

## **CAPITULO II. ESPECIFICACIONES DE DISEÑO**

### **2.1 Necesidades del cliente**

#### **2.1.1 Control y seguridad de calidad**

Históricamente el control y seguridad de calidad deriva de la necesidad de supervisar las diferentes etapas de la elaboración de productos farmacéuticos de buena calidad. Estos controles son: pruebas de identidad y pureza de agentes activos e inactivos, análisis durante el proceso para asegurar la eficacia de los procedimientos de producción, análisis del producto definitivo para garantizar que éste satisface todas las especificaciones, e inspección de los envases, rótulos y material adjunto para comprobar su exactitud y su cumplimiento de las especificaciones.

La sección de control y seguridad de calidad hace muestreos de materiales en procesamiento, materiales para envases y el producto final, luego analiza a éste y todos sus componentes asociados.

A finales de la década de 1960 y comienzos de la siguiente, se empezaron a tener nuevas actividades dentro del control y seguridad de calidad, ahora se tiene la función adicional de confirmar que los procedimientos operativos de la fabricación de sustancias farmacéuticas y los componentes de un producto cumplan las especificaciones de la compañía y que eliminen desde el principio problemas de calidad como contaminación, mezclas y exceso de variación.

#### **2.1.2 Variación del proceso**

Algunas personas se sorprenden al enterarse que dos partes aparentemente idénticas, hechas bajo condiciones cuidadosamente controladas, de la misma fuente de materia prima y fabricadas sólo con diferencia de segundos por la misma máquina, puedan ser diferentes en muchos aspectos.

De la misma manera en que dos personas no son exactamente iguales, dos partes manufacturadas no son exactamente iguales. Siempre habrá una pequeña variación en el tamaño, peso o ajuste de una parte o ensamble. La diferencia puede ser muy pequeña, pero existirá una diferencia. A esto se le llama variación. La variación excesiva es la causa de una gran cantidad de los problemas de calidad.

En realidad, cualquier proceso de fabricación, aún el más confiable, se caracteriza por cierto grado de variabilidad que es de naturaleza aleatoria y que no se puede eliminar completamente.

Cuando la variabilidad presente en un proceso de producción está limitada a la variación aleatoria, se dice que el proceso está bajo control estadístico.

Esto se consigue buscando y eliminando todas las causas que originan variaciones de otra clase, como son las que se pueden deber a operarios poco entrenados, a materias primas de baja calidad, ajustes indebidos de las máquinas, a partes usadas, etcétera.

Como los procesos de fabricación raramente se encuentran libres de este tipo de defectos, es importante tener algún método sistemático de detectar las desviaciones notables de un estado de control estadístico, cuando estas se presentan o si es posible antes. Es para este fin para el que emplean principalmente las gráficas de control.

Una gráfica de control consiste en una línea central que corresponde al promedio en que se desarrolla el proceso y dos líneas correspondientes a los límites de control superior e inferior.

### 2.1.3 Control estadístico de procesos

El mejoramiento de la calidad es esencial para incrementar la satisfacción del cliente, incrementar ventas y preservar empleos, utilizando herramientas como el control estadístico de procesos, el cual ofrece una visualización del proceso mediante datos.

Los métodos del control estadístico de procesos, tienen mucha importancia en el mejoramiento de la calidad, porque sabemos que representa la manera más segura y menos costosa de alcanzar los objetivos deseados.

Usar la estadística pudiera parecernos algo muy difícil de lograr, pero la estadística no es más que una manera “astuta” de utilizar los números para ayudarnos a tomar decisiones en la operación de cualquier planta y reducir el número de problemas de fabricación.

Se dice que un proceso está en control estadístico cuando no es afectado por causas especiales de variación. Si las variaciones que se presentan son debidas sólo a causas comunes, el proceso está bajo control estadístico. Si en el proceso se presentan causas especiales de variación se dice que está fuera de control.

En términos de las gráficas de control podemos decir que para que un proceso esté en control, todos los puntos deben caer dentro de los límites de control y deben estar dispersos al azar con respecto a la línea central.

Una causa especial no necesariamente indica un producto defectuoso, como tampoco un sistema de causas comunes indica necesariamente su conformidad con las especificaciones, simplemente se ha comprobado la consistencia y estabilidad del proceso, independiente del modo en que el producto se ajusta o falla según las especificaciones.

El control estadístico del proceso lo integran una serie de herramientas que son de gran utilidad para el análisis de datos obtenidos a través de mediciones u observaciones específicas. Los beneficios al implantar dicho control se reflejan necesariamente en un incremento en la productividad, reducción de costos, mejoramiento constante del producto y la satisfacción del cliente.

Pensando en la importancia del control y la necesidad de incrementar la velocidad de respuesta por parte de los responsables de las operaciones en las máquinas se necesita un sistema de control estadístico de procesos para visualizar, reportar y almacenar las variaciones de peso en la fabricación de cápsulas de forma rápida y automática.

El aprovechamiento integral de éste sistema exige que una gran cantidad de datos sean capturados, procesados, analizados y archivados.

El sistema debe contar con una hoja electrónica de registro de datos que le permite al usuario capturar, corregir, eliminar, marcar, filtrar, transformar, consultar y reportar la información obtenida de inspecciones o pruebas de calidad.

Un sistema de control estadístico de procesos presenta ventajas competitivas para el usuario, ya que elabora el análisis estadístico de la información obtenida en los procesos, con el fin de tener elementos cuantitativos para la toma de decisiones y constatar la veracidad de la capacidad de los procesos.

Las ventajas para el usuario, radican en que no tiene más que hacer su trabajo cotidiano; ya que se le presenta en la pantalla una hoja de verificación o formato de inspección en donde se registran las variables, puede tener a la mano información del proceso cuando se desee, hacer la impresión de cualquier tipo de gráfica disponible.

Es también muy útil para exportar productos nacionales, los cuales deberán mostrar evidencia estadística de que dichos productos cumplen con las especificaciones y estándares requeridos por el mercado internacional.

El control estadístico debe ser diseñado totalmente en español y ser operado por un reducido número de comandos. Debido a que operadores de este tipo de sistemas carecen de una escolaridad aceptable. En el aprendizaje de dicho control, debe adaptarse a cualquier persona de línea y la capacitación no deberá excederse en promedio a mas tiempo del especificado por el fabricante.

## **2.2 Especificaciones del sistema propuesto**

### **2.2.1 Implantación del sistema**

En la implantación de un sistema de control no solo interviene factores exclusivamente técnicos, sino económicos de relaciones humanas y de liderazgo (dispositivos electro neumáticos o controladores lógicos programables (PLC's) por sus siglas en inglés) hasta las más complejas (ultramodernos circuitos microprocesadores de alta velocidad o unidades de procesamiento central de gran poder.

En cualesquiera de los casos antes de implantar un sistema de control, sea para una planta nueva o para modernizar alguna instalación antigua, el primer factor que hay que considerar es la justificación.

Hay múltiples factores que se deben considerar para contestar esta pregunta. Sin embargo, es posible concretarse a los cuatro más importantes:

- Elevar la producción
- Mejorar la calidad del producto
- Incrementar la eficiencia de operación
- Optimizar la seguridad de la planta

El conjunto de factores mencionados da la pauta para justificar la implantación del sistema.

Es preciso planear la disposición de los equipos, de tal manera que el acceso físico sea fácil y que, por limitaciones de espacio, el personal de ingeniería y mantenimiento no tenga dificultades para desarrollar calibraciones, reconfiguraciones y reparaciones.

El sistema está protegido contra agresiones del medio ambiente, tales como vibraciones, temperatura, humedad, corrosión, etcétera.

La protección que se ofrece en el mismo equipo se considera suficiente, pero si se requiere una protección más severa es posible adaptarla.

Para el diseño del gabinete y los compartimentos donde se montan los equipos es conveniente ayudarse con las normas disponibles que se aplican en estos casos.

### 2.2.2 Sistema Normalizado

La norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1994. Para producción de medicamentos y especificaciones sanitarias.

Esta norma regula todo lo relacionado con la fabricación de medicamentos y tiene especial cuidado en establecer especificaciones de los materiales, señalando:

1. Materiales de superficie lisa. Los materiales utilizados para recipientes en contacto con los medicamentos deben tener las siguientes características, superficie lisa, continua sin porosidad ni revestimientos, no deben modificar el olor, el color, no ser tóxicos ni reaccionar con los medicamentos, se pueden utilizar el acero inoxidable, el vidrio, el aluminio, el polietileno de alta densidad, o materiales que bajo condiciones de uso continuo presenten características iguales a las de estos materiales.
2. Materiales de superficie inerte. Son aquellos que cumplen con las características de superficie lisa y presentan resistencia al desgaste, al impacto a la oxidación y a la corrosión. Pueden utilizarse el acero inoxidable o cualquier material que bajo condiciones de uso continuo cumpla con las características señaladas.

La tendencia mundial en los sistemas de aseguramiento de calidad en estas industrias, tienen una influencia directa sobre los materiales que conforman los equipos; Con la adecuada selección de estos se logran incrementos en la eficiencia de producción, mejoras en el control de flujos, reducción de costos por mantenimiento de planta y mejoras en la puntualidad de la línea de producción y lo más relevante, la pureza de los productos; Los aceros inoxidables permiten alcanzar este propósito.

Por lo que en esta industria el uso de estos aceros se inicia con el manejo de materias primas, en donde se utilizan para conservar las características y propiedades de los productos e inalterables durante el procesamiento inicial hasta obtener el producto final.

### 2.2.3 Materiales

Uno de los giros mas exigidos por las regulaciones sanitarias y por su propia naturaleza es el de la industria Farmacéutica ya que la fabricación de medicamentos o de materiales para curación requieren de un ambiente sanitizado, de ahí que la selección de los materiales para el equipo de proceso y manipulación de los productos tenga que cumplir primordialmente con esta exigencia.

Dadas las bondades y características del acero inoxidable como son su alta resistencia a la corrosión, la facilidad de limpieza, su tiempo de vida útil, y la confiabilidad de no alterar las características de los productos que entran en contacto con él, hacen que este material sea la selección por excelencia para la fabricación de equipo de proceso en la industria farmacéutica.

Otro aspecto de vital importancia es el acabado superficial de los equipos en cuestión los cuales deben garantizar su fácil limpieza, para que no promuevan la formación de colonias bacterianas.

La pureza de los productos farmacéuticos, tienen una estrecha relación con los procesos de elaboración, almacenamiento, manipulación, empaque y transporte. Entre los principales factores responsables del adecuado proceso de estos productos destacan:

1. Mantener un alto grado de higiene, impidiendo la contaminación de bacterias nocivas durante la elaboración.
2. Evitar la contaminación de metales, debida a los equipos y utensilios que están en contacto.
3. Garantiza que durante la vida en servicio del equipo, no se alteren las características del metal.

Consideramos que un material es higiénico cuando se presentan las siguientes características durante el servicio:

- Elevada resistencia a la corrosión.
- Superficie totalmente lisa y exenta de porosidad.
- Resistencia al impacto, tensiones mecánicas, abrasión, no se agrieta ni se astilla.
- Resistencia a las variaciones térmicas.
- Ausencia de revestimientos, protectores frágiles y deteriorables.
- Optima facilidad de limpieza y como consecuencia, elevado grado de eliminación de bacterias.

El acero inoxidable es el material que presenta a un mismo tiempo estas características en los equipos y utensilios para el proceso de productos farmacéuticos, llegándose a considerar actualmente el material de referencia en los diferentes códigos y regulaciones internacionales.

Los aceros inoxidables son una familia de aleaciones que contienen cromo en un mínimo de 11%. El cromo forma una película de óxido de cromo en la superficie extremadamente delgada, continua y estable.

Esta película deja la superficie del material inerte a las reacciones químicas, esta es la propiedad fundamental de los aceros inoxidables, por lo que se les conoce como materiales de superficie inerte.

Los aceros inoxidables que se utilizan en mayor proporción en la industria farmacéutica, de acuerdo con la clasificación AISI son: 304, 304L, 316, 316L, y se utilizan en equipo de proceso, equipo para manipulación y artículos de servicio.

Las aleaciones de aceros inoxidables más comunes son la serie 300, debido a su alto contenido de cromo y níquel, estos aceros son los de mayor resistencia a la corrosión de todos los aceros inoxidables.

Debe considerarse que estos aceros inoxidables pueden llegar a tener un contenido de cromo de hasta el 26%, y contenidos de níquel de hasta el 22%. Algunos contienen molibdeno, el cual mejora la resistencia a la corrosión en soluciones de cloruros. El contenido de carbono se mantiene en un mínimo, se estabiliza con la adición de titanio o niobio.

El acero inoxidable 304, que contiene un 18% de cromo y 8% de Níquel, es el mas usado. Cuando el ambiente es más agresivo que el que maneja el 304, se puede emplear el 316, que contiene un 2% de molibdeno.

Para ambientes que exceden la resistencia a la corrosión del 316, existen aceros inoxidables más aleados y más costosos que son utilizados para prevenir la corrosión.

La selección adecuada entre los aceros inoxidables prevendrá la corrosión, conservara la pureza del producto, asegurará la facilidad en la limpieza y proveerá de una vida larga al equipo, por lo que el acero inoxidable tipo 316 es el mas usado y recomendado para los equipos dentro de la industria farmacéutica.

Cuadro 2 Aceros Inoxidable Serie 300 (AISI).

AISI Tipo No.	Composición Nominal %				
	C	Mn	Cr	Ni	Otros
301	0.15 máx.	2.0	16-18	6.0-8.0	
302	0.15 máx.	2.0	17-19	8.0-10	
304	0.08 máx..	2.0	18-20	8.0-12	
304L	0.03 máx..	2.0	18-20	8.0-12	
309	0.20 max.	2.0	22-24	12-15	
310	0.25 máx..	2.0	24-26	19-22	
316	0.08 máx..	2.0	16-18	10-14	2-3 Mo
316L	0.03 máx..	2.0	16-18	10-14	2-3 Mo
321	0.08 máx..	2.0	17-19	9.0-12	(5x%C) Ti mín.
347	0.08 máx..	2.0	17-19	9.0-13	(10x%C) CbTa mín.

## 2.2.4 Sistema validado

La definición que establece la FDA (Food and Drugs Administration) sobre validación es la siguiente: “Una validación de proceso es un programa documentado que provee con un alto grado de seguridad que un proceso específico podrá producir en forma homogénea y repetidamente, un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados”.

A finales de los sesentas y principios de los setentas en Estados Unidos se dan los primeros pasos encaminados a lo que hoy se conoce como validación, o sea la acción de comprobar y verificar cualquier proceso, técnica, sistema, mecanismo de manufactura ó control efectivo y reproducible; esto fue propiciado por casos de adulteración en medicamentos, productos que no cumplían con especificaciones establecidas en la USP (United States Pharmacopeia)<sup>2</sup>.

Durante el proceso de validación uno de los instrumentos que se utiliza en la actualidad, para analizar los datos obtenidos ya sea de un método analítico, sistema ó proceso de manufactura de una forma farmacéutica, es la computadora, la cual debe operar con un software validado para que proporcione resultados confiables que permitan llegar a una conclusión, este punto se consideró dentro de la historia de la validación desde 1983 a la actualidad.

El validar un proceso ha significado un aspecto importante en México durante estos últimos años ya que por medio de esto se ha podido garantizar la calidad del producto que finalmente llegará al consumidor, además de estar en línea con las normas legales y reglamentaciones oficiales.

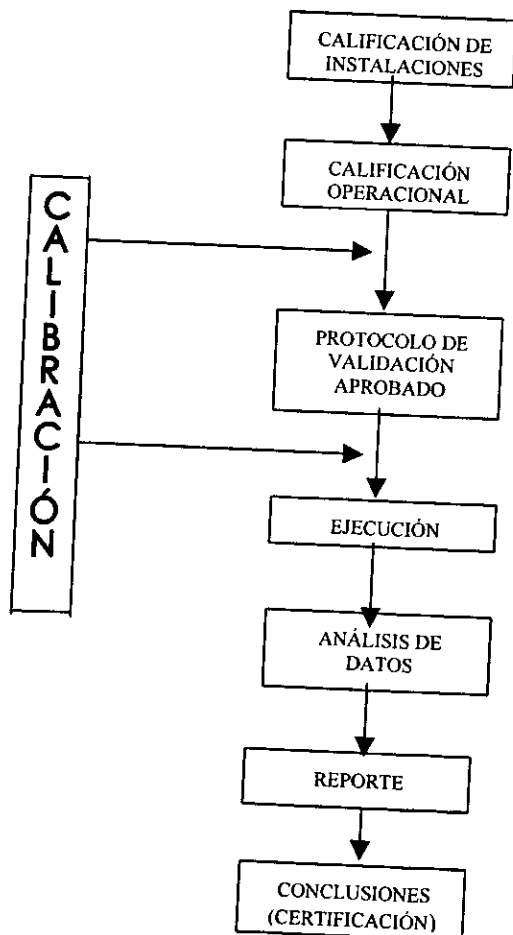
### 2.2.4.1 Requisitos para cumplir con la validación

1. Calibración. Es el método científico utilizado para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición.
2. Calificación operacional. Es la verificación documentada de que los sistemas (agua, vapor, gases) o subsistemas realizan la función para la que fueron diseñados, esto operándolos dentro de rangos ya especificados.
3. Calificación de instalaciones. Son aquellas pruebas que permiten establecer que el equipo en proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas.
4. Calificación de desempeño del proceso. Son aquellas pruebas que proporcionan la confianza de que el proceso es efectivo y reproducible.

<sup>2</sup> La USP es un libro que contiene una lista de sustancias medicinales (drogas) y/o artículos (aparatos) con descripciones, pruebas y fórmulas para prepararlas, seleccionadas por una autoridad reconocida.

5. Calificación desempeño del producto. Establece la confianza a través de pruebas apropiadas de que el producto terminado ha sido producido mediante un proceso específico que cumple todos los atributos de calidad, funcionalidad y seguridad.
6. Calificación de personal. Es la evidencia documentada de que una persona es capaz de desempeñar una actividad adecuadamente y dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).
7. Calificación de equipo. Es la evidencia documentada del funcionamiento de un equipo en condiciones normales de operación y del cumplimiento de las especificaciones que marca el proveedor.

#### 2.2.4.2 Procedimiento de validación a equipos





### 2.2.5 Sistema Universal

Exactitud en el pesando y velocidad en la producción. Ahora se pueden tener ambos con el sistema verificador de peso en línea "IWCS-1" (Integrated Weight Control System), que se adapta a cualquier tipo de máquina encapsuladora que exista actualmente en el mercado y a máquinas que trabajan en los laboratorios farmacéuticos.

Puede pesar con exactitud cápsulas del número 00 al 5 sin ningún problema de ajuste o modificación al equipo.

Existen máquinas encapsuladoras con diferentes características tanto técnicas como de diseño pero ninguna se abstiene de poder adaptar el sistema verificador de peso "IWCS-1".

A continuación mencionaremos sólo algunas de las máquinas encapsuladoras que existen en el mercado.

La máquina KW9001AP marca ANRITSU puede llenar hasta 120,000 cápsulas por hora, esta máquina guarda los datos obtenidos de la variación en una memoria programada donde mide la cantidad de polvo suministrado teniendo un control por medio de límites ya establecidos a la cápsula.

Pero eso no garantiza una exactitud real pues al final de la producción se realizan pruebas de la cápsula llena y resulta que existe variación entre ellas de hasta  $\pm 6$  mg.

El nuevo verificador de peso ha resultado de mayor confiabilidad debido a que se adapta a la salida de la máquina de tal forma que toma una cápsula del proceso, la pesa, la rechaza o la retorna al contenedor según sea el resultado, además de arrojar resultados gráficos en pantalla y poder ajustar mejor los límites para la dosificación de polvo alcanzando así variaciones no mayores de  $\pm 2$  mg, todo esto de forma totalmente automática, también es fácil de integrarse al proceso de la producción total de la planta.

Puede conectarse a su red o a su servidor que este controlando automáticamente la fábrica.

Permite la combinación perfecta de exactitud y toma de muestras a cualquier velocidad de producción.

La máquina Zanasi 40, marca IMA esta máquina es casi automática succiona el polvo, revisa el nivel de polvo en la tolva por medio de sensores que se conectan a PLC's logrando con esto una menor variación en el llenado de las cápsulas pero necesariamente tienen que verificar sus pesos a la salida, el sistema verificador de peso se adapta perfectamente a la salida tomando la muestra por medio de una rampa donde las cápsulas se pueden ordenar y determinar en cual boquilla fue realizado el llenado, el sistema verificador de peso gráfica y registra en memoria además de imprimir y en tiempo real determina cual boquilla tiene mayor variación de peso logrando así detectar una posible falla mecánica, mal ajuste o boquilla fuera de uso, etc.

Esta máquina a diferencia de la anterior produce hasta 40,000 cápsulas por hora una producción menor pero que no deja de estar expuesta a variaciones, con el sistema logramos una variación de hasta  $\pm 2$  mg

La máquina INDEX K120i, de fabricación estadounidense, construida bajo los más altos estándares requeridos para el llenado de las cápsulas, fabricada totalmente en acero inoxidable 316, este tipo de máquinas son de las más utilizadas en la industria farmacéutica por su velocidad de producción que va de 60,000 a 130,000 cápsulas por hora.

Estas máquinas dosifican la cantidad de polvo en el llenado teniendo una variación en peso de  $\pm 4$  mg. Por lo cual es necesario verificar periódicamente el peso de las cápsulas por medio de un sistema de control de peso, alcanzando una variación de  $\pm 2$  mg.