

9



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

"INSPECCION DE CONTROL DE CALIDAD EN  
PROCESOS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS  
INYECTABLES"

298066

**MEMORIAS DE DESEMPEÑO  
P R O F E S I O N A L**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**  
P R E S E N T A :  
**JOSE GERARDO CARDOSO LINARES**

ASESORES: M. en C. INES NICOLAS VASQUEZ  
O.F.B. MA. EUGENIA PGSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO.

2001



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.



ERIDAD NACIONAL  
 AVENOMA DE  
 MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
 P R E S E N T E

AT'N: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
 Jefe del Departamento de Exámenes  
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de:

La Memoria de Desempeño Profesional, "Inspección de Control de Calidad en Procesos de Manufactura de Productos Inyectables".

que presenta El pasante: José Gerardo Cardoso Linares  
 con número de cuenta: 8205954-3 para obtener el TITULO de:  
Químico Farmacéutico Biólogo.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 10 de Abril de 2000

PRESIDENTE	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
SECRETARIO	M. en C. Ines Nicolas Vázquez	
PRIMER SUPLENTE	M. en C. Rafael Villalobos García	
SEGUNDO SUPLENTE	Q.F.B. Enrique AMADOR González	

AGRADEZCO DE FORMA MUY ESPECIAL A PRODUCTOS  
FARMACEUTICOS, CHINOIN, POR EL APOYO Y FACILIDADES  
OTORGADAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO

## AGRADECIMIENTOS

Gracias a dios y a mis padres por haberme dado la vida, de ésta suerte, puedo apreciar todo lo que existe en este mundo y así, amarlo intensamente, ya que solamente podré hacerlo una vez.

A mis padres, porque los quiero

Si alguna vez caes, levántate lo más pronto posible porque si no lo haces todos te pisaran.

Con cariño, para mis hermanos

A

Q.B.P. CELSA LANDEROS G. Y Q.F.B. JOSEFINA GARCIA A.

POR SUS CONOCIMIENTOS

A

M. en C. Ma. INES NICOLAS V. Y QF.B. Ma. EUGENIA POSADA S.

POR SU EXCELENTE INSTRUCCIÓN Y GRAN PACIENCIA

A

EL JURADO

POR SUS OPORTUNAS OBSERVACIONES

A

MARTHA GOMEZ

POR SU VALIOSA COLABORACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

# CONTENIDO

	PAG
INDICE.	1
I.- OBJETIVO GENERAL.	2
I.I.- OBJETIVOS PARTICULARES.	2
I.I.I.- INTRODUCCION	3
1.-GENERALIDADES.	6
2.- INSPECCION.	14
3.- PUNTOS CRITICOS EN AREA DE INYECTABLES.	16
4.- LAVADO Y ESTERILIZACION DE MATERIALES.	20
5.- PREPERACION DEL PRODUCTO.	27
6.- FILTRACION.	37
7.- LLENADO.	43
8.- REVISION OPTICA.	54
9.- GRABADO.	61
10.- ACONDICIONADO.	65
11.- MUESTREO Y ANALISIS DEL PRODUCTO.	70
12.- CONCLUSIONES.	73
13.- BIBLIOGRAFIA.	75
14.- ANEXOS.	78

## I. OBJETIVO GENERAL

Analizar y evaluar los puntos críticos observados durante la fabricación de diferentes lotes de productos inyectables, de tal forma que estos puedan ser considerados como una herramienta de apoyo en el desarrollo de procedimientos de buenas prácticas de manufactura en áreas de fabricación de productos inyectables.

### I.I. OBJETIVOS PARTICULARES

- a. Enumerar y describir los puntos críticos que se puedan presentar durante un proceso de fabricación de productos inyectables, específicamente en el laboratorio de Productos Farmacéuticos CHINOIN S.A. de C.V.
  
- b. Diferenciar, explicar y valorar el conjunto de puntos críticos observados en el transcurso del proceso de manufactura de productos inyectables.

### I.I.I. INTRODUCCION

A través de la historia, la mayor preocupación de toda Industria Farmacéutica ha sido fabricar productos de calidad, ya que estos son destinados directamente a humanos y/o animales.<sup>7</sup>

En la actualidad toda industria farmacéutica ha avanzado de tal forma que ha implementado métodos y actividades que son utilizados para satisfacer el cumplimiento de los requisitos de calidad establecidos para Productos Farmaceuticos.<sup>4</sup>

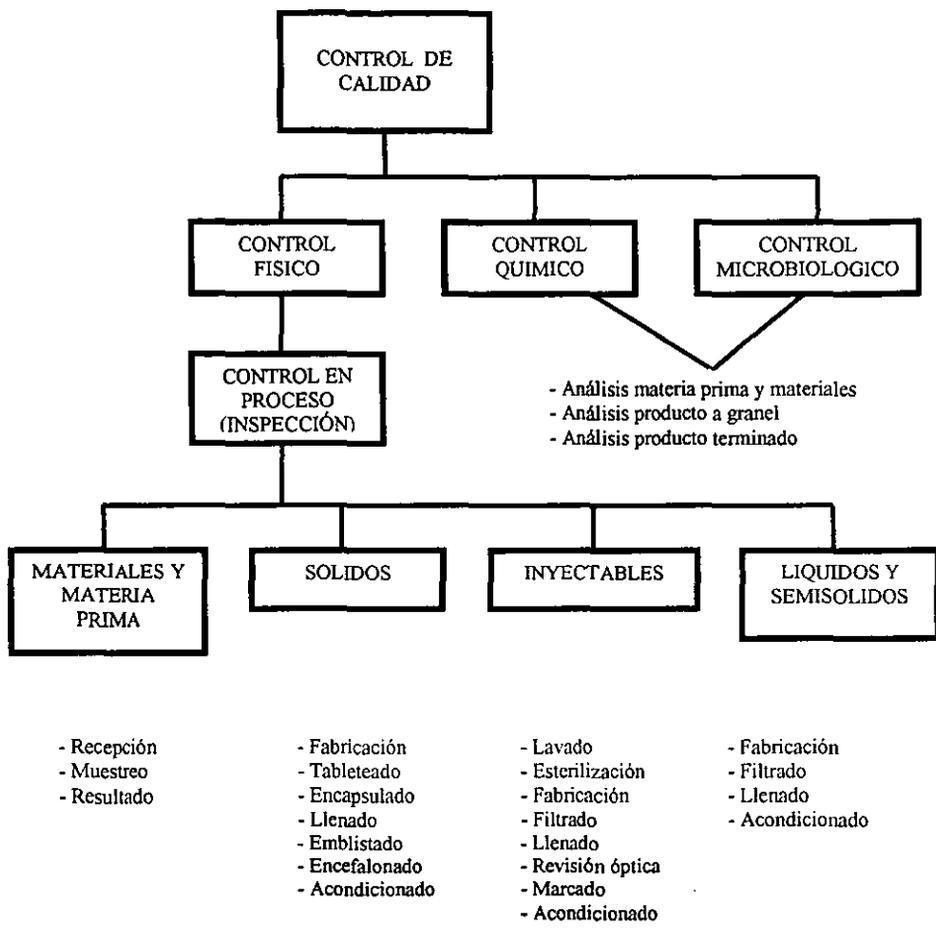
La calidad se define como la combinación de atributos o características de un producto que determinan el grado de aceptabilidad de éste.<sup>10</sup> En la Industria Farmacéutica, se cuenta con diferentes departamentos para su funcionalidad, siendo el de Control de Calidad de vital importancia, ya que su función es verificar la calidad de los productos de acuerdo con las características establecidas.

Los métodos que se han elaborado para verificar la existencia de la calidad son muy numerosos y variables de acuerdo con la Industria de que se trate. Para controlar la calidad de los productos, el Departamento de Control de Calidad, cuenta con una herramienta muy importante que es la inspección, siendo su función, verificar que las Buenas Practicas de Manufactura sean aplicadas adecuadamente durante el proceso de manufactura, para que al ser analizados, los productos cumplan con sus especificaciones físicas, químicas, microbiologicas y biológicas, y así mismo cumplan con los requisitos de calidad

establecidos para su distribución en el mercado. En este trabajo van a ser descritas las funciones que desempeña un Inspector de Control de Calidad en los procesos de manufactura de productos inyectables en una Industria Farmacéutica, específicamente Productos Farmacéuticos CHINOIN S.A. de C.V.

Un producto estéril no sólo debe serlo por haber sufrido un proceso de esterilización, sino que debe vigilarse con un sistema de controles adecuados para que todos los componentes del producto, equipo de fabricación, área de trabajo y personal, se encuentren bajo condiciones adecuadas para la fabricación de estos productos que por su naturaleza deben ser lo más perfectos posibles ya que este tipo de productos entrarán directamente al sistema interno del organismo y habrá que tomar en cuenta que generalmente se emplearán en pacientes que solo se encuentran en condiciones graves, por lo tanto pensemos que administrando productos contaminados con microorganismos, pirógenos, etc. podrán ocasionar daños irreversibles (septicemia, choques pirogénicos y muerte).

Los preparados para inyección son formas farmacéuticas que deben administrarse en el torrente sanguíneo, en los tejidos o en los órganos. Esta forma de utilización se denomina aplicación parenteral (aplicación que no se realiza a través del camino boca-estomago-intestino). Se diferencian principalmente de los preparados para infusión en la cantidad para administrar (inyección hasta 50 ml. e infusión hasta varios litros). El contenido de sustancia activa de estos preparados se da en g/ml., g/100ml., miliequivalentes/l (mval/l)<sub>3</sub>.



**FIG 1. EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD ESTA ESTRUCTURADO COMO SE INDICA ARRIBA**

## 1.- GENERALIDADES

La Industria Farmacéutica tiene la responsabilidad de proyectar y elaborar productos que tengan actividad terapéutica efectiva, cantidades exactas así como cualidades de pureza, potencia, uniformidad, estabilidad, seguridad y disponibilidad fisiológica, para la línea humana y/o veterinaria.

1.1.- Productos Farmacéuticos CHINOIN S.A. de C.V., es una industria farmacéutica dedicada a elaborar medicamentos en diferentes formas farmacéuticas y vías de administración, como por ejemplo: lo que muestra en cuadro No.1

MEDICAMENTOS EN DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS.CHINOIN
---

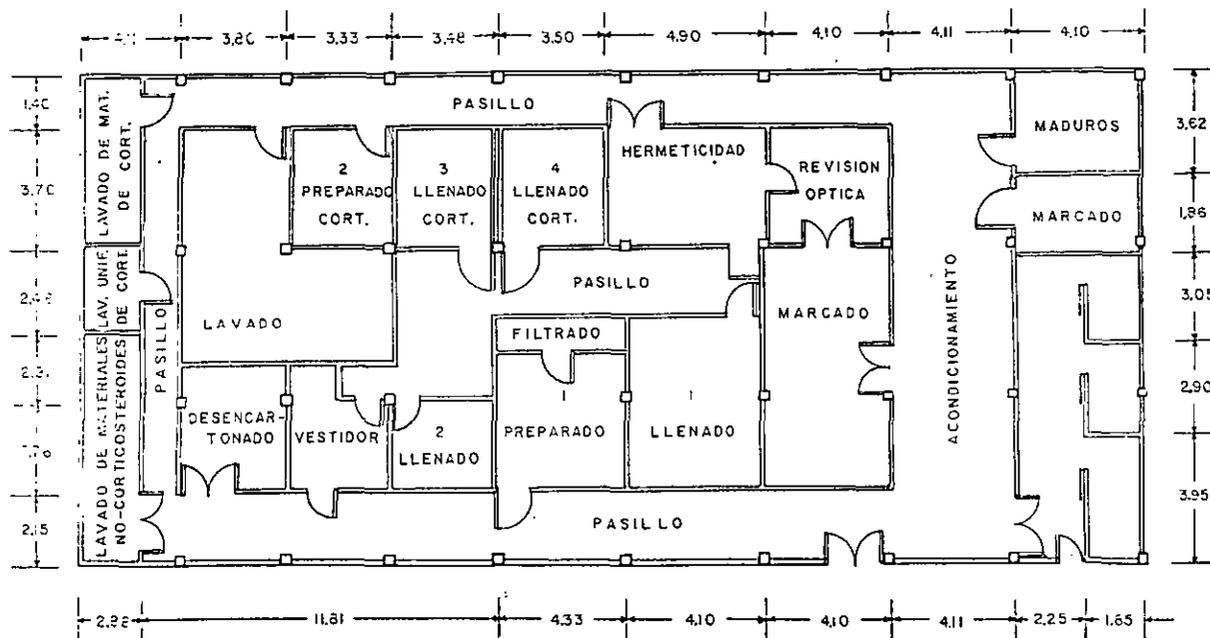
*SOLIDOS	*INYECTABLES	*LIQUIDOS /SEMISOLIDOS
.Tabletas	Soluciones acuosas	Suspensiones acuosas
.Cápsulas	Soluciones oleosas	Jarabes
.Suspensiones p/reconstituir	Suspensiones acuosas	Emulsiones
.Polvos	Suspensiones oleosas	Supositorios
	Polvos	Ovulos
	Solventes	Cremas
		Pastas
		Shampoos

CUADRO No.1

1.2.- Sus productos son distribuidos en diferentes presentaciones,

- VENTA LIBRE
- SECTOR SALUD
- MUESTRA MEDICA
- EXPORTACION
- ORIGINAL DE OBSEQUIO

# PLANO ARQUITECTONICO DEL AREA DE INYECTABLES



PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A. DE C.V.

ESC:

ACOT: MTS

FECHA: 28-III-95

REALIZO: GUILLERMO ADALID V.



## 1.3.- CONCEPTOS GENERALES DE LAS BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION

### 1.3.1.- DEFINICIONES BÁSICAS <sup>10</sup>

#### A. BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION

Es el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre si, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

#### B. FABRICACION

Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.

#### C. MEDICAMENTO

Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en una forma farmacéutica, y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

#### D. MATERIA PRIMA

Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos.

#### E. PRINCIPIO ACTIVO (FARMACO)

Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que

#### E. PRINCIPIO ACTIVO (FARMACO)

Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

#### F. EXCIPIENTE O ADITIVO

Toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficiencia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.

#### G. ENVASE PRIMARIO

Es aquel que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y que está en contacto directo con él.

#### H. ENVASE SECUNDARIO

Envase dentro del cual se coloca el envase primario.

#### I. MATERIAL DE EMPAQUE

Son todos los materiales usados en el empaque de un producto. Esto incluye elementos tales como :

Tapas, algodón, botellas, tubos, ampollitas, etiquetas, impresos, carteras, cajas de envío, etc.

#### J. LOTE

Cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

#### K. No. DE LOTE

Combinación alfanumérica que identifica específicamente un lote.

#### L. CONTAMINACION

Presencia de entidades físicas, químicas, o biológicas indeseables.

#### M. CONTAMINACION CRUZADA

Es la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.

#### N. RENDIMIENTO FINAL

Cantidad de producto terminado obtenido al final del proceso de fabricación.

#### O. RENDIMIENTO TEORICO

Cantidad de producto que será obtenida a través de un proceso.

#### P. PRODUCTO A GRANEL

Producto que ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y que será sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado.

## Q. PRODUCTO TERMINADO

Medicamento en su presentación final.

## R. ESPECIFICACION

Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

### 1.3.2. CONCEPTOS MAS COMUNES EN LA AREA DE INYECTABLES

#### A. ESTERILIDAD

Libre de cualquier tipo de microorganismo patógeno y no patógeno.

#### B. ESTERILIZACION

Proceso físico o químico que destruye toda forma de vida, aplicados especialmente a microorganismos.

#### C. AREA ASEPTICA

Zona comprendida dentro de una área limpia, diseñada y construida para

minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniendola dentro de límites preestablecidos.

#### D. AREA LIMPIA

Area diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficie y medio ambiente.

#### E. PARTICULAS VIABLES

Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse

#### F. PUREZA

Grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel, están libre de materiales extraños.

#### G. IMPUREZA

Toda aquella sustancia extraña al proceso natural.

#### H. SANITIZACION

Es el método mediante el cual se elimina la presencia de microorganismos patógenos.

## I. PIROGENOS

Substancias producidas por los microorganismos que al entrar al cuerpo humano o animal producen fiebre.

## J. POTENCIA

Es la actividad biológica del producto expresada en terminos de unidades comparadas con una sustancia farmacéutica referencia.

## K. MICROORGANISMOS

Seres microscopicos y unicelulares que se desarrollan en el aire, agua y en toda clase de medios.

## L. VALIDACION

Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

## 2.- INSPECCION

La inspección, es el proceso de medir, examinar, analizar o cualquier actividad que sirva para comparar la unidad del producto con sus requerimientos.

El propósito principal de la inspección es determinar, en cada etapa de la producción, si se está llevando a cabo correctamente, comprobando que se están cumpliendo todas y cada una de las condiciones exigidas, con el objeto de tener la confianza de que el producto final tendrá todas las características de calidad definidas desde su diseño.<sup>12</sup>

El inspector debe contar con habilidades técnicas, administrativas y de relaciones humanas y debe mantener el equilibrio entre ellas.

La inspección interviene en las áreas de:

- Recepción de insumos (Materias primas y Materiales de empaque).
- Condiciones de manufactura y almacenaje ( Equipos, Instalaciones, Servicios, Instrumentos de medida, Personal, Medio ambiente).
- Procesos (Fabricación y Empaque).
- Productos semiterminados y terminados.
- Fuera de la empresa (Locales de proveedores, Zonas de distribución, Empresas maquiladoras, Locales de clientes, Transportes, etc. ).

## 2.1.- TIPOS DE INSPECCIÓN

- \*INSPECCIÓN DETALLADA (Se realiza al 100%).
- \*MUESTREO DE ACEPTACIÓN O RECHAZO
- \*CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS (Determina si hay cambios en el proceso de manufactura).
- \*AUDITORIA DE CALIDAD (Evaluar si las condiciones y operaciones cumplen con los requisitos establecidos).
- \*INSPECCIÓN DE PRECISIÓN (Evaluar la efectividad de las mediciones de los inspectores).
- \*INSPECCIÓN DE LA CALIBRACIÓN (Medir la precisión de los instrumentos de medición).
- \*CALIFICACIÓN (Asegurar la congruencia entre la teoría y la practica).
- \*INSPECCIÓN DE CAPACIDAD (Evaluar las variaciones propias de un proceso).

## 2.2.- TAREAS BASICAS DEL INSPECTOR DE CONTROL DE CALIDAD

- \*CALIDAD de un Nuevo Diseño: Definir características y especificaciones.
- \*CALIDAD de las materias primas y otros insumos: Definición de criterios y procedimiento de los componentes.
- \*CALIDAD del proceso: Control durante la fabricación y empaque de los productos.
- \*CALIDAD del producto: Definición de los criterios y procedimientos de aceptación para los mismos.

Control de Calidad por medio del inspector, debe de verificar que todas las etapas del proceso se efectúen de acuerdo a los procedimientos de manufactura y especificaciones establecidas oficialmente, y así dar el visto bueno para continuar con el proceso.

El inspector de control de calidad interviene en todas las etapas del proceso de manufactura de un producto inyectable dando el visto bueno desde la materia prima a utilizar para preparar el producto hasta su acondicionado, verificando y monitoreando puntos críticos para prever anomalías en el proceso y que estas puedan afectar al producto. <sup>12</sup>

### **3.- PUNTOS CRITICOS EN AREA DE INYECTABLES**

a. Verificación y recepción de materias primas y materiales.

b. Arranque de procesos productivos:

- Preparación
- Filtración
- Lavado
- Esterilización y despirogenización en horno
- Esterilización en autoclave
- Llenado
- Hermeticidad
- Revisión óptica
- Marcado de ampolletas y frascos viales
- Acondicionamiento

c. Adición de activos

d. Tiempos y temperaturas de disolución

e. Tiempos de agitación

f. Aforos de granel

- g. Disoluciones
- h. Tiempos y temperaturas de esterilización en horno y autoclave
- i. Control microbiológico de área aséptica y no aséptica
- j. Ajuste de pH
- k. Punto de burbuja e integridad de membrana
- l. Ajuste de maquina para iniciar llenado
- m. Patrones de carga para horno y autoclave
- n. Registro de presiones de area aséptica
- o. Control de volumén y hermeticidad
- p. Control en revisión optica
- q. Control en marcado de ampollitas y frascos viales
- r. Control de acondicionamiento

La limpieza de las áreas se hace de acuerdo a un procedimiento interno utilizando sanitizantes los cuales estan programados por quincena, para evitar que los microorganismos se hagan resistentes, debido a los resultados obtenidos en microbiologia se determino este periodo de tiempo, considerandolo apropiado.

Los puntos criticos antes mencionados deben de realizarse correctamente; todos verificados y aprobados por el inspector, ya que si alguno de estos no cumple con lo especificado en las ordenes de fabricacion y acondicionado o en las directivas de fabricacion y acondicionado se puede presentar un problema muy delicado pudiendo ser de naturaleza quimica, fisica y/o microbiologia.

### 3.1.- TODO PROCESO CONTIENE LA SIGUIENTE DOCUMENTACION:

- Orden de Fabricación; Indica las materias primas y cantidades de cada una para preparar el producto.
- Orden de Acondicionado; Indica los empaques primarios y secundarios a utilizar para empacar el producto.
- Directiva de Manufactura; Indica la forma en que se debe realizar cada etapa del proceso.

Estos documentos deben contener; Nombre del Producto, Presentación, Código del producto, No. Lote, Cantidad std, Cantidad a Fabricar, Fecha de elaboración, Fecha de caducidad.

El inspector de control de calidad debe verificar que estas ordenes y directivas se llenen correctamente por los operarios y por el supervisor del área, en el momento que se está efectuando cada etapa del proceso.<sup>11</sup>

El inspector realiza su inspección por atributos, donde los "atributos" son evaluados sobre la base de criterios "pasa/no pasa"; si/no". Cada producto puede tener características de calidad que pueden ser inspeccionadas como atributos. Las características del producto evaluadas como atributos son juzgadas como "aceptables o "inaceptables", de acuerdo a un valor especificado.

Un producto podrá tener una o más características de calidad que no cumplen con las especificadas del diseño, cada una se llama defecto. Cuando un producto tiene uno o más defectos se le conoce como unidad defectuosa.

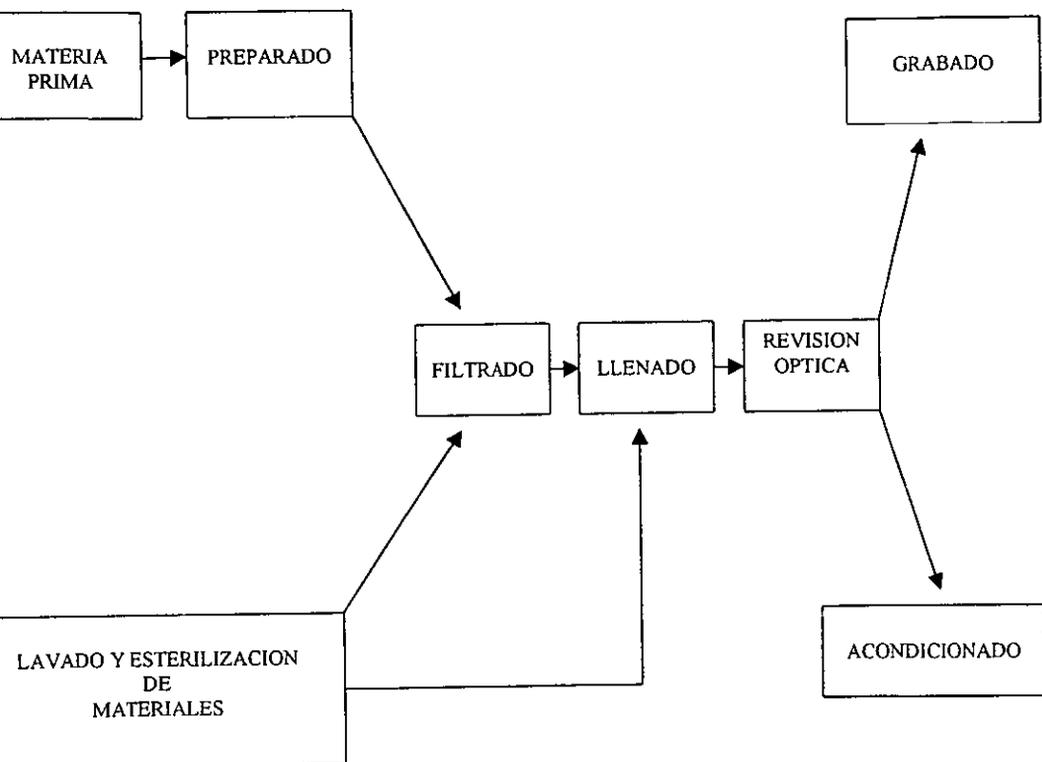


FIG.2. DIAGRAMA DE FLUJO GENERAL DE LOS PRODUCTOS INYECTABLES EN SU PROCESO DE MANUFACTURA

## 4.- LAVADO Y ESTERILIZACION DE MATERIALES

### 4.1.- LAVADO DE MATERIALES

Para prevenir una contaminación por partículas en una solución inyectable es necesario llevar un estricto control sobre el lavado de envases de vidrio y tapones de hule. Estos materiales deben lavarse con agua grado inyectable sometiendolos a un lavado con vigorosos chorros a presión de  $2\text{Kg/cm}^2$ .

Generalmente, sus contaminantes son polvos, fibras, cartones, etc. El agua empleada debe ser filtrada en filtros de poro de 3 y 1 micras sucesivamente y mientras se lavan por dentro, los envases deberán recibir agua por fuera para lavarlos externamente, así mismo debe usarse vapor y aire, previamente filtrados, para su lavado interno.

El ambiente en que se ejecuta el lavado debe hacerse bajo presión positiva de aire filtrado. El papel de envolver y las cajas de cartón en que suelen venir empacados estos materiales, no deben ingresar al area de lavado y deben ser aspirados previamente.

Las ampolletas y frascos lavados deben colocarse en recipientes de acero inoxidable con tapa y los tapones son colocados en charolas de acero inoxidable o en bolsas de plástico especiales para esterilización.

El material lavado (envase o tapón) debe ser esterilizado lo mas pronto posible (no mas de 48 horas, para evitar que se ensucie ) para ser usado en el proceso de llenado.₆

## 4.2.- ESTERILIZACION DE MATERIALES PARA FILTRADO Y LLENADO DE INYECTABLES

La esterilización de materiales se lleva a cabo con el objeto de eliminar cualquier tipo de microorganismo y/o pirógenos presente en los materiales por utilizar.

La esterilización de tapones de hule y equipo para filtrado (portafiltros, membranas, mangueras, etc.) se lleva a cabo por calor húmedo (autoclave); donde el vapor reblandece a las membranas microbianas y además permite un calentamiento más acelerado por el calor latente de evaporación que cede al condensarse.

La esterilización de frascos y ampollitas se realiza de forma mas drástica, por calor seco (horno), la cual nos permite eliminar hasta los productos metabólicos de los microorganismos (pirógenos).

Ambos procesos de esterilización se llevan a cabo bajo patrones de carga aprobados con condiciones de temperatura, presión y tiempo específicas.<sup>6</sup>

### 4.3.- PROCEDIMIENTO DE VERIFICACION DE INICIO Y CONTROL DEL PROCESO DE LAVADO Y ESTERILIZACION DE MATERIALES UTILIZADOS EN EL FILTRADO Y LLENADO DE INYECTABLES

#### 4.3.1.- POLITICAS

-Contar con el uniforme adecuado para el proceso de lavado y esterilización:

.Cofia

.Camisola

.Pantalón

.Zapato sanitario y/o de seguridad (según sea el caso)

.Cubreboca

.Guantes de asbesto (esterilización en horno y autoclave).

-Contar con el equipo y materiales necesarios para el lavado y esterilización (lavadora de ampolletas, vial, tapón, hornos y autoclave) y que estos se encuentren en perfecto estado de operación.

-Utilizar las áreas y equipos asignados de acuerdo al material que se va a lavar y/o esterilizar.

-Los materiales lavados y/o esterilizados deberán ser utilizados en un plazo no mayor de 48 horas.(para evitar cualquier contaminación).

-Materiales que no cumplan con especificaciones o que por algún motivo no hayan cumplido con el ciclo de lavado y/o esterilización serán segregados e identificados con doble cuarentena.

-Materiales que se encuentren en doble cuarentena deberán someterse nuevamente a lavado o esterilización registrando el motivo, cantidad y fecha de

de reproceso.

#### 4.3.2.- PASOS A SEGUIR

1) Verificar limpieza de área, equipo y personal

-Limpieza de área y equipo (Lavar con jabón neutro y agua desmineralizada, el equipo, y sanitizar el area con el sanitizante correspondiente: ANEXO 1.

El sanitizante y el tiempo para utilizarlo se determinan sobre la base de resultados de estudios microbiológicos, los cuales se obtienen de monitores realizados en las áreas de producción.

-Limpieza de personal (uniforme y zapatos limpios, cofia y cubreboca, guantes según sea el caso).

2) Verificar el funcionamiento adecuado de equipos (lavadoras, hornos, autoclave).

3) Verificar el orden ya que solamente debe estar el equipo, materiales y documentos necesarios del producto y lote que se va a fabricar.

4) El área de recepción, lavado y esterilización de materiales debe estar debidamente identificada con el tarjetón y con las firmas autorizadas por los responsables de producción y control de calidad. ANEXO 2.

5) Verificar que los materiales estén identificados con nombre del material, cantidad ingreso, producto al cual va destinado en su proceso.

6) Todos los materiales deberán colocarse sobre tarimas y por ningún motivo permanecer sobre el piso.

7) Dar el arranque por control de calidad en el espacio correspondiente de la

directiva de manufactura.

- 8) En el área de recepción deberán aspirarse los materiales a fin de eliminar partículas y el inspector debe verificar al azar los registros del tratamiento dado.
- 9) Monitorear el proceso de lavado que cumpla con el procedimiento aprobado.
- 10) Monitorear los procesos de esterilización al azar y verificar que se cumplan los patrones de carga aprobados, ANEXO 3, así como que tales documentos se encuentren disponibles para el operador.
- 11) Verificar que las gráficas de esterilización sean identificadas con la carga que procesarán, así como que se anexe su original al expediente inmediatamente después de haberse finalizado la esterilización.
- 12) Aquellos materiales que por alguna causa no se haya iniciado o concluido el ciclo de lavado y/o esterilización deberán reiniciar el proceso, registrándose en la directiva el motivo y la acción tomada.
- 13) Inspeccionar al azar los registros en las bitacoras de esterilización, que expresen los patrones de carga usados. 11

## 4.4 .- PROBLEMAS PRESENTADOS EN EL PROCESO DE LAVADO Y ESTERILIZACION DE MATERIALES

### 4.4.1.- PRESENCIA DE PARTICULAS

Un problema muy crítico que ha preocupado mucho a la empresa, es la presencia de partículas en sus productos inyectables.

La presencia de partículas (pelusas , vidrios, puntos negros) en preparaciones inyectables originan un problema muy serio y aun más cuando éstas son de origen extraño ("escamas").

Este tipo de partículas producirían mermas de producto de hasta un 4.0%, por lo cual se procedió a hacer un estudio para conocer el origen real de estas partículas.

Para este estudio se consideraron materiales, equipo y formulación como probables fuentes de estas partículas.

Y el estudio se realizó en forma conjunta con producción y control de calidad.

Se inicio con materiales (tapones de hule)

-Se verificó el lavado y esterilización de éstos:

- . En la lavadora de tapón se colocan 60 litros de agua desmineralizada y filtrada.
- . Se calienta a ebullición.
- . Se coloca el tapón para lavar.
- . Se agregan 5 ml de jabón neutro ( extrán).
- . Se lava durante una hora automáticamente.
- . Se saca el tapón y se enjuaga con agua desmineralizada a temperatura

ambiente.

. Se acomoda en charolas de acero inoxidable para su esterilización.

El estudio de estos tapones consistió en:

Monitorear tapón lavado y tapón lavado esterilizado(Se colocaron 15 tapones en 100 ml de agua esterilizada y filtrada en un frasco transparente cerrado y estos fueron comparados); el cual se realizó diario durante 15 días.

Los resultados fueron muy claros, ya que se observó que el tapón lavado estéril presentaba mayor cantidad de partículas que el lavado, y eran iguales a las que presentaban los productos.

De esta forma se concluyó que el tapón de este proveedor sufría alguna alteración en su formulación al ser expuestos a temperaturas altas, y originaba este tipo de partículas extrañas ("escamas").

Por lo tanto la acción correctiva fue adquirir tapón con otro proveedor, que fuera prelavado y listo para esterilizar.

Con este tapón se hizo el mismo estudio que con el tapón lavado y esterilizado y se observó una mejoría muy notable (cantidad mínima de partículas). Utilizando este tipo de tapón se redujeron las mermas de producto hasta un 1.3%. Actualmente el departamento de Producción (inyectables) y el departamento de Control de Calidad en forma conjunta siguen realizando estudios para que la merma producida por la presencia de partículas en Productos Inyectables sea aún menor.

La función del inspector en estas tareas fue de vital importancia ya que él fue el que verificó el estudio realizado con los tapones y detectó las partículas.

## 5.- PREPARACION DEL PRODUCTO

5.1.- Son cinco las formas en las que se puede presentar un producto que va a envasarse en áreas estériles:

- a) Solución acuosa
- b) Solución oleosa
- c) Suspensión acuosa
- d) Suspensión oleosa
- e) Polvos

### A) SOLUCIONES ACUOSAS

Su preparación es la más simple y requieren solamente la disolución de los ingredientes y los excipientes en agua y ajuste de pH.

### B) SOLUCIONES OLEOSAS

Son también muy simples de preparar, requiriendo solamente la disolución de los ingredientes en un solvente oleoso, su aforo y ajuste de pH.

### C) SUSPENSIONES ACUOSAS

Constituyen una forma muy común de productos elaborados en áreas estériles; normalmente se preparan dos fases;

..La base que contiene todos los ingredientes solubles y,

..La suspensión concentrada del sólido insoluble.

La base se esteriliza en autoclave calculando el volumen para dejar margen a la suspensión concentrada y los enjuagues necesarios antes del

aforo.

La suspensión concentrada se prepara mezclando el sólido insoluble (estéril) con un vehículo adecuado estéril, que generalmente contiene un tensoactivo y/o emulsionante (normalmente se utiliza una fracción de la base como vehículo). Finalmente se vierte la suspensión concentrada sobre la base y se enjuaga directamente y se afora.

El garrafón preparado (estéril) para contener el producto final debe tener una barra magnética, con objeto de mantener homogénea la suspensión.

#### D) SUSPENSIONES OLEOSAS

Su manufactura se lleva a cabo combinando los lineamientos establecidos para las soluciones oleosas y las suspensiones acuosas.

#### E) POLVOS

Generalmente vienen listos para su envasado; conviene inspeccionar cada materia prima, tomando muestras representativas y disolverlas en agua microfiltrada para observar la cantidad de partículas que contiene, ya que en los polvos no es posible (salvo raros casos) detectar la materia particulada.

Un cernido por una malla adecuada y con las debidas precauciones, puede ayudar mucho para mejorar las características del polvo y facilitar su llenado, así como también eliminar impurezas que el polvo enmascara, y que con cierta frecuencia se encuentran aún en materias primas que proceden de fabricantes prestigiados. Se ha constatado la presencia de; pedazos de papel, fragmentos de plástico, astillas de madera, ligas, pedazos de vidrio, etc. en antibióticos estériles. 6

## 5.2 .- VEHICULO : AGUA

El agua es el solvente o vehículo mas comunmente usado y de gran importancia para productos inyectables. Es indiscutible que el proceso de destilación es el que permite lograr mejores resultados en cuestión de ausencia de sales inorgánicas, microorganismos y pirógenos.

La destilación es el proceso mas popular de purificación del agua y puede producir agua calidad USP ( UNITED STATES PHARMACOPEIA) y agua de calidad USP para inyectables. El agua es hervida en un sistema de vapor eliminando los contaminantes que se encuentran en estado liquido. El vapor es eliminado del calentador y condensador de agua. Tambien se utiliza un intercambiador de calor frio o compresor. La destilación puede purificar hasta en un 95% del agua. La eficiencia puede ser incrementada por el uso de multiples destiladores. El liquido concentrado de contaminantes es eliminado por un proceso de destilación.

La destilación reduce los niveles de endotoxinas del agua , por ejemplo el agua puede ser razonablemente libre de microorganismos y endotoxinas para producir agua para inyección o inyectables.

El costo inicial de una unidad de destilación y sus controles ademas de su mantenimiento puede costar cientos o miles de dolares. Un diseño inapropiado de una operación de destilación puede ser muy costoso si el sistema por alguna razón (falta de mantenimiento) en un periodo de tiempo sufre algunos daños en el destilador podria incrementar una carga microbiana. Los destiladores deben ser limpiados y sanitizados antes de reutilizarlos. La mezcla con otras aguas y

microbios pueden contaminar el sistema completo de agua. La ventaja de usar destiladores es que se puede eliminar los solidos disueltos que no son eliminados por las unidades de osmosis inversa.6

#### -DE-IONIZACION

Proceso para eliminar sales inorgánicas en solución; lo normal es utilizarlo como tratamiento previo a la destilación para prolongar la vida del equipo al evitar incrustaciones. El método tradicional consiste en circular el agua a través de dos columnas conectadas en serie y que contienen resinas sintéticas que por su gran afinidad retienen aniones y cationes. Estas resinas son regeneradas solamente mediante ácidos o álcalis fuertes, y la cantidad que de ellas se utilice define la capacidad del sistema.

#### -OSMOSIS INVERSA

La ósmosis directa, es el paso de un solvente a través de una membrana semipermeable que esta separando dos soluciones de distintas concentraciones; este flujo de solvente siempre ocurre de la solución diluída hacia la concentrada, hasta llegar al equilibrio de las concentraciones. La presión de columna asi generada, es conocida como presión osmotica, logicamente, mientras mayor sea la diferencia de concentraciones mayor será dicha presión.

Si se aplica una fuerza externa equivalente a la presión osmótica, sobre la solución concentrada, el fenómeno osmótico no se realiza, y si esta fuerza externa sobrepasa el valor de la presión osmotica se obliga a pasar al solvente

en forma contraria de la solución concentrada a la diluida, a esto se le llama "ósmosis inversa". El flujo obtenido dependerá de las características específicas de la membrana (coeficiente de permeabilidad) y aumentará al elevar la temperatura y la presión (20-22° C y 250-800 lb/cm normalmente).

Otro parámetro a considerar para una operación óptima, es el pH que debe quedar dentro del rango de 5 a 7.

Se estima que el promedio del tamaño del poro de estas membranas es de 3 a 4 angstroms, aunque se llegan a tener unos cuantos poros tan grandes como una micra.

El área donde se va a fabricar el producto debe tener las dimensiones adecuadas, para que el equipo (tanques, agitadores, garrafones, etc.) que va a ser utilizado pueda ser operado adecuadamente. Así mismo debe contar con condiciones establecidas de luz, temperatura, humedad, presión positiva, terminado sanitario, drenaje, extracción e inyección de aire, conexión con el destilador para que se surta el agua necesaria para fabricar, energía eléctrica, también debe estar debidamente sanitizada.

Todos los ingredientes que se van a utilizar para fabricar (materias primas y agua) deben estar aprobados por control de calidad, previo análisis químico, microbiológico, físico y biológico.

Todo instrumento de medición utilizado en el proceso de fabricación debe estar calibrado, ( probetas, basculas, etc) con el fin de obtener resultados mas precisos.

## 5.3.- PROCEDIMIENTO DE VERIFICACION DE INICIO Y CONTROL DE PROCESO DE PREPARADO DE INYECTABLES

### 5.3.1.- POLITICAS

- .Portar el uniforme adecuado para el proceso de preparado

- . Cofia

- . Pantalón

- . Camisola

- . Botas de seguridad

- . Mascarilla (según el caso) ó cubreboca

- . Guantes

- Cambio de uniforme diario al inicio de las labores.

- Contar con los materiales necesarios para la fabricación del producto (vaso de precipitados, probetas, pipetas, bascula, calibrados, asi como tanques con los aforos indicados, agitadores, etc.).

- Utilizar las áreas y los equipos asignados de acuerdo al producto que se va a fabricar.

- Cualquier fabricación debera estar completa de acuerdo a materias primas y materiales de empaque primario, antes de arrancar el proceso.

- Productos en la etapa de proceso que no cumplan especificaciones serán segregados e identificados con doble cuarentena.

- Productos en proceso que se encuentren con doble cuarentena deberán ser reprocesados o destruidos en un lapso no mayor a 30 dias.

### 5.3.2.- PASOS A SEGUIR

- 1) Verificar la limpieza de área y equipo.
- 2) Verificar el orden, solamente debe estar el equipo, materiales y documentos necesarios del producto y lote que se va a fabricar.
- 3) La área de fabricación debe estar debidamente identificada con el tarjetón y con las firmas autorizadas por los responsables de producción y control de calidad.
- 4) Revisar que la codificación de la directiva de manufactura corresponda con la actual o vigente.
- 5) Verificar que los componentes o integrantes de la fabricación estén identificados con:
  - a) Nombre del componente
  - b) Cantidad bruta y neta
  - c) Ingreso
  - d) Producto al cual va destinado en su fabricación
  - e) Firma del pesador e inspector
  - f) No. de etiquetas consecutivas de cada materia prima, ejem:

Si la orden indica 75Kg de acetaminofén y se pesán en fracciones de 25kg debera haber 3 etiquetas que indicarán 1/3, 2/3, 3/3. ANEXO 4.
- 6) Todas las materias primas deberán colocarse sobre tarimas y por ningun motivo permanecer sobre el piso.
- 7) Dar el arranque por control de calidad en el espacio correspondiente en la directiva de manufactura.

- 8) Monitorear en el tiempo de fabricación que los registros de cada etapa se efectuen al momento.
- 9) Muestrear las cantidades especificadas para el análisis del producto.
- 10) Identificar los muestreos con :
  - Nombre del producto
  - Lote
  - Fecha de muestreo
  - Cantidad de muestra para análisis.
- 11) Capturar los datos en el sistema de cómputo y reportar el análisis físico (aforo, aspecto, pH, etc.) de la muestra después de la fabricación.<sup>11</sup>
- 12) Identificar el granel una vez que cumpla con las especificaciones. ANEXO 5.

## 4.- PROBLEMAS PRESENTADOS EN LA PREPARACION DEL PRODUCTO

### 5.4.1.- IDENTIFICACIONES DE MATERIA PRIMA

Los datos erróneos en las identificaciones de materia prima suelen ser muy críticos, ya que si no es escrito y surtido correctamente el nombre de la materia prima o pesado la cantidad exacta como lo indica la orden de producción, se provoca un gran problema al preparar el producto, alterando sus especificaciones establecidas ( pH, aspecto, viscosidad, contenido de principio activo, etc.). Estos errores muchas veces son originados por la similitud en el nombre de algunas materias primas, ejemplo: (dexametasona 21 sodio fosfato y dexametasona 21 sodio-isonicotinato) y en cantidades por surtir, ejemplo (0.0100Kg y 0.100Kg).

Alguna vez se requería una cantidad de 0.0100 Kg de un principio activo para fabricar un producto "X" y se surtió 0.100Kg del principio activo, lo que provocó que el producto tuviera un contenido de principio activo 10 veces mayor. Motivo por el cual el producto tuvo que ser reprocesado, originando que la empresa tuviera una pérdida considerable en cuestión económica.

### ACCION CORRECTIVA

En almacén y área de preparado, se debe de verificar por parte de control de calidad y producción, que todos los datos de las identificaciones de las materias primas para fabricar cualquier producto correspondan en nombre y cantidad a las indicadas en la orden fabricación, así como los demás datos(orden de producción, No.de lote, ingreso, etc.), y así mismo verificar sus pesos

fisicamente y al momento de agregar el o los principios activos deben estar presentes, tanto supervisor como inspector del área para dar el visto bueno.

#### 5.4.2.- VARIACION DE ASPECTO

El aspecto de un producto es muy importante, porque muchas veces es el que nos permite confiar o no en el producto.

En ocasiones entre lote y lote fabricados de un mismo producto se presentan diferentes aspectos; y ésto se debe en gran medida a la materia prima utilizada de diferentes proveedores.

Algunos productos presentan alguna coloración mas intensa a la especificada o viceversa, aunque hayan sido preparados de la misma manera. Esto puede ocasionar cierta desconfianza en el consumidor que ha adquirido producto de lotes anteriores y observa esta diferencia. El tener diferentes proveedores es necesario para la empresa, debido a que no siempre se tiene en existencia la materia prima que se les requiere.

#### ACCION CORRECTIVA

Validar a los proveedores por parte de Control de Calidad y adquirir materia prima a los proveedores mas confiables; asi mismo tener un stock razonable de aquella materia prima que pudiera presentar problemas de existencia con algunos proveedores.

## 6.- FILTRACION

Preparadas las soluciones, el paso siguiente lo constituye la filtración para separar las partículas extrañas.

Existe una gran variedad de filtros en el mercado pero básicamente se clasifican dentro de dos grandes tipos:

A) El filtro de superficie

B) El filtro de profundidad

Se prefiere el primero para la filtración esterilizante de cualquier líquido, dada su seguridad y comodidad; la porosidad que garantiza una esterilidad completa es la de 0.22 micras; en algunos casos se utiliza 0.45 micras, ya que los microorganismos menores a este tamaño son escasos (por ejemplo ciertas pseudomonas), pero es mejor trabajar con márgenes de seguridad y decidirse siempre que sea posible, por una membrana cerrada. La prueba de burbuja antes y después del filtrado es indispensable para certificar la integridad de una membrana. La presión requerida para forzar a un gas a pasar a través de una membrana cuyos poros estan llenos con un líquido, es proporcional a la tensión superficial del líquido; al coseno del ángulo de contacto líquido-sólido e inversamente proporcional al diámetro del poro; por esta razón a menor poro corresponde una mayor presión.

La fórmula es;

$$P = K T \cos a / d$$

donde;

P - Presión

T - Tensión superficial

a - Angulo de contacto

K - Constante

d - Diametro del poro

Esta misma fórmula es la que aplicán los fabricantes de membranas para comprobar el tamaño del poro.

Las presiones para cada membrana vienen indicadas en los catálogos de los fabricantes.

Los filtros de profundidad no garantizan un tamaño de poro tan uniforme como las membranas, y por tal razón se usan casi siempre con funciones de prefiltros para líquidos o bien , si son del tipo más cerrado, como filtros esterilizantes de gases.

En general la eficacia y retentividad de cualquier filtro es mucho mayor cuando se filtran gases que líquidos; esto significa que un filtro de porosidad de 0.3 micras retendrá partículas mucho más pequeñas de este tamaño, si se esta filtrando aire a través de él, éste es un fenómeno originado por cargas electrostáticas que se generan por la enorme superficie específica de los gases.

Los filtros de profundidad no garantizan un tamaño de poro tan uniforme como las membranas, y por tal razón se usan casi siempre con funciones de prefiltros para líquidos o bien, si son del tipo más cerrado, como filtros esterilizantes para gases.

En general la eficiencia y retentividad de cualquier filtro es mucho mayor

cuando se filtran gases que líquidos; esto significa que un filtro de porosidad de 0.3 micras retendrá partículas mucho más pequeñas de este tamaño, si se esta filtrando aire a través de él, éste es un fenómeno originado por cargas electrostáticas que se generan por la enorme superficie específica de los gases.

Los filtros de profundidad generalmente tienen el problema de migración del medio, y fugas de contaminantes a presiones elevadas; conviene verificar también el fenómeno de adsorción de principios activos y, si se presenta , corregirlo aumentando concentración o descartando los primeros litros filtrados.

En toda filtración se requiere un gradiente de presión que será más o menos grande según las características del filtro y del producto. Hay dos medios de producir este gradiente:

- 1) Presurizando el líquido antes del filtro
- 2) Haciendo vacío después del filtro

El primer sistema es el mejor; el líquido aun después del filtro, tiene presión, y en caso de haber fugas en el sistema, éstas serán hacia fuera lo cual evita la contaminación; con el vacío sucede lo contrario; si existe una fuga, ésta será hacia dentro y muy probablemente contaminará el producto. Además al usar presión positiva (suministranda mediante gases comprimidos o bomba), se pueden obtener gradientes mayores y tiempos mas cortos de filtración; con vacío la máxima diferencia(en la ciudad de México) es de 11.3 lb/in<sup>2</sup>.

## 6.1.- PROCEDIMIENTO DE VERIFICACION DE INICIO Y CONTROL DE PROCESO DE FILTRADO DE INYECTABLES.

### 6.1.1.- POLITICAS

- Todo producto fabricado en el área de inyectables que tiene en su formulación conservadores, debe ser filtrado en un lapso no mayor a 18 horas despues de su fabricación o de forma inmediata, cuando el producto no incluye conservadores el lapso es el mismo.
- Contar con los materiales necesarios para la filtración del producto (filtros, membranas, tanques presurizados, tanques de almacenamiento, garrafones esteriles, aire filtrado, nitrógeno, manómetros, etc.), esterilizados despues de un tiempo no mayor a 24 horas.
- Utilizar las áreas y los equipos asignados de acuerdo al producto que se va a filtrar.
- Productos en la etapa de proceso que no cumplan especificaciones serán segregados e identificados con doble cuarentena.
- Productos en proceso que se encuentran en doble cuarentena deberán ser destruidos de inmediato.

### 6.1.2.- PASOS A SEGUIR

- 1) Revisión del área de filtración; observar limpieza del área, equipo y personal.
- 2) Se debe observar orden y solamente debe estar el equipo, materiales y documentos necesarios del producto y lote que se va a fabricar.
- 3) Ningun material debiera permanecer sobre el piso, solo en la mesa o tarimas de plástico.
- 4) El área de filtración debe estar debidamente identificada con el tarjetón y con las firmas autorizadas por el supervisor del área y el inspector de control de calidad.
- 5) Revisar la directiva de manufactura en el proceso de filtración y dar el arranque por control de calidad en el espacio correspondiente en la directiva de manufactura.
- 6) Verificar la prueba de burbuja al inicio de la filtración y que se reporte la presión de burbujeo. ANEXO 6.
- 7) Al finalizar la filtración se revisara la integridad de la membrana empleada y se reportará en la directiva de manufactura en el espacio cerrespondiente.
- 8) Si la prueba de burbuja y de integridad fueron satisfactorias el producto pasará a la sección de llenado, si por el contrario no ha sido correcta entonces el producto deberá filtrarse nuevamente.

El filtro y la membrana serán de la marca, medida y material de acuerdo al producto que se filtrará y estos deberán estar previamente estériles. La presión que se ejerza para el filtrado también dependerá del producto y membrana a utilizar.<sup>11</sup>

## 6.2.-PROBLEMA PRESENTADO EN LA FILTRACION DEL PRODUCTO

Un problema muy específico que se presentó en filtración, fue en aquellos productos muy viscosos.

Se hacia con filtros de plato con membranas de poro de 0.22 micras y membranas de poro de 0.45 micras y el filtrado era muy lento ocasionando muchos retrasos para el llenado.

Actualmente se filtra con filtros de cartucho con membranas de poros de 0.22 micras y membranas de poros de 0.45 micras, y el filtrado es mucho más rápido y en consecuencia el llenado.

## 7.- LLENADO

7.1.- Se encuentran en el mercado equipos de llenado y de llenado - cerrado para distintos volúmenes de producción. Los dispositivos de cierre en todos los casos, acompañan o no a las máquinas de llenado, son mecheros que proporcionan una llama graduable, pero siempre fina, con estrecho margen de amplitud. Estas dos operaciones deben efectuarse en recinto aséptico provisto de flujo laminar de aire, ya sea en sala, si la producción es grande ó en cabinas si es pequeña. El llenado dentro de una área estéril, debe realizarse con el menor número posible de personas, y es una práctica ventajosa calcular los tamaños de lote de acuerdo con la capacidad diaria de llenado, que depende fundamentalmente del equipo disponible.

Las ampollitas suelen presentarse en el mercado abiertas y cerradas. Las abiertas, cuyo cuello tiene forma de embudo, son las preferidas para el llenado a máquina. Las cerradas es obvio, precisan cortarse para llenarse y su cuello debe tener un diámetro compatible con el de aguja llenadora. Algunas veces es preciso desplazar el aire contenido en la ampollita, introduciendo un gas inerte, como el nitrógeno o el gas carbónico para prevenir el deterioro o prolongar el tiempo de vida útil de un producto que se descompone con facilidad por el oxígeno. Inmediatamente después del llenado y antes que el gas agregado pueda difundir en su totalidad al exterior, se cierra la ampolla. Las máquinas automáticas suelen contar con el mecanismo para reemplazar el aire de las ampollas por el gas elegido.

En caso de que el llenado se haga en frascos viales, el taponado debe ser inmediato al llenado y es recomendable que el engargolado se haga en un cuarto adyacente comunicado por tunel. En caso de suspensiones debe mantenerse el producto en agitación constante para su homogeneidad.

En el caso de polvos, el método que en general permite la dosificación mas exacta es el de cavidades cilindricas ajustables (sistema acofil). Las características del polvo son definitivas para un buen llenado; es recomendable que se fijen especificaciones en tres zonas potenciales de problemas:

- a) El tamaño de particula; Un granulado muy fino es la forma que menos dificultades produce en el llenado; los granulados gruesos y los impalpables son difíciles de llenar dentro de los rangos permitidos.
- b) La fluidez; Un polvo que se aglomera con facilidad tapa los conductos dificultando el llenado. Se pueden establecer especificaciones mediante el uso de un embudo vibrante, vaciando en el cantidades fijas del polvo y midiendo el tiempo que tarda.
- c) Residuos de solvente; Se presta mucha atención a la humedad, que es importante para la estabilidad del producto, pero no así a los residuos de solvente, que al estar presentes disminuyen notablemente la fluidez del polvo.

La verificación de volúmenes y pesos debe hacerse lo mas frecuentemente que se pueda, y considerando desde luego la velocidad del equipo y la repercusión en el costo. Las gráficas de llenado constituyen el medio mas funcional al almacenar la información de cada lote.

Es importante que durante el llenado no se abran ni cierren puertas para que las condiciones permanezcan estables. El área de llenado debe ser pulcra, carente de todo material innecesario, con temperatura confortable (20-23°C), presión adecuada (no menos de 0.05"H<sub>2</sub>O), humedad (30-50%), luz adecuada y ser silenciosa.

La área estéril es una sala cuyas características permiten la manipulación de un producto que requiere un ambiente libre de contaminantes tanto microbiológicos como mecánicos. Cuenta con un sistema de aire acondicionado para mantener a un nivel eficiente el trabajo y condiciones operativas del personal. Así mismo cuenta con un sistema de filtración de aire que es un procedimiento mecánico para la retención de partículas que existen en el aire. Este procedimiento se efectúa de varias formas, con diferentes grados de eficiencia, existen filtros de fibra de vidrio, de malla de alambre, de bolsa que son básicamente filtros, de materiales sintéticos, de mezclas de materiales sintéticos y celulosa, etc. cuya eficiencia es en base a métodos de saturación.

El sistema de flujo laminar con que cuenta el área estéril, consiste en la inyección de aire ultrafiltrado que se mueve a velocidad controlada (baja) dentro de un espacio confinado, lográndose estas condiciones. El ambiente dentro del área en cuestión, se mantiene libre de partículas por la presión continua generada por esa masa de aire.

Dentro del mantenimiento de la zona estéril debe tenerse en cuenta, su mantenimiento como tal y el mantenimiento de los equipos de aire acondicionado y algunos otros dispositivos que se utilicen dentro de la zona estéril.

Por lo que se refiere al sistema de aire acondicionado estéril y al sistema mecánico de inyección de aire, es conveniente que sean verificados con una frecuencia que no exceda de los 4 meses. Como consideración de mantenimiento también deberán verificarse por lo menos cada 6 meses, las presiones diferenciales entre los cuartos esteriles y las zonas de vestidores o cualquier otra zona adyacente a la zona estéril.

Continuamente se debe prestar atención a que el estado de pisos, paredes y techos se encuentren en forma adecuada y sin raspaduras. Se debe tener especial cuidado en vigilar el estado de todos los equipos que descargan a la zona estéril, entre los cuales incluyen hornos, autoclave, pasos de materiales, etc., sus sellos deberán estar en perfectas condiciones y se debera evitar que penetre aire impuro, proveniente de los hornos, por ejemplo o cualquier otro tipo de elemento contaminante dentro de la zona. También es conveniente vigilar el estado de los uniformes del personal que trabaja en la zona estéril.

El control microbiológico es parte fundamental de la evaluación de una zona estéril. Se debe evaluar área, equipo y personal con monitoreos estrictos y programados para verificar la presencia o ausencia de microorganismos. Se realizan monitoreos centrifugos de aire, monitoreos por sedimentacion y monitoreos por contacto, asi mismo se realiza exudados faringéos al personal del área estéril. Se sugiere que la tela de los uniformes sea de filamentos de poliester al 100% para evitar la pelusa. Para proteger los ojos pueden usarse goggles de plástico y para las manos guantes. Todo el equipo para el personal deberá estar estéril. 6

El envase ideal para un producto estéril, sería aquel que fuera completamente inerte. Una fase previa a la preparación del vidrio, es la selección del mismo; por tal motivo conviene conocer las características y diferencias de los tipos de envases que se obtienen normalmente. Dependiendo de las características del producto, el vidrio puede escogerse entre los tipos I, II, III.

El vidrio I: Es el que se asemeja más al envase ideal; es de elevado punto de fusión (1220-1400°C), y su componente mas abundante después del  $\text{SiO}_2$  es el anhídrido bórico, que se utiliza como componente estructural, quedando intercalado en la red mediante uniones covalentes. A este vidrio se le llama de borosilicato o vidrio neutro.

El vidrio tipo III, en cambio, contiene bastante óxido de sodio y calcio (por eso se le llama soda-lime), es un vidrio mucho menos resistente (física y químicamente), mas barato y facil de fabricar; los óxidos de sodio, potasio, calcio, magnesio, bario y aluminio son modificadores del vidrio que actúan como fundentes al quitar resistencia estructural a la red de silice. El vidrio tipo III libera de 12 a 30 veces mas alcali que el tipo I, y es menos resistente a los choques térmicos por su mayor coeficiente de dilatación.

El vidrio tipo II, es de comportamiento químico muy similar al No. I y físico al No. III; es probablemente una buena elección para todos los casos, con la enorme ventaja de permitir lavados mas eficientes con la consecuente ayuda en el control de la materia particulada. Su precio es mas economico que el tipo I, aunque superior al del tipo III. A este vidrio se le llama tambien vidrio III tratado.

El tratamiento consiste en la extracción superficial de los álcalis mediante un gas ácido(generalmente  $\text{SO}_2$ .) durante el tiempo que dura el templado(550-580°C).

Para polvos, soluciones y suspensiones oleosas se puede usar el vidrio tipo III; para el resto deberá escogerse necesariamente entre el I y el II.

Los envases de plástico son muy usados en productos oftálmicos y tópicos estériles. Al seleccionar un envase debén observarse básicamente 4 puntos:

- Su resistencia al producto
- Bajas características electrostáticas
- Su diseño (hermético)
- Bajo contenido de extractables.

Los plásticos de los que se dispone comercialmente son: polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo.

\*POLIETILENO; Es resistente a los productos químicos más comunes (alcoholes,ácidos, alcalís, solventes, etc.), no se puede sellar con calor, es permeable al óxido de etileno y aromas en general, no se hincha y puede calentarse hasta 85°-90° C, si es de baja densidad (0.92), o hasta 100° C si es de alta densidad (0.96); el de baja densidad es flexible y el de alta es rígido.

\*POLIPROPILENO; Es uno de los plásticos de más baja densidad (0.9); es duro y de superficie muy tersa, quebradiza a temperaturas bajas, resiste bien 121° C ó 140° C durante corto tiempo, es bastante resistente a los agéntes químicos comunes.

\*CLORURO DE POLIVINILO; Se obtiene también de alta y baja densidad, resiste mucho menos a la temperatura, resiste bien a los agentes químicos comunes, salvo los hidrocarburos halogenados y las cetonas.

En general los envases de plástico se lavan o sopletean, se empacan a granel en bolsas delgadas y se esterilizan con óxido de etileno, por radiación o con formaldehído.

a) OXIDO DE ETILENO:

- Diluido al 12% con freón
- 40-50° C
- 2 a 6 horas por ciclo.

b) RADIACION

- Rayos gamma y rayos catódicos
- 5 megarads (dosis máxima)

c) FORMALDEHIDO

- Saturar ambiente cerrado 24 horas.

Sin lugar a dudas los hules son los materiales más difíciles de lavar, pero no obstante, su elasticidad y sus características químicas los han popularizado enormemente como cierre a escoger para productos inyectables.

En términos generales suele usarse tapones de bromobutilo para soluciones acuosas y polvos; el tapón de nitrilo blanco para productos oleosos y el compuesto gris de silicón para polvos. Los tapones que se van a usar en seco, deben ser sometidos después del lavado y antes de la esterilización al

proceso de siliconizado, usando silicones de viscosidad media (200-500CSTK).

El material metálico que ha de ser utilizado para los sellos ha sido tradicionalmente por su maleabilidad y bajo precio el aluminio; una práctica muy recomendable es lavar los casquillos y tapas de aluminio, ya que durante su manufactura, y en especial en el troquelado se generán enormes cantidades de partículas.

Los uniformes para áreas estériles correctamente conceptuados son "filtros personales". Esto es importante, no solo desde el punto de vista microbiológico, sino también de el de la "materia particulada" ya que es bien sabido que una persona genera o desprende de 400 a 500,000 partículas por minuto cuando esta realizando movimientos normales. El agua empleada para lavar los uniformes debe ser filtrada.

El material envolvente no debe ser electrostático, no debe soltar fibras y debe ser permeable al vapor, pero al mismo tiempo ser de poro cerrado para conservar la esterilidad. El papel kraft es tradicional, pero no es una solución, porque al humedecerse practicamente se desintegra.

El uso de indicadores visuales de esterilidad es adecuado en general y muy especialmente en casos como el de la ropa esteril, en los que no se corren pruebas de esterilidad de carga.<sup>6</sup>

## 7.2.- VERIFICACION DE INICIO Y CONTROL DEL PROCESO DE LLENADO DE PRODUCTOS INYECTABLES

### 7.2.1.- POLITICAS

- Portar el uniforme estéril adecuado para el proceso de llenado ( overol, escafandra, cofia, cubreboca, goggles, zapatones, guantes).
- Cambiar el uniforme cada vez que entre al area esteril.
- Contar con los materiales estériles necesarios (frasco, ampolleta, viales, garrafones, jeringas, tapones flexibles, etc.) que no excedan de un tiempo mayor de 24 horas.
- En caso de reesterilización de materiales, deberá verificar los registros que le reporten y que estas no sean mas de 2 sometimientos al calor o la esterilización.
- Utilizar las áreas y equipos asignados de acuerdo al producto que se va a fabricar.

### 7.2.2.- PASOS A SEGUIR

- 1) Revisar el área de llenado; observar limpiezas de área, equipo y personal.
- 2) Revisar ausencia de materiales extraños en el área.
- 3) Verificar la lectura de los manómetros en la que se indica la presión diferencial entre los cuartos del área.
- 4) El área de llenado deberá estar debidamente identificada con el tarjetón y con las firmas autorizadas por los responsables del área y control de calidad.
- 5) Revisar la directiva de manufactura en el proceso de llenado y dar el

- arranque por control de calidad en el espacio correspondiente.
- 6) Controlar el volumen inicial durante el ajuste de la máquina dosificadora. Una vez que tiene el producto dentro de los límites, se considera como muestra inicial y se empieza a anotar los datos en la gráfica de llenado correspondiente. ANEXO 7.
  - 7) Verificar que producción realice las pruebas de control de volumen de cada boquilla cada 30 minutos y reportar los registros al momento que realizan la prueba.
  - 8) Verificar el volumen y su variación cada 3 horas, por parte de control de calidad, registrando al momento los resultados.
  - 9) Al concluir el llenado se verificará el cálculo del volumen promedio y variación del mismo; así como la gráfica completa con todos los datos que pide el reporte.<sup>11</sup>

### **7.3.- PROBLEMAS PRESENTADOS EN EL LLENADO DE PRODUCTOS INYECTABLES**

7.3.1.-La medida de volumen en probeta, no indicaba el volumen real al que se estaba llenando. Cuando se llenan productos de volumen pequeño (1 a 20 ml) y el volumen medido queda entre división y división de la probeta, no se sabe exactamente a que volumen se esta llenando realmente.

## ACCION CORRECTIVA

Determinar la densidad del producto; relacionando peso del volumen llenado y densidad del producto, se determina el volumen exacto al que se esta llenando.

7.3.2.- El material envolvente de los uniformes estériles para el personal del área estéril al humedecerse practicamente se desintegraba (papel kraft).

## ACCION CORRECTIVA

Se cambio el material envolvente de los uniformes estériles para el personal del área estéril, a uno con las características especificadas y resistente a la humedad (papel glacine).

7.3.3.- Presencia de partículas (puntos negros y rebabas) en retapas de aluminio para engargolar el producto.

## ACCION CORRECTIVA

Lavar con agua desmineralizada y extran las retapas de aluminio antes de ser colocadas para engargolar el producto.

7.3.4.- Presencia de partículas en solución.

Descrita y analizada en el tema de lavado de materiales.

## 8.- REVISION OPTICA

Hasta no hace mucho tiempo la presencia de partículas en las soluciones, posibles de detectar a simple vista, constituía un parámetro para determinar la calidad del preparado.

Hoy ha podido demostrarse que las partículas contaminantes en suspensión mayores o menores, que pueden verse o no al ojo desnudo constituyen un riesgo potencial y esto ha conducido a la búsqueda de técnicas y recursos para determinar su presencia, para estudiarlas cuali-cuantitativamente-tamaño, forma, número, investigar su origen, procurar eliminar las causas de su producción y disminuir su número en los preparados, ya que su separación por completo es imposible.

Las fuentes principales de contaminación por partículas pueden ser: filtros, polvos, envases y tapones, accesorios y técnicas de aplicación, locales de trabajo.

Se conocen dos tipos de métodos para la detección de partículas, los llamados destructivos y los no destructivos. Los primeros, requieren la apertura del envase y por lo tanto se realizan mediante un muestreo estadístico. No solo suministran el número de partículas, sino su tamaño y forma y además permiten determinar la naturaleza de las partículas y como consecuencia, la probable fuente de contaminación. 1

### 8.1.- LOS METODOS DESTRUCTIVOS SON DE TRES TIPOS:

- a) Los que se basan en la difusión de la luz (APARATO ROYCO)
- b) Los fundados en procedimientos eléctricos que utilizan las variaciones de conductividad por el pasaje de partículas a través de un microorificio calibrado sometido a un campo eléctrico (coulter counter).
- c) Los que se apoyan en una filtración a través de membrana para concentrar las partículas.

### 8.2.- LOS METODOS NO DESTRUCTIVOS SON :

- a) Examen visual no mecanizado
- b) Método mecanizado (Máquinas).

### 8.3.- REVISION OPTICA ( EXAMEN VISUAL NO MECANIZADO)

En esta etapa del proceso se emplean operarios entrenados y de vista normal. Consiste en la observación de ampollas y frascos chicos y grandes con luz artificial, contra fondo blanco y negro.

Los cierres defectuosos, volumen bajo, partículas de carbón, pelusas, vidrios, en la solución o en la caña de la ampolla próximas al cierre y fisuras, se advierten muy bien con este procedimiento.

No obstante de no ser un proceso mecánico, es rápido. Tiene en su contra que depende en gran medida de la agudeza visual del observador.

Las mismas ampollas a veces puede aprobarlas y otras rechazarlas el mismo operario. De igual modo, una ampolla puede ser rechazada por unos y aprobadas por otros. Las variaciones pueden obedecer a un alcance reducido de la vista y en parte a la fatiga.

El procedimiento puede descubrir fácilmente partículas hasta de 75 micras pero con agudeza visual y experiencia puede llegarse a 50 micras. Es bueno contar siempre con los mismos operarios y también efectuar pruebas que permitan trazar curvas con los resultados hallados para cada uno.

La curva es útil para eliminar del equipo a los que se aparten mucho de la media. Hay que tener en cuenta que el ojo se adapta a este trabajo al cabo de unos diez minutos, tiempo necesario para arribar al rendimiento óptimo. A fin de evitar la fatiga visual se da a los operarios un descanso de diez minutos cada hora.

También es efectiva una rotación del personal cada 2 horas.

Otra cuestión que debe considerarse es que la pared externa de las ampollas debe hallarse perfectamente limpia, lo que no siempre se consigue, pues generalmente conserva pelusas de los repasadores empleados en su secado.

La observación contra fondo negro y blanco lleva un tiempo de 7 segundos por cada fondo.<sup>1</sup>

## 8.4.- PROCEDIMIENTO DE INICIO Y CONTROL EN PROCESO DE REVISION OPTICA

### 8.4.1.- POLITICAS

- La evaluación del inspector de los productos revisados por producción sera por la cantidad total de piezas revisadas y aprobadas durante el dia por el personal operario de este departamento.
- La evaluación de las piezas por control de calidad se efectuará en cualquiera de las cámaras de revisión del área que emplea producción.
- Si el producto fue llenado en varios dias, éste debera mantenerse separado por cada dia hasta que sea liberado en su totalidad.
- En caso de las ampollitas, la prueba de hermeticidad debe realizarse antes de pasar a revisión óptica.
- El AQL (Limite de calidad aceptable para la inspección de los productos inyectables sera de 0.65.) ANEXO 8.

### 8.4.2.- PASOS A SEGUIR

- Verificar la limpieza, orden, personal y ausencia de materiales extraños en el área.
- Verificar que el área cuente con los materiales y documentos necesarios del producto y lote que se va a revisar.
- Revisar que los productos se encuentren sobre tarimas de plástico.
- El área de revisión deberá estar debidamente identificada con el tarjetón y con

las firmas autorizadas por los responsables del área e inspector del área.

- Revisar la directiva de manufactura en el proceso de revisión y dar el arranque por control de calidad en el espacio correspondiente en la directiva, si se cumplen con los lineamientos anteriores.

- El inspector verificará

- a) La cantidad de piezas revisadas por los operadores y los registros correspondientes a su revisión. ANEXO 9.

- b) Las charolas con producto deberán estar debidamente identificadas con el nombre del producto, No.de lote, sublote e indicando en la etiqueta la presentación (venta libre , sector salud, exportación, etc.) y tapadas a fin de evitar se de mal uso del producto.

- c) La evidencia de los descansos del personal

- Evaluará el total de piezas y separará los defectivos encontrados en el reporte de control de calidad. ANEXO 10.

- Si los defectivos encontrados exceden del límite establecido encontrado, ya sea vidrios, puntos negros, pelusas u otro material extraño, se etiquetarán las charolas como rechazadas, indicando al jefe de área el motivo del rechazo.

- Si los defectivos no exceden del límite establecido, se les colocara etiqueta de aprobado para el siguiente proceso de marcado en caso de ampollitas y viales pequeños o etiquetado en caso de viales grandes. 11

## 8.5.- PROBLEMA PRESENTADO EN REVISION OPTICA

### 8.5.1.- OBSERVACION DE PARTICULAS

Debido a que este método de revisión depende de la agudeza visual de cada operario, es común que algunos operarios tengan una mayor agudeza visual y detectar partículas de menor tamaño en un tiempo mas corto; lo que provoca que un envase pueda ser rechazado por unos y aceptados por otros.

### ACCION CORRECTIVA

Para disminuir al máximo este tipo de riesgo, el personal operario ha sido evaluado, médica y practicamente en forma constante ( cada 2 meses) con el fin de que todos los operarios tengan una agudeza visual semejante.

## 9.- GRABADO

Las ampollitas y frascos viales pequeños llenados deben rotularse.

Si el producto tiene un nombre comercial el rotulo llevara ese nombre, la dosificación si se expenden en más de una dosis, el número de lote y via de administración.

Si no tiene nombre comercial, deberá indicarse el nombre de la droga, su concentración, nombre del fabricante y número de lote.

En ambos casos deberá presentar la fecha de caducidad del producto.

Estas leyendas pueden ir impresas en etiquetas que se pegan a frascos o ampollitas, procurando no cubrirlas más que lo suficiente para que pueda observarse el contenido o que los envases lleven grabado la información anterior.

Para ello se utilizan máquinas grabadoras de gran producción y que permitirán presentar las unidades con un rotulado homogéneo y de buena apariencia.

Por lo general se aplica el rotulo luego de efectuada la esterilización, lavado y secado.

En ocasiones las ampollas se requisitan ya grabadas de origen.,

## 9.1.- PROCEDIMIENTO DE VERIFICACION DE INICIO Y CONTROL EN PROCESO DE GRABADO DE AMPOLLETAS Y FRASCOS VIALES

### 9.1.1.- POLITICAS

- Portar el uniforme adecuado  
(cofia, cubreboca, pantalón, zapatos.)
- La verificación de la inspección al proceso de grabado, sera al inicio del proceso y posteriormente cada 3 horas.
- El material por grabar deberá estar debidamente identificado, separado y de acuerdo a la cantidad y presentación indicada en la ordén de acondicionado.
- Ningún proceso de grabado deberá ser interrumpido hasta que se termine el total de material surtido a marcar; situaciones excepcionales deben ser autorizadas por la parte normativa.

### 9.1.2.- PASOS A SEGUIR

- Revisión del área de grabado, observar limpieza del área, equipo y personal.
- Se debe observar orden y solamente debe estar el equipo, materiales y documentos necesarios del producto y lote que se va a grabar.
- Revisión de la directiva de manufactura verificando el nombre del producto, lote, cantidad a grabar, cliché autorizado vigente de acuerdo a su presentación (material utilizado para grabar ampollitas y viales el cual contiene los datos nombre del producto, lote, fecha de caducidad, registro de salubridad, etc.).

- El grabado se realizará una vez que la ampolleta o frasco vial paso la prueba de hermeticidad.
- El inspector verificará que el marcado salga claro y legible cada 3 horas, si no se avisará al supervisor del área para corregir el grabado.
- Finalmente después del tiempo de secado, el inspector verificará que el marcado no se despinte y registrará los resultados en el formato.ANEXO 11
- Tanto el inspector como el operador deberán registrar sus muestreos y datos en el formato de inspección de grabado.11

## 9.2.- PROBLEMAS PRESENTADOS EN GRABADO

### 9.2.1.- SECADO DE AMPOLLETAS GRABADAS

Las ampolletas grabadas, serán colocadas en charolas de plástico y tapadas, debidamente identificadas almacenadas en el área de graneles.

El calor y la falta de extracción e inyección de aire en el área de graneles, impedia un secado completo y producía un reblandecimiento de la tinta del grabado de la ampolleta, provocando que se despintara con cualquier roce que tuviera, produciéndose una gran cantidad de defectivos de grabado y por lo tanto tener que volver a grabar esos defectivos.

## ACCION CORRECTIVA

Se colocó un sistema de inyección y extracción de aire en el área de graneles para el secado completo del grabado y no se produzca el reblandecimiento de la tinta del grabado.

## 9.2.2.- CLICHES NO ACTUALIZADOS

Constantemente se hacen modificaciones en las leyendas para grabado de ampollitas, esto implica que los clichés utilizados debén ser modificados. En ocasiones esta información no era debidamente difundida lo que provocaba que se siguieran utilizando los clichés obsoletos provocando problemas con la presentación del grabado y el producto.

## ACCION CORRECTIVA

Verificar con producción los cambios realizados con la nueva especificación autorizada por los responsables. Requisitar nuevos clichés con la nueva especificación y destruir los clichés anteriores.

## 10.- ACONDICIONADO

El acondicionado de un producto, consiste en colocar el producto envasado, etiquetado y/o grabado en un empaque secundario (caja individual), el cual debe contener leyendas similares y/o complementarias a la etiqueta o grabado, así mismo deben contener No. de lote del producto, fecha de caducidad (si lleva), fecha de fabricación, código de barras, precio, etc., todos estos datos deben de coincidir con las especificaciones del producto.

El acondicionado de un producto normalmente se hace en una línea de 6 a 8 personas, las cuales deben estar debidamente capacitadas para esta actividad.

El proceso de acondicionado consiste en armar caja individual, etiquetar y/o revisar grabado, colocar el producto en su caja individual, hacer fajillas del producto y empacar; estas actividades son distribuidas entre el personal de la línea, rotándose estas actividades durante el proceso. Las fajillas realizadas del producto ya acondicionado, son de una cantidad determinada dependiendo del tamaño del producto; de igual forma va a depender del tamaño del producto la caja colectiva donde se empacará el producto.

Normalmente el producto que va enfajillado es el producto de volumen pequeño(1, 2, 10, 20, 50 ml) y el producto de volumen grande va directamente en caja colectiva sin fajillas(100, 250, 500 ml).,

## 10.1.-PROCEDIMIENTO DE VERIFICACION DE INICIO Y CONTROL EN PROCESO DE ACONDICIONADO

### 10.1.1- POLITICAS

- Portar el uniforme adecuado para el acondicionado (cofia, camisola, pantalón, zapatos antiderrapantes blancos).
- Cambio de uniforme cada tercer día al inicio de labores.
- Contar con los materiales necesarios para el acondicionado del producto (etiquetas, caja plegadiza, carteras, caja corrugada, ligas, identificaciones, etc.).
- Ocupar las áreas y bandas de acondicionado asignadas de acuerdo al producto que se va a acondicionar.
- Cualquier producto que se va a acondicionar deberá contar con todos sus materiales de empaque respectivos antes de arrancar con el proceso.
- Productos en la etapa de proceso que no cumplan especificaciones serán segregadas e identificadas con doble cuarentena.
- Productos en proceso que se encuentren en doble cuarentena deberán ser reprocesados o destruidos en un lapso no mayor a 30 días.
- El producto acondicionado debe ser recogido de las áreas productivas por parte del almacén de producto terminado en un tiempo no mayor a 24 horas.<sup>11</sup>

### 10.1.2.- PASOS A SEGUIR

- Revisar el área de acondicionamiento: observar limpieza, orden y libre de materiales ajenos al producto o lote que se va a procesar.
- Verificar la identificación del área de acuerdo al orden de acondicionado; observará que la identificación del producto sea correcta y que tenga la etiqueta de control de proceso para su acondicionamiento.
- Verificar que el material de acondicionamiento corresponda al producto indicado en la orden de acondicionamiento y codificado con el número de material vigente que esta indicado en el listado.
- Una vez que se verificó lo anterior el inspector dará el arranque correspondiente firmando en el tarjetón de identificación de área y en la directiva de acondicionamiento.
- Cada 3 horas el inspector realizará una inspección visual del producto que es esta acondicionando, tomará muestras de linea y verificará:
  - a) Nombre de producto y No.de lote, tanto en caja plegadiza como en ampolleta y/o frasco vial.
  - b) Se tendrán que acondicionar por separado aquellos productos que no han sido liberados por microbiología, ya que el resultado dependerá del dia de llenado (viales, ampolletas).
  - c) Precio de acuerdo a la lista vigente o sin precio si se trata de un producto para

exportación o muestra médica.

d) Código interno de acuerdo a listas vigentes de material de empaque autorizado con respecto a colores, textos, medidas, etc.

e) Fecha de caducidad de acuerdo a la fecha de fabricación y tiempo establecido por SSA para cada producto.

f) Cantidad de ampollas, frascos que indica la caja.

g) Número del código de barras.

-Una vez verificado lo anterior indicará en la hoja de atributos (ANEXO 12) los puntos mencionados; además al final de la jornada indicará la cantidad total acondicionada; la cantidad muestreada, así como la cantidad y tipo de defectos encontrados. ANEXO 13.

- De no cumplirse lo anterior el inspector dará aviso al supervisor de área para que se tomen las acciones correctivas pertinentes.

- Una vez terminado el proceso de acondicionado, el inspector colocará etiquetas de "envase muestreado" a aquellos contenedores que muestreo e identificará con etiqueta con la leyenda "en análisis", los corrugados que contienen el producto.

## 10.2.- PROBLEMAS PRESENTADOS EN ACONDICIONADO

### 10.2.1.- CONTAMINACION CRUZADA ( ETIQUETAS Y/O CAJAS PLEGADIZAS DE DIFERENTES PRODUCTOS REVUELTAS)

Es el problema más común presentado en el área de acondicionado, debido a que existen productos muy similares en volumen y presentación, lo que origina que en ocasiones el material de empaque se revuelva fácilmente, desde la entrega del proveedor o al surtir en el almacén, esto origina problemas de contaminación cruzada durante el acondicionado o etiquetado. Cabe mencionar que las contaminaciones cruzadas que se han presentado son mínimas, sin embargo estas generan problemas muy críticos (2 ó 3 pzas de 5 ó 6000 piezas).

#### ACCIONES CORRECTIVAS

- Calificar a los proveedores de materiales haciéndoles visitas a sus instalaciones.
- Marcar diferenciales en los materiales (al costado).
- El almacenamiento de materiales deberá ser en anaqueles distintos y debidamente identificados.  
(Materiales similares no deben estar juntos).
- Surtido total de acuerdo a la orden de acondicionado (no fraccionar).
- El acondicionado del producto debe ser total.
- En cada etapa se debe realizar la conciliación de materiales.

## 11.- MUESTREO Y ANALISIS DEL PRODUCTO

Las buenas prácticas de manufactura establecen que la planta debe tener un sistema adecuado de muestreo y análisis del producto, desde el ingreso de materias primas al almacén hasta el acondicionado final.

### 11.1.- MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES

Todas las materias primas que ingresan a la planta, que serán utilizadas en la preparación de los productos, deberán cumplir con las especificaciones establecidas a fin de que el inspector del almacén las muestree y sean analizadas por el laboratorio de control de calidad y dar el dictamen para poder ser utilizadas o no en la preparación de los productos. Así mismo los materiales ingresados deben ser muestreados por el inspector y dictaminar si se aprueban o rechazan para su uso. Algunos materiales, como tapones de hule, y frascos de polietileno, entre otros deben ser analizados por el laboratorio para su aprobación o rechazo.

### 11.2.- PLAN DE MUESTREO

La cantidad por muestrear de materia prima para su análisis, es específica.

La cantidad por muestrear de materiales va a depender de la cantidad que ingrese, basándose en la tabla militar std. haciendo un muestreo al azar representativo.

Si es uno o dos el total de recipientes, se muestren todos.

Si el número de recipientes es mayor a 2, se hará de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\sqrt{N} + 1$$

Donde N es el número total de recipientes

De cada recipiente se toma una muestra igual y se mezclan para hacer una muestra compuesta y se analiza.

El muestreo de materias primas de manejo delicado debe ser sobre la base del procedimiento de manejo de sustancias delicadas.<sup>11</sup>

### 11.3.- PREPARADO

Una vez terminado el proceso de preparado, el inspector de área debe tomar una muestra representativa del producto (Aprox.100 ml) para su análisis químico correspondiente.

Se analiza como producto a granel (primario) y se da el dictamen para el inicio de filtración y llenado.

### 11.4.- LLENADO

El inspector de área, debe muestrear el producto envasado, a granel (secundario) para su análisis químico, microbiológico y/o biológico.

La cantidad de muestra es de acuerdo a la especificación del producto que se ha llenado. El muestreo debe ser al azar y representativo de todo lo llenado y por día de llenado.

### 11.5.- REVISION OPTICA

El muestreo de producto, debe ser diario por parte del inspector, de acuerdo a la cantidad revisada por el área de producción. La cantidad muestreada es de acuerdo a la tabla militar std. Con un A.Q.L.(Limite de Calidad Aceptable) de 0.65(Para defectos críticos). El inspector debe dar su dictamen de acuerdo a la cantidad de defectivos.

### 11.6.- GRABADO Y ACONDICIONADO

El muestreo de producto grabado y acondicionado debe ser diario de acuerdo a la cantidad grabada y/o acondicionada. Se muestra de acuerdo a la tabla militar std. Con un A.Q.L.(Limite de Calidad Aceptable)de 0.65 para defectos críticos, 1.5 para defectos mayores y 2.5 para defectos menores. El inspector debe dar su dictamen de acuerdo a la cantidad de defectivos.

## 12.- CONCLUSIONES

- 1.- Los puntos críticos de todo proceso de fabricación de inyectables deben ser verificados de forma muy cuidadosa y responsable, ya que de esto depende la calidad del producto final.
  
- 2.- El inspector de Control de Calidad es de vital importancia en todo el proceso de fabricación de inyectables , ya que es su responsabilidad verificar los puntos críticos del proceso y que se cumplan las Buenas Practicas de Manufactura en área , equipo , personal y producto.
  
- 3.- Todos los problemas presentados en el proceso de fabricación de inyectables deben ser tomados en cuenta para ser analizados y evaluados para tomar acciones correctivas y así minimizar problemas futuros.
  
- 4.- Cada etapa del proceso de fabricación de inyectables tiene sus propios puntos críticos , los cuales deben ser contemplados para que todo el proceso sea satisfactorio.

5.- El trabajo en equipo y la comunicación oportuna entre operarios, supervisor e inspector es muy importante para prevenir y/o corregir algún problema presentado en un punto crítico del proceso de fabricación.

Y hay que tener siempre presente que la calidad debe ser el principal ingrediente de un producto estéril, y que esta calidad se hace en la producción aunque más tarde sea evaluada por Control de Calidad.

## 13.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- J.HELMAN; FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA, VOLN. VI ; CIA. EDITORIAL CONTINENTAL, S.A. DE C.V.; 3a. IMPRESION , 1982 ; PAGES. 1857 - 1926.
  
- 2.- G.S.BANKER; MODERN PHARMACEUTICS; SECOND EDITION; MARCEL DEKKER, INC.; NEW YORK, U.S.A.; 1990; PÁGS. 491 - 536.
  
- 3.- M. J. AKERS; PARENTERAL QUALITY CONTROL; 1a EDITION;MARCEL DEKKER , INC.; NEW YORK , U.S.A. ; 1985 ; PAGES. 143 - 192.
  
- 4.- A. DÄRR; ELEMENTOS DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA; 1a. EDITION; EDITORIAL ACRIBIA; ZARAGOZA ESPAÑA; 1979; PÁGS. 95 - 99.
  
- 5.- T. H.MELTZR; FILTRATION IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY; 1a. EDITION; MARCEL DEKKER, INC. ; NEW YORK , U.S.A. ; 1987 ; PAGES. 299 - 350.

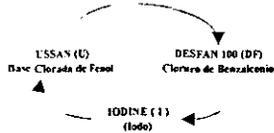
- 6.- B. CATTORI, C.RODARTE, F.DE VECCHI,V. GRENTY,E.OCHOA ; CURSO TEORICO PRACTICO DE AREAS ESTERILES ; ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA,A.C.,MEXICO D.F. 1985.
- 7.- E. GUAJARDO G.; ADMINISTRACION DE LA CALIDAD TOTAL; 1a. EDICION; EDITORIAL PAX MEXICO S.A. DE C.V. MEXICO 1996; PÁGS. 38 – 43.
- 8.- H. GUTIERREZ P. ; CALIDAD TOTAL Y PRODUCTIVIDAD ; 1a. EDICION ; McGRAW –HILL/INTERAMERICANA EDITORES S.A. DE C.V. ; MEXICO 1997 ; PAG. 3 – 18.
- 9.- H. CANTO DELGADO; DESARROLLO DE UNA CULTURA DE CALIDAD; 1a.edicion; EDITORIAL McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES S.A.DE C.V.; MEXICO 1997; PAGES 5 – 28.
- 10.- NOM-059-SSA1-1993 VIERNES 31-JUL-1998.
- BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA, DEDICADOS A LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS.

11.-PROCEDIMIENTOS DE VERIFICACION DE INICIO Y CONTROL DE PROCESO INTERNOS DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS CHINOIN.

12.-PROGRAMA INTEGRAL PARA INSPECTORES DE CONTROL DE CALIDAD; CANIFARMA; 1998.

ANEXO 1

Productos Farmaceuticos, S. A.		CALENDARIO DE SANITIZACION DEL MES DE FEBRERO, 1999																													
		INYECTABLES																													
AREA	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
TRAT. DE AGUA	U	U	U	U	U			DF	DF	DF	DF			I	I	I	I	I							U	U	U	U	U		
LAVADO	U							DF						I												U					
PREPARADO	U	U	U	U	U			DF	DF	DF	DF			I	I	I	I	I							U	U	U	U	U		
AREA ASEPTICA	U							DF						I											U						
ENGARROLADO	U	U						DF	DF					I	I	I	I								U	U	U				
REVISION OPTICA	U	U	U	U				DF	DF	DF				I	I	I	I								U	U	U				
MARCADO	U	U	U					DF		DF				I		I									U		U				
LAVADO	U		U					DF		DF				I		I									U		U				
ACONDICIONADO	U	U	U					DF		DF				I		I									U		U				
AREA COMUN	U	U	U					DF	DF		DF			I	I	I									U	U	U				



ELABORO  
*[Signature]*  
QFB. FRANCISCO RUIJAS

REVISO  
*[Signature]*  
QFB. GIADALUPE ARELLANO R.

AUTORIZO  
*[Signature]*  
QFI. RICARDO PERALTA O.

**DUCTOS FARMACEUTICOS, S. A. DE C. V.**



OBJETO DE :

FECHA:

IDENTIFICACION:

INICIO DE PROCESO:

PRODUCTO: \_\_\_\_\_ LOTE: \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_

DEPARTAMENTO/AREA: \_\_\_\_\_

OPERARIO/OPERAZANTE EMPLEADO: \_\_\_\_\_

PROCESO: \_\_\_\_\_

CANTIDAD TEORICA: \_\_\_\_\_

PRODUCTO ANTERIOR: \_\_\_\_\_ LOTE: \_\_\_\_\_

PREPARACION DEL AREA: \_\_\_\_\_  
REALIZO

Vo.Bo. JEFE DE AREA

Vo.Bo. CONTROL DE CALIDAD

PREPARACION DE EQUIPO  
Y UTENSILIOS: \_\_\_\_\_  
REALIZO

Vo.Bo. JEFE DE AREA

Vo.Bo. CONTROL DE CALIDAD

PREPARACION DEL UNIFORME  
PERSONAL Y EQUIPO  
DE SEGURIDAD:

\_\_\_\_\_ Vo.Bo. JEFE DE AREA

\_\_\_\_\_ Vo.Bo. CONTROL DE CALIDAD

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA REPLICADA**

## ANEXO 3

PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A. DE C.V.

AUTOCLAVE FEHLNEX AZTECA PLUS DEL AREA DE INYECTABLES

TIEMPOS DE EXPOSICION

PATRON DE CARGA	MATERIAL Y EQUIPO	TIEMPO DE EXPOSICION
NUMERO 1	10 UNIFORMES Y 20 PARES DE GUANTES.	20 MINUTOS
NUMERO 2	1 PORTAFILTRO PIEZAS PARA LLENADO DE MAQUINA PERIFILL O FILAMATIC: -1 VASO DE PLASTICO DE 1 LITRO Y 1 VASO DE 600 ML. -1 MANGUERA DE PLASTICO -1 VARILLA DE VIDRIO -2 JERINGAS	36 MINUTOS
NUMERO 3	1 PORTAFILTRO	25 MINUTOS
NUMERO 4	PIEZAS PARA LLENADO DE MAQUINA PERIFILL O FILAMATIC: -1 VASO DE PLASTICO DE 1 LITRO Y 1 VASO DE 600 ML. -1 MANGUERA DE PLASTICO -1 VARILLA DE VIDRIO -2 JERINGAS	36 MINUTOS
NUMERO 5	1 CHAROLA CON 600 TAPONES DE HULE DE 30 MM. 2 CHAROLAS CON 1,500 TAPONES C/U DE 20 MM.	22 MINUTOS
NUMERO 6	1 CHAROLA CON 600 TAPONES DE HULE DE 30 MM.	22 MINUTOS
NUMERO 7	2 CHAROLAS CON 1,500 TAPONES DE HULE DE 20 MM C/U.	22 MINUTOS
NUMERO 8	1 CHAROLA CON 300 TAPONES DE HULE DE 30 MM.	22 MINUTOS
NUMERO 9	1 CHAROLA CON 1,000 TAPONES DE HULE DE 20 MM.	22 MINUTOS
NUMERO 10	5 CHAROLAS CON 1,500 TAPONES DE HULE DE 20 MM C/U.	22 MINUTOS
NUMERO 11	2 PORTAFILTROS 2 VASOS DE PRECIPITADO DE PLASTICO DE 1 LITRO 2 TUBOS PARA LLENADO	25 MINUTOS
NUMERO 12	1 PORTAFILTRO 2 JERINGAS PARA MAQUINAS LLENADORAS COZZOLI 9 TAPONES DE HULE DE 6.3 CM. 2 VARILLAS DE VIDRIO	25 MINUTOS
NUMERO 13	2 MATRACES CON 8 LITROS DE VEHICULO C/U. 2 MATRACES CON 5,000 TAPONES DE HULE DE 13 MM. C/U 1 MATRAZ CON 8 LITROS DE AGUA	1 HORA 10 MINUTOS
NUMERO 14	4 CESTAS CON 5,000 AMPOLLETAS DE FERRANINA C/U.	36 MINUTOS
NUMERO 15	4 MATRACES DE 12 LITROS CON 9 LITROS DE VEHICULO C/U	1 HORA 10 MINUTOS

REALIZADO POR : Q.F.B. DAVID MACIEL ZARAGOZA

APROBADO POR : Q.F.B. E.MARGARITA TERAN PORCAYO

Q.F.B. JOSEFINA GARCIA ARREDONDO

ANEXO 4

— ALMACEN GENERAL —

MATERIA PRIMA \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



PRODUCTO \_\_\_\_\_

PESO BRUTO \_\_\_\_\_ TARA \_\_\_\_\_

PESO NETO \_\_\_\_\_

ANALISIS No. \_\_\_\_\_

LOTE \_\_\_\_\_ O. P. \_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_\_\_

PESADOR \_\_\_\_\_

INSPECTOR \_\_\_\_\_

— ALMACEN GENERAL —

MATERIA PRIMA \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



PRODUCTO \_\_\_\_\_

PESO BRUTO \_\_\_\_\_ TARA \_\_\_\_\_

PESO NETO \_\_\_\_\_

ANALISIS No. \_\_\_\_\_

LOTE \_\_\_\_\_ O. P. \_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_\_\_

PESADOR \_\_\_\_\_

INSPECTOR \_\_\_\_\_

<b>RECHAZADO</b>	
CÓDIGO	FECHA
LOTE/INGRESO	QUÍMICO/INSPECTOR
	FOGCC-002

**— CONTROL EN PROCESO —**

APROBADO PARA:

FABRICAR	( )	ETIQUETAR	( )	GRABAR	( )
LLENAR	( )	ENCELOFANAR	( )	BRILLAR	( )
TABLETEAR	( )	EMBLISTAR	( )	LAVAR	( )
ENCAPSULAR	( )	SELLAR	( )	CAMBIO DE PRECIO	( )
HERMETICIDAD	( )	REVISION	( )	ACONDICIONAR	( )

```

=====
Sartochek
Junior BP plus
Programa 3
=====

Fecha.....: 06.05.1999
Hora.....: 09:41 S

Protocolo
=====

Operador.....:.....
Producto.....:.....
Lote de prueba.....:.....
Tipo de filtro.....:.....
Lote de filtro.....:.....
Porosidad.....:.....
Pres. de prueba.....:.....
Humidificación.....:.....

Test-parameter
=====

Clase de prueba: 7
Volumen neto: 0 ml
Presión prueba: 0 mbar
Tiempo estab.: 3.00 min
Tiempo prueba: 0.20 min
Difusión max.: 0.0 ml/m
B.P. min.: 2000 mbar
B.P. max.: 2500 mbar

Resultados
=====

Presi. prueba: .....
Tiempo prueba: .....
Caída presión: .....
Difusión: .....
Punto de bur.: 2300 mbar

Evaluación
=====

Prueba positiva

```



<b>TÍTULO :</b>	PROCEDIMIENTO DE VERIFICACIÓN DE INICIO Y CONTROL EN PROCESO	<b>HOJA :</b>	<b>DE :</b>
DE REVISIÓN ÓPTICA		8	9

**ANEXO 4**

**TABLA PARA LA DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y NÚMEROS DE ACEPTACIÓN Y RECHAZO DE UNIVERSOS**

TAMAÑO DE UNIVERSO (N)	SUBNIVEL		REDUCIDO N.C.A.		NORMAL N.C.A.			RIGUROSO N.C.A.				
	REDUCIDO	NORMAL Y RIGUROSO	10		25		0.65		10		25	
			Ac.	Re.	Ac.	Re.	Ac.	Re.	Ac.	Re.	Ac.	Re.
	(n)	(n)										
2 a	8	2	2									
9 a	15	2	3									
16 a	25	2	5		0	1			0	1		
26 a	50	3	8									
51 a	90	5	13	0	1			0	1			
91 a	150	8	20			0	2			1	2	
151 a	280	13	32			1	3			2	3	
281 a	500	20	50	0	2	1	4		1	2	3	4
501 a	1 200	32	80	1	3	2	5	1	2	3	5	6
1 201 a	3 200	50	125	1	4	3	6	2	3	4	7	8
3 201 a	10 000	80	200	2	5	5	8	3	4	5	10	11
10 001 a	35 000	125	315	3	6	7	10	5	6	7	14	15
35 001 a	150 000	200	500	5	8	10	13	7	8	10	11	21
150 001 a	500 000	315	800	7	10			10	11	14	15	
500 001 a	MAYOR	500	1250	10	13			14	15	21	22	
		2000						21	22			







**CONTROL DE ACONDICIONAMIENTO**

PRODUCTO _____	FECHA FAB. _____
LOTE _____	FECHA CAD. _____
PRESENTACION _____	PRECIO _____
ACONDICIONADO _____	JEFE LINEA _____
REACONDICIONADO _____	INSPECTOR _____
LINEA _____	
CANTIDAD TEORICA _____	
CANTIDAD REAL _____	

**CONTROL PRODUCCION**

DIA DE LLENADO						
EMBLIS, ENCFLO						
FECHA						
HORA						
D E F E C T O S						
TOTAL						

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

**DICTAMEN CONTROL DE CALIDAD**

FIRMA					
DICTAMEN					

A: Aprobado  
R: Rechazado

CONACADO

REPORTE DE INSPECCIÓN DE CONTROL DE CALIDAD  
EN EL AREA DE ACONDICIONAMIENTO



INSPECTOR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

Línea: \_\_\_\_\_  
 Nombre del producto: \_\_\_\_\_ Fecha de fabricación: \_\_\_\_\_  
 Lote: \_\_\_\_\_ Fecha de caducidad: \_\_\_\_\_  
 Volumen y Frasco: \_\_\_\_\_ Frasco: \_\_\_\_\_  
 Impresión: \_\_\_\_\_ Supervisor: \_\_\_\_\_  
 Acreditación - Recrecreditación: \_\_\_\_\_ Vo. De: \_\_\_\_\_

Cantidad Acondicionada: \_\_\_\_\_  
 Tipo Muestreo: \_\_\_\_\_ Nivel de Inspección  
 Sección: \_\_\_\_\_ Reducido: \_\_\_\_\_  
 Doble: \_\_\_\_\_ Normal: \_\_\_\_\_  
 Severo: \_\_\_\_\_

Tamaño de Lote	91-150	151-280	281-500	501-1200	1201-3200	3201-10000	10001-35000	35001-150000
Número de Muestras	F-20	G-32	H-50	J-80	K-125	L-200	M-315	N-500 N-500

DEFECTOS

**CRITICOS:** No se presenta ningún universo que contenga una o más unidades defectuosas de esta categoría.

- 1.- Leyendas: clave, nombre genérico y fórmula de un producto distintos.
- 2.- Fecha de caducidad ausente o equivocada.
- 3.- Falta de cierre hermético.
- 4.- Forma Farmacológica equivocada.
- 5.- Partículas extrañas de otro producto, insectos, metales, vidrios, astillas.
- 6.- Falta de uniformidad de color color o opacidad en sólidos, líquidos e hipertables.
- 7.- Ausencia de producto en su totalidad.
- 8.- Número de registro ausente.

**PRINCIPALES:** Mayores  
AQL 1.5  
Ar \_\_\_\_\_ Re \_\_\_\_\_

- 1.- Leyendas ausentes e ilegibles nombre, fórmula, clave.
- 2.- Fecha de caducidad ilegible.
- 3.- No. de lote ausente e ilegible.
- 4.- Etiquetas caídas o despegadas.
- 5.- Caja o etiqueta maltratada.
- 6.- Instructivo equivocado o ausente.
- 7.- Frasco o producto rotos.
- 8.- Productos sucios u oxidados.
- 9.- Falta de insertos y guaces.

**SECUNDARIOS:** Menores  
AQL 2.5  
Ar \_\_\_\_\_ Re \_\_\_\_\_

- 1.- Cajas e etiquetas maltratadas.
- 2.- Leyendas borrosas.
- 3.- Caja mal cerrada.
- 4.- Instructivos ilegibles.
- 5.- Frascos o tabletas despastilladas.
- 6.- Etiquetas inclinadas.
- 7.- Variación de color.

FINANCIA