

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure, surrounded by a Latin inscription: "SIBIS CONSPICUA CAROLINA ACCURATA AC MIA COACTEMALENSIS INTER CETERAS".

**COMPARACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA REVISIÓN DE AMPOLLAS
PARA USO INYECTABLE POR SISTEMA MECÁNICO Y MANUAL**

Mayra Fabiola Aguilar Mejía

Química Farmacéutica

Guatemala, septiembre de 2014

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure holding a cross, surrounded by various symbols. The shield is set against a background of a globe. The outer ring of the seal contains the Latin motto: "OBIS CONSPICUA CAROLINA ACCURATA MIA COACTEMALENSIS INTER CETERAS".

**COMPARACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA REVISIÓN DE AMPOLLAS
PARA USO INYECTABLE POR SISTEMA MECÁNICO Y MANUAL**

Informe de Tesis

Presentado por
Mayra Fabiola Aguilar Mejía

Para optar el título
Química Farmacéutica

Guatemala, septiembre de 2014

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Manuel Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Rodrigo José Vargas Rosales	Vocal III
Br. Lourdes Virginia Nuñez Portales	Vocal IV
Br. Julio Alberto Ramoz Paz	Vocal V

DEDICATORIA

A DIOS:

Por darme la vida y la oportunidad de culminar una de mis metas.

A MIS PADRES:

Mario Alberto Aguilar García y Mayra Corina Mejía Juárez de Aguilar, por su ejemplo perseverancia y optimismo. Además de darme el cariño, confianza y comprensión necesaria para mi formación tanto personal como profesional. Todo lo que he sido, soy y seré lo dedico a ustedes.

A MIS HERMANOS:

Claudia y Mario, por ser parte fundamental en mi vida, gracias por su apoyo y ayuda. Gracias por compartir éste triunfo conmigo.

A TODA MI FAMILIA:

En especial a mis abuelitos Clemencia, Mauro (†), Ricardo y María Francisca (†), por estar presentes en todo momento y apoyo incondicional cuando lo necesité.

A MIS AMIGOS:

Por su amistad, solidaridad y cariño, por apoyarme siempre en todo momento.

A MI PAIS GUATEMALA:

Donde nací y he vivido toda mi vida.

A LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIAS: Por formarme profesionalmente

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a mis padres por darme la oportunidad de superarme y apoyarme en toda mi vida.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, por formar profesionales al servicio de esta patria.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, gracias por hacer de mí una profesional de éxito.

A mi asesora Licda. Julia García, gracias por motivarme, apoyarme y ayudarme en este proyecto.

A Judith Torres de Lammens por abrirme las puertas de Laboratorios Lamfer y brindarme los medios para la elaboración de este trabajo.

A todas las personas que de una u otra forma colaboraron en la realización de esta investigación.

.

INDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	4
3.1. Ampollas	4
3.2. Revisadora de Ampollas	7
3.3. Inspección Visual	10
3.4. Evaluación de la efectividad de método manual y método mecánico	11
3.5. Estudios Previos	12
4. Justificación	13
5. Objetivos	14
6. Hipótesis	15
7. Materiales y Métodos	16
8. Resultados	19
9. Discusión de Resultados	23
10. Conclusiones	26
11. Recomendaciones	27
12. Referencias	28

1. RESUMEN

El presente trabajo de investigación comparó los métodos de revisión de ampollas para uso inyectable por sistema mecánico y manual utilizados para la detección de partículas dentro de la ampolla, métodos utilizados en las Industrias Farmacéuticas. Para la comparación se evaluó el tiempo, costos, ventajas y desventajas de ambos métodos y la concordancia entre ambos métodos costo y beneficio.

En el trabajo se revisaron 250 ampollas color ámbar con producto farmacéutico (Neurotropas) no traslúcido, a la cual se verificó la ausencia de partículas por medio de los métodos de revisión mecánico y manual. Las revisiones de ampollas se llevan a cabo en Industrias Farmacéuticas que elaboran ampollas para uso inyectable.

Además, se determina la concordancia, costo y tiempo de los métodos utilizando como medida estadística la prueba de comparación de métodos por medio del índice de concordancia intra-clase, por el método índice Kappa.

Entre los resultados se encontró una mayor eficacia y eficiencia para el método mecánico así como un óptimo desempeño; también se determinó que ambos métodos son comparables al encontrarse un $K=0.9151$ (valor que indica muy buena concordancia de los datos para ambos métodos). Con respecto a tiempo y costo es preferible utilizar el método mecánico en sustitución del método manual, por presentar la ventaja comparativa de ser más económico que con el manual, tomando en cuenta el mantenimiento del equipo. Por lo que según los resultados encontrados ambos métodos son confiables y sustituibles uno con otro al utilizarse para la revisión de ampollas para uso inyectable.

2. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es la encargada de la elaboración de diversos medicamentos en distintas formas farmacéuticas, dentro de esta gama se encuentra los inyectables. Para el control de calidad, es importante evaluar la ausencia de partículas en el interior de las ampollas por el impacto que puede tener en la salud si es administrada con partículas en su interior. La presencia de partículas sólidas de orígenes varios (vidrio, polvo, filamentos, etc.) dentro de las ampollas que contienen el líquido para uso inyectable constituye un riesgo para el paciente y por lo tanto un problema notorio en la revisión de la calidad de los productos.

Actualmente la detección de partículas sucede por medio de la revisión visual por parte de un operador que observa la ampolla oportunamente iluminada, en la cual el líquido se ha puesto en rotación y con eso las eventuales partículas se suspenden.

El movimiento del líquido se obtiene colocando en rotación mecánica la ampolla por un intervalo de tiempo determinado y provocando sucesivamente un detenimiento brusco de la misma. El líquido continúa su impulso rotatorio. Con una oportuna iluminación en lo bajo y observando lateralmente es posible individualizar las partículas suspendidas en movimiento.

El procedimiento implica mucha atención por parte del observador cuando se repite continuamente, como en un proceso industrial, conduce inevitablemente a un porcentaje de error alto, ya sea por la fatiga física, o por el carácter probabilístico y aleatorio de la medición misma.

Por ende la Industria Farmacéutica se ve obligada a encontrar la automatización del sistema de observación, desarrollando una medición cuantitativa y cualitativa reproducible. A manera de revelar la presencia de partículas extrañas en el líquido de las ampollas, se revisan en dos estaciones distintas para aumentar la confiabilidad de la revisión por medio de una máquina de Revisión de Ampollas ATM (Ampoule Testing Machina).

Se realizó la comparación de los 2 métodos utilizados por la industria farmacéutica, manual y mecánica respectivamente con el fin de determinar poseen la eficiencia en cuanto a la detección de partículas.

La importancia de este trabajo radica en ver un ejemplo de cómo la industria farmacéutica realiza el control de calidad de las ampollas inyectables que se manufacturan diariamente mediante el uso de revisión manual y mecánica de ampollas, observando ventajas y desventajas de ambos métodos.

3. ANTECEDENTES

3.1 AMPOLLAS

Las ampollas son recipientes de pequeño volumen, elaboradas con vidrio, compuesto por una mezcla de óxidos metálicos en la cual los átomos que la constituyen, se han encadenado por medio del calor para formar un sistema rígido reticular aleatorio en el que cada átomo de Silicio está unido a cuatro átomos de Oxígeno y estos a otros átomos de Silicio con átomos de Calcio y Sodio distribuidos en la red molecular. Donde el cerrado se efectúa después del llenado mediante fusión. El contenido se extrae de una sola vez previa ruptura del envase. Por lo que respecta a sus partes, pueden distinguirse las siguientes: fondo, cuerpo, hombro, estrangulamiento, bulbo y rama. Para poder administrar el medicamento la ampolla debe romperse por el estrangulamiento. Antes se conseguía limando esa zona con una lima metálica. Actualmente, se dispone de las denominadas ampollas de fácil ruptura que pueden abrirse con las manos efectuando una pequeña fuerza sobre el estrangulamiento. Esto se consigue porque se crea una zona de fragilidad que se señala con un punto (ampolla OPC) o con un aro de pintura (ampolla Score Ring).

Las ampollas son la solución de envasado más común en todo el mundo y presentan una ventaja especial: el medicamento entra sólo en contacto con vidrio, y el envase es 100% hermético y de seguridad (Russell, 1994).

3.1.1 FORMULACIÓN

La composición básica se establece alrededor de tres óxidos inorgánicos: Arena Sílica 73% Ceniza de Sodio 14% Cal 11% Además, intervienen en menor proporción otros óxidos metálicos como: colorantes, oxidantes, reductores, estabilizadores, etc.

3.1.2 CALIDAD DEL VIDRIO

3.1.2.1 Vidrio incoloro: Vidrio muy transparente en el espectro del visible.

3.1.2.2 Vidrio coloreado: Vidrio que se colorea por la adición de pequeñas cantidades de óxidos metálicos, escogidos en función de la absorbancia espectral deseada.

- 3.1.2.3 Vidrio neutro o borosilicatado: El vidrio neutro es un vidrio borosilicatado que contiene cantidades importantes de óxido de boro, óxidos de aluminio o de óxidos alcalinotérreos. Debido a su composición, este vidrio posee una elevada resistencia a la hidrólisis y una fuerte resistencia a los cambios térmicos bruscos.
- 3.1.2.4 Vidrio de silicato de sodio: Es un vidrio silicatado que contiene óxidos de metales alcalinos, principalmente óxido de sodio, y óxidos de metales alcalinotérreos, principalmente óxido de calcio. Debido a su composición, este vidrio presenta una resistencia moderada frente a la hidrólisis (Shelby, 2005).

3.1.3 COLOR

El color natural del vidrio es un tono verdoso, al cual se le aplican decolorantes para hacerlo cristalino y se le agregan colorantes para el vidrio de color. El vidrio coloreado puede proteger de la luz el contenido de un envase en diferentes grados dependiendo del color. En la región crítica de los rayos ultravioleta (250 a 490 nm) solo el ámbar y el rojo son realmente efectivos. En la industria farmacéutica, la luz ultravioleta puede activar ciertos ingredientes o causar la degradación o pérdida de potencia de productos fotosensitivos.

3.1.4 CLASIFICACIÓN DEL VIDRIO

- 3.1.4.1 Vidrio de tipo I: Vidrio neutro, cuya elevada resistencia hidrolítica se debe a la Composición química del mismo.
- 3.1.4.2 Vidrio de tipo II Vidrio que normalmente es de silicato de sodio, cuya elevada resistencia hidrolítica resulta de un tratamiento apropiado de su superficie.
- 3.1.4.3 Vidrio de tipo III Vidrio que usualmente es de silicato de sodio y tiene una resistencia hidrolítica media.
- 3.1.4.4 Vidrio de tipo IV Vidrio que normalmente es de silicato de sodio y tiene una débil resistencia hidrolítica (OMS, 1992).

3.1.5 CHOQUE TÉRMICO

Los envases fabricados con los diferentes tipos de vidrio, deberán resistir los siguientes cambios mínimos de temperatura (diferencial de temperatura del agua caliente a fría): Borosilicato (Tipo I): 55°C Calizo (Tipo II, III y IV): 44°C

3.1.6 BENEFICIOS DEL VIDRIO

El vidrio cuenta con características excelentes como son:

- Permite ver el producto que contiene.
- Es un material totalmente inocuo que no reacciona con el producto.
- Es higiénico ya que no es poroso evitando la formación de colonias de bacterias.
- Es un aislante perfecto generando una mayor vida en el anaquel.
- Es 100% reciclable.
- Puede ser utilizado para guardar algún otro producto.

3.1.7 FORMAS DE AMPOLLAS

- Ampollas abiertas (Forma B)
- Ampollas abiertas (Forma C)
- Ampollas cerradas (Forma D y Marzocchi)
- Ampollas de doble punta
- Ampollas de punta fina

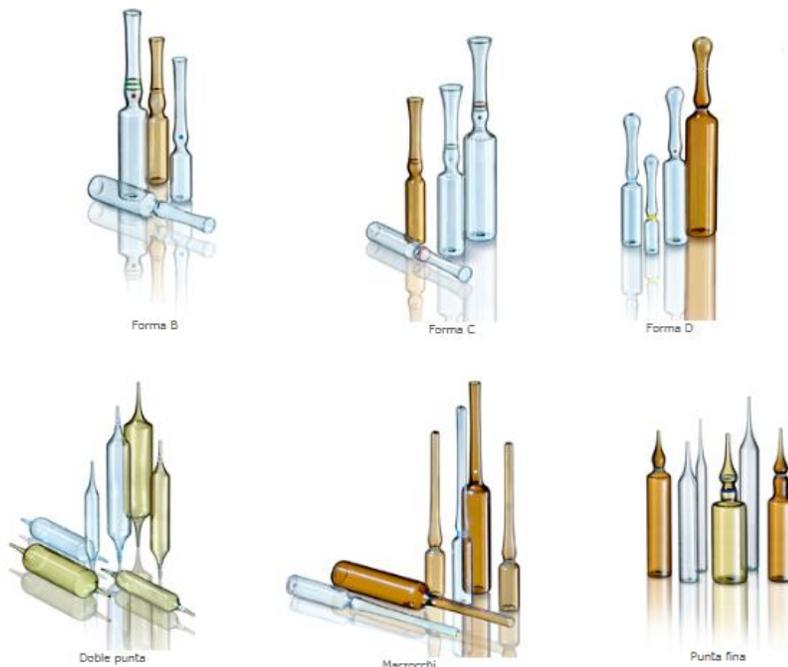


Figura No. 1 Formas de ampollas

3.1.8 CONTROL DE CALIDAD DE AMPOLLAS

Las ampollas son de más uso general para los productos farmacéuticos y los productos químicos que se deben proteger contra el aire y los contaminantes. Son selladas herméticamente derritiendo la tapa fina con una llama abierta, y abierto generalmente encajándose a presión del cuello. Si está hecha correctamente, esta última operación crea una rotura limpia sin ningunos cascotes o astillas de cristal adicionales; Pero el líquido o la solución se puede filtrar para el mayor aseguramiento. El espacio sobre el producto químico se puede llenar de un gas inerte antes de sellar.

Para el control de calidad de las ampollas y garantizar la ausencia de cualquier partícula extraña en su interior, ya sea por el producto o vidrio que haya caído en su interior en el proceso de sellado. Con este fin se emplea la técnica de revisión manual (FDA, 2011).

3.2 REVISADORA DE AMPOLLAS

La máquina automática de inspección usa cámaras especialmente desarrolladas que tienen elementos fotosensibles que consisten en 256 fotodiodos ordenados en un arreglo simple.

La luz producida que proviene de cada partícula en movimiento dentro de las ampollas se recopila en los fotodiodos y produce una diferencia de voltaje diferente en sus terminales. Los voltajes se convierten en valores digitales y luego son almacenados por un microprocesador.

Los valores pueden estar dentro de un rango entre cero y un máximo (para oscuridad completa a saturación de luz total) y son dados por un valor binario que la computadora analiza.

Los lentes de las telecámaras reducen la imagen de las ampollas a la misma dimensión de los 256 fotodiodos. Seleccionando cual fotodiodo debe ser ignorado, y cuál debe ser usado, un área de inspección puede ser configurada para la cantidad de solución (Tecnofarma, 2005).

3.2.1 SISTEMA DE REVISIÓN DE AMPOLLAS

Cada contenedor se revisa hasta 31 veces durante la inspección para chequear las impurezas. Debido a que existen dos telecámaras diferentes para la inspección de partículas el sistema se ajusta para ejecutar una revisión doble para el mismo contenedor.

Para esto, los dos microprocesadores, uno para cada telecámara, leen el valor de la señal transmitida para cada uno de los fotodiodos y construyen un panorama completo de las 62 revisiones. Con este método puede detectar defectos en las ampollas tales como residuos de vidrio, partículas negras, pelusas, volumen bajo, falla de cierre.

3.2.2 REVISIÓN CORTA

La máquina de inspección electrónica está provista con un mecanismo de revisión corta que permite al contenedor ser inspeccionado sin efecto alguno provocado por el vórtice causado por la velocidad de giro. El efecto del incremento del vórtice cuando se lleva a cabo la revisión, puede causar confusión y un rechazo eventual aunque no existan impurezas.

Gracias a la facilidad de revisión corta, también se puede prevenir el rechazo debido a la vibración y a cualquier movimiento de la impresora cuando tanto el líquido y la impresora se están revisando e imprimiendo (Tecnofarma, 2005).

3.2.3 CONDICIONES DE RECHAZO DEL CONTENEDOR

El sistema necesita 2 condiciones para satisfacer la concurrencia para rechazar el contenedor que está siendo inspeccionado. La primera condición es relativa a la sensibilidad vertical y la otra a la sensibilidad horizontal.

3.2.3.1 Sensibilidad Vertical

La sensibilidad vertical es un umbral que debe ser excedido por el pico de luz reflejado por la impureza. Para esto si 100 es el valor presente para la sensibilidad vertical, la información debe exceder 100 para ser considerada.

También es cierto que, si se ajusta el umbral para esto, la sensibilidad de los 256 fotodiodos (el largo completo del área inspeccionada), puede penalizar las partes menos brillantes.

- Conforme se lleva a cabo cada revisión, la computadora selecciona el valor de la señal máxima transmitida por uno de los 256 fotodiodos juntos con todos los valores leídos por todos los fotodiodos en las 31 revisiones.

Si el valor promedio añadido a la sensibilidad vertical excede el valor preajustado seleccionado ocurre la condición relativa al rechazo (Tecnofarma, 2005).

3.2.3.2 Sensibilidad Horizontal

La sensibilidad horizontal se representa por el número de fotodiodos adyacentes que reciben luz reflejada.

El número de fotodiodos adyacentes proporciona el tamaño aproximado de la impureza y permite ajustar una tolerancia para el rechazo.

3.2.4 SISTEMA OFFSET

El Offset en un sistema ATM es un parámetro variable que puede definirse como un calibrador matemático del sistema mismo.

Esto significa que con diferentes colores de vidrio y diferentes colores de líquido, la intensidad de luz reflejada por la misma impureza en cada condición no debe cambiar.

Con el fin de tener una idea más exacta de cómo ocurre el fenómeno de corrección, si se tiene un contenedor de vidrio claro y otro de vidrio oscuro que tienen ambos las mismas características físicas. Con la misma fuente de luz, el contenedor claro absorberá poca luz y dará una figura brillante mientras que el contenedor oscuro absorberá más luz y no dará una figura brillante como la del contenedor claro.

La condición descrita anteriormente puede tomarse como una condición donde el contenedor claro es de luz externa alta y luz interna baja y el contenedor oscuro lo contrario (Tecnofarma, 2005).

3.2.5 Ventajas de inspección mecánica

- Se reduce el tiempo de revisión de ampollas.
- Se puede graduar la cámara fotosensible dependiendo el color de la ampolla, si es ámbar o transparente, para no interferir en la revisión.
- Se puede graduar la revisadora dependiendo la viscosidad del producto dentro de la ampolla.
- Más rápido que la revisión visual.
- Tiene la capacidad de detectar partículas de cualquier tamaño dentro de la ampolla.

3.2.6 Desventajas de inspección mecánica

- Se debe realizar mantenimiento a la máquina para que este en optimas condiciones de trabajo.
- Si llegara a fallar alguna pieza, remplazarla puede tomar tiempo y detener la revisión de los productos.
- El valor de los repuestos puede ser elevado.
- EL tiempo de reparación puede ser prolongada.
- Si el laboratorio farmacéutico no cuenta con planta de luz, si esta llegara a faltar se suspendería el proceso. Atrasando así la revisión y los demás procesos.

3.3 INSPECCIÓN VISUAL

3.3.1 Inspección de partículas extrañas:

Personal entrenado revisa el total de ampollas separando aquellas que presentan partículas extrañas insolubles, móviles diferentes a burbujas de gas involuntariamente presentes que serán luego parte de la merma. Esta inspección se realiza en una pantalla que consta de paneles de contraste iluminados: un panel negro mate (sin brillo), otro panel blanco mate y un portalámpara fijo. El personal del área de revisión de ampollas pasa anualmente por un examen de aptitud visual. Se pueden encontrar defectos como residuos de vidrio, puntos negros, ampollas quemadas, con falla de impresión, pelusas, volumen bajo, falla de cierre.

3.3.2 Requisitos para inspección visual

- El personal debe someterse a un examen de agudeza visual cercana anualmente.
- Conocimiento de las partículas que pueden estar suspendidas por ejemplo vidrio, partículas blancas o partículas negras.

3.3.3 Ventajas de inspección visual

- Puede emplearse en cualquier etapa de la revisión
- Su costo es más bajo de todos los ensayos no destructivos.

3.3.4 Desventajas de la inspección visual

- La calidad de la inspección visual depende en gran parte de la experiencia y conocimiento del inspector.
- El tiempo de revisión puede ser más tardado, requerir más tiempo dependiendo del inspector.
- Las ampollas deben revisarse en tablero blanco para poder visualizar partículas negras y en tablero negro para visualizar partículas blancas.

3.4 EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL MÉTODO MANUAL Y EL MÉTODO MECÁNICO.

3.4.1 Método manual

Los operarios que realizan los exámenes visuales en la línea deberán estar correctamente capacitados y deben ser sometidos a examen de aptitud visual para la detección de partículas.

3.4.2 Método mecánico

Para optimizar el funcionamiento de la revisadora de ampollas para la detección de partículas, se valida el proceso. Retando a la maquina con un lote conocido de ampollas, colocando una cantidad de ampollas con partículas en su interior (previamente identificada por la persona a validar la maquina) y ampollas libre de partículas. Para poder así ajustar las cámaras fotosensibles.

3.5 ESTUDIOS PREVIOS

No se han encontrado estudios referentes propiamente a la revisión de ampollas para uso inyectable; en comparación de métodos, solamente validaciones o calificaciones de análisis de materia prima se citan los siguientes:

- 3.5.1 En el año 2010, en el Departamento de Ingeniería Química de la Universidad San Carlos de Guatemala se realizó una validación para tesis Ad gradum titulada “Calificación de equipos de fabricación de fármacos sólidos de una Industria Farmacéutica”.
- 3.5.2 En el año 2004, dentro del Departamento de Químicos Farmacéuticos de la Universidad del Valle de Guatemala se realizó una validación para tesis Ad gradum titulada “Validación del proceso de empaque de comprimidos en una compañía farmacéutica en Guatemala”.
- 3.5.3 A nivel internacional durante el 2009, se realizó un estudio por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de Chile en la cual se calificó una máquina revisadora de ampollas en un laboratorio de productos inyectables en una industria farmacéutica.

4. JUSTIFICACIÓN

Debido a que no existen estudios sobre la evaluación de las ventajas y desventajas en cuanto a tiempo de revisión, costos, eficiencia en los resultados del sistema manual, utilizado de forma ordinaria y eficaz por industrias farmacéuticas y compararlo con el sistema mecánico que reemplace el sistema manual para el análisis de partículas de la misma muestra de ampollas, como uno de los métodos necesarios para el control de calidad de los productos inyectables. La importancia de ésta investigación es evaluar la eficacia del método mecánico si se reemplaza por el visual, sin afectar el control de calidad del producto inyectable comprometiendo la salud del consumidor.

Al culminar el estudio comparativo de ambos sistemas, los resultados de éste permitirán a las industrias farmacéuticas que elaboran formas farmacéuticas inyectables en ampollas, utilizar un método confiable en la revisión de las mismas. Obteniendo con ello un respaldo que ampare la utilización del método con respecto al otro.

5. OBJETIVOS

5.1 General:

Comparar la revisión de dos sistemas (manual y mecánico) para las ampollas de uso inyectable, para evaluar la eficiencia con base a la concordancia de los métodos, costos y beneficios.

5.2 Específicos:

5.2.1 Evaluar la eficiencia del sistema mecánico, por medio de una revisadora de ampollas, frente al sistema manual, por medio visual, en la revisión de ampollas para uso inyectable.

5.2.2 Establecer tiempos reales de revisión al utilizar ambos métodos.

5.2.3 Calcular los costos de la revisión de ambos sistemas. (horas-hombre)

5.2.4 Comparar los datos obtenidos de ambos sistemas y especificar ventajas y desventajas de cada uno.

6. HIPÓTESIS

Al comparar la revisión de ampollas para uso inyectable por el sistema mecánico reduce el tiempo empleado en la revisión, baja los costos de operación, es eficiente, por lo que genera mejores resultados que los del sistema manual.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA:

Se usaron 250 ampollas color ámbar con producto farmacéutico (Neurotropas) no traslúcido con volumen de 3 mL que pasaron por la revisadora de ampollas para ser inspeccionada y revisada. Con 80 ampollas con las mismas características pero con la diferencia que en su interior contienen partículas suspendidas (rechazadas de previas revisiones por tener dicha característica) (Knapp, 1980).

7.2 RECURSOS:

7.2.1 Recursos Humanos:

- Autor: Br. Mayra Fabiola Aguilar Mejía.
- Asesora: Licda. Julia Amparo García Bolaños.
- Revisor: Lic. Estuardo Serrano

7.2.2 Recursos Institucionales:

- Biblioteca Central de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Biblioteca de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Biblioteca de la Universidad del Valle de Guatemala

7.2.3 Recursos Materiales:

7.2.3.1 Equipo:

- Revisadora Brevetti ATM 18

7.2.3.2 Materiales:

- Ampollas de vidrio color ambar
- Inspectores visuales
- Tablero con fondo blanco para revisión
- Tablero con fondo negro para revisión
- Lámparas para la revisión visual
- Papel para la impresora de la Revisadora de ampollas

7.2.3.3 Humano:

- Inspectores visuales (5 personas)

7.3 PROCEDIMIENTO

7.3.1 Selección de la Muestra y Recolección de Datos:

Se revisaron 250 ampollas color ámbar con producto farmacéutico no traslúcido con volumen de 3 mL, de las cuales 80 de ellas poseerán partículas en su interior.

7.3.2 Metodología a utilizar

El método para calificar la revisadora se llama “Método Knapp”. Este método conforma un kit de 250 ampollas de 3 mL de las cuales 170 son tomadas aleatoriamente de un lote llenado anteriormente y otras 80 ampollas que hayan sido revisadas manualmente 10 veces por una persona y se hayan rechazado 3 ó más veces durante las 10 inspecciones. Posteriormente se mezclan las ampollas y se procede a enumerarlas de 1 a 250. Las ampollas identificadas deben ser revisadas 10 veces por 5 personas revisoras que tengan las mismas habilidades de inspección que hayan sido seleccionadas por su experiencia en el área de inspección y agudeza visual, para que sean revisadas manualmente. Indicando por medio de la numeración cuales son las ampollas rechazadas. Luego se realizan 10 corridas del kit por la máquina revisadora de ampolla, anotando el número de las ampollas descartadas y aceptadas por cada revisión. Los resultados del consolidado deben ser traducidos a un factor de calidad de revisión manual.

$$FQA = \frac{\text{NÚMERO DE VECES DE RECHAZO DE AMPOLLA}}{\text{NÚMERO DE REVISIONES}}$$

Luego debe realizarse el cálculo de la prueba de Knapp, el cual lo realiza automáticamente la revisadora indicando el valor del factor de calidad de la revisión automática (FQB) y hace el cálculo de la eficiencia de rechazo de la revisión, el cual indica si la máquina es más eficiente que la revisión manual o viceversa. Se divide el FQB por el FQA multiplicado por 100. El proceso se determina como calificado en su desempeño si el resultado de la prueba Knapp se encuentra por encima del 100% (de preferencia entre los valores de 100 – 105%) esto indica que la revisión automática es más eficiente que la revisión manual. Si el valor es menor de 100% la revisión manual es más eficiente que la automática, por lo que la máquina debe sensibilizarse a que sea más estricta en la revisión y volver a

correr las pruebas de calificación. Si el resultado es mayor a 100% indica que la revisión automática es mucho más eficiente que la revisión manual (Knapp,1980).

7.3.3 Diseño Estadístico:

7.3.3.1 Prueba de comparación de métodos:

Se evaluarán los métodos por medio del índice de concordancia intra-clase, por el método Índice Kappa. Mediante la siguiente fórmula (Lawrence,1989):

Var(Ki) = Varianza de Kappa intraclase =

$$= \frac{(1-K_i) \left[(1-K_i)(1-2K_i) + \frac{K_i(2-K_i)}{2P(1-P)} \right]}{n}$$

IC_{95%} = Intervalo de confianza al 95% para Ki =
 $= K_i \pm 1.96 \sqrt{\text{var}(K_i)}$

En donde:

$$P = \text{Probabilidad de acuerdos positivos} = \frac{2a + b + c}{2n}$$

$$K_i = \text{Kappa intraclase} = \frac{4(ad-bc) - (b-c)^2}{(2a + b + c)(2d + b + c)}$$

8. RESULTADOS

8.1. Prueba Knapp

$$\Sigma FQA = \underline{\quad 659 \quad}$$

$$\Sigma FQB = \underline{\quad 673 \quad}$$

$$\text{PRUEBA KNAPP} = (673/659) * 100\% = \underline{102.12\%}$$

8.2 Prueba de comparación de Métodos

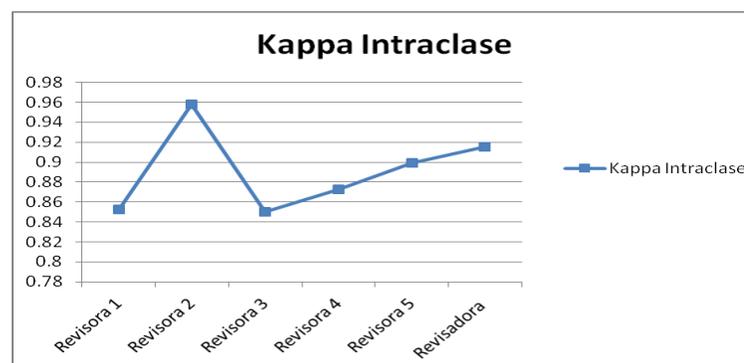
Tabla 8.2.1 Método Índice Kappa intraclase.

	Kappa		
	Kappa Intraclase	Varianza de Kappa intraclase	Intervalo de confianza al 95 %
Revisora 1	0.8524	1.3316x10-4	0.8298,0.8750
Revisora 2	0.9576	3.8320x10-5	0.9455, 0.9697
Revisora 3	0.8499	1.358x10-4	0.8271, 0.8727
Revisora 4	0.8730	1.154x10-4	0.8519, 0.8941
Revisora 5	0.8994	9.1321x10-5	0.8807, 0.9181
Revisadora	0.9151	7.4549x10-5	0.8982, 0.9320

Tabla 8.2.2 Valoración de Índice de Kappa

Fuerza de la concordancia	Valor de K
Pobre	< 0.2
Débil	0.21-0.40
Moderada	0.41-0.60
Buena	0.61-0.80
Muy buena	0.81-1.00

Gráfica 8.2.1 Kappa intraclase



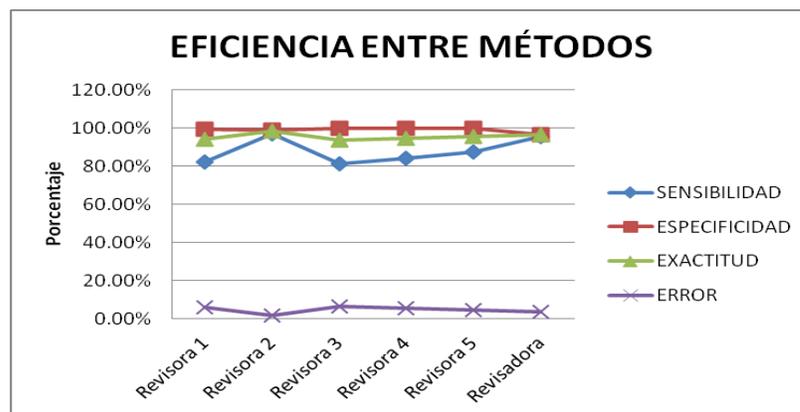
8.3 Eficiencia entre métodos

Se revisaron 250 ampollas de las cuales 80 contenían partículas en su interior, estas se determinaron por rechazo anteriormente por la máquina y personal de revisión de lotes anteriores de Neurotropas. Se enumeraron las ampollas buenas con las malas al azar, conociendo en que número se encontraban las ampollas malas para la evaluación de los resultados de ambos métodos. En la revisión por método mecánico se realizaron 10 revisiones del grupo de ampollas, para el método manual se utilizaron 5 operarios capacitados para la observación de ampollas de los cuales cada individuo revisará el lote de ampollas 10 veces. Con los resultados obtenidos de ambos métodos se realizó el análisis para determinar la sensibilidad, especificidad, exactitud y error en ambos métodos para hacer la comparación. Los resultados fueron los siguientes:

Tabla 8.3.1 Sensibilidad, especificidad, exactitud y error del método manual y mecánico.

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	EXACTITUD	ERROR
Revisora 1	82.12%	99.41%	93.88%	6.12%
Revisora 2	96.75%	98.88%	98.16%	1.84%
Revisora 3	81.37%	99.65%	93.80%	6.20%
Revisora 4	83.87%	99.82%	94.72%	5.28%
Revisora 5	87.62%	99.59%	95.76%	4.24%
Revisadora	95.50%	96.65%	96.28%	3.72%

Gráfica 8.3.1 Sensibilidad, especificidad, exactitud y error del método manual y mecánico.



8.4 Eficacia entre métodos

Para evaluar la eficacia entre ambos métodos, se evaluaron los valores predictivos (positivo y negativo) que indican la probabilidad que salga mala la ampolla cuando ésta es mala y la probabilidad que salga mala aún cuando ésta está buena.

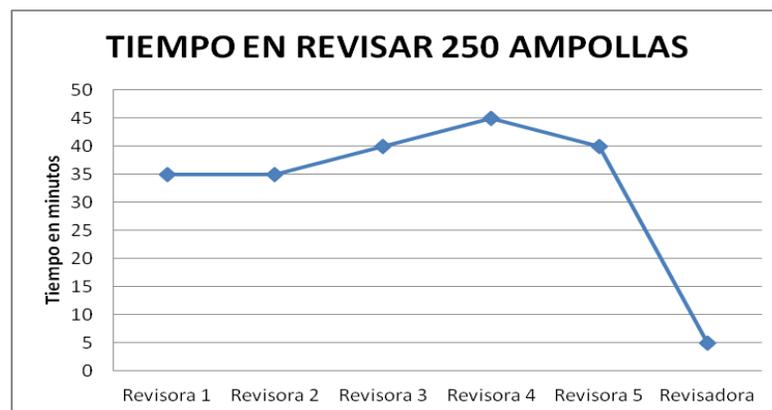
Tabla 8.4.1 Valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de ambos métodos.

	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Revisora 1	92.20%	98.50%
Revisora 2	98.48%	97.48%
Revisora 3	91.91%	99.08%
Revisora 4	92.93%	99.55%
Revisora 5	94.48%	99.01%
Revisadora	97.86%	93.06%

8.5 Tiempo

Para determinar el parámetro del tiempo en la revisión de ampollas por el método mecánico y manual, se contabilizó el tiempo que les tardaba a cada persona para la revisión de las 250 ampollas así como el tiempo que le tomaba a la máquina revisadora la evaluación del mismo.

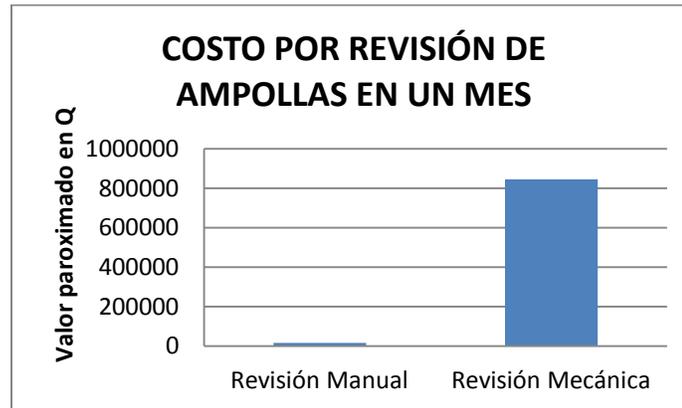
Gráfica 8.5.1



Para determinar los costos de la revisión mecánica y manual en un tiempo de un mes, para la revisión manual se determinó por el salario de los 5 operarios de revisión contra el costo del valor de la máquina. Aún cuando el el costo de la máquina revisadora es elevada, es una inversión que se recupera con el tiempo mientras el valor del salario del personal encargado de la revisión es fijo y si al inicio de cada mes tienen un aumento salarial el costo subiría anual.

8.6 Costos

Gráfica 8.6.1



8.7 Costos hora/hombre

Para determinar el costo hora/hombre por trabajo de revisión, se conto con el tiempo que se toma en revisar una cantidad de ampollas establecidas por medio del método manual versus el tiempo de la revisión mecánica para observar si se necesita más tiempo y qué costo sería.

Tabla 8.7.1 Salario de un operario de revisión

	Costo
Mes	Q 3,500
Día	Q 116.67
Hora	Q 14.59

Tabla 8.7.2 Capacidad de la revisión mecánica y manual en una hora

	Cantidad de ampollas
Revisión mecánica	3,500
Revisión manual	2,500

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la presente investigación se compararon los métodos de revisión de ampollas por sistema mecánico y manual, utilizados para ampollas de uso inyectable; evaluando la eficiencia, concordancia de los métodos, costos, tiempo de revisión de cada método, por medio de la comparación entre ambos. Para la cual se utilizó un grupo de 250 ampollas con producto farmacéutico (Neurotropas) con 80 ampollas con partícula en su interior.

La concordancia entre métodos se determinó por medio del índice de Kappa intraclase, la revisión manual fue realizada por 5 personas comparando las revisiones con la revisión mecánica de la máquina. En los resultados se muestran los datos con un Kappa arriba de 0.81 (valor indicado como mínimo para considerarse muy bueno la concordancia de los datos). Siendo el valor de la revisadora 0.9151 por encima de 4 de las 5 revisoras 0.8524, 0.8499, 0.8730 y 0.8994. Lo que indica que tanto el método por revisión mecánica es fiable comparándolo con el método manual.

Utilizando la prueba Knapp para evaluar el desempeño de la máquina revisadora de ampollas (método mecánico) con respecto al método manual, en los resultados se puede observar que se obtuvo el factor de calidad de ambos métodos; dando como resultado un factor de calidad para el método mecánico 673 y un factor de calidad para el método manual de 659, dando así a la prueba Knapp de 102.2%. Por lo tanto la revisión mecánica es más eficiente que la revisión manual, ya que el resultado está por encima del 100%. En esta prueba se evaluó el tiempo que se demora cada revisora y la máquina revisadora de ampollas, obteniendo un tiempo promedio mínimo de 35 min a un máximo de 45 min por revisora en un lote de 250 ampollas, y un tiempo promedio de la máquina revisadora de ampollas de 5 minutos. Por lo tanto es más rápida una revisión de ampollas por el método mecánico.

La eficiencia de ambos métodos se determinó de acuerdo a la sensibilidad, especificidad, exactitud y error, en los resultados (tabla 8.3.1). Los datos del método mecánico obtenidos en la revisión de ampollas dió una sensibilidad de 95.50% y especificidad de 96.65 y de 96.28% y 3.72% para la exactitud y error, respectivamente. Manifestándose una sensibilidad y exactitud menor, un error mayor y especificidad mayor para la mayoría del personal de revisión (revisión manual), con respecto al método mecánico. Cabe mencionar que el tiempo de observación en la revisión manual es mayor (10 segundos) que en la revisión mecánica. A su vez la máquina revisadora puede detectar alguna mancha y/o defecto en la ampolla, asociándola a presencia de partículas en el interior de la

ampolla y la rechazar aun cuando la ampolla esta buena; esto para evitar riesgos. Por otro lado, las personas encargadas de la inspección visual pueden determinar si la ampolla tiene defecto y/o suciedad en el vidrio de la ampolla estando ésta buena, colocándola como buena. Haciendo el tiempo de revisión más elevado con respecto al método mecánico.

La eficacia entre método se midió por medio de valores predictivos positivos, el cual indica la probabilidad de que la ampolla que extraiga de la banda este mala cuando en realidad es mala y valores predictivos negativo el cual indica la probabilidad de que la ampolla que saquen este buena cuando en realidad este buena. En el caso del valor predictivo positivo para la revisión mecánica fue de 97.86% por arriba del valor de 4 de las 5 revisoras (92.20%, 91.91%, 92.93% y 94.48%) que corresponde al método manual. Este dato demuestra una mejor eficacia por parte del método mecánico en cuando a descartar una ampolla mala que esté realmente mala por presencia de partículas en su interior. Pero ambos tienen valores predictivos positivos aceptables ya que no están alejados del 100%. Por lo que el método mecánico presenta una eficacia aceptable para la revisión de ampollas para uso inyectable.

Con respecto al tiempo y numero de ampollas a revisar por ambos métodos, el método mecánico disminuye un 87.5% del tiempo para la revisión de las 250 ampollas. El tiempo promedio empleado para la revisión por los operarios fue de 40 minutos, mientras la revisión por medio el método mecánico fue de 5 minutos para el mismo grupo. Por lo que la utilización del método mecánico es más rápido que el método manual, cómo se puede observar en la gráfica 8.5.1. En una hora normal de trabajo, la revisión por el método manual con 5 operarios de inspección visual es de 2,500 ampollas, mientras el método mecánico utiliza 40 minutos para la revisión de la misma cantidad. Éste método reduce un 33% del tiempo real en la revisión de ampollas. En una hora de trabajo la revisión en la máquina revisadora es de 3,500 ampollas, aumentando la revisión en un 28%.

Al realizar el análisis de costos se llegó a la conclusión que aunque el valor de la obtención de la máquina revisadora es elevado (Q845,362), es una única inversión que se realiza, más repuestos que llegara a necesitar por servicios de mantenimiento periódicamente. Mientras la revisión manual es un gasto mensual por los 5 operarios encargados de ésta actividad como se expone en la gráfica 8.6.1. Recuperando la cantidad empleada en la compra del equipo en un plazo mínimo de 4 años. Comparando tiempo/costo el método mecánico es más rápido y el costo elevado por la inversión, pero con en 4 años el costo del equipo se recupera quedando así únicamente el valor del mantenimiento y la luz. En cambio la revisión manual requiere más tiempo y un costo fijo por operario encargado de la revisión.

El determinar el costo de horas/hombres con respecto a la capacidad de revisión, se tomó que el valor de cada operario es de Q14.59 para un total de Q72.50 por los 5 operarios de inspección visual que tienen la capacidad de revisar 2,500 ampollas por hora. Para igualar la capacidad de revisión por el método mecánico (3,500 ampollas/hora) se necesitarían 2 operarios más para la misma cantidad de tiempo, elevando así el costo por hora de Q 29.18 para un total de Q102.13. Elevando así un 40.87% de costo hora/hombre por el método manual. Observando así que se revisa un 28% más de ampollas utilizando el método mecánico que el manual.

Sin embargo si la revisión por el método manual (5 operarios de inspección) y el método mecánico genera un costo de Q72.50/hora con la capacidad de revisión con el método manual (2,500 ampollas/hora), el método mecánico realiza la revisión en 40 minutos, lo que costaría Q48.33. Reduciendo los costos y tiempo de revisión en un 33.33%. Se puede concluir que la revisión de ampollas reduce el tiempo y los costos con respecto a la revisión manual, recuperando el valor de la máquina en un tiempo de 4 años, mientras el valor del método manual sería el mismo con la diferencia que es un costo fijo.

Por lo tanto, el método mecánico de revisión de ampollas para uso estéril demuestra que es comparable al método manual realizado tradicionalmente, presentando el primero mayor ventaja al ser un método más rápido, eficiente, eficaz, de elevada valor predictivo positivo, aceptada exactitud y económico, por lo que con el método mecánico se obtienen resultados confiables y equivalentes al método manual.

Con estos resultados se demuestra que la hipótesis planteada es verdadera, la revisión de ampollas para uso inyectable por el sistema mecánico reduce el tiempo empleado en la revisión, baja los costos de operación, es eficiente generando mejores resultados que los del sistema manual.

10. CONCLUSIONES

- 10.1. El método mecánico es eficiente para la revisión de ampollas para uso inyectable a comparación del método manual por medio de revisión visual.
- 10.2. La utilización del método mecánico para detección de partículas en las ampollas para uso inyectable disminuye el tiempo y costo real a un 33% del necesario para el método manual.
- 10.3. El método mecánico genera 40.87% de costos menor en hora/hombre de trabajo que el generado por el método manual para la revisión de ampollas para uso inyectable.
- 10.4. El rango de variabilidad en los resultados para la sensibilidad y exactitud es menor en el método mecánico que en el método manual, lo que demuestra que el método mecánico es más eficiente.
- 10.5. Los métodos mecánico y manual utilizados para revisión de ampollas para uso inyectable son comparables y sustituibles.
- 10.6. El desempeño de la revisión de ampollas por el método mecánico en comparación con el método manual es más eficiente y cumplen con los límites permitidos.
- 10.7. El método mecánico presenta mejores ventajas en cuanto a tiempo y costo que el manual para la revisión de ampollas para uso inyectable.
- 10.8. Los resultados en la revisión de ampollas para uso inyectable por el método son confiables y sustituibles con los del método manual.

11.RECOMENDACIONES

- 11.1. Implementar y calificar el método mecánico para la revisión de ampollas para uso inyectable en los laboratorios farmacéuticos que las elaboran, como método de remplazo para la detección de partículas por ser un método comparable al método manual y con el cual se obtienen resultados confiables, rápidos y económicos.
- 11.2. Realizar la investigación sobre tiempo óptimo de descanso para las personas que realizan la revisión manual de ampollas, para detectar tiempo necesario para evitar fatiga o vista cansada, reduciendo así el margen de error en el método.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilera, N., Calero, J., Giraldo, J., Francia, J., Gómez, H. (1999) *El Dilema de los Estériles*. Cali
- Archila, R. (2004) *Validación del proceso de empaque de comprimidos en una compañía farmacéutica en Guatemala*. Tesis para optar a licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad de Del valle de Guatemala.
- Agencia Española del Medicamento M^o de Sanidad y Consumo. (2005) Real Farmacopea Española RFE. (3^{ra} Ed). España.
- Bloch, D. (1989) *Kappa coefficients: measures of agreement or association*. USA.: Biometrics.
- FDA. (2011) *Guidance for industry Process validation: general principles and practices*. USA.
- Gibson, W. & Evans, K. (1998) *Validation fundamentals how to, what to validate*. USA.: Interpharm Press.
- Haider, S. (2000) *Validation standard operating procedures: a step-by-step guide for achieving compliance in the pharmaceutical, medical device, and biotech industries*. USA.: CRC Press LLC
- Knapp, J., Kushner, H. (1980) *Methodology for evaluation of parental Inspection procedures*. Journal of the Parenteral Drug Association. Vol. 39 No. 1.
- Knapp, J., Kushner, H. (1980) *Implementation and Automation of a particle detection system for parenteral products*. Journal of Parenteral Science and Technology. Vol. 34, No. 5.
- Knapp, J., Kushner, H. & Abranson, L. (1981) *Automated particulate detection for ampuls using the probabilistic particulate detection model*. Journal of Parenteral Science and Technology. Vol. 35 No. 1
- Knapp, J., Kushner, H. & Abranson, L. (1981) *Particulate inspection of parenteral products: an assessment*. Journal of Parenteral Science and Technology. Vol. 35 No. 4
- Lawrence, I. (1989) *A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility*. USA. Biometrics.
- Melchore, J. & Berdovich, D. (2012) *Considerations for Design and Use of Container Challenge Sets for Qualification and Validation of Visible Particulate Inspection*. USA.: PDA J Pharm Sci Technol.

Meza, M. (2010) *Calificación de equipos de fabricación de farmacos sólidos de una industria farmacéutica*. Tesis para obtener a licenciatura en ingeniería química, Universidad San Carlos de Guatemala. Facultad de Ingeniería.

Organización Mundial de la Salud. (1992) Informe técnico No. 32 de comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. España.

OMS. (1998) Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Ginebra

OMS. (2006) *Who expert committee on specification for pharmaceutical preparations*. Ginebra.

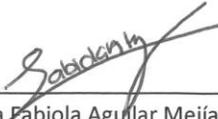
Reglamento técnico centroamericano. RTCA 11.03.42:07 Productos farmacéuticos medicamentos de uso humano buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica.

Russell, S. (1994) Glass ampules – another approach *Anesth Analg*.

THE UNITED STATES CONVENTION. (2007) *Farmacopea de los Estados Unidos de América: Formulario Nacional, Compendios de normas oficiales. USP 30 – NF 25*. Rockville. USA.

Wayne, D. (2002) *Bioestadística: Base para el análisis de las ciencias de la salud*. (4^{ta} Ed). México.: Limusa.

Wang, Y., Zhou, B. & Zhang, H. (2009) *Intelligent Foreign Particle Inspection Machine for Injection Liquid Examination Based on Modified Pulse-Coupled Neural Networks*. China.: Sensors.



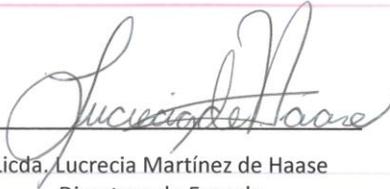
Mayra Fabiola Aguilar Mejía
Autor



Licda. Julia Amparo García Bolaños
Asesora



Lic. Estuardo Serrano
Revisor



Licda. Lucrecia Martínez de Haase
Directora de Escuela



Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto
Decano