentes asociados y conducir a velocidades de funcionamiento reducidos, así como la reducción de la vida útil del material. Del mismo modo, la variabilidad puede introducir peculiaridades de funcionamiento a la línea de acondicionamiento, mismas que pueden ampliar o reducir la capacidad normal del proceso en otras operaciones de la máquina (por ejemplo, el rango de volumen de llenado en una línea de llenado de líquidos, se puede ampliar o reducir en gran medida el rango de inicio o paro de funcionamiento).

Se debe hacer énfasis en la evaluación dimensional por parte del laboratorio de componentes y en el aseguramiento del cumplimiento dimensional, así como también en el equipo de medición utilizado para realizar dicha evaluación. Todo equipo de medición debe ser revisado en términos del costo de compra inicial, su facilidad de uso y su exactitud, precisión y fiabilidad. Esto debe arrojar un equilibrio con los valores de los resultados.<sup>57</sup>

A continuación se detallan algunos ejemplos de pruebas de rendimiento para materiales de empaque:

## VII.12.0 PRUEBAS DE RENDIMIENTO FUNCIONAL TENSIÓN EN PAPELES, CARTULINAS Y PELÍCULAS PLÁSTICAS

La tensión es la propiedad física que tienen los materiales de resistir a la fractura cuando son expuestos a una fuerza operativa que extiende y jala el material a una determinada temperatura y rango específico de fuerza. Cuando alcanza la fuerza máxima o “*punto de ruptura*”, es conocida como límite de resistencia a la tensión. Esta se puede expresar en unidades del Sistema Internacional como  $\text{kg/cm}^2$  o bien, en Sistema Inglés (psi) que corresponde a libras/pulgada<sup>2</sup>. Esta prueba aplica a los siguientes materiales:

- Etiquetas de papel
- Etiquetas de plástico
- Cajas plegadizas
- Películas plásticas
- Laminaciones
- Cinta adhesiva para embalajes

El evaluar esta variable conlleva beneficios debido a que existe una necesidad de evaluar el valor de resistencia a la tensión del material, con el fin de saber su desempeño mecánico en la máquina donde se opere; un material poco resistente se fracturará o romperá y habrá paros en la línea de producción<sup>58</sup>.

En caso contrario, el adquirir un material con una resistencia a la tensión excesiva no tendrá la flexibilidad adecuada en dobleces o pliegues que se requiere en las películas o envases a

---

<sup>58</sup> Rodriguez J. Pruebas de Laboratorio para materiales de Envase y Embalaje, 3ª Ed. México 2013.



base de papel o cartoncillos, o bien, en materiales embobinados, forzando la máquina de envasado a lo largo de su trayectoria.

Para la realización de esta prueba se utiliza un instrumento denominado dinamómetro en el cuál se tensa la muestra de material con un peso determinado, la prueba termina cuando el material alcanza su punto de ruptura o límite máximo de resistencia a la tensión. Es muy importante hacer notar que algunos materiales dada su resistencia llegarán a un valor superior a los 500g de peso, por lo que si se presenta el caso deberá pararse la prueba y cambiar el dinamómetro por uno de mayor peso y volver a realizar la prueba. El dinamómetro mostrará el valor máximo al cual el material alcanza su valor de resistencia a la tensión en kilogramos fuerza.

#### **VII.12.1 DIRECCIÓN DE HILO EN ETIQUETAS**

Esta prueba determina una de las características particulares de los materiales celulósicos, la alineación predominante de las fibras del papel en etiquetas (el sentido en el que al procesarse fue secado el papel para formar la etiqueta –dirección máquina-, la dirección contraria es –contra máquina- CM), permitirá incrementar la resistencia a la tensión y la resistencia al rasgado será menor. Es importante conocerlo cuando se diseña la etiqueta, se debe especificar la dirección que deberá llevar la fibra del papel, de manera que en altas velocidades no presente encrespado (*curling*) o dobleces que impidan su adhesión.

Esta prueba aplica a etiquetas de papel y cajas plegadizas y se obtienen beneficios al controlar esta variable ya que se asegura la estabilidad del material antes de realizar el

---

<sup>59</sup> Rodríguez J. *op. cit.*, (pp. 110-117)

etiquetado debido a los cambios que pudiese tener los cambios en la humedad ambiental sobre el material.

Esta prueba se realiza introduciendo el material en un vaso con agua por 5 segundos, al pasar este tiempo se observará que la dirección del hilo estará en el sentido en que se riza la etiqueta.

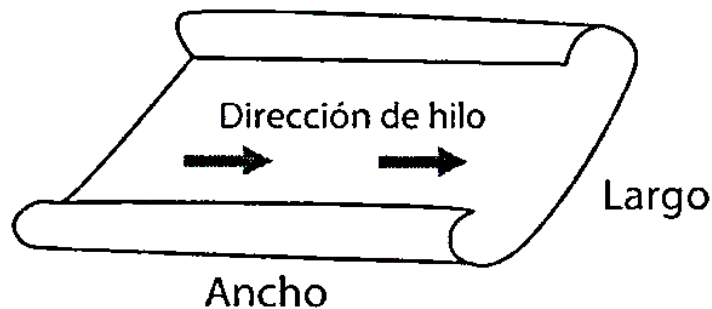


Figura 8.0 La dirección de hilo de la etiqueta es paralela al lado más largo de ésta<sup>59</sup>.

## VII.12.2 COMPRESIÓN EN ENVASES PLÁSTICOS

Esta prueba se fundamenta en la composición y arreglo molecular de las resinas plásticas durante su procesamiento y diseño estructural del envase, de acuerdo a estos factores los envases ofrecerán una determinada resistencia a la compresión importante para su desempeño como contenedor y protector del producto.

Esta prueba aplica únicamente para los envases fabricados cuya composición sea de cualquier polímero de plástico.

Se obtienen beneficios al controlar esta variable ya que se puede predecir el comportamiento mecánico que presentará el envase de plástico al ser sometido a una prueba de compresión<sup>59</sup>

durante su transportación y da un indicio a la resistencia a la compresión en el instante de almacenar el producto.

Para realizar esta prueba se utiliza un dinamómetro, el cuál comprime el envase hasta que la lectura más alta de peso/fuerza se mantiene constante (ver figura 8.1)<sup>59</sup>.

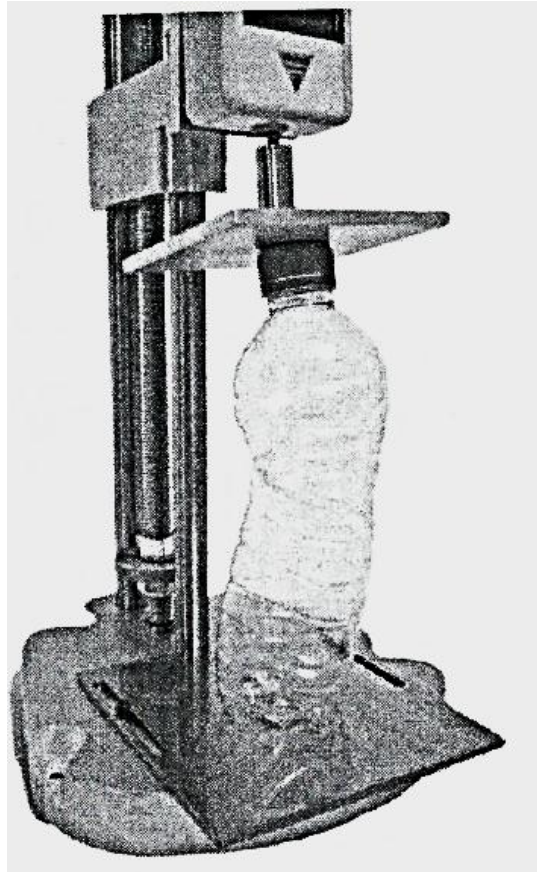


Figura 8.1 Prueba de Compresión en envases plásticos<sup>59</sup>

### **VII.12.3 EVALUACIÓN DE HERMETICIDAD EN EL SELLO PARA ENVASES FLEXIBLES Y RÍGIDOS EN CÁMARA DE VACÍO**

La hermeticidad de un envase generalmente dependerá de la eficiencia con la que se realicen los sellos del envase, estos sellos pueden presentarse como sello térmico en el caso

de los envases flexibles o como tapas o revestimientos (liners) pelables, y una forma de evaluar tales sellos es cuando sometemos el envase a cambios de presión, incrementando el volumen interno del envase con una presión equivalente a la máxima presión a la que el envase será sometido durante su distribución. Sobre todo cuando el envase es trasladado de un nivel bajo de altitud (nivel del mar) a un lugar geográficamente alto, caso en el cual el envase tenderá a inflarse<sup>59</sup>.

Al realizar la prueba se determina lo siguiente:

- Si el sello no presenta fugas al aplicar la presión antes mencionada, el sello es correcto y es operable.
- Si el sello presenta fugas al momento de elevar la presión hasta lograr la presión final el sello no es hermético.

Esta prueba aplica a los siguientes materiales:

- Envases flexibles sellados de película sencilla y laminaciones
- Envases rígidos de plástico
- Envases de vidrio
- Envases de hojalata
- Tubos depresibles

Cuando un envase flexible no es hermético, se presenta intercambio gaseoso y humedad, esto puede provocar deterioro del producto envasado debido a oxidaciones o incremento de actividad acuosa del producto al hidratarse. Si este es el caso, se debe evaluar la hermeticidad del sello para evitar estas consecuencias<sup>59</sup>.

## VII.12.4 PRUEBA DE DESGASTE ABRASIVO DE LA IMPRESIÓN

Desde que la información hacia el paciente, mercado e información regulatoria han tenido que ser incorporadas en la presentación del producto, es esencial que el texto permanezca legible durante toda la vida útil. El material impreso debe ser sometido a pruebas de desgaste y de abrasión, bajo condiciones establecidas para estar en cumplimiento con los estándares visuales en cuanto a impresión de empaque refiere.

Esta prueba es llevada a cabo para asegurarse de que los materiales como cartoncillos, películas o laminaciones impresas conserven la impresión al ser sometidas al desgaste por rozamiento. La prueba consiste en poner una muestra del material a evaluar entre una base y una pesa de un aparato de fricción llamado *Sutherland*, la pesa se moverá cíclicamente sobre la muestra para someterla a desgaste.

Los resultados deberán ser evaluados contra una referencia del material íntegro y en buenas condiciones para decidir la resistencia que las tintas tienen al desgaste<sup>59</sup>.

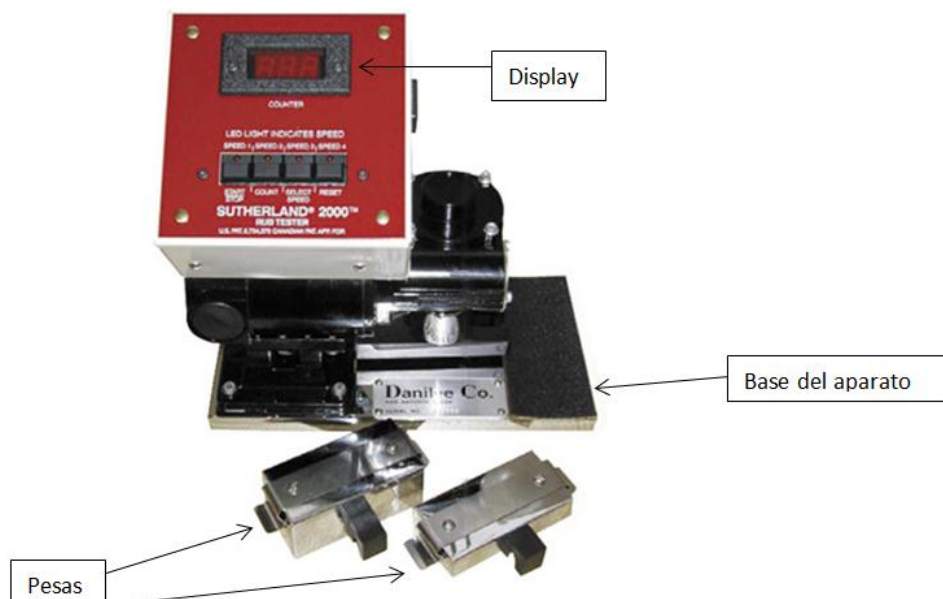


Figura 8.2 Aparato Sutherland para prueba de desgaste a la abrasión

## VII.12.5 FUERZA DE TORQUE

El torque es una fuerza aplicada al cerrado de tapas para sellar (on-torque) y para remoción o apertura (off-torque). Usualmente se expresa en términos de kg.cm (libras.pulgada) y en Newton/cm, medido por un Torquímetro. Tomemos en cuenta que dependiendo de los materiales la fuerza de torque puede variar con el tiempo, debido a la temperatura, a la vibración durante la transportación y a la propia naturaleza de los materiales, por ejemplo, se tiene el caso de las tapas plásticas colocadas en envases de vidrio, sistema que puede perder hasta un 35% de la fuerza de torque originalmente aplicada, ya que dada la naturaleza plástica de la tapa se va alongando con el tiempo debido a la tensión. Esta prueba aplica a los siguientes materiales:

- Tapas plásticas
- Tapas metálicas

Al controlar esta variable se obtienen ciertos beneficios en el control de calidad ya que se caracteriza la fuerza necesaria para la remoción (apertura) de las tapas, o la aplicación (cerrado) de la misma; por otra parte se puede especificar en las líneas de producción, la fuerza de aplicación necesaria en cada estación para colocar la tapa.

Para realizar esta prueba se requiere un equipo llamado Torquímetro, al cual por medio de un adaptador se conecta a la tapa del envase para que, por medio de un giro de cierre (on-torque) o apertura (off-torque) determine la fuerza necesaria para la remoción y aplicación requerida para una tapa<sup>59</sup>.

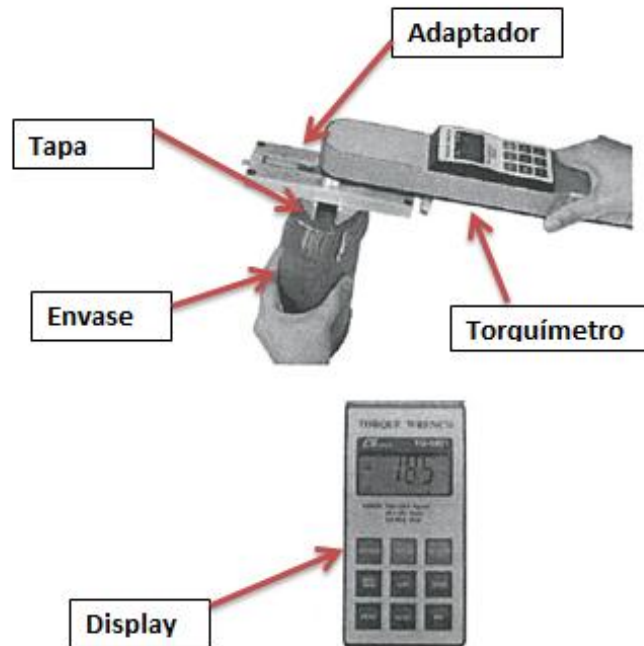


Figura 8.3 Torquímetro, equipo utilizado para realizar la prueba de “fuerza de torque”<sup>59</sup>.

## VII.12.6 PRUEBA DE SELLADO Y FUGAS EN ENVASES FLEXIBLES

Un sello es la unión continua de dos superficies, la cual se lleva a cabo mediante la fusión del material o con adhesivos, impidiendo el paso a cualquier agente extraño; este sello es deficiente cuando tiene una fuga, causando que el producto se contamine, derrame o sufra alteraciones de algún tipo.

Aislar el producto ayuda tanto a su conservación, como a un buen estado de este, llegando a su destino en las mejores condiciones.

Esta prueba aplica a los siguientes tipos de materiales:

- Películas plásticas
- Laminaciones

Al controlar esta variable en este tipo de envases se logra evitar fugas de producto a través del sello, evitando así que el producto se derrame o contamine.

La prueba es muy simple de realizar, basta con colocar dentro de un recipiente lleno de agua el material al cual se desee evaluar, la prueba es satisfactoria si al colocar el envase dentro del recipiente y presionarlo no salen burbujas, ya que esto indica que el se encuentra bien sellado<sup>59</sup>.

### VII.13.0 PRUEBAS QUÍMICAS

La compatibilidad entre el producto y el empaque se evalúa antes de la expedición de las especificaciones finales de los componentes. Como consecuencia, algunos materiales están recubiertos o tratados para garantizar la inercia de su superficie.

1. Cuando se recubren con laca algunos materiales de aluminio, la integridad del recubrimiento puede ser probada por medio de conductividad, utilizando una solución de electrolitos de cobre. El aumento en la conductividad refleja un recubrimiento pobre y los resultados se pueden comparar contra tablas estandarizadas para su aceptación o rechazo.
2. El vidrio neutro es utilizado normalmente cuando los productos inyectables se encuentran involucrados. La neutralidad del vidrio puede verse afectada por las condiciones de fabricación del proveedor (demasiado caliente, demasiado lento, etc.) y el análisis químico, para los estándares farmacéuticos es requisito la aceptación por parte del Control de Calidad. Si no es aceptable, se rechaza el componente, con un posible tratamiento por parte del proveedor para que posteriormente el material entre en especificaciones<sup>57</sup>.



## VII.14.0 CLASIFICACIÓN DE DEFECTOS

Las desviaciones a las especificaciones deben clasificarse en función de su efecto sobre el paciente, el producto, la operación en la producción o en el empaque. Esto requiere de asesoría del laboratorio, así como posiblemente las pruebas de producción y aplicación en el mercado, ya que es esencial que un defecto se defina y cuantifique con precisión.

La clasificación normal de defectos incluye tres categorías, mismas que están ligadas a los niveles de aceptación de calidad (AQLs, por sus siglas en inglés) como se indica a continuación:

- Categoría 1: defecto menor, alto porcentaje de AQL.
- Categoría 2: defecto mayor, porcentaje medio de AQL.
- Categoría 3: defecto crítico, bajo porcentaje de AQL.

El material de empaque grado farmacéutico, debido al riesgo médico adjunto al fármaco que contiene, probablemente requiere una cuarta categoría, denominada “*defecto intolerable*”. En esta categoría se cumple la necesidad de que el tipo de defecto por definición, tiene como resultado el rechazo del lote y en consecuencia la cuarentena si un ejemplo de este tipo de defecto es enc

ontrado en cualquier momento y en cualquier lugar. Es por lo tanto no necesariamente relacionado con ningún AQL.

- Categoría 4: defecto intolerable, 0% AQL (0 aceptar, 1 rechazar).

Esta categoría solo se debe utilizar para un defecto por el cual los pacientes peligran. Por ejemplo, un componente impreso que se encuentre mezclado dentro de un lote de otros

---

<sup>60</sup> Dean D. *op. cit.*, (pp.120-126, 128-155, 157-161)

productos puede identificar erróneamente al producto y aportar información errónea al usuario de su contenido o uso. Este es un efecto intolerable y un lote bajo estas condiciones no puede ser utilizado hasta que se analice al 100% y se verifique que no existen fallos en él (si es posible).

No es posible incluir una lista de defectos universales contra AQLs, ya que esta debe ser una prerrogativa de cada comprador y debe tener en cuenta la capacidad de su proveedor y los requerimientos de su propia organización en cuanto a producción y comercialización refiere, este punto se ilustra con el siguiente ejemplo<sup>60</sup>:

1. Un proveedor “A” fabrica y distribuye viales y cierres idénticas a dos clientes.
2. Cliente “B” usa este componente en una máquina de alta velocidad totalmente automática, donde el ensamble resultará en un daño a los componentes, como roturas, derrame de contenido y paros en línea. Los defectos que afectan la eficiencia de ensamble se clasifican como defectos mayores con un correspondiente AQL del 0.65%.
3. El cliente “C” utiliza estos componentes en una línea de baja velocidad, manual y semiautomática, donde los defectos del ensamble pueden ser descartados de manera individual y utilizar posteriormente reemplazos satisfactorios. Esto se traduce en que todos los componentes defectuosos son desechados con una mínima pérdida en la eficiencia y sin que existan paros en la línea. En aras de la eficiencia de la línea a largo plazo, un AQL nominal del 4% es aplicado y los defectos de ensamble son considerados de menor importancia.

Este ejemplo supone que ningún otro efecto funcional causado por defectos del ensamble (por ejemplo, fuga de producto a largo plazo), indica que los defectos idénticos suministrados por el proveedor, no necesitan ser valorados por dos usuarios con el mismo grado de criticidad.

Sin embargo en el diseño del procedimiento de Control de Calidad se debe incluir:

1. Las definiciones de cada clasificación de defectos, con los correspondientes AQLs.
2. Ejemplos que ilustren claramente cada clasificación de defectos.
3. La ruta para clasificar previamente defectos desconocidos<sup>60</sup>.

## VII.15.0 ACCIONES DE ACEPTACIÓN Y RECHAZO

Cada evaluación de lotes requiere una conclusión sobre la aceptación o rechazo del estado de los materiales. La ruta para el establecimiento de este estatus debe ser simplificada en un resultado que se relacione directamente con el tamaño de muestra del lote y el AQL de acuerdo a la cantidad de defectos, como se muestra en la tabla 6.0

Tabla 6.0 Establecimiento del estatus de aceptación o rechazo<sup>60</sup>.

Número de aceptación de acuerdo al tamaño de lote	Tamaño de muestra	AQL 1%	
50,000	500	10	11

La relevancia estadística del plan de acción debe incluir referencias cruzadas entre las organizaciones, es decir por ejemplo, el plan se basa en el muestreo MIL-STD-105E, el nivel de inspección II, inspección normal, Tabla IIA AQL 1% (Muestreo individual).

Todos los usuarios del plan de muestreo idealmente deben ser conscientes de su derivación

y las obligaciones que deben seguir, es decir, que el acuerdo para utilizarlo solo debe permitir la aceptación de lotes cuando el número de unidades defectuosas encontradas en la muestra es igual o superior al número de aceptación. Una interpretación fuera de esta restricción no está permitida dentro de la responsabilidad delegada internamente al Control de Calidad. Un lote se rechaza cuando sobrepasa el número de aceptación<sup>60</sup>.

## VII.16.0 REGISTROS DOCUMENTALES

A veces se asume que la responsabilidad del Control de Calidad para un lote termina una vez que se ha asignado el estado (aprobado, rechazado, cuarentena, etc.), así mismo la utilidad de los registros puede llegar a ser pasada por alto.

Con un componente farmacéutico, la inspección puede ser solo el principio, particularmente con los medios modernos de análisis de datos electrónicos, almacenamiento y recuperación.

Los registros pueden ser utilizados para:

1. Crear tendencias de desempeño/rendimiento del material
2. Relacionar la producción en la empresa y el rendimiento del mercado con la especificación de calidad (por ejemplo, saber si los estándares de calidad son muy bajos o muy altos).
3. Ayudar a la resolución de problemas durante la vida o diseño del producto (por ejemplo, contar con datos históricos para el futuro diseño de nuevos componentes)
4. Cumplir con los requerimientos legislativos y de mercado. Los registros deben representar fielmente la prueba de que se han llevado a cabo y que los resultados

fueron obtenidos. Deben incluir todas las evaluaciones de calificación tales como, muestras, pruebas en las máquinas y lotes de prueba por parte del proveedor. El registro final deberá ser firmado por parte del inspector de Control de Calidad y posteriormente revisado (refrendado) por parte del jefe de laboratorio<sup>60</sup>.

### **VII.17.0 AUTORIZACIÓN**

El procedimiento de control de calidad es un documento oficial de la empresa y forma parte del plan de calidad formal de la compañía (el total de la política de calidad de la empresa).

Una autorización calificada es por lo tanto esencial e idealmente debe incluir personal como:

1. El jefe de laboratorio de Control de Calidad
2. El jefe de departamento de Control de Calidad
3. El contacto entre los proveedores y el departamento de Calidad
4. Personal del departamento de desarrollo, responsable de la especificación de los componentes.

Todas las inspecciones se deben realizar con el procedimiento aprobado y las revisiones temporales no podrán introducirse convenientemente sin aprobación formal<sup>60</sup>.

### **VIII.0.0 MUESTREO**

Ya se ha señalado que el objetivo de control de calidad, en su interpretación más estricta, es

determinar el cumplimiento de un componente, un producto o servicio, etc., con una norma o estándar acordado. Dicha evaluación servirá de base para la decisión sobre la aceptabilidad. Cuando la inspección se puede limitar a sólo una unidad individual (por ejemplo, examinar un artículo, establecer su aceptabilidad, entonces se aprueba o se rechaza como una sola unidad), entonces se puede pasar por alto la necesidad de un muestreo aleatorio. Sin embargo, la mayoría de la producción en masa implica la producción de grandes cantidades de lotes donde el control de todos los elementos individuales no es del todo práctico. Bajo estas circunstancias, el muestreo del lote y el estatus de la calidad basado en los resultados del muestreo, requiere cierta comprensión de las peculiaridades del muestreo.

La mayoría de los miembros del medio farmacéutico tienen un conocimiento general del azar y la aleatoriedad, pero cuando se trate de toma de muestras para el Control de Calidad es esencial que el personal que esté involucrado en la obtención de las muestras esté plenamente consciente del significado del Control de Calidad y que una muestra representa a todos los elementos o parámetros incluidos en la población en estudio<sup>60</sup>.

Para tomar una muestra aleatoria se requiere lo siguiente:

1. Amplia cobertura de todo el lote
2. No concentrar la muestra de acuerdo a :
  - Principio o final de la marcha de la máquina
  - Tiempo de la fabricación (por ejemplo, tomar muestra de acuerdo a planes de muestreo preestablecidos).
3. No sesgar el muestreo o seleccionar elementos de acuerdo criterios no establecidos

(por ejemplo, visual, tacto, etc.)

4. La calidad del lote debe permanecer sin cambios tras el término de la rutina de muestreo (es decir, el muestreo de un lote no debe reducir o incrementar el nivel de calidad de un lote).

Para lograr esto, el inspector debe entender firmemente que el muestreo aleatorio requiere que cada componente tenga la misma oportunidad o posibilidad de ser incluido en la muestra. Para utilizar una comparación honesta, legal, imparcial y representativa debe, al igual que la justicia, con los ojos vendados, evaluar las peculiaridades o características del componente en cuestión.

La tabla 3.4 da un ejemplo de una serie ideal pero poco probable de muestreo, tomadas de un lote de proporciones conocidas de defectos (10% de defectos).

Para un operador no calificado de Control de Calidad, esto posiblemente representa el ideal y esperará una representación consistente entre lote y muestra (cada muestra). En realidad, los defectos distribuidos de forma aleatoria en un lote no podrían producir perpetuamente el mismo número/porcentaje de defectos en una muestra, aunque la aleatoriedad decida otra cosa (pero obviamente, si se tomaron suficientes muestras aleatorias, la media a largo plazo, con el paso del tiempo, sería igual al nivel de defectos por lotes).

Es en esta etapa de la consideración del muestreo que la probabilidad se puede introducir para demostrar porque las muestras varían y cómo es posible calcular la probabilidad de encontrar un número de unidades defectuosas en cualquier muestra tomada de un lote.

Este cálculo asume la aleatoriedad de los defectos en el lote, y sin sesgo de muestreo, utiliza la distribución binomial para determinar los niveles de probabilidad<sup>60</sup>.

A continuación, se ejemplifica la distribución binomial:

Asumir:	Lote N	=5,000
Muestra “n”	=100	
Proporción de defectos “p”	=10%=0.10	
Proporción de muestras sin defectos “q”	=90%=0.90	

Entonces, de acuerdo con la distribución binomial, la probabilidad de encontrar 1 defecto, 2 ó 3 unidades defectuosas, etc., se puede obtener en términos de  $(q+p)^n$ , es decir.<sup>61,62</sup>

Probabilidad de 0 defectos=  $q^n = 0.90^{100} = 0.00003$

Probabilidad de 1 defecto=  $nq^{n-1}p = 10 \times 0.90^{99} \times 0.10 = 0.0003$

$$\text{probabilidad de 3 defectivos} = \frac{n(n-1)(n-2)q^{n-3}p^3}{3!} = \frac{100 \times 99 \times 98 \times 0.90^{97} \times 0.10^3}{3 \times 2} = 0.0059$$

**Tabla6.1 Serie ideal de muestreo**<sup>61</sup>

	Lote	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
Size	5,000	100	100	100
Quantity	90% piezas en buen estado	90 piezas en buen estado	90 piezas en buen estado	90 piezas en buen estado
10% piezas en mal estado	10 piezas en mal estado	10 piezas en mal estado	10 piezas en mal estado	

<sup>61</sup> MIL STD-205 E, Military Standard 205 E, Sampling procedures and tables for inspection by attributes.

<sup>62</sup> MIL STD-414, Military Standard 414, Sampling procedures and tables for inspection for product defectives



Los valores de 4, 5, etc., unidades defectuosas, son los siguientes: 0.0016, 0.0034, 0.060, 0.089, 0.11, 0.13, 0.12, 0.099, 0.064.

Estos valores se pueden representar en forma gráfica para mostrar la distribución de probabilidad de este plan de muestreo (figura 7.0). Este gráfico muestra los picos de distribución de probabilidad con un nivel de defectos de alrededor de 10 unidades defectuosas, pero la gráfica revela también que existe una probabilidad muy similar de encontrar 9 unidades defectuosas, 10 unidades defectuosas y 11 unidades defectuosas<sup>60</sup>.

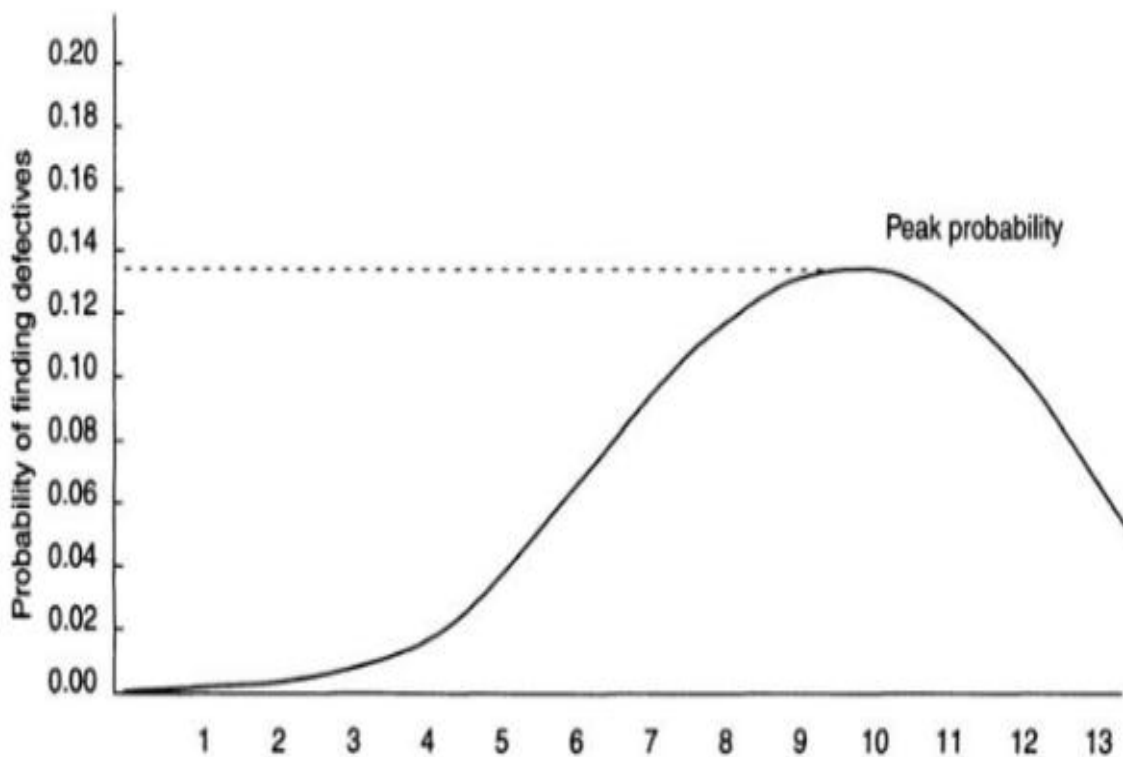


Figura 7.0 Picos de distribución de probabilidad con un nivel determinado de defectos<sup>60</sup>

Con esta información del mecanismo de los planes de muestreo, no es de sorprender que en el ejemplo anterior en el que las muestras de 100 elementos, tomadas de un lote de 5000 piezas, en el cual el nivel de defectos conocidos es de 10, no siempre se producirán justamente 10 unidades defectuosas.

El gráfico de la figura 7.0 revela otro punto útil: si sumamos las probabilidades totales de unidades defectuosas de 0 hasta 10 defectos (usando la ley de suma de probabilidades), se obtiene una cifra de 0.583. Según este cálculo, se puede decir que hay una probabilidad de 58.3% de que una muestra tomada de la población de prueba revelará una cantidad de  $\leq 10$  unidades defectuosas. Este es el tipo de cálculo en el que se basan las tablas de muestreo reconocidas para la inspección por atributos y que se abordará más adelante.

En este punto vale la pena revisar las opciones disponibles en la evaluación de calidad del lote.<sup>60</sup>

### **VIII.1.0 APROBACIÓN CON CERTIFICADO DE PROVEEDOR**

Con un lote de calidad desconocida (por ejemplo, un nuevo proveedor o una nueva unidad de producción), la decisión no realista de no tomar una muestra se plantea. Sin embargo, cuando el proveedor o la fuente son conocidas a través de la experiencia a largo plazo y, probablemente, auditorías, puede llegar a ser práctico aprobar un lote y liberarlo de acuerdo a la certificación del proveedor, pero con la precaución de una comprobación de identidad.

Por estricta calidad estadística del lote, la opción descrita anteriormente es raramente considerada, pero tiene sus beneficios económicos (hay que tener en cuenta que la FDA, a través del Código de Regulaciones Federales (CFR por sus siglas en inglés, no toma en cuenta la aceptación de un lote con el certificado de calidad).

Después de haber decidido tomar una muestra, el tipo de muestra se divide en cuatro categorías, como se explica a continuación.<sup>60</sup>

### **VIII.2.0 MUESTRA ÚNICA**

Por este medio (toma de una sola muestra), un lote de muchas unidades por liberar se basa en la examinación de una o dos unidades. Esta rutina de muestreo no proporciona un control de calidad fiable ni permite ningún entendimiento preciso en la variabilidad del lote. Su uso debe ser restringido a la identidad, por ejemplo, cuando un proveedor fabrica envases de vidrio una toma de muestra única de un grupo de unidades pueden establecer que la liberación se base en características como contenedores de cuello de tornillo de color ámbar o diseño de cuello de pedernal blanco con forma de tornillo, etc.<sup>60</sup>

### **VIII.3.0 PORCENTAJE/NÚMERO DE UNIDADES FIJO**

No es raro encontrar históricos de rutinas de muestreo basados en el uso de un número fijo o porcentaje de unidades. Sin embargo estas decisiones carecen de argumento y puede ser engañoso cuando se acopla a un cálculo matemático de calidad, por ejemplo, en el ejercicio anterior de un tamaño de lote de 5000 unidades con un nivel conocido de defectos del 10%. Considerando este ejemplo, es obvio que los resultados del muestreo pueden y van a variar y deben estar relacionados con un cálculo de probabilidades.

Una segunda ineficiencia que tiene un plan de porcentaje fijo de muestreo es que como el tamaño de los lotes se incrementa, algo que comienza como el análisis de un número

pequeño de elementos puede llegar a ser excesivamente grande y costoso en tiempo y trabajo y muy poco apreciable en ganancia de resultados aceptables.

El muestreo, por definición, no puede realmente ser abarcado por una verificación que implique una examinación al 100%. Este nivel de inspección es por lo tanto pasado por alto por razones de costo y/o falta de sentido de practicidad, aunque hay algunas excepciones, como la siguiente:

1. Cuando los registros históricos muestran que existe un problema de forma rutinaria en el punto de fabricación, a veces es factible emplear un 100% de examinación para la comprobación de dicho defecto. El mejor ejemplo de esto es la industria del vidrio en la cual ciertas dimensiones son medidas de forma rutinaria y si ocurriese una desviación el material es automáticamente rechazado o durante el llenado del vial cuando toda la producción es inspeccionada para comprobar la ausencia de partículas.
2. En los controles de recepción del cliente, en las bobinas de etiquetas alimentadas por medio de equipos de conteo automáticos.

Tabla 6.2 Rutina de muestreo basada en un número fijo de unidades<sup>60</sup>.

<b>Muestra</b>	<b>Resultados</b>	<b>Interpretación</b>
1 <sup>a</sup> . De 100	10 defectos	El lote contiene 10% de elementos con defectos
2 <sup>a</sup> . De 100	11 defectos	El lote contiene 11% de elementos defectuosos
3 <sup>a</sup> . De 100	9 defectos	El lote contiene 9% de elementos defectuosos

Este tipo de inspección es adicional a los controles estadísticos normales y por lo general se puede equiparar con cerca del 100% de confianza (asumiendo que la inspección ha sido propiamente validada)<sup>60</sup>.

## VIII.4.0 MUESTREO ESTADÍSTICO ALEATORIO

El control de calidad de materiales de empaque para la industria farmacéutica requiere de la comprensión de la tecnología de la industria de los proveedores, y su utilización como una herramienta y uso en múltiples tecnologías y ciencias, por ejemplo:

1. Neutralidad química del vidrio, análisis de plásticos
2. Ingeniería-límites y ajuste de medidores y calibraciones.

La estadística, tal como se emplea en el control de calidad de materiales de empaque debe ser vista como una herramienta más para ser utilizada cuando se requiera en la práctica. Antes de su uso, se debe prestar atención a la fuente de alimentación (proveedor), el modo de fabricación (proceso), así como también si varios componentes se mezclan en patrones específicos y si el muestreo aleatorio identificará la variabilidad de cada componente. Los principales beneficios de una muestra estadísticamente aleatoria incluyen niveles de confianza calculables, conforme a los términos de la norma de calidad a mediano y largo plazo, así como una apreciación de los riesgos involucrados en la decisión de calidad de cada uno de los lotes bajo análisis<sup>63</sup>.

Hay que destacar que el muestreo estadístico no es infalible y, en particular, nunca puede detectar con fiabilidad eventos de variabilidad excesivamente alta, ya que su nivel de confianza se basa en que los defectos están distribuidos al azar en todo el lote examinado. Este no es siempre el caso, ya que en cualquier proceso por lotes pueden producirse

---

<sup>63</sup> BS 6001:1996, Guide for the selection of an acceptance sampling system, scheme or plan for inspection of discrete items in lots

defectos eventuales que pueden escapar del sistema de detección de defectos.

Para minimizar este riesgo, los clientes deben trabajar y alentar a los proveedores a medir su capacidad de proceso de forma activa y para llevar a cabo la rutina de proceso de control estadístico (Statistical Process Control, SPC por sus siglas en ingles). Mediante la determinación de la ruta y la frecuencia de encontrar unidades defectuosas, recursos efectivos pueden ser acordados para prevenir o minimizar su aparición, o para eliminarlos en un momento posterior.

Todos los procesos tienen una variabilidad natural calculable, con causas asignables de defectos. Inicialmente quizá de alta intensidad, el muestreo es necesario para determinar esta variabilidad y eliminar las causas de defectos inaceptables y eventuales. Una vez que un proceso está en un estado estacionario, el SPC aleatorio del lote proporcionará protección tanto al proveedor como al cliente.

### **VIII.5.0 TAMAÑO DE MUESTRA**

Es de esperarse que el tamaño de la muestra varíe, principalmente por dos razones:

1. No todos los materiales pueden justificar el mismo esfuerzo de muestreo para el Control de Calidad
2. Por lo general, cuanto mayor sea el tamaño de la muestra, menor será el riesgo que conlleve la muestra.

La mayoría de los países cuentan con tablas de muestro e inspección nacionales e

internacionales que se refieren al tamaño de lote, tamaño de la muestra y, mediante el uso de cifras precalculadas para aceptar/rechazar para un rango de AQLs preferido, permitiendo la aceptación de un lote con niveles de probabilidad de 90 a 95%.

En Estados Unidos de América estos planes de muestreo se identifican como MIL-STD-105, en el Reino Unido como BS 6001 e internacionalmente como ISO 2859. Se recomienda que cualquier usuario con la intención de planes de muestreo, debe examinar estos documentos con atención, ya que tienen la gran ventaja de ser aceptadas en el medio farmacéutico.

Los procedimientos son claramente explícitos y el conocimiento de la estadística no es esencial para su ejecución, aunque una comprensión más clara de su derivación y alcance ayudará a la operatividad de la calidad.

Por ejemplo, una probabilidad del 95% de que un lote es tan bueno como el AQL, no excluye otras probabilidades de que el lote es peor (por ejemplo, el nivel de probabilidad del 10%, a veces es llamada como “Lot Tolerance Per Cent Defective” (LTD, por sus siglas en inglés), o nivel de calidad inaceptable, puede ser de varios puntos porcentuales peor que el AQL)). Es la relación de AQL para LTPD que identifica más de cerca el riesgo de calidad en cualquier plan de muestreo estadístico, e ilustra el por qué el uso de los planes de muestreo simples como aceptar/rechazar no aprovechan todo su potencial.

El riesgo es en sí mismo una relación con el AQL elegido y el tamaño de la muestra, y por supuesto el nivel desconocido de unidades defectuosas, distribuido al azar (es de esperarse) en el lote<sup>64,65</sup>.

---

<sup>64</sup> EudraLex. (2012). EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, 23.03.2012,

<sup>65</sup> EudraLex. (2012). EudraLex - Volume 4 Annex 8 SAMPLING OF STARTING AND PACKAGING MATERIALS

1. El AQL es el máximo porcentaje de defectos que para fines de muestreo se puede considerar como el promedio del proceso. Con una calidad variable de los suministros, y durante un periodo de muchas entregas sucesivas, la calidad media a largo plazo de los lotes será igual o mayor al AQL.
2. Si se suministran varios lotes considerablemente peores que el AQL, la mayoría serán rechazados.
3. Es esencial que la calidad de todos los materiales que han sido fabricados, sea evaluada por parte del proveedor. La examinación del cliente debe, por tanto, comenzar con la confianza de que el material, al menos ha pasado un examen de calidad.

La examinación por parte del cliente, por lo tanto, no debe ser tan detallada como la del proveedor, pero si llegara a serlo, y se duplica el plan de muestreo del proveedor, entonces la confianza de la calidad en los lotes aceptados debe mejorarse considerablemente. Por ejemplo, la ley de multiplicación de probabilidades estadísticas muestran que si hay un 1/10 de probabilidad de que un lote significativamente peor que el AQL y sea liberado en una inspección, entonces si hay dos inspecciones independientes y son llevadas a cabo correctamente, la probabilidad de liberar se reduce a<sup>60</sup>:

$$\frac{1}{10} \otimes \frac{1}{10} = \frac{1}{100}$$



Si ahora combinamos estos puntos, en una comparación de algunos planes de muestreo simple, donde se ignora el tamaño de lote y el AQL se considere como constante, entonces es claro que el riesgo de muestreo depende directamente del tamaño de la muestra (tabla 6.3) (El plan teórico utilizado muestra que, dependiendo de la aceptación de riesgos especiales, un lote de 20,000 unidades podría ser inspeccionado con un AQL con una sola muestra de 13 a 315 elementos)<sup>60</sup>.

**Tabla 6.3 Relación del riesgo de muestreo y el tamaño de muestra<sup>60</sup>**

<b>Aceptación del tamaño de muestra</b>	<b>AQL Rechazo</b>	<b>Numero de decisión con 95% de probabilidad de aceptación</b>	<b>Probabilidad de aceptación del 10%</b>	<b>Nivel de defectos en:</b>	
13	4%	1	2	2.73	29.9
20	4%	2	3	4.09	26.6
32	4%	3	4	4.26	20.9
50	4%	5	6	5.23	21.0
80	4%	7	8	4.98	14.7
125	4%	10	11	4.94	12.3
200	4%	14	15	4.62	10.1
300	4%	21	22	4.73	8.95

1. El AQL nunca será 4% al 95% de nivel de probabilidad (ya que sólo se puede operar un número entero de aceptación o rechazo de piezas).
2. A medida que el tamaño de la muestra aumenta, hay un nivel correspondiente reducido de unidades defectuosas potencialmente aceptable en el nivel de probabilidad del 10%.

Esto se puede generalizar como:

- Muestra pequeña = alto potencial de riesgo
- Muestra grande= bajo potencial de riesgo

Este tamaño de muestra versus la dependencia del riesgo se cubre a detalle a continuación. Un punto más en el trato con el tamaño de la muestra es la elección entre las muestras individuales, dobles y múltiples. Los planes se han producido lo que permite la comparación entre estas opciones bajo el mismo AQL y utilizando el mismo ejemplo (un lote de 20,000 piezas y un AQL del 4% (tabla 6.4)<sup>60</sup>

**Tabla 6.4 Comparación de muestras simples, dobles y múltiples<sup>60</sup>.**

Tipo de muestra	Tamaño de muestra Rechazo	Número de decisión		Total muestra
<b>Acepta</b>				
Simple	50	5	6	50
Doble	1ª muestra 32	2	5	64
2ª muestra 32	6		7	
Múltiple*	1ª muestra 13*	-	4	91
2ª muestra 13	1		5	
3ª muestra 13	2		6	
4ª muestra 13	3		7	
5ª muestra 13	5		8	
6ª muestra 13	7		9	
7ª muestra 13	9		10	

**Este tamaño de la muestra no permite la aceptación del lote, pero permite el rechazo si se encuentran 4 o más unidades defectuosas**

### VIII.5.1 RAZONES PARA ELEGIR MUESTRAS MÚLTIPLES

La primera razón obvia para la elección de un plan simple, doble o múltiple (y posiblemente, la única razón real) es la oportunidad de tomar una muestra inicial más pequeña, es decir, la oportunidad de tomar una decisión usando una muestra más pequeña que si se utiliza un

plan de muestreo simple. Esta reducción en el esfuerzo de Control de Calidad solo se consigue cuando la decisión de estatus puede ser realizada en la primera o segunda muestra; cuando es necesaria una muestra más, esta ventaja se pierde.

Por consiguiente, los principales requisitos para el muestreo doble/múltiple, se pueden detallar de la siguiente manera:

1. Debe existir una alta confianza de que la norma de calidad de los artículos bajo análisis es alta. Esto es a menudo el caso con la fabricación “in-house” (dentro de la compañía), o cuando los proveedores han demostrado/validado y auditado sus sistemas de control de calidad.
2. Que el costo unitario del artículo es alto y, tal vez, la prueba es destructiva.<sup>60</sup>

## VIII.6.0 DISTRIBUCIONES Y CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO

Anteriormente se ha señalado que el uso de los planes de muestreo no requiere un conocimiento detallado de la estadística, pero en la práctica un conocimiento de su derivación ayudará al usuario a un mayor entendimiento. Todos los planes de muestreo que se derivan ya sea de la distribución binomial o la distribución Poisson son calculados de la siguiente manera:

1. La probabilidad  $x$  de encontrar 1,2,3, etc., defectos en una muestra ( $n$ ), donde el nivel de defectos ( $p$ ) en el lote es conocido, o

2. El número de unidades defectuosas ( $y$ ) en un lote cuando el tamaño de la muestra ( $n$ ) es conocida y la probabilidad de éxito se estipula (por ejemplo como 98%)<sup>60</sup>.

### VIII.6.1 DISTRIBUCIÓN BINOMIAL

Esta distribución se basa en la expansión de la ecuación simple:

$$(q + p)^n = 1$$

(es decir, las probabilidades totales). Si utilizamos términos de control de calidad, entonces:

P= Proporción conocida de artículos defectuosos

Q= Proporción conocida de artículos aceptables

N= Tamaño de la muestra

Usando un ejemplo sencillo, digamos que se tiene una muestra de 2 artículos, la expansión de la ecuación nos da los siguientes términos:

$$\begin{aligned}(q+p)^2 &= q^2 + qp + pq + p^2 \\ &= q^2 + 2qp + p^2\end{aligned}$$

Los términos individuales de esta expansión donde los valores de probabilidad de 0 unidades defectuosas, 1 defecto y 2 unidades defectuosas, es decir:

$q^2$ = probabilidad de 0 defectos

2qp= probabilidad de 1 defecto

P<sup>2</sup>= probabilidad de 2 defectos

→ La probabilidad total de tener ≤2 defectos=1

La extensión de este ejemplo en la distribución total, se obtiene:

$$(q + p)^n = q^n + nq^{n-1}p + \frac{n(n-1)q^{n-2}p^2}{2!} + \frac{n(n-1)(n-2)q^{n-3}p^3}{3!} \dots p^n$$

0def. 1def.            2def.                    3def.                    n def

Esta distribución está ahora en un formato en el que se puede utilizar en un entorno de control de calidad, por ejemplo, un típico control de calidad sencillo en donde (*n*) es de 50 unidades, y un nivel de defectos no típico (*p*) en un lote es 1% (el nivel de no defectos (*q*), es por lo tanto del 99%)<sup>60</sup>.

A continuación, podemos sustituir los números en el binomio:

$$(q + p)^n = (0.99 + 0.01)^{50}$$

Y expandiendo la ecuación entonces:

$$p(0 \text{ def.}) = q^n = 0.99^{50} = 0.6050 = 60.5\%$$

$$p(1 \text{ def.}) = nq^{n-1}p = 50 \times 0.99^{49} \times 0.01 = 0.3056 = 30.56\%$$

$$p(2 \text{ def.}) = \frac{n(n-1)q^{n-2}p^2}{2!} = \frac{50 \times 49 \times 0.99^{48} \times 0.01^2}{2!} = 0.0756 = 7.56\%$$

Estos valores individuales no siempre son útiles, pero si no planteamos la cuestión de control de calidad normal de qué probabilidad de aceptación se apega con el ejemplo anterior, cuando el número de aceptación simple es 1 o 2, podemos utilizar la ley de la adición, es decir:<sup>60</sup>

$$(a) p(0\text{def.})+p(1\text{def.})=0.6050+0.3056 \\ = 0.9106$$

Probabilidad de aceptar  $\leq 1\text{def.}=91.06\%$

$$(b)p(0\text{def.})+p(1\text{def.})+p(2\text{def.})=0.6050+0.3056+0.0756 \\ =0.9862$$

Probabilidad de aceptar  $\leq 2\text{def.}=98.62\%$

## VIII.6.2 DISTRIBUCIÓN DE POISSON

Esta distribución se aproxima a la binomial, y se utiliza como una alternativa cuando:

- La muestra es grande, (es decir  $>50$ )
- El nivel de defectos ( $p$ ) es pequeño (es decir  $<0.1$ )
- La forma de la distribución utilizada por el control de calidad es<sup>60</sup>:

$$1 = e^{-m} + e^{-m} + \frac{m^2 e^{-m}}{2!} + \frac{m^3 e^{-m}}{3!} + \frac{m^4 e^{-m}}{4!} \dots$$

Los términos individuales de esta expansión son el valor de probabilidad de 0 unidades defectuosas, 1 unidad defectuosas, 2 unidades defectuosas, etc.

$e^{-m}$  = probabilidad de 0 defectos

$me^{-m}$  = probabilidad de 1 defecto

$\frac{m^2 e^{-m}}{2!}$  = probabilidad de 2 defectos

$\frac{m^3 e^{-m}}{3!}$  = probabilidad de 3 defectos

Usando el mismo ejemplo de la distribución binomial, podemos hacer la comparación:

$n=50$

$p=0.01$

$m$  = promedio de defectos esperados en la muestra

$m= 0.5$

$$p(0 \text{ def.}) = e^{-m} = e^{-0.5} = 0.6065 = 60.65\%$$

$$p(1 \text{ def.}) = me^{-m} = 0.5 \cdot e^{-0.5} = 0.3033 = 30.33\%$$

$$p(2 \text{ defs.}) = \frac{m^2 e^{-m}}{2!} = \frac{0.5^2 \cdot e^{-0.5}}{2} = 0.0758 = 7.58\%$$

y similarmente:

$$p(0 \text{ def.}) + p(1 \text{ def.}) + p(2 \text{ defs.}) = 0.6065 + 0.3033 + 0.0758 \\ = 0.9856$$

Probabilidad de aceptar con  $\leq 2$  defectivos = 90.98%

Por lo tanto, se puede demostrar que las dos distribuciones proporcionan buenas comparaciones y utilizando los ejemplos anteriores no es difícil calcular un plan de muestreo

individual, tal vez para cumplir con requerimientos específicos o más realistas solo por experiencia de construir planes de muestreo documentados<sup>60</sup>.

Cabe destacar que el AQL es simplemente el porcentaje de nivel de defectos, que define el 95% de probabilidad de aceptación. A partir del ejemplo, es obvio que hay otras probabilidades que se pueden calcular y, si se graficara, proporcionaría la caracterización de operatividad (OC, *Operating Characteristic* por sus siglas en inglés) del plan de muestreo.

Tamaño de la muestra ( $n$ )=50

Numero de aceptación ( $a$ )=2

Proporción de defectos ( $p$ )= 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, etc. (ya que no se puede estar seguro de la variabilidad del lote).

Si ahora usamos la distribución binomial  $(q + p)^n$  para cada nivel de unidades defectuosas, es decir, mediante la expansión de:

(a)  $(0.99 + 0.01)^{50}$

(b)  $(0.98 + 0.02)^{50}$

(c)  $(0.97 + 0.03)^{50}$

(d)  $(0.96 + 0.04)^{50}$

(e)  $(0.95 + 0.05)^{50}$ , etc.



1  $(0.99 + 0.01)^{50}$  resulta  $p(2def.) = 98.62\%$

2  $(0.98 + 0.02)^{50}$  resultan los siguientes términos:

$$p(0def.) = 0.98^{50} = 0.3642 = 36.42\%$$

$$p(1def.) = 50 \times 0.98^{49} \times 0.02 = 0.3616 = 37.16\%$$

$$p(2def.) = \frac{50 \times 49 \times 0.98^{48} \times 0.02^2}{2!} = 0.1858 = 18.58\%$$

$$p(0def.) + p(1def.) + p(2def.) = 0.3642 + 0.3716 + 0.1858 = 0.9216 = 92.16\%$$

Por el mismo método, la probabilidad de tener  $\leq 2$  unidades defectuosas se puede calcular para lotes que contienen 3%, 4%, 5%, etc., de unidades defectuosas (tabla 3.8). Estos valores de probabilidad se pueden ahora representar gráficamente como se muestra en la figura 8.0

1. Todos los planes de muestreo tienen un OC con el que no importa qué tan bajo sea el nivel de defectos si se encuentra en el AQL teórico, habrá un riesgo de aceptar un lote con un nivel considerablemente más alto de unidades defectuosas.
2. El plan de muestreo no puede ser adecuadamente definido con referencia a un solo punto de la curva (es decir, el AQL), pero dos puntos si pueden definirlo.
3. El segundo punto usualmente elegido para definir el plan es la probabilidad del 10% de riesgo de aceptación como se ha mencionado anteriormente se denomina el porcentaje de tolerancia de defectos (LTPD, Lot Tolerance per cent Defective, por sus siglas en inglés) o el nivel de calidad inaceptable (UQL, Unacceptable Quality Level, por sus siglas en inglés)<sup>60</sup>.

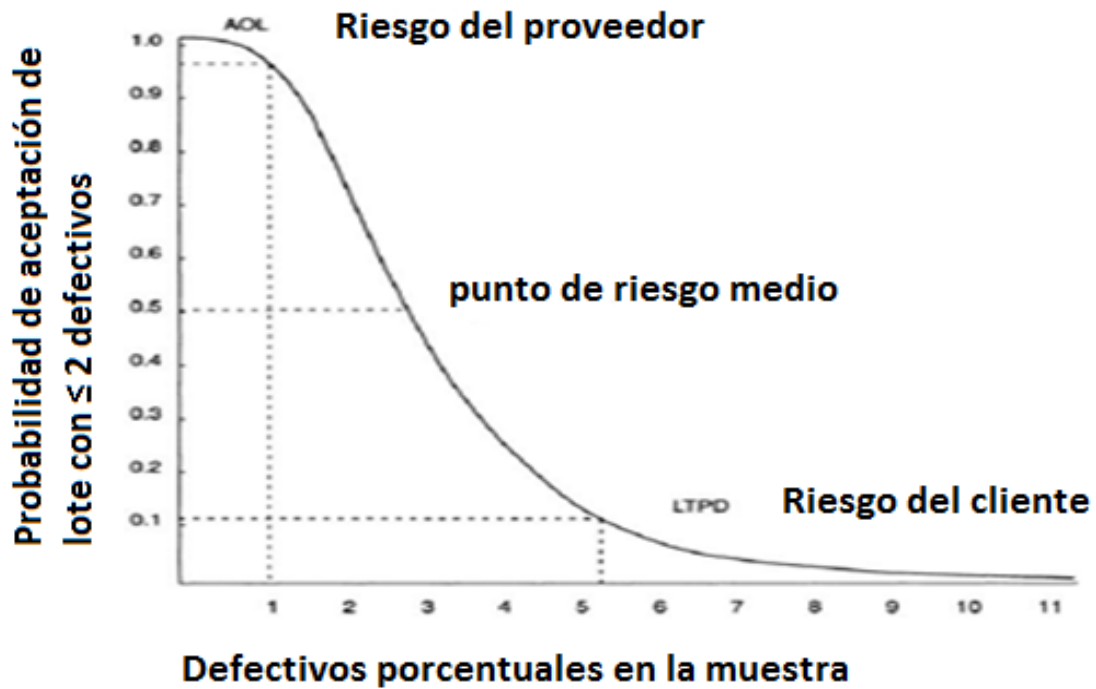


Figura 8.0 Valores de probabilidad para defectos en una muestra<sup>60</sup>.

Tabla 6.5 Probabilidad de tener  $\leq 2$  defectivos por lotes que contienen variados porcentajes de defectivos<sup>60</sup>

No. de defectivos	Probabilidad de encontrar arriba de 2 defectivos										
	1%	2%	3%	4%	5%	6%	7%	8%	10%	20%	
0	0.605	0	0.3642	0.2181	0.1299	0.077	0.0453	0.0266	0.0155	0.0052	0.0000
1	0.305	6	0.3716	0.3372	0.2706	0.203	0.1447	0.0999	0.0672	0.0286	0.0002
2	0.075	6	0.1858	0.2555	0.2762	0.261	0.2262	0.1843	0.1433	0.0779	0.0013
Probabilidad Total de tener $\leq 2$ defectivos	0.986	2	0.9216	0.8108	0.6767	0.541	0.4162	0.3108	0.226	0.1117	0.0015

4. En el AQL del 95% de probabilidad de aceptación, hay un 5% de probabilidad (es decir 100%-95%) de que un lote se rechace a pesar de ser muy bueno o incluso mejor que el AQL. Este valor de probabilidad del 5% se conoce como riesgo del proveedor.
5. Del mismo modo, el LTPD del 10% de probabilidad de aceptación se refiere a veces como el riesgo del cliente.
6. El punto medio de la curva OC, o el nivel de probabilidad del 50%, a veces es conocido como el punto de división de riesgo o punto de riesgo medio, ya que existe la misma probabilidad de aceptación o de rechazo de lotes<sup>60</sup>.

#### **VIII.7.0 COMPARACIÓN DE LAS CURVAS DE CARACTERIZACIÓN DE LA OPERACIÓN**

Todos los planes de muestreo tienen curvas OC, y cualquier consideración de un plan de muestreo para la inspección debe ser bajo un análisis de la curva (véase la norma MIL-STD-105 o BS 6001). La ambición en el análisis de las curvas es para obtener el tamaño de muestra más pequeño que proporcione la mayor confianza de cumplimiento del proceso con la calidad requerida, es decir, reducir el grado en el que el lote puede ser diferente del AQL seleccionado.

Sin embargo, tiene que reconocerse que muestras pequeñas pueden ser equiparables con una mayor probabilidad de aceptación de un lote significativamente peor o fuera del AQL. Muestras más grandes, debido a que tienen curvas de OC con pendientes más inclinadas, por el contrario, tienen una menor probabilidad de aceptación de un lote significativamente peor o fuera del AQL<sup>60</sup>.

## **IX.0.0 EVALUACIÓN DE PROVEEDORES**

El proveedor tiene un papel clave en la cadena de eventos de calidad que concluye con la venta del producto final. Este punto es a veces pasado por alto o su consideración e implementación se deja demasiado tarde para utilizar todas las ventajas potenciales que se pueden obtener mediante la correcta elección del proveedor.

Por tanto, cualquier función de control de calidad debe tener una política de evaluación de proveedores que se asegurará de que la capacidad del proveedor coincide con los requisitos del cliente. Esto es todo lo que se puede solicitar de un proveedor, pero mientras que la evaluación de la capacidad es esencial, el cliente debe igualmente estipular cuidadosamente los requisitos de calidad<sup>60</sup>.

La evaluación de proveedores por lo general se puede dividir en tres categorías:

1. Nuevos proyectos con un proveedor existente
2. Nuevo proveedor
3. Nuevo proyecto con un proveedor nuevo.

### **IX.1.1 NUEVO PROYECTO CON UN PROVEEDOR EXISTENTE**

Esto a menudo torna la evaluación más fácil de controlar, ya que opera con un equipo de proyecto completo y los objetivos de calidad pueden ser coordinados dentro de los requisitos de diseño. Este tipo de evaluación también se basa en las relaciones comerciales de largo plazo, donde existe una historia de la compañía la cual apoya la calidad y el rendimiento existente entre proveedor y cliente<sup>60</sup>.

### **IX.1.2 NUEVO PROVEEDOR**

Esta evaluación puede llegar a ser más complicada, ya que se basará en la evaluación de la capacidad potencial de una empresa, independientemente del contexto real de desempeño histórico. Lo ideal sería que cualquier nuevo proveedor estuviera certificado de acuerdo a una norma de calidad nacional o internacional (por ejemplo, ISO 9000), con un sistema de calidad previamente auditado y comprobado. (Durante la década de 1990, a muchas empresas de embalaje del Reino Unido se les fue otorgada la certificación “Pharmaceutical Supplier Codes of Practice”, la cual está vinculada a la norma ISO 9002). Para obtener una evaluación realista, el método y el detalle de la evaluación por parte del comprador de un nuevo proveedor deben ser formalizados y a su vez los resultados deben ser documentados. Se debe tener oportunidad para ver al proveedor en condiciones normales de funcionamiento, con sus sistemas de calidad definidos, la empresa proveedora debe explicar sus lineamientos de organización, su política de capacitación de personal y su filosofía y compromiso con la calidad.

Los resultados de la evaluación deben ser puestos en conocimiento del proveedor, y si se presenta la oportunidad se deben hacer los comentarios necesarios (para resolver diferencias, para extender la evaluación o para suspender la evaluación)<sup>60</sup>.

### **IX.1.3 NUEVO PROYECTO CON UN NUEVO PROVEEDOR**

En esta categoría, naturalmente involucra una combinación de las dos anteriores y, en gran medida, la evaluación de la calidad debe ser paralela a la del equipo de diseño del proyecto,

que podría en sí ser involucrado en el programa de desarrollo de una subdivisión de investigación independiente a la planta de fabricación.

Se debe tener cuidado cuando se desarrolla un nuevo proyecto con un proveedor no conocido ya que puede carecer inicialmente de un sistema de calidad a profundidad y puede ser necesario ayudarlo a introducir un procedimiento de calidad compatible con las exigencias de calidad.

La intención bajo este título debe ser la calidad del diseño en el componente y se debe garantizar que el cumplimiento es alcanzable.

En general, la evaluación de un proveedor caerá sólo dentro de tres categorías<sup>60</sup>:

- 1. Capacidad de fabricación del proveedor
- 2. Capacidad de calidad del proveedor
- 3. Requisitos de calidad del cliente

## **IX.2.0 CAPACIDAD DE FABRICACIÓN DEL PROVEEDOR**

El proveedor debe invitar al cliente a dar un recorrido de su planta, o, al menos, de la parte que implica o incide en el cumplimiento del contrato. Se deben tratar aspectos relacionados al diseño y desarrollo, instalaciones de producción y mantenimiento (cuartos de herramientas, moldes para fabricación, maquinaria, etc.), la planta de fabricación (todas las fases de la operación, incluyendo si es el caso de vidrio el mecanismo de fundición, impresión, montaje, embalaje, distribución, etc.)

Se deben abordar a detalle las BPF, tal como el diseño de la máquina, espacios; condiciones de los suelos y paredes; segregación y separación del material en el almacenamiento, tiempo de almacenamiento; nivel de iluminación; identificación del material e identificación de áreas de trabajo; áreas de cuarentena; etc<sup>60</sup>.

## **X.0.0 CAPACIDAD DE LA CALIDAD**

El tamaño de la organización de la calidad y el alcance de los procedimientos documentados variará de acuerdo al tamaño de la empresa.

Independientemente del tamaño debe haber una apreciación de que los sistemas de calidad deben formalizarse para asegurar la consistencia de los componentes.

Cada lote de fabricación debe ser sometido al mismo control, idealmente incluyendo pruebas previas de funcionamiento y de puesta en marcha.

Es por estas razones que todas las empresas deben poseer un manual de calidad que contiene la política formal de calidad de la empresa. Este manual debe ser elaborado por el departamento de calidad teniendo la autorización del jefe de calidad como soporte.

Procedimientos de calidad específicos deben ser incluidos en el plan de calidad, que pueden ser presentados como un plan completo que contenga a su vez un subcapítulo que aborde parámetros independientes de los componentes o un plan separado de cada componente individual que especifique sus rangos.

La evaluación de la capacidad de la calidad de una empresa, debe revisar la política de calidad y establecer lo siguiente:

1. El papel, las responsabilidades y la capacitación del personal delegado a las funciones de calidad (tanto en la producción como en el control de calidad).
2. La persona delegada como responsable de la calidad, su estatus y a quién o quiénes reporta.
3. Las instalaciones y los equipos de inspección deben ser adecuados para el control de la fabricación, y deben ser capaz de cumplir con los contratos de equipamiento, almacenamiento de muestras, calibración y procedimientos de validación.
4. Los procedimientos de calidad deben detallar el tipo y vía de toma de muestras, inspección y pruebas los cuales incluyen:
  - Materias primas y productos manufacturados
  - Los medios para segregación a cuarentena de unidades defectuosas, su identificación y el mecanismo para el almacenamiento y reenvío a control de calidad.
  - Las acciones tomadas para la búsqueda de unidades defectuosas.
  - Los medios de eliminación de unidades defectuosas.
  - Las acciones tomadas por el área de producción y control de calidad para remediar la causa de unidades defectuosas.
5. El grado y tipo de inspección en línea basado en la producción y su relación con el funcionamiento del control de calidad.
6. La documentación del proceso de fabricación para estipular el tipo y cantidad de materiales requeridos por lote; las máquinas/moldes, etc., necesarios para la producción del producto; los detalles de las especificaciones (dibujo o plano técnico); el grado de control del proceso; etc.



7. El sistema de documentación para el registro de todos los resultados obtenidos por el control de calidad (de materias primas y materiales de empaque).
8. Los medios de almacenamiento de datos del lote, su accesibilidad a los proveedores y clientes y el tiempo de su retención antes de ser destruidos.
9. El sistema para la incorporación de los requisitos especiales de los clientes en las operaciones de producción, por ejemplo, certificados, embalaje especial, etiquetado.
10. El sistema de BPF de la empresa que cubre las prácticas de trabajo en toda la planta y el almacén, por ejemplo, sistema de auditorías internas, procedimientos actualizados, identificación de materiales, áreas de cuarentena y su trazabilidad.
11. El sistema de la compañía para la capacitación rutinaria de los empleados que intervienen en los procesos de fabricación
12. El sistema de revisión periódico de:
  - Especificaciones y procedimientos
  - Calibración de equipos de control (tanto en la producción como en el control de calidad)
  - Subcontratistas o proveedores alternos
  - Contratos de calidad
  - Sistemas de calidad internos<sup>60</sup>

### **X.1.0 REQUISITOS DE CALIDAD DEL CLIENTE**

Para ser competitivo en términos de especificaciones y calidad, un proveedor moderno debe tener conocimiento profundo de su propia capacidad de proceso, su capacidad de calidad y

su posición en el mercado. Por lo tanto, la evaluación debe trabajar en el sentido de fortalecer al proveedor, relacionando esa capacidad a los requisitos de calidad de los clientes. En este sentido, el cliente debe asegurarse de que las especificaciones de sus componentes están completas, si sus procedimientos de calidad son integrales y realistas y, a continuación clasificar todos los detalles para satisfacción del proveedor. En este momento, puede que sea necesario para el cliente utilizar su experiencia en cuanto a calidad para ayudar al proveedor en la mejora de sus sistemas de calidad.

Cualquier duda acerca de la capacidad del proveedor para cumplir con los requisitos específicos debe ser resuelta antes de comenzar la producción (las pruebas en las máquinas deben ser utilizadas para resolver las dudas, así como para adquirir confianza entre ambas partes).

La intención de la evaluación es asegurar que el proveedor puede controlar su operación de fabricación y cumplir con las normas acordadas. Por tanto, es en interés de ambas partes tomar el tiempo suficiente para formar la base de una buena relación comercial a largo plazo. Al finalizar la evaluación con éxito, el proveedor debe estar de acuerdo con el procedimiento final de calidad de los componentes ya que esta forma parte del contrato comercial.<sup>60</sup>

## **X.2.0 RELACIÓN CLIENTE-PROVEEDOR**

El cliente y el proveedor forman los extremos opuestos de la misma cadena comercial. Para tener éxito, ambos deben contribuir con:

1. El proveedor deberá cumplir las normas y servicios especificados

2. El cliente deberá aceptar el costo comercial de los estándares especificados.

Los arreglos deben comenzar con una evaluación abierta y a través de un acuerdo sobre las normas de calidad realistas confirmados por los resultados de entradas sucesivas, esto para asegurar una relación de trabajo estable.

Una revisión de las normas de calidad puede ser iniciada por ambas partes, ya sea debido a que los estándares son demasiado bajos o por que los estándares son demasiado altos. La norma de calidad debe ser revisada de forma automática después de varios envíos o meses (por lo regular 6 a 12 meses). El objetivo a largo plazo del proveedor y el cliente debe ser lograr la completa confianza de calidad entre ambas empresas (evidenciada en la entrega del certificado).

El control de calidad de los materiales, para ser eficaz, debe encontrarse cerca del punto de fabricación. De ahí el énfasis en que el proveedor debe controlar su proceso mientras se está produciendo el material. La entrega que llega al cliente y que se encuentra defectuosa tiene implicaciones de largo alcance en la planificación de productos, la oferta del mercado y, con el tiempo, la confianza del cliente. Por tanto, es evidente por sí mismo, así como rentable, que el proveedor y el cliente deben concentrar la mayor parte de sus esfuerzos de control de calidad en la línea de producción del proveedor, por ejemplo por el medio del uso de estrictos controles en proceso por parte del proveedor, soportado por una muestra de seguridad, mientras que por su parte el cliente usa muestras dobles de menor tamaño<sup>60</sup>.

Este sistema de confianza en el sistema de control de calidad comercial, debería llevar al cliente a invertir un mayor esfuerzo en ayudar y mejorar el sistema de control de calidad del proveedor (a través de auditorías periódicas de calidad) y disminuir esfuerzo en pruebas

rutinarias de análisis.

El proveedor debe de ser consciente de que una prestación deficiente de servicio y calidad puede tener graves consecuencias para la eficiencia de producción del cliente, pero consecuencias más críticas sobre la eficacia de su calidad en el paciente<sup>60</sup>.

## **XI.0.0 FABRICACIÓN Y CONTROLES DE CALIDAD**

Una vez que la entrega ha sido recibida por la empresa compradora y se ha evaluado el cumplimiento de especificaciones, se asegura el material en un almacén de cuarentena a la espera de su uso en la fabricación.

Los sistemas que se necesitan para la fabricación propia (in-house) se desarrollan por parte del equipo de lanzamiento del producto dentro de una escala de tiempo global. El expediente de fabricación incluirá una variedad de parámetros en función del tipo de producto y la escala de fabricación.

Los objetivos tendrán que ser establecidos racionalmente y es probable que incluyan:

- La especificación del equipo
- La especificación de medio ambiente (área estéril o no estéril, temperatura y humedad controladas, etc.)
- Especificación del material o componente
- Evaluaciones de los materiales y componentes
- Procedimientos operativos
- Evidencia de la capacitación del personal

- Controles en proceso de los operadores
- Controles de calidad para producto terminado

Todas estas actividades y muchas otras, será necesario evaluar a profundidad (usualmente dentro de un programa de calificación y validación), antes de que pueda iniciarse la producción, pero una vez comenzada la producción, la confirmación del cumplimiento de las especificaciones del producto terminado depende de las dos últimas actividades.

En una compañía farmacéutica moderna, es difícil separar la producción y el control en proceso de los controles de producto terminado operados por el control de calidad, deben complementarse entre sí dentro de las siguientes definiciones:

1. Controles de proceso estadísticos: procedimientos de fabricación diseñados para asegurar que los operadores del proceso llevan a cabo una autoverificación (guardar registros, mantener la variación del proceso dentro de límites establecidos, corregir las causas de las desviaciones en curso, las tendencias de defectos y reducir al mínimo el desperdicio).
2. Control de producto terminado: los procedimientos de control de calidad separados de las operaciones de producción, para garantizar que el producto liberado cumple con los estándares acordados (mismos que pueden ser las especificaciones impuestas a nivel nacional como internacional).<sup>44</sup>

---

<sup>66</sup> EudraLex. (2012). EudraLex - Volume 4 Chapter 5 Production, <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/cap5en.pdf>

## XI.1.0 CONTROL DEL PROCESO

El grado y el tipo de controles de proceso pueden variar de empresa a empresa y de producto a producto. Algunos productos nuevos (como un producto farmacéutico) pueden requerir operaciones de mezclado u homogenización complicados que después serán llevados a forma de tableta. En este ejemplo, los controles de proceso incluirán chequeos de rutina para el peso de la tableta, el grosor, la dureza y posiblemente la friabilidad y disolución. Si el proceso fuera el llenado en una línea de gran volumen de líquidos, entonces, los controles de proceso incluirían medición del nivel de llenado, peso y si el cierre fuera de rosca, se mediría la fuerza del torque.

Lo siguiente es igualmente importante como la determinación del tipo de prueba a realizar:

1. Cuántos artículos o piezas se deben analizar
2. ¿Con qué frecuencia se deben llevar a cabo las pruebas?
3. ¿En qué momento de la fabricación se debe tomar la muestra (por ejemplo, los controles de presentación de la etiqueta deben ser llevados a cabo después de la introducción en el contenedor de cartón, para evitar perder de vista daños en la etiqueta causados por la inserción).
4. La acción a tomar si los productos se encuentran desviados a la especificación.

Este es el punto clave y proviene de la correlación de las causas de defectos con los esfuerzos que conducen a la mejora continua y a la prevención de defectos. Las respuestas a estas preguntas a menudo se pueden encontrar a partir de la experiencia con los productos de naturaleza similar (por ejemplo, aunque una línea de llenado de

líquidos puede ser nueva, el equipo de torque que utiliza para las tapas puede ser idéntico al equipo usado en otra parte de la planta. Los expedientes mostrarán que hay equipos y pruebas pueden ser duplicados). Sin embargo, si la línea de llenado es un diseño nuevo, los procedimientos para los niveles de llenado podrán ser obtenidos de los principios de funcionamiento, como se indica a continuación<sup>60</sup>:

1. ¿Cuál es la especificación del producto deseado?
2. ¿Cuál es la recomendación del fabricante del equipo? (todas las marcas llevan a cabo ensayos detallados de calificación, aunque no siempre con las características exactas del líquido que se está utilizando en la fabricación).
3. Llevar a cabo los ensayos detallados con el fabricante para establecer estándares consistentes antes de que el equipo se envíe a la planta del comprador.
4. Una vez instalado el equipo en la planta del comprador, los tres primeros lotes de desarrollo deben utilizarse para llevar a cabo estudios de capacidad del proceso (con el representante del fabricante de ingeniería). Las pruebas de capacidad del proceso son la mejor oportunidad de establecer no sólo la capacidad de los equipos, sino también la comprobación necesaria del proceso para asegurar la consistencia de los lotes fabricados en un futuro. Este juicio requiere datos e información de múltiples comparaciones:

- Los tamaños de muestra pequeños pero frecuentes, tomados en todo el lote y repetidos en lotes posteriores
- Muestras menos frecuentes pero más grandes, que cubren todos los cabezales

de llenado, a lo largo de varios lotes.

El análisis estadístico de estos datos determinará el tamaño de muestra y la frecuencia de comprobación de posteriores muestreos de rutina.

Las pruebas deben investigar deliberadamente la causa de la variación y la ruta del posible fracaso (se debe tener cuidado de que las variaciones inducidas por las pruebas en el producto no sean liberadas para el consumo, a menos que se compruebe su bajo impacto en la calidad). Por ejemplo, una falla por variación de vacío en una línea de llenado a vacío, puede ser causada por la pérdida de presión, resultando en daños al sellado de abrasión con los bordes de la botella. En una operación de pistón/cilindro, las variaciones de densidad en el producto (que requieren un estricto control analítico) son una fuente importante de variación de llenado<sup>60</sup>.

## **XI.2.0 CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO**

Antes del desarrollo de los principios de garantía de calidad y la tecnología moderna de control de calidad, el control del producto terminado era la principal preocupación (quizá la única) del departamento de control de calidad. Los productos terminados se muestreaban a menudo al final del proceso y después de la inspección se clasificaban como aceptable o no aceptable. A raíz de esta decisión las noticias de un problema de en la calidad y se introducían medidas correctivas.

Ninguna empresa puede esperar a sobrevivir en un mercado competitivo si el aseguramiento de la calidad se encuentra separado de la fabricación. Es por esta razón por la que los



fabricantes farmacéuticos deben creer en los controles de producción donde los operadores del proceso tienen la responsabilidad de la autoverificación. Estos controles serán complementarios a la evaluación del control de calidad independiente (y legalmente requerida)<sup>60</sup>.

El control del producto terminado se basa en la especificación final del producto y detallará las pruebas, tamaño de la muestra y la frecuencia necesaria para asegurar su complemento. Al igual que con la inspección de componentes, los procedimientos de pruebas deberán incluir detalles extraídos de las normas nacionales e internacionales (farmacopeas, normas ISO, etc.). Con esta ventaja, el control del producto terminado puede ser implementado durante o al final de la fabricación del lote e incluirá una evaluación completa y documentada de los resultados de la verificación del proceso. Hay que tener en cuenta que la verificación e inspección del proceso será normalmente a una frecuencia más alta que la verificación del control de calidad, aunque tal vez no siempre a la misma profundidad o detalle. Por ello, la inspección de control de calidad puede justificar económicamente de las técnicas de muestreo dobles.

Al igual que la verificación del proceso de producción, el control del producto terminado puede emplear técnicas estadísticas y gráficas de control o puede ser derivado de procedimientos de muestreo internacionales tales como MIL-STD 414 (muestreo, procedimientos y tablas para la inspección por variables de porcentaje de unidades defectuosas). Estos procedimientos de muestreo son muy similares entre si y complementan

los procedimientos y tablas de inspección por atributos (por ejemplo MIL-STD 105E) y se pueden utilizar de una manera similar. El control de producto final será un procedimiento que cubra características tanto de empaque primario como secundario como se indica a continuación:

1. Características principales:

- Peso/volumen de llenado
- Conteo de tabletas
- Integridad del empaque
- Eficiencia del sistema de cierre
- Funcionalidad de ensamble del empaque

2. Características secundarias:

- Presentación del empaque
- Detalles de la etiqueta
- Detalles del cartón
- Datos del lote (por ejemplo, caducidad)<sup>60</sup>

## **XII.0.0 LA VALIDACIÓN COMO PARTE DE LA CALIDAD DEL EMPAQUE**

La validación se define en la Guía Europea de Normas que rigen Productos Medicinales en la Comunidad Europea en su Volumen IV como: “La acción de probar, de conformidad con los principios de buenas prácticas de fabricación, que cualquier procedimiento, equipos de

proceso, materiales, actividades o sistemas conduce realmente a los resultados esperados”; de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos se define como “Un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF que nos permite demostrar que la fabricación de los medicamentos cumple las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la calidad de los medicamentos”; de acuerdo a la guía de la FDA “la validación es un proceso de establecimiento de pruebas documentales las cuales demuestran que un procedimiento, proceso o actividad llevada a cabo en la producción o en las pruebas, mantiene el nivel deseado de cumplimiento en todas las etapas”. A partir de estas definiciones, es evidente que los componentes del empaque están dentro del alcance de la validación. En el contexto de la revisión anterior de la calidad del diseño y la calidad de la conformidad, puede parecer que el concepto de validación no ofrece valor agregado a la confiabilidad. Sin embargo, esto sería ignorar la historia reciente de la validación y de su expansión en la calificación<sup>67</sup>.

Si bien la validación tiene una historia técnica relativamente corta, en la práctica, en gran medida se ha dirigido al procesamiento aséptico (autoclaves y llenado de viales, etc.). En los últimos años la validación se ha ampliado progresivamente, en primer lugar para cubrir los procesos de fabricación, posteriormente los sistemas informáticos, las metodologías analíticas y más recientemente, en los procesos de envasado y empaque. Coincidiendo con esto, la validación envuelve en sí misma la calificación, con partes definidas:

---

<sup>67</sup> Ronald Pilchik, Validating Medical Packaging. CRC PRESS New York 2003.

- Calificación de las especificaciones (por ejemplo, equipos, procesos)
- Calificación de la pre-liberación (optimización de proveedores).
- Calificación de las instalaciones (es decir, inventarios, servicios, control del funcionamiento).
- Calificación de la operación (por ejemplo, la revisión técnica de los primeros lotes).

Al igual que la validación, la calificación puede ser tan amplia como una línea totalmente nueva o centrada en la modificación de alguna parte de la línea, por ejemplo, una nueva taponadora en una línea de llenado. No importa cuán grande sea, lo que importante es garantizar que la evaluación cubre todas las posibles interacciones entre los elementos constitutivos del proceso (es decir, las entradas y salidas) los materiales utilizados y las operaciones del proceso<sup>68</sup>.

Por ejemplo, una empresa experimentó una queja de un cliente que implica un fragmento extraño y grande en un vial de polvo llenado asépticamente, se introdujeron medidas preventivas en el proceso pero se llegó a la conclusión de que este problema requería equipos de inspección visual automatizada. Una vez que se identificó el equipo para corregir el problema, un plan maestro de validación detalla los elementos de calificación clave de hardware software, sistemas de detección de defectos, así como también los requisitos de la especificación del componente y la calidad de los componentes, por ejemplo:

1. La especificación- proveedor, dimensiones del material, tipo de vidrio, diseño de superficie, etc.
2. La calidad del vial- partículas de vidrio, grietas, marcas superficiales, contaminación, etc.

---

<sup>68</sup>Pilchick R. *op. cit.*, (pp.161-164)

Se necesita definir detalles con el proveedor y los componentes de prueba necesarios para ser evaluados prioritariamente antes de documentar la evaluación de calidad, ya que toda la evaluación de los resultados se basa en los componentes que son utilizados. Durante la prueba del laboratorio se producirán defectos, falsos positivos, serán calificados y evaluados con el fin de determinar el rendimiento de la calidad de la unidad. Al concluir, la unidad será certificada en el contexto de:

1. La inspección de la unidad
2. El proceso
3. El entorno
4. El procedimiento operativo
5. La capacitación de los operadores
6. Los componentes especificados
7. El tiempo de revalidación

Cabe destacar que los futuros cambios en el proceso (por ejemplo, un nuevo diseño del proveedor de los componentes) podrían degradar el rendimiento operativo y ocasionar la pérdida de la certificación. Por lo tanto cualquier cambio debe conducir a una revisión, un resultado de esto podría ser una revalidación/re-calificación<sup>68</sup>.

Un ejemplo más de cómo la validación está teniendo un efecto sobre la calidad de los componentes es donde las autoridades regulatorias imponen nuevos requisitos. Estos están

destinados naturalmente a apoyar o ampliar las BPF y deben ser vistos de manera positiva, pero pueden crear demandas adicionales de calidad. La FDA ha confirmado recientemente ciertos recalls en donde existió producto sin etiquetar dado que en el proceso de empaque no se tenía asociado un lector de códigos de barras o algún detector que evidenciara este tipo de necesidad en el proceso. Esto ha dado lugar a no tener la necesidad de hacer una conciliación completa de los componentes que se evalúan pero indirectamente ha mejorado las exigencias técnicas sobre la validación de los lectores de códigos de barras.

Al igual que con el ejemplo anterior, la calificación no es únicamente para el lector de códigos de barras, sino también de la calidad de los componentes, por ejemplo:

1. La especificación, proveedor, componente, dimensiones, tipo de superficie, acabado, color, diseño de impresión, cobertura, diseño de código, etc.
2. La calidad en la variación del color y la superficie del componente, la ubicación del texto, etc.

La certificación final de la unidad debe estar relacionada con los componentes especificados y el proveedor, requiriendo una revalidación si existieran cambios.

La validación no es por lo tanto, una nueva exigencia para los componentes de empaque, sino meramente una extensión de la aptitud original para el propósito y el deseo de asegurar que todas las partes constituyentes son como se especifica, pero también funciona como se ha especificado, antes de que el material sea utilizado en un proceso de producción<sup>68</sup>.

Lo que posiblemente es nuevo, el interés de las autoridades regulatorias en la combinación

de empaques con el proceso de validación, donde directamente se aumenta la necesidad de un dossier del material el cual cubra:

- La especificación
- La norma de calidad
- Auditoría a los proveedores
- Pruebas de control de calidad
- Proceso de validación de la línea y el material
- Historial de cambios

El enfoque global a la integración de la calidad toma a los proveedores y los usuarios de cerca para garantizar la ejecución de los procesos y los materiales y que estos sean realizados como se especifica<sup>68</sup>.

### **XIII.0.0 CONCLUSIONES**

El control de la calidad tiene implicaciones directas y tajantes en la fabricación y seguridad de cualquier producto farmacéutico, así mismo también desempeña un papel de primordial observancia regulatoria, ya que todo componente debe ser evaluado durante todo el proceso de la fabricación del producto.

El carácter regulatorio y normativo que evalúa el cumplimiento de la calidad para todos los países deberá ser homologado a nivel mundial, ya que la mayor parte de las ocasiones, los requisitos para sometimiento y aceptación de un producto cambian de continente a continente y de país a país, es necesario estipular una normativa que enfoque requisitos generales para estar en cumplimiento, ICH es el organismo que está involucrado con las instituciones y ministerios de salud a nivel mundial para armonizar los requerimientos y necesidades de cada producto (principios activos, excipientes, materiales de empaque y embalaje).

El cumplimiento operativo de la calidad es una variante que enfoca los mecanismos y estrategias a seguir para que un medicamento pueda ser fabricado de acuerdo a lo previsto en la regulación nacional e internacional, es por ello, que es de carácter obligatorio el evaluar cada punto del proceso operacional y llevar a cabo una validación de los procesos productivos, así como la calificación de los equipos y la calibración de los instrumentos de medición.



La capacitación del personal juega un papel relevante en la operativa, es crucial mantener registros de capacitación actualizados y estar en cumplimiento de acuerdo a procedimientos internos y la normatividad nacional e internacional.

Dicho lo anterior se puede manifestar que los materiales de empaque, aunque vistos como un ente separado de la forma farmacéutica, son y serán siempre parte de un sistema integral que conformará el medicamento y deben ser considerados en todo momento de la fabricación de un producto,(desarrollo, transferencia, validación, productiva, acondicionamiento), velando siempre por el cumplimiento en su calidad.

## FUENTES BIBLIOGRÁFICAS:

- Summers D. Administración de la calidad. México, Editorial Pearson-Educación 2006
- NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.
- Reglamento de insumos para la salud DOF. Marzo 2014
- Sosa Pulido D. Un modelo de calidad total para empresas. México. Editorial Limusa, 2006
- Instituto Mexicano de Normalización y Certificación A.C
- Evans. J.R. linsay W.M. Administración y Control de la Calidad. 6ª. Ed. México: Editorial International Thomson, 2005.
- Remington J.P. Farmacia.20ª Edición. Buenos Aires, Argentina. Medica Panamericana. 2000.
- Goodman-Gilman A. The Pharmacological basis of the therapeutic. 10a edición. USA. McGraw-Hill. 2001.
- NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos
- LEY GENERAL DEL EQUILIBRIO ECOLOGICO Y LA PROTECCION AL AMBIENTE
- LEY GENERAL PARA LA PREVENCIÓN Y GESTIÓN INTEGRAL DE LOS RESIDUOS
- Hernández C. Fernández G. Manual para el Tratamiento y Disposición Final de Medicamentos y Fármacos Caducos. 1ª ed. CENAPRED, México 1995.
- Gibson M. Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Taylor and Francis, USA 2001.
- NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.
- Rhodes y Banker, Modern Pharmaceuticals, Marcel Decker, 4a. Ed., USA 1990.
- Connors K, Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacist, Wiley and Sons 2ª Ed. 1986.
- Rodriguez J. 1997, Manual de Ingeniería y Diseño de Envase y Embalaje para la industria de los Alimentos, Farmacéutica, Química y de Cosméticos, Packaging 3ª Ed. México.

- Sasián R. Interacciones Producto – Envase y Evaluación Sensorial, Manual de Ingeniería y Diseño en Envase y Embalaje para la industria de los Alimentos, Farmacéutica, Química y de Cosméticos, 3ª Ed. Packaging, México 1997.
- Chen Y. Developing Solid Oral Dosage Form Pharmaceutical Theory and Practice, Packaging Selection for solid Oral Dosage Forms, Academic Press Publications 2009, USA.
- Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, FDA 1999.
- Remington J, The Science and Practice of Pharmacy 21Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006 USA.
- Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA, FDA abril 2004, USA.
- Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA, FDA abril 2004, USA.
- H. Lockhart, Frank A. Paine. Packaging of Pharmaceuticals and Healthcare Products. Chapman & Hall, 2-6 Boundary Row, London SE1 8HN, UK. Primera Ed. 1996.
- Dean D.A., Evans R.E., Hall. H.I. Pharmaceutical Packaging Technology, London and New York, Ed. Taylor & Francis, 2000.
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume III, Addendum 3, Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use. Luxembourg: 1996.
- Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.
- Farmacopea Europea, 8a. Edición 2014 (8.2) European Pharmacopeia.
- Farmacopea de los Estados Unidos de América. 37ª edición, Volúmen I, Formulario Nacional 32, USP Pharmacopeia, USA.2014.
- Rodriguez J. Pruebas de Laboratorio para materiales de Envase y Embalaje, 3ª Ed. México 2013.
- EudraLex. (2012). EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, 23.03.2012,
- EudraLex. (2012). EudraLex - Volume 4 Annex 8 SAMPLING OF STARTING AND PACKAGING MATERIALS
- Ronald Pilchik, Validating Medical Packaging. CRC PRESS New York 2003.

## FUENTES ELECTRÓNICAS

- Politi M. P. Equipo Interdisciplinario de Oncología. Medicamentos más allá de su fecha de vencimiento. Septiembre 2002, Buenos Aires, Argentina, fecha de consulta Octubre/20/2014. Disponible en: <http://www.cancerteam.com.ar/poli094.html>.
- Instituto mexicano de ecología, principios de estabilidad de los medicamentos, fecha de consulta Septiembre/12/2014 disponible en: <http://www.ine.gob.mx/publicaciones/libros/127/principios.html>.
- <http://www.polipack.com> fecha de consulta Julio/03/2014.
- <http://tecnipack.com.mx> fecha de consulta abril/12 /2014.
- 21CFR211. (2011). PART 211; CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS, TITLE 21--FOOD AND DRUGS, CHAPTER I--FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES SUBCHAPTER C--DRUGS: GENERAL, Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 4, Consultado en Abril/1/2014.  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211&showFR=1>.
- EudraLex. (2012). EudraLex - Volume 4 Chapter 5 Production, <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/cap5en.pdf>. Fecha de consulta 23/Marzo/2014.