



Universidad Autónoma de Querétaro
 Facultad de Ingeniería
 Maestría en Ingeniería de calidad y productividad

Parámetros de ajuste para una llenadora-selladora de ampollitas en función de la solución

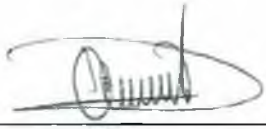
Opción de titulación
Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de Maestría en Ingeniería de calidad y productividad

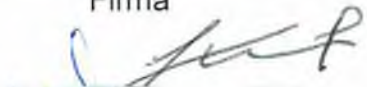
Presenta:
 Ilse Vega Rivas

Dirigido por:
 Dra. Aurora Femat Díaz

Aurora Femat Díaz
 Presidente


 Firma

Eric Leonardo Huerta Manzanilla
 Secretario


 Firma

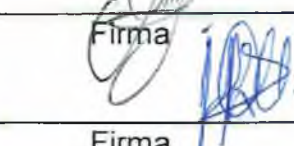
Arturo Escoto García
 Vocal


 Firma


Javier García Pérez
 Suplente


 Firma

Luis Alfredo Lúcia Mendoza
 Suplente


 Firma


 Dr. Aurelio Domínguez González
 Director de la Facultad


 Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
 Directora de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
 Querétaro, Qro.
 (Noviembre, 2017)

RESUMEN

Para la preparación de medicamentos inyectables estériles envasados en ampollitas se emplea el uso de una máquina llenadora-selladora que mediante el uso de flamas abre las ampollitas fundiendo el vidrio, inyecta con jeringas con recubrimiento de teflón el producto previamente preparado en las ampollitas abiertas y las cierra mediante fuego obtenido de una proporción oxígeno y gas propano/butano. Las principales especificaciones de producto terminado en este proceso son la hermeticidad de la ampollita, el volumen de llenado y la altura de sellado de la ampollita. La propuesta de este trabajo es debido a la lentitud en el proceso y a los bajos rendimientos al momento de pasar de un medicamento a otro, esto porque los diferentes medicamentos que se fabrican se envasan en la misma máquina. Las variables que se analizan durante el desarrollo del proyecto son: El tipo de solución (oleosa/acuosa), el volumen de llenado, la velocidad de envasado de la máquina (ampollitas/minuto) y el índice de la proporción de los gases de las cinco flamas involucradas en el proceso. Se realizan diferentes experimentos hasta llegar a la conclusión de que el ajuste de la máquina llenadora-selladora depende del ajuste de las flamas y el tipo de medicamento con un valor de P de 0.003883 (probabilidad del 99.6%) con una significancia de 0.001 (99.9%) para el tipo de solución y con un valor de P de 0.002022 (probabilidad del 99.8%) con una significancia de 0.001 (99.9%) para las flamas. Mediante las proporciones gas/O₂ resultantes de los diferentes experimentos, los índices que resultaron significativos a la presión de salida de los gases que forman la flama, se estableció una guía para el ajuste de la máquina. La velocidad si se ve afectada por la viscosidad y por el tipo de medicamento, sin embargo se ajustó para lograrse la misma velocidad y por tanto se descarta como factor principal. Como futuras investigaciones se sugiere el análisis estadístico para cada una de las flamas involucradas en el proceso.

(Palabras clave: medicamento estéril, ampollitas, llenadora-selladora, tipo de solución, flamas).

SUMMARY

For the preparation of sterile injectable medicaments packed in vials the use of a sealing filling machine that uses flasks opens the vials by melting the glass, injecting with syringes with teflon coating the product previously prepared in the open vials and the closing by fire obtained from a proportion of oxygen and propane / butane gas. The main products of this product are in the tightness of the ampoule, the filling volume and the sealing height of the ampoule. The proposal of this work is due to the slowness in the process and the low yields when moving from one medication to another; this is because all the medicines that are prepared are packaged in the same machine. The variables are analyzed during the development of the project are: The type of solution (oily / aqueous), the filling volume, the speed of packaging of the machine (ampoules / minute) and the ratio of the proportion of gases of the five flames involved in the process. Different experiments are carried out until reaching the conclusion that the adjustment of the filling-sealing machine depends on the adjustment of the flames and the type of medication with a P value of 0.003883 (99.6% probability) is obtained with a significance of 0.001 (99.9%) for the type of solution and with a P value of 0.002022 (probability of 99.8% %) with a significance of 0.001 (99.9%) for flames. By means of the gas/O₂ proportions resulting from the different experiments, the indices that were significant to the outlet pressure of the gases that form the flame, a guide was established for the adjustment of the machine. The speed has been affected by the viscosity and by the type of drug, however it was adjusted to achieve the same speed and therefore it is discarded as the main factor. As the latest research, statistical analysis is suggested for each of the flames involved in the process.

(Key words: sterile medicine, ampoules, filler-sealer, solution type, flames)

A mis padres por forjarme así con esos aciertos y desaciertos.

A mi hermano por ser una luz en mi sendero.

A mi esposo por ser mi acompañante.

Y a mi hija, mi tesoro más valioso.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente al programa de becas del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) ya que sin este tipo de apoyo los sueños de una humilde servidora no serían una realidad, gracias también a la empresa donde actualmente laboro y en donde se desarrolló este trabajo por su apoyo económico en todo sentido.

Agradezco a los maestros Aurora Femat Díaz, Eric Leonardo Huerta Manzanilla y Javier García Pérez por enseñarme que vivir bien día a día requiere de ingenio, y que para la ingeniería práctica se necesita poner tu vida a las teorías hipotéticas.

Agradezco de manera muy especial a mi mentora la maestra María de los Ángeles Escamilla Navarro ya que sin sus enseñanzas teórico-prácticas no hubiera sido contratada en la farmacéutica donde me desempeño, sin sus sabios consejos de estudiar este posgrado y sobretodo el impulso que me inyectó durante 2 años mientras concluía mi trabajo de titulación para la licenciatura teniendo siempre fe en mí, me ayudó a creer que podía y hoy veo los frutos de esa fe compartida.

Agradezco a los ingenieros Nataly, Alejandro y Manuel, por compartirme conocimientos y por compartir conmigo la experiencia de este posgrado, por brindarme su amistad, juntos entramos, juntos salimos.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 GENERALIDADES:.....	13
1.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:.....	16
1.3 ESTADO DEL ARTE:.....	18
1.3.1 SOLUCIÓN PROBLEMA.....	18
1.3.2 EL PROCESO GENERAL:.....	24
1.3.3 EL ENVASE PRIMARIO, LA AMPOLLETA DE VIDRIO.....	34
1.3.4 LA LLENADORA-SELLADORA.....	36
1.3.5 VARIABLES INVOLUCRADAS EN EL ENVASADO PRIMARIO.....	42
1.3.5.1 TIPO DE SOLUCIÓN.....	43
1.3.5.2 LAS FLAMAS QUE ABREN Y CIERRAN LAS AMPOLLETAS.....	54
1.4 JUSTIFICACIÓN.....	63
2. OBJETIVOS	64
2.1 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:.....	64
2.2 HIPÓTESIS:.....	65
2.3 OBJETIVO GENERAL:.....	65
2.4 OBJETIVOS:.....	65
2.5 IMPACTOS:.....	65
3. METODOLOGIA	66
3.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:.....	67
3.2 SISTEMAS DE MEDICIÓN:.....	69
3.2.1 GAGE PARA LA MEDICIÓN DE LA ALTURA DE CALIBRACIÓN.....	69
3.2.2 GAGE PARA LA MEDICIÓN DEL VOLUMEN DE LLENADO.....	72
3.3 LÍNEA BASE (ESTADO INICIAL):.....	74
3.3.1 PÉRDIDAS FINANCIERAS POR COSTOS DE MERMAS.....	75
3.3.2 CAPACIDAD DE PROCESO.....	77
3.4 EXPERIMENTACIÓN:.....	91
3.4.1 CARACTERIZACIÓN DE LA MICROEMULSIÓN.....	91
3.4.2 CARACTERIZACIÓN DE LA SOLUCIÓN ACUOSA.....	99

3.4.3 ENVASE PRIMARIO PARA LA MICROEMULSIÓN Y PARA LA SOLUCIÓN ACUOSA	101
3.4.4 DISEÑO DEL EXPERIMENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	102
3.5 MEJORAS AL PROCESO.....	114
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	115
4.1 CONCLUSIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES.....	116
5. REFERENCIAS.....	117

INDICE DE TABLAS

Tabla 1- Características importantes del vidrio como un material adecuado para fármacos.....	15
Tabla 2- Valores de aw para el crecimiento bacteriano de patógenos.....	23
Tabla 3-Número de partes correspondientes al dibujo técnico de la figura 11.....	42
Tabla 4- Parte 1 con 2 operadores cada uno con 20 mediciones para evaluar sistema de medición de la altura de las ampollitas.....	70
Tabla 5-Parte 2 con 2 operadores cada uno con 20 mediciones para evaluar sistema de medición de la altura de las ampollitas.....	70
Tabla 6- Gage R&R mediante un análisis de varianza involucrando los factores: Parte, Operador y Mediciones para la altura de sellado de la ampollita.....	71
Tabla 7- Parte 1 con 2 operadores cada uno con 10 mediciones para evaluar sistema de medición del volumen de llenado.....	72
Tabla 8- Parte 2 con 2 operadores cada uno con 10 mediciones para evaluar sistema de medición del volumen de llenado.....	73
Tabla 9- Gage R&R mediante un análisis de varianza involucrando los factores: Parte, Operador y Mediciones para el volumen de llenado de la ampollita.....	74
Tabla 10- Gasto por mermas de enero a junio de 2016 para ampollitas de 2mL.....	76
Tabla 11-Gasto por mermas de enero a junio de 2016 para ampollitas de 10mL.....	77
Tabla 12- Información para efectuar el análisis de capacidad de proceso.....	78
Tabla 13- Resumen de los histogramas.....	83
Tabla 14- Noventa lotes de producto oleoso envasado a 10 mL en el año 2016.....	84
Tabla 15- Capacidad de proceso para la velocidad de llenado.....	86
Tabla 16-Capacidad de proceso para el porcentaje de rendimientos.....	87
Tabla 17-Capacidad de proceso del tiempo de ajuste.....	89

Tabla 18-Capacidad de proceso de envasado primario en ampollitas estériles.....	90
Tabla 19- Componente de la solución oleosa.....	92
Tabla 20- Caracterización de las materias primas.....	96
Tabla 21- Especificaciones del producto terminado.....	99
Tabla 22- Formulación de una solución acuosa.....	100
Tabla 23- Especificaciones de producto terminado, solución acuosa.....	101
Tabla 24-Especificaciones de la ampollita de vidrio.....	102
Tabla 25- Datos obtenidos de 30 lotes comerciales, de 1, 10 y 20 mililitros, siendo una microemulsión el medicamento que se llena a 20.....	104
Tabla 26- Código y análisis de varianza para el volumen, la flama y tipo de solución.....	105
Tabla 27- Análisis de regresión: Velocidad contra índice de flama, volumen y tipo de solución.....	107
Tabla 28- Coeficientes y correlación de las variables volumen, flamas y tipo de solución.....	108
Tabla 29- Diseño del experimento.....	109
Tabla 30-Corrída experimental con 3 réplicas.....	110
Tabla 31-Análisis de varianza para los factores tipo de solución, flamas, volumen y velocidad.....	111
Tabla 32- Análisis de correlación para las variables tipo de solución, volumen y flamas.....	112
Tabla 33- Análisis de varianza teniendo como respuesta el rendimiento.....	113
Tabla 34- Propuesta de parámetros para el uso de la llenadora en función de la solución.....	115

INDICE DE FIGURAS

Figura 1-Unidades formadoras de colonias para <i>E. coli</i>	20
Figura 2-Unidades formadoras de colonias para <i>P. aeruginosa</i>	21
Figura 3-Unidades formadoras de colonias para <i>C. albicans</i>	21
Figura 4-Unidades formadoras de colonias para <i>S. aureus</i>	22
Figura 5- Proceso general de la fabricación de soluciones estériles envasadas en ampollitas	25
Figura 6- Filtro Sartorius Sartopore.....	28
Figura 7-Ampollitas deformes.....	30
Figura 8- Vacuómetro.....	31
Figura 9- Bomba conectada al matraz en el que se efectúa la prueba de hermeticidad con azul de metileno.....	31
Figura 10-Ampollita sin sellar herméticamente se llena de la solución de azul de metileno, mientras que una ampollita cerrada herméticamente una vez que se ha limpiado se mantiene como al inicio de la prueba.....	32
Figura 11-Revisadora de ampollitas.....	33
Figura 12- Lámparas de la revisadora de ampollitas.....	33
Figura 13- Dibujo técnico de una ampollita.....	35
Figura 14- Llenadora ROTA.....	37
Figura 15- Partes de la máquina llenadora y selladora de ampollitas.....	41
Figura 16- Esquema de las principales variables que afectan el proceso de envasado.....	43
Figura 17-Diferentes tipos de emulsión.....	45
Figura 18- Variación de la viscosidad relativa de una dispersión en función del contenido de fase interna.....	49

Figura 19- Histogramas con diferentes distribuciones de tamaño de gota.....	50
Figura 20- Mapa de formulación. Las gráficas insertadas muestran el aspecto de la distribución de tamaño de gota en diferentes puntos del mapa.....	51
Figura 21- Densidad de las soluciones de goma de brea en función de la temperatura y la concentración del polisacárido.....	53
Figura 22- Tiempo de escurrimiento de soluciones de goma brea de diferente concentración en función de la temperatura.....	53
Figura 23- Evolución de la burbuja para 1581 a Mo-2.83.	58
Figura 24- Dibujo técnico de un combustor anular de premezclado	59
Figura 25- Diagrama de flujo general del desarrollo de actividades.....	66
Figura 26- Diagrama de variables controlables y no controlables.....	68
Figura 27- Histograma de la duración de llenado.....	79
Figura 28- Histograma de la velocidad de llenado.....	80
Figura 29- Histograma del tiempo de ajuste.....	81
Figura 30- Histograma de rendimientos.....	82
Figura 31- Esquemas del proceso de elaboración de una microemulsión	97
Figura 32- Distribución de los datos y la correlación entre las variables.....	104
Figura 33- Gráfico de residuales ajustados.....	106
Figura 34- Distribución normal de las observaciones.....	106
Figura 35- Residuales.....	111
Figura 36- Distribución normalizada de las observaciones.....	112
Figura 37- AMEF del proceso de llenado-sellado de ampollitas.....	114

1. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es considerada “estratégica” en la mayoría de los países. Tal apreciación obedece al impacto significativo que tiene el sector de la salud de las naciones, así como a su fuerte participación en el abatimiento de padecimientos de muy diferente índole. La industria dedicada a la fabricación de medicamentos inyectables contenidos en ampolletas tiene como consumidor principal al sector salud público, debido a que el tipo de medicamento que se envasa de esta manera se emplea en cirugías.

Este medicamento necesita cumplir con dos características principales, la esterilidad y el volumen: La cantidad contenida en la ampolleta, o volumen (1 hasta 20 mililitros) y mantenerse estéril hasta el momento de su uso. En este trabajo se pretende parametrizar el proceso de envasado antes de llenar la ampolleta y al sellarla; para reducir el tiempo de exposición a contaminación del producto. A su vez mejorar resultados disminuyendo el rango de variación en el volumen de llenado y asegurando la hermeticidad del envase.

En este capítulo se describen los elementos generales para la obtención de ampolletas que contengan medicamento inyectable estéril y los antecedentes del tema. Posteriormente se presentan argumentos de diversas publicaciones científicas que fungen como fundamento teórico para la resolución de un problema común en la industria dedicada a la elaboración de medicamentos y como cierre del capítulo se exponen los motivos por los que se decidió desarrollar este proyecto.

1.1 Generalidades

Una forma farmacéutica es la disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración. La consideración de uso es la información adicional relacionada con el uso del medicamento, para manejar, prescribir, preparar y emplear correctamente el medicamento. Esta información se especifica a las siguientes características: Dispersable, efervescente, inyectable, liberación prolongada, liberación retardada, masticable, para diálisis peritoneal, para enema, para inhalación, para irrigación, para nebulización, para solución y para suspensión.

La vía de administración es la ruta que se elige para administrar un medicamento a un individuo. De manera general, la vía de administración puede ser enteral, cuando la administración es en algún sitio del conducto digestivo, o parenteral, cuando la administración es por una vía diferente a la enteral.

Las formas farmacéuticas que pueden administrarse de manera parenteral son: Emulsión, solución y suspensión.

a) Emulsión, es un sistema heterogéneo, generalmente constituido de dos líquidos no miscibles entre sí; en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como externa o continua. Existen emulsiones del tipo agua/aceite o aceite/agua y se pueden presentar como semisólidos o líquidos. El o los fármacos y aditivos pueden estar en cualquiera de las fases.

b) Solución, es un preparado líquido, claro y homogéneo, obtenido por disolución de el o los fármacos y aditivos en agua u otro disolvente; esta solución se utiliza externa o internamente. Las soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser estériles y libres de partículas.

c) Suspensión, es un sistema disperso compuesto de dos fases, que contienen el o los fármacos y aditivos. Una de las fases es la continua o externa, que generalmente es un líquido. Y la otra fase es dispersa o interna, que está

constituida de sólidos (fármacos) insolubles, pero dispersables en la fase externa (FEUM, 2016).

Los envases utilizados en estas formas farmacéuticas son primario (ampolleta) y secundario (cajilla), este estudio se enfoca en el envase primario. Los sistemas de envasado de producto estéril consisten en materiales de vidrio, caucho y plástico y están en contacto íntimo con la formulación. Estos materiales pueden afectar significativamente a la estabilidad de la formulación. La interacción entre el envase y el contenido solo se convierte en una preocupación cuando se encuentran problemas. Por esta razón, hay pocas publicaciones científicas que describen los materiales de embalaje disponibles (Sacha et al., 2010).

Para las soluciones estériles se emplea el vidrio de tipo I que está hecho básicamente de tres compuestos inorgánicos: SiO_2 -73% (óxido de silicio), Na_2CO_3 -14% (carbonato de sodio) y CaCO_3 -11% (carbonato de calcio). En esencia, es incoloro. Durante su manufactura se añaden óxidos metálicos como son el hierro, cobalto, manganeso, níquel, aluminio, cromo, arsénico, bario, y otros. Varios de estos pueden darle color al vidrio. Este envase tiene características que permiten su uso en la manufactura de contenedores para fármacos y otras sustancias estériles.

En la Tabla No. 1 se describe cada una de las principales características y su importancia.

CARACTERISTICAS	IMPORTANCIA
Filtran longitudes de onda específicas.	Envase para sustancias fotosensibles.
Altos puntos de fusión.	Tolera esterilización (mediante vapor a 1210°C, y seco a 2600°C) para control microbiológico.
Excelente resistencia química.	Difícilmente interactúa con el contenido.
Superficie lisa.	Fácil de limpiar.
Rigidez y estabilidad.	Resiste el vacío.
Sigue un patrón estructural de un molde.	Fácil para hacer varios contenedores.

Tabla 1. Características importantes del vidrio como un material adecuado para fármacos (Carraretto et al., 2011).

El proceso para envasar soluciones estériles inyectables se lleva a cabo siguiendo una secuencia lógica de operaciones durante las cuales los insumos adquieren un mayor valor agregado frente a su condición inicial. Lo que implica la existencia de elementos tecnológicos, representados en materias primas, material de envase, equipos, instalaciones, procedimientos, recursos humanos, y un mecanismo constante de retroalimentación dentro de los procesos.

Se realizó un estudio donde se identificaron tres grupos de características que definen la capacidad de manufactura de los laboratorios farmacéuticos: Las relacionadas con el grupo farmacológico al que pertenecen los principios activos, las que corresponden a especificaciones del medicamento por su condición de esterilidad, y las asociadas a la tecnología para la fabricación de cada forma farmacéutica (Vallejo-Torres, 2007).

Para las preparaciones farmacéuticas principalmente deben considerarse las normas NOM-059-SSA1-2015 y la NOM-073-SSA1, 2005. La NOM-059-SSA1-2015 "Buenas prácticas de fabricación de medicamentos" tiene como objetivo el establecimiento de los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o

con fines de investigación. Esta norma es de observancia obligatoria para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación, así como los laboratorios de control de calidad, almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.

De igual manera la NOM-073-SSA1, 2005 “Estabilidad del medicamentos” establece que el producto final tiene como requerimientos específicos, además de los característicos conforme al principio activo del medicamento, los siguientes: Apariencia, color, olor, claridad de la solución, pH, ensayo, contenido de conservadores, esterilidad, pirógenos o endotoxinas bacterianas, volumen promedio y pérdida de peso (NOM-073-SSA1, 2005). Siendo principalmente la esterilidad el requerimiento que más se cuida en el proceso de llenado-sellado de la ampollita. El proceso se valida mediante un llenado aséptico y se controla mediante calificación de áreas y capacitación al personal.

1.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La elaboración de medicamentos líquidos estériles contenidos en ampollitas, se compone de dos procesos principales, la fabricación del medicamento y el envasado en las ampollitas. Siendo el envasado, el mayor problema debido a que se expone el medicamento que se ha fabricado en gran cantidad. Si este medicamento en gran volumen contenido en un tanque no se envasa en las ampollitas en un tiempo breve y de manera correcta, puede perder su efecto terapéutico y/o contaminarse; lo que significa pérdidas financieras importantes. Una vez afectado el producto en cualquiera de las etapas, no se puede retrabajar; de manera instantánea pasa a ser un desecho que deberá recibir un tratamiento especializado, por el tipo de sustancias químicas que conforman al producto.

El envasado de ampollitas se efectúa en una máquina denominada llenadora-selladora que se encarga de abrir las ampollitas previamente esterilizadas,

llenarlas con el medicamento en la cantidad adecuada y cerrarlas herméticamente. Las ampollitas se abren y cierran mediante flamas que funden el vidrio de las mismas. El líquido es inyectado mediante jeringas de acero inoxidable revestidas en su interior con teflón. El operador se encarga de alimentar la máquina con las ampollitas y programar los parámetros bajo los que funcionará la llenadora-selladora.

Una misma máquina se emplea para toda una gama de productos, aproximadamente 40 medicamentos diferentes en esta empresa en particular, por lo que cada medicamento es un nuevo reto debido a que cada producto tiene diferente presentación: Volumen a envasar, tamaño del envase y el tipo de medicamento. Las principales características del líquido a llenar que afectarán a este proceso son la densidad, la viscosidad, la inflamabilidad, la presión de vapor, el tipo de solución (acuosa u oleosa), y el tiempo de degradación del medicamento.

Es común que, aunque se tiene un periodo de tiempo límite de exposición del producto entre la etapa de fabricación y la etapa de envasado para todos los productos, una vez terminada la fabricación se inicia de manera inmediata el envasado. La merma que se genera corresponde en parte al producto muestreado, con el objetivo de monitorear que se está llenando la cantidad correcta, herméticamente y que el acabado de las mismas es estéticamente adecuado.

Es común que se presenten no conformidades debido a que los lotes no cumplen con los rendimientos en la etapa de envasado, sobrepasan los límites de tiempo entre etapas o bien se rechazan por un acabado inadecuado; no obstante el problema principal son las pérdidas financieras y pérdidas de clientes por no cumplir con los lotes en los tiempos de entrega, todo esto derivado del problema expuesto.

1.3 ESTADO DEL ARTE

En esta sección se efectúa una revisión bibliográfica científica-tecnológica, en la que se involucran el tipo de solución y el proceso de envasado por lo cual se revisan patentes de la máquina que efectúa el proceso y artículos científicos que involucran nuestra solución problema principal por ser el reto más importante para envasar. Una microemulsión que por la naturaleza del principio activo es insoluble en agua y se formula entre dos fases, mismas que favorecen el crecimiento bacteriano si dicha preparación se mantiene en espera de envasarse por periodos prolongados afectando el periodo de caducidad del medicamento.

Los temas principales son el tipo de solución problema y el proceso de envasado, en donde se involucran el envase primario, la máquina y las variables que afectan el rendimiento de envasado de las ampollas, además de los tipos de medicamentos y las propiedades que afectan a la etapa de envasado.

1.3.1 SOLUCIÓN PROBLEMA

La solución problema es un medicamento anestésico que tiene como principio activo una molécula que es insoluble en agua por lo que requiere en su preparación de aditivos oleosos, entre estos se encuentran la lecitina de huevo, el glicerol y el aceite de soya, estos en conjunto con el agua forma una microemulsión. Las emulsiones representan una compleja composición en su formulación; su idoneidad para la vía de administración intravenosa es dependiente de varios factores, los principales son la inestabilidad de la emulsión, el dolor al momento de inyectarse y la necesidad de agentes antimicrobianos para prevenir la sepsis (Baker-Naguib, 2005).

El anestésico utilizado tiene varias características favorables como agente hipnótico, incluyendo los tiempos rápidos de inicio de acción terapéutica y de eliminación, previsibilidad y facilidad de titulación, y un perfil de seguridad general sólido al momento de usarse. A pesar de estos beneficios este medicamento se ha asociado con la aparición de infecciones relacionadas con la atención médica, el

potencial a causar infecciones se ha atribuido a la naturaleza lipofílica de sus formulaciones, un medio que apoya fuertemente el crecimiento bacteriano extrínseco a temperatura ambiente.

En 1989, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el medicamento como agente de inducción para anestesia general. Desde entonces, numerosos informes de tal medicamento son relacionados con infecciones generando una gran preocupación entre el público y organismos involucrados con la salud, lo que lleva a la generación de estrictos protocolos de manejo y, en algunos países el requisito de adicionar aditivos antimicrobianos a las formulaciones. En muchos otros países, sin embargo, no se han adoptado tales estándares, esto debido en gran parte a los costos involucrados y al argumento de que existe evidencia insuficiente para la efectividad de tales aditivos antimicrobianos.

La administración de este anestésico, uno de los más frecuentemente empleados en todo el mundo, se ha asociado con varias infecciones iatrogénicas a pesar de su relativa seguridad, en un artículo publicado en junio de 2016 se presenta una visión general de la evidencia de dicho anestésico como fuente de infección y la evaluación de estrategias preventivas, identificándose 58 estudios, 20 brotes relacionados reportados afectando a 144 pacientes y resultando en 10 muertes.

El aditivo edetato disódico (EDTA) se introdujo en la formulación en 1996 debido a que retarda el crecimiento bacteriano a ≥ 1 log UFC (unidades formadoras de colonias), de aproximadamente 20 microorganismos incluyendo 7 bacterias que son Gram-positivo, 10 gram-negativo, y 3 hongos. Además, gracias a este, la incidencia de infecciones disminuyó de 39 a 9 infecciones por año en los Estados Unidos.

Han pasado más de 2 décadas desde que surgieron los primeros brotes de infecciones relacionadas con este anestésico contaminado, y los incidentes de contaminación relacionada a las infecciones persisten, a pesar de la introducción

de formulaciones antimicrobianas. La falta de adherencia estricta al manejo aséptico en las áreas del fabricante parece haber sido un factor causal en la mayoría de los episodios informados en todo el mundo. (Zorrilla-Vaca y col., 2016)

En un estudio se probó como aditivo para inhibir el crecimiento bacteriano del medicamento que es nuestra solución problema a la lidocaína, un anestésico local. Se comparó el crecimiento bacteriano en los microorganismos patógenos: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginos*, y *Candida albicans* inoculándolos en soluciones de preparaciones con diferentes porcentajes medicamento-lidocaína y se incubaron por 24 horas. El crecimiento de microorganismos en cada solución se comparó con el conteo de número de colonias a partir del subcultivo de la solución a 0, 3, 6, 12 y 24 horas. El medicamento favoreció el crecimiento de *E. coli* y *C. albicans*, mantuvo niveles estáticos de *S. aureus* y fue bactericida hacia *P. aeruginosa*, como se puede observar en los gráficos de las figuras 1-4. Por lo que concluyeron que la lidocaína no inhibe el crecimiento bacteriano. (Wachowski y col., 1999.)

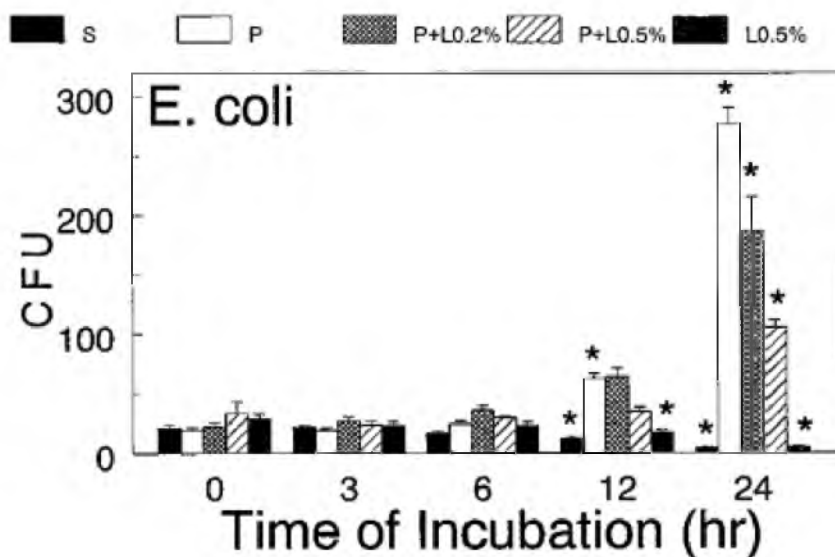


Figura 1. Número de Unidades formadoras de colonia (CFU) de *Escherichia coli* contadas versus tiempo después de la inoculación en varias mezclas. *P<0.05 significativamente diferente de la línea base (tiempo 0). (Wachowski y col., 1999)

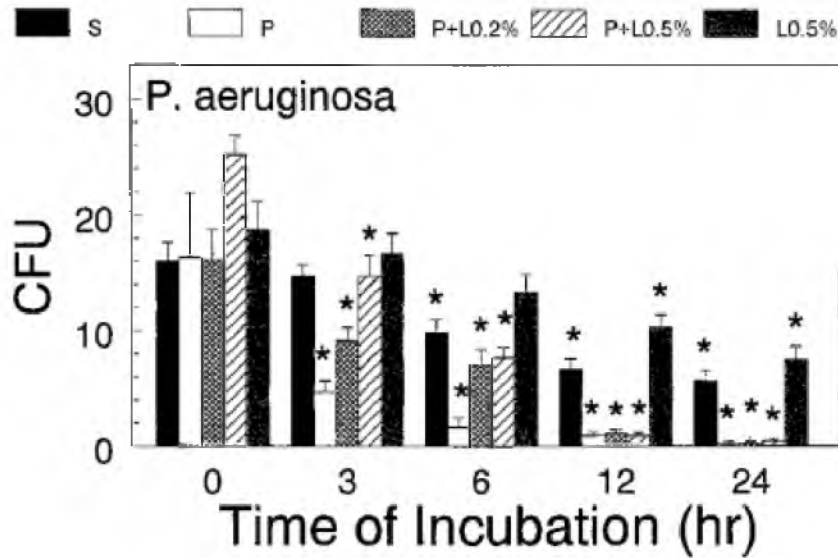


Figura 2. Número de Unidades formadoras de colonia (CFU) de *P. aeruginosa* contadas versus tiempo después de la inoculación en varias mezclas. *P<0.05 significativamente diferente de la línea base (tiempo 0). (Wachowski y col., 1999)

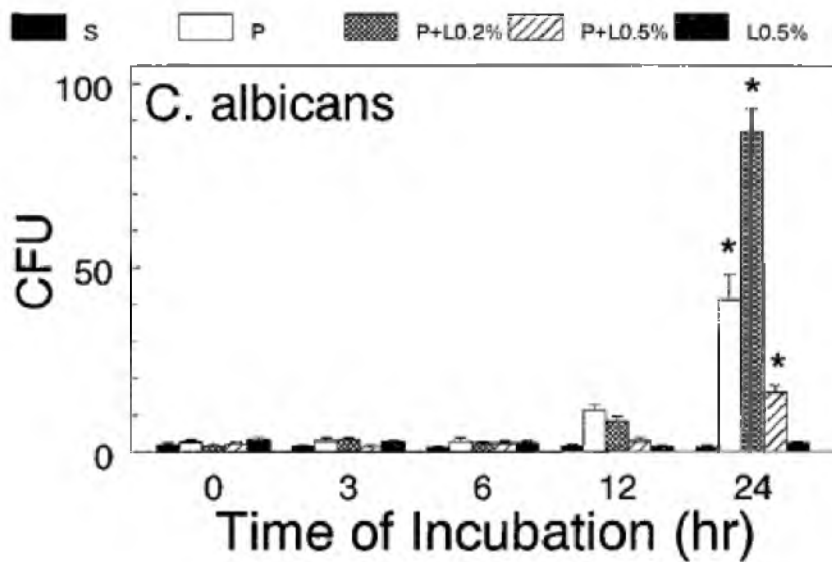


Figura 3. Número de Unidades formadoras de colonia (CFU) de *C. albicans* contadas versus tiempo después de la inoculación en varias mezclas. *P<0.05 significativamente diferente de la línea base (tiempo 0).

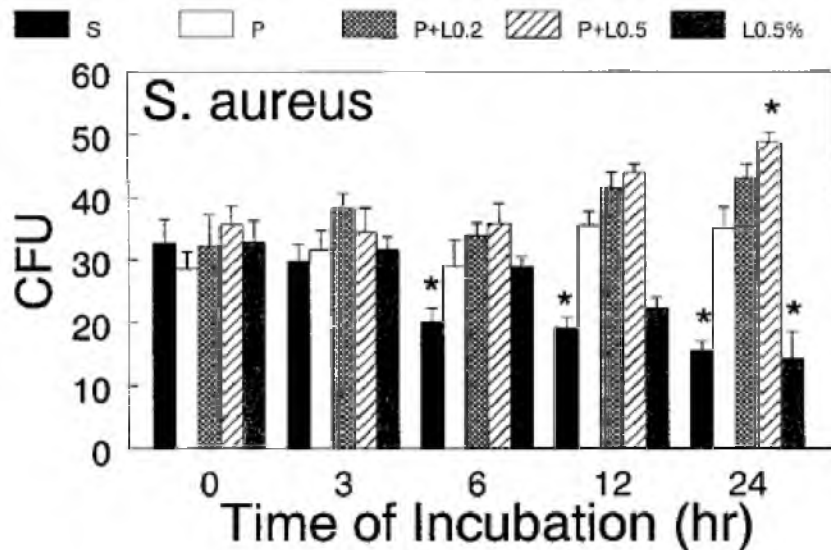


Figura 4. Número de Unidades formadoras de colonia (CFU) de *S. aureus* contadas versus tiempo después de la inoculación en varias mezclas. *P<0.05 significativamente diferente de la línea base (tiempo 0). (Wachowski y col., 1999)

Este antecedente nos sugiere que la mejor forma de evitar la contaminación del medicamento es disminuyendo los tiempo de envasado de dicha formulación y que por lo menos para evitar el crecimiento de *E. coli* se debe envasar antes de 12 horas y antes de 24 horas para *C. albicans* y *S. aureus*.

Los microorganismos necesitan agua para crecer, y los requerimientos de dicha agua se describen en términos de la actividad del agua (a_w), la actividad del agua es definida como el radio de la presión de vapor del sustrato de agua pura a la misma temperatura (Jay 2000).

$$a_w = p/p_o,$$

Donde:

p = presión de vapor de la solución.

p_o = presión de vapor de la solución del solvente (usualmente agua).

La a_w del agua pura es 1.00 y la a_w de un sustrato completamente deshidratado es 0.00. El valor de a_w va en esta escala 0.00 – 1.00, por tanto el porcentaje de equilibrio de humedad relativa es a_w multiplicado por 100. El a_w para el huevo es de 0.97 y en la siguiente tabla podemos observar la cantidad de a_w necesario para el crecimiento de ciertos microorganismos patógenos.

Microorganismo	Mínimo	Óptimo	Máximo
<i>Campylobacter spp</i>	0.98	0.99	
<i>Clostridium botulinum type E</i>	0.97		
<i>Shigella spp</i>	0.97		
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0.97		
<i>Vibrio vulnificus</i>	0.96	0.98	0.99
<i>Escherichia coli</i>	0.95	0.99	
<i>Salmonella spp</i>	0.94	0.99	>0.99
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	0.94	0.98	0.99
<i>Bacillus cereus</i>	0.93		
<i>Clostridium botulinum</i>	0.93		
<i>Clostridium perfringens</i>	0.94	0.95-0.96	0.97
<i>Listeria monocytogenes</i>	0.92		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.83	0.98	0.99
<i>Staphylococcus aureus (toxina)</i>	0.88	0.98	0.99

Tabla. 2 Valores de a_w aproximados para el crecimiento bacteriano de patógenos.

(Jay, 2000)

El aceite de soya y la lecitina de huevo, que son parte de la formulación, favorecen el crecimiento bacteriano, por lo que el riesgo latente de contaminación depende principalmente del tiempo de exposición de la preparación farmacéutica antes del envasado, por lo que mientras menos se exponga es mejor.

1.3.2 EL PROCESO GENERAL

Como ya se ha mencionado en la fabricación de medicamentos estériles envasados en ampollitas se cuenta con dos procesos principales, la de fabricación del medicamento y la de envasado del mismo, sin embargo en esta sección detallaremos el proceso completo, mismo que se observa en el esquema de la figura 5, y que consta de las siguientes etapas: La dispensación de materias primas y material de envase, la fabricación del medicamento en un tanque de acero inoxidable, la filtración del medicamento líquido del área donde se fabricó al área estéril donde se encuentra la máquina llenadora-selladora, el envasado primario en el que los litros fabricados en el tanque se envasarán en las ampollitas a pequeños volúmenes y por último el envasado secundario que también se conoce como acondicionamiento, etapa en la que se colocan las ampollitas en su cajilla junto con su instructivo y fecha de caducidad.

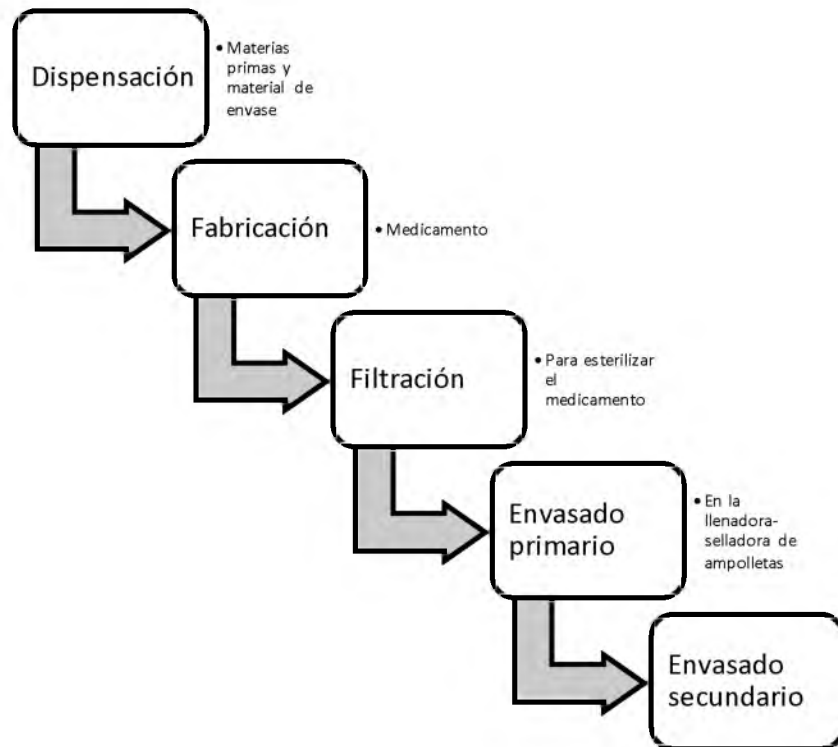


Figura 5. Proceso general de la fabricación de soluciones estériles envasadas en ampollas (Fuente propia, 2016).

La dispensación en la industria farmacéutica es el suministro de materias primas, sustancias químicas con características particulares que permiten la obtención de un medicamento con efecto terapéutico, y materiales de envase que en nuestro caso son las ampollas de vidrio; tanto materias primas como materiales de envase deben cumplir con pruebas preestablecidas que se evidencian mediante un certificado en el que se aprueba su uso. Una vez aprobados y emitida la orden de fabricación para un lote, el operador del área de almacén provee las cantidades solicitadas con una indumentaria conforme a las hojas de seguridad para cada sustancia y en las cantidades indicadas en la orden, y las pesará en una balanza previamente calibrada y en una área liberada. La liberación de áreas consiste en

revisar mediante un *checklist* que el área cumpla con una limpieza previa, y con temperatura y humedad relativa dentro de parámetros preestablecidos.

La fabricación del medicamento se lleva a cabo en un área distinta al lugar donde se dispensó, esta área es previamente limpiada con alcohol isopropílico al 70% con el fin de reducir/eliminar microorganismos en el ambiente, a esta limpieza se le conoce como sanitización y se lavan paredes, techo, piso y cualquier superficie. Por medio de una esclusa se introducen a esta zona las materias primas dispensadas, una vez que se tiene todo listo para empezar a mezclar las sustancias químicas en agua para la fabricación de inyectables, se solicita al área de auditoría de proceso que realice un muestreo en las superficies y el aire por medio de placas con medio de cultivo para microorganismos, además del muestreo del agua para la fabricación de inyectables contenida en el tanque. El agua que recolecta el auditor de proceso se envía al laboratorio de calidad para verificar las pruebas que debe cumplir; una vez que se tiene el resultado se comunica a planta para iniciar la elaboración del medicamento.

El operador empezará a leer las instrucciones del modo de preparación, cada medicamento tiene sus propias instrucciones, incluso si es el mismo medicamento y solo cambia el volumen a fabricar. El objetivo principal de la fabricación es disolver mezclando todas las sustancias en el medio acuoso, una vez disueltas se lleva al volumen solicitado, en la orden que se conoce como aforo, empleando una regleta calibrada. Se le inyecta nitrógeno al tanque para generar una atmósfera inerte o libre de oxígeno, para evitar el crecimiento bacteriano.

La filtración es el momento en el que se pasa el medicamento líquido que se encuentra en el tanque en gran volumen, generalmente litros, del área de fabricación al área de envasado primario. En esta etapa se usan filtros y mangueras esterilizados, en la esterilización, a diferencia de la sanitización, se eliminan todas las formas viables de vida, puesto que no basta con matar al microorganismo sino que también deben eliminarse las esporas que son restos de microorganismos muertos que en condiciones propicias dan lugar a la germinación

del microorganismo. Así como se emplean filtros estériles, el proceso de filtración es la manera de esterilizar el medicamento líquido y hacerlo llegar al área donde se envasa, que es también un área estéril. Los filtros que se usan son filtros con poros de 0.2 micras como el que se puede observar en la Figura 2. Estos son validados como filtros esterilizantes de conformidad con las normas HIMA y ASTM F-838-05, y se verifican por el método de punto de burbuja.

El punto de burbuja ha sido descrito por la "*American Society for Testing and Materials Standard (ASMT) Method F316*" y se describe a continuación: La parte superior del filtro se pone en contacto con el líquido y el fondo con aire, el fijador del filtro se conecta con una fuente de presión regulada. La presión del aire se aumenta gradualmente creando burbujas en el líquido de la parte superior. A presiones menores que el punto de burbujeo, el gas pasa a través del filtro por difusión, pero cuando la presión es suficientemente mayor para desplazar líquido de los poros, provoca un flujo neto global y comienzan a verse las burbujas. La presión inicial aplicada determina el tamaño (y localización) de los agujeros de mayor tamaño; la presión en el punto de burbujeo libre/abierto determina el tamaño de poro significativo del elemento. Este último puede verse afectado por la velocidad de flujo y presión.

La relación entre la presión de transición y la presión del punto de burbujeo es la siguiente:

$$D = (4g \times \cos q) / P$$

Dónde:

P = presión de punto de burbujeo

g = tensión superficial del líquido (72 dinas/cm por agua)

q = ángulo de contacto líquido-sólido (que en el agua es generalmente cero)

D = diámetro del poro

Y es bajo este fundamento que en la práctica se verifica la integridad del filtro, la presión y el flujo en los que se asegura que el filtro se encuentra en buenas condiciones. Esto viene indicado en el certificado del filtro emitido por el proveedor, y el valor depende del tipo de filtro. El filtro se elige en función del tipo de líquido; principalmente se diferencian en relación a la viscosidad, la densidad o bien si se trata de una solución o una emulsión. (Dickenson, 1997)



Figura 6. Filtro Sartorius Sartopore (Fuente propia, 2017).

El envasado primario es la etapa de interés donde se centra esta investigación, dicha etapa es llevada a cabo en el área estéril donde se recibe la solución en un botellón de vidrio esterilizado, o bien se filtra de manera simultánea al tiempo que se llena, se deben cuidar el producto si por ejemplo se tratará de un medicamento fotosensible, cuidándolo de la luz, o bien manteniéndolo a bajas temperaturas en caso de ser termolábil.

En esta área estéril el operador debe cumplir con una capacitación en la que se le enseña a vestir de forma que no contamine el uniforme estéril, antes de ser aceptado para desempeñar esta actividades sometido a pruebas conocidas como

monitoreo microbiológico en las que se verifica mediante placas de crecimiento bacteriano que al vestirse no contamina sus guantes que es la parte principal de la indumentaria que entrará en contacto con la máquina y envases.

Además de practicarse un exudado faríngeo y un examen coprológico, esto para asegurar que el operador no está enfermo, y por consecuencia no pone en riesgo el producto y todas las áreas. Si el operador calificado se enferma debe notificar inmediatamente al área de recursos humanos y prescindir de sus actividades hasta que termine su tratamiento y se haya sometido al monitoreo microbiológico y exámenes médicos antes mencionados.

El operador verifica en el área la temperatura y la humedad relativa del área, en la parte externa se monitorean de manera periódica las presiones diferenciales en las esclusas que se encuentran conectadas a este cuarto estéril. Un equipo que conecta esta área con otra no estéril es la del horno de despirogenización que es donde se esterilizan las ampollitas que serán tomadas al momento de envasarse el producto.

Para empezar a envasar, las ampollitas se toman del horno de despirogenizado y se colocan en la bandeja que alimentará el carrusel de la llenadora por el cual pasará por las siguientes etapas: Primero se funde el vidrio de la ampollita para abrirla, después se llena mediante una aguja dosificadora para inyectar el volumen de solución que se ha programado y se le inyecta nitrógeno para prevenir el crecimiento bacteriano, posteriormente se refunde el vidrio y unas pinzas jalan el remanente para estirar el vidrio fundido y de esta manera cerrar la ampollita herméticamente.

Las ampollitas se someterán a cuatro pruebas principales, siendo las tres primeras mencionadas las que se monitorean al inicio, durante y al final del envasado primario: La altura total de la ampollita, la hermeticidad y el volumen de llenado.

1. La altura total de la ampollita, depende del ajuste de calibración de las pinzas que cortan el exceso de vidrio fundido una vez que se cierra la ampollita, sellado por flama, y del ajuste de las flamas de cierre, sellado final. Debe cuidarse que la forma final sea la adecuada. La Figura 7 muestra tres ampollitas deformes, la primera presenta un acabado inadecuado ya que la perla de fusión quedó en la parte externa, la segunda presenta una deformación al igual que la tercera ampollita y que por lo mismo pueden presentar fisuras o bien no cumplen con la altura de calibración que es una especificación que debe cumplirse en el producto terminado por estética y funcionalidad. La altura se mide mediante un vernier calibrado por parte del personal de auditoría de proceso.



Figura 7. Ampollitas deformes (Fuente propia, 2016).

2. La hermeticidad, depende de que la solución a envasar no se quede en la superficie de la ampollita al momento que se inyecta. Lo anterior debido a que al pasar a las siguientes flamas, para el cierre, puede carbonizarse y formar partículas. Si la solución se calienta demasiado (aditivos como el etanol) y ésta se volatiliza generará burbujas que al momento de sellarse dejarán una sección porosa y permeable. En esta prueba se evalúa que no entre ni salga absolutamente nada de la ampollita una vez que se ha cerrado.

La prueba de hermeticidad se efectúa sumergiendo 20 ampollitas boca abajo, dentro de un recipiente al que se le aplicará vacío y que contiene una solución al 1 por ciento m/v de azul de metileno u otro colorante que sea de diferente al color de

la muestra, se aplica vacío hasta un diferencial de presión de 26.668 Kpa (200 mm de mercurio) por no menos de 5 minutos y se observa, Figura 8 y la Figura 9 que es como se efectúa la prueba. El contenido no debe presentar ningún cambio de color, como se ve en la Figura 10.

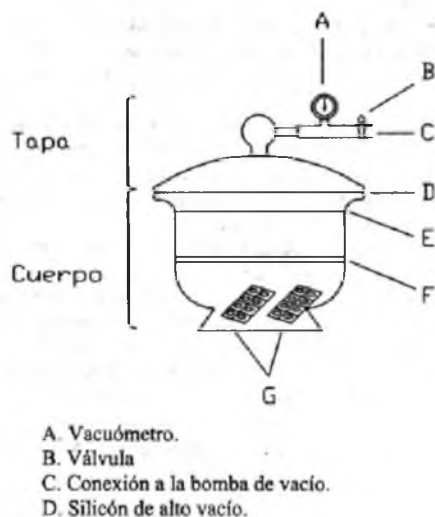


Figura 8. Vacuómetro, (FEUM, 2016)



Figura 9. Bomba conectada al matraz en el que se efectúa la prueba de hermeticidad con azul de metileno (Fuente propia, 2017).



Figura 10. Ampolleta sin sellar herméticamente se llena de la solución de azul de metileno, mientras que una ampolleta cerrada herméticamente una vez que se ha limpiado se mantiene como al inicio de la prueba (Fuente propia, 2017).

3. Volumen, es indispensable que cumpla con especificación ya que de esto dependerá que el medicamento tenga la dosis requerida para su administración, el ajuste adecuado de la bomba de la máquina será lo que permita tener el volumen deseado, esta especificación se mide usando un picnómetro, balanza y probetas calibradas. Una vez que se termina de envasar toda la solución preparada en las ampolletas se mandan a la última prueba previa a la última etapa que es la de acondicionamiento secundario en donde se colocan las ampolletas en cajillas para su venta.

4. Partículas visibles, para esta prueba se emplea una máquina revisadora de ampolletas validada, como la que se observa en la Figura 11 que detecta las partículas que logran suspenderse una vez que se centrifuga ampolleta por ampolleta y se pasa por lámparas como la de la Figura 12 que cuentan con detectores electrónicos que mediante una interfaz generan un reporte indicando la posición de la ampolleta que presentó partículas, esta prueba se monitorea hasta el final del envasado primario.



Figura 11. Revisadora de ampolletas (Fuente propia, 2017).

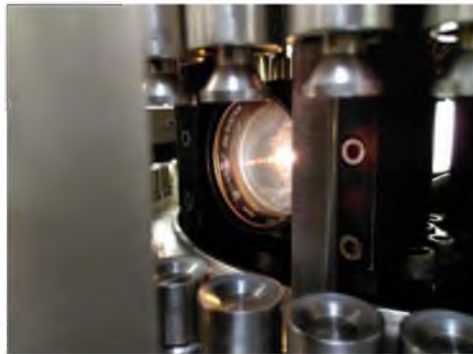


Figura 12. Lámparas de la revisadora de ampolletas (Fuente propia, 2017).

El envasado secundario, mejor conocido como acondicionamiento de las ampolletas, es donde si las ampolletas no son pirograbadas con los datos: Nombre del producto y número de registro fundido con tinta desde fábrica de proveedor. Entonces se etiquetan con la información mencionada para luego envasarse en cajillas de cartón. En estas cajas se coloca la fecha de caducidad

del medicamento y el número de lote; es así como se logra tener mediante las cinco etapas un proceso de fabricación de soluciones estériles envasadas en ampollitas, éstas últimas son el tema principal de la siguiente sección.

1.3.3 EL ENVASE PRIMARIO, LA AMPOLLETA DE VIDRIO

Las ampollitas deben cumplir con pruebas previas a su uso. Estas pruebas son, la resistencia hidrolítica y contenido de arsénico, el análisis permite verificar que cubren los requisitos y que por tanto, no afectan el producto que contendrán. Estos pequeños recipientes de vidrio están destinados para contener una forma farmacéutica generalmente estéril. El cerrado de estos recipientes se produce por fusión del propio vidrio por medio de las flamas de la máquina llenadora. Las partes de este envase son: La base o fondo semisumido, el cuerpo, el hombro, la caña y el bulbo o bola.

La base o fondo semisumido es el extremo inferior de la ampollita, misma que puede ser plana o cóncava; el cuerpo es la parte cilíndrica, considerada desde la base hasta la parte inferior del hombro, que condiciona la capacidad de la ampollita.

El formato es el modelo de la ampollita y sus medidas conforme a especificaciones, como se muestran en la Figura 13.

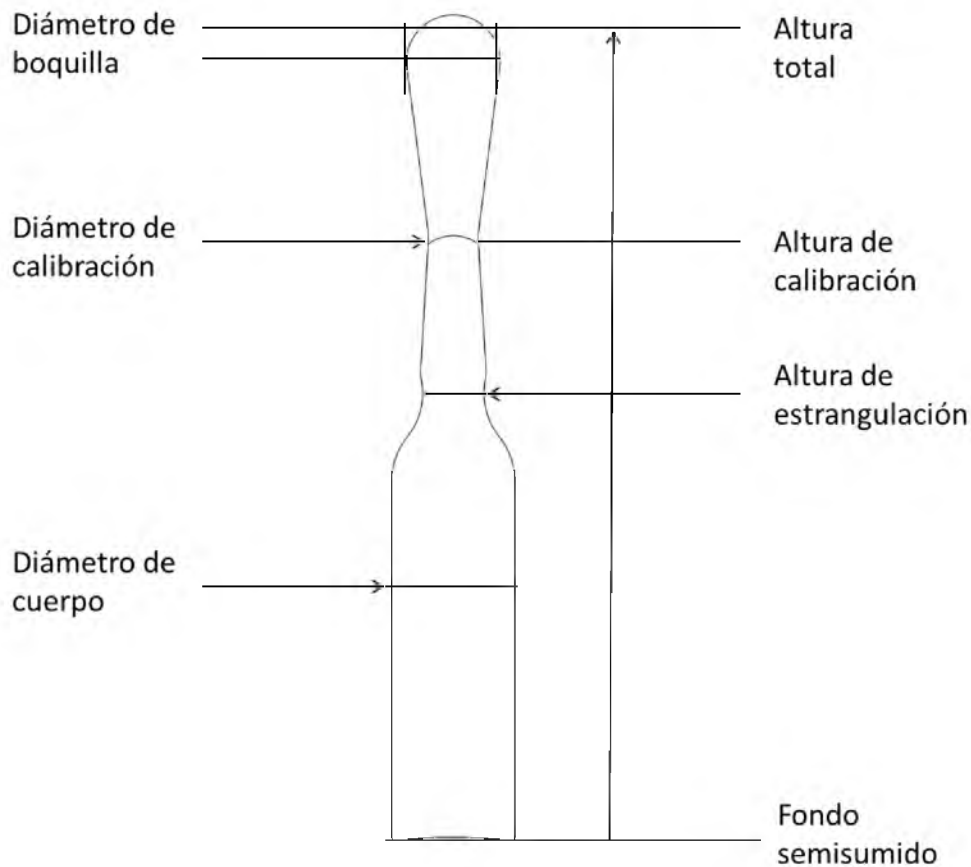


Figura 13. Dibujo técnico de una ampolleta (Fuente propia, 2017).

Una ampolleta está compuesta por partes bien definidas. La base o fondo semisumido es el extremo inferior de la ampolleta, esta puede ser plana o ligeramente cóncava. El cuerpo es la parte cilíndrica considerada desde la base hasta la parte inferior del hombro, que condiciona la capacidad de la ampolleta. El hombro es la zona de la unión entre el límite superior del cuerpo y el límite de estrangulamiento. La caña es la parte superior de la ampolleta, contigua al hombro. El estrangulamiento es el estrechamiento de la ampolleta, contigua al hombro. El bulbo o bola es el ensanchamiento de la caña contigua al estrangulamiento. La altura del cuerpo se define como la distancia desde la base hasta el principio del hombro. La altura de estrangulamiento es la distancia comprendida entre la base y el diámetro mínimo de estrangulamiento. La altura del cierre es la distancia desde la base de la zona donde se efectúa el cerrado ulterior

de la ampollita, una vez llena. La altura de apertura es la distancia de la base a la zona de apertura previa al llenado (solo aplica en ciertos casos). La altura total es la distancia desde la base hasta la boca o parte superior de la ampollita. La cúpula en las ampollitas cerradas es el casquete esférico de la parte superior de las ampollitas y el anillo de rotura el aro de color situado en el estrangulamiento, que indica que la ampollita puede abrirse sin necesidad de lima.

La capacidad real se define como el volumen de agua contenido en el cuerpo de la ampollita lleno hasta el estrangulamiento, el volumen nominal es el volumen de referencia del cuerpo de la ampollita de vidrio sin considerar su tolerancia y la excentricidad es la tolerancia del giro radial en el punto de cierre.

La distancia entre la altura total y la altura de calibración de la ampollita es donde se fusiona el vidrio por el calor que emite la flama de los sopletes con el objetivo de abrir la ampollita y entonces inyectar la solución estéril (medicamento). La altura de calibración es la altura mínima aceptada para el sellado hermético mediante la fusión del vidrio, las características de este envase no pueden modificarse debido a que la elección está en función del tipo de solución que van a contener y por tanto el proceso de llenado-sellado deberá ajustarse al envase.

1.3.4 LA LLENADORA-SELLADORA

En esta sección se esquematizan las partes y funcionamiento de la máquina marca ROTA, misma que cuenta con el mecanismo basado en los mismos principios físicos que el resto de las llenadoras en el mercado.

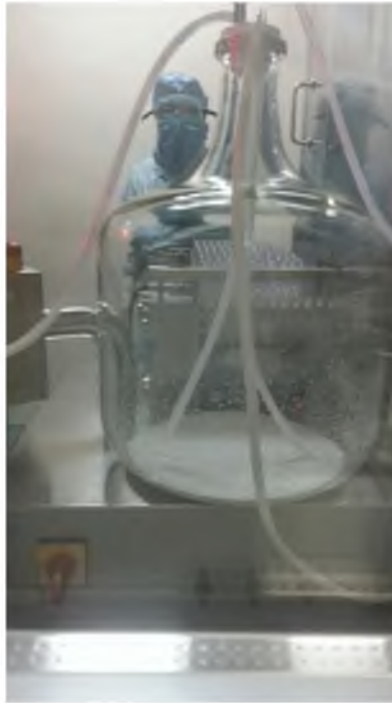


Figura 14. Llenadora ROTA (Fuente propia, 2016).

La máquina cuenta con un diseño basado principalmente en las patentes “Máquina automática de llenado y sellado para ampollitas u otros pequeños contenedores” y la de “Máquina de llenado y sellado de ampollitas”.

La máquina automática de llenado y sellado para ampollitas u otros pequeños contenedores tiene como objetivo un buen rendimiento en las operaciones de llenado y sellado de una manera precisa, eficiente y estéril sin manipulación manual de las ampollitas individuales. La invención suministra ampollitas estériles vacías al mecanismo de llenado-sellado, y sin ser tocadas por el operador, para llevar a cabo la operación de forma automática con el fin de mantener la esterilidad del producto envasado y evitar el posible incidente de contaminación a la manipulación manual.

La máquina recibe bandejas con ampollitas para su transporte mecánico hacia el llenado, gasificación y sellado. Tiene la capacidad de llenar cualquier tamaño de

ampolleta, con una medida precisa en la preparación, con un alto grado de exactitud para cada uno de los llenados, y sin mojar el cuello de la ampolleta.

La invención se compromete, como un objetivo adicional, a proporcionar un mecanismo de desplazamiento variable cuya capacidad volumétrica pueda ser alterada para adaptarse a la cantidad a entregar de un medio, operativa en toda la gama de opciones de entrega, con eficacia para eliminar la gota final de dispensación que normalmente se adhiere al final de la aguja, de modo que una aguja de llenado externa seca entre y salga de manera restringida de los cuellos de las ampolletas.

La invención propone un mecanismo transportador para un llenado y sellado fácil y rápido de adaptar para diferentes diámetros de ampolletas sin necesidad de piezas adicionales o sustitutas. La invención comprende un transportador en el que los contenedores pueden ser causados a girar a una o más estaciones, por ejemplo, en la estación de sellado o estaciones de modo que un calentamiento uniforme y correcto sellado se efectúe en los extremos de las ampolletas.

El transportador de carga, de conformidad con esta invención, se ha diseñado y adaptado para recibir las ampolletas en lotes a granel y para pasarlos sucesivamente al transportador de procesamiento sin manipulación manual. Después de posicionarse en la cinta transportadora de procesamiento, las ampolletas son transportadas a una estación de llenado "estación donde cada una se centra automáticamente y recibe una cantidad medida predeterminada de la preparación a envasar. A partir de entonces las ampolletas llenas se mueven a un retraslado a una estación donde si se desea se les puede agregar un gas inerte para eliminar el aire restante.

Posterior a la operación de gasificación, las ampollitas se mueven a una o más estaciones de sellado, donde sus extremos se sellan por fusión, y a partir de entonces son llevadas a una estación de entrega. Las diversas guías, agujas para llenado, dispositivos de centrado, entre otros; están contruidos preferentemente de metal no corrosivo capaz de extracción y esterilización periódica o continua disposición a lámparas estériles con el fin de mantener condiciones estériles en y alrededor de las ampollitas a través de todas las etapas de procesamiento, por lo menos todas las etapas antes del cierre hermético.

Otra patente relacionada es la máquina de llenado y sellado de ampollitas. Una máquina con alimentador, llenado, sellado y estaciones de carga. Una unidad de cadena sin fin orientada horizontalmente mueve las ampollitas a través de las estaciones de llenado y sellado. La invención se refiere a una máquina para la producción continua de ampollitas llenadas y selladas.

El medicamento particular se prepara generalmente a granel y un gran número de ampollitas individuales se llena en una corrida dada o lote pasando ampollitas vacías a través de una máquina en la que las ampollitas se llenan individualmente de forma intermitente con cantidades medidas de líquido y sellados mediante una flama alrededor de la mitad del cuello de las ampollitas, generalmente por encima de un anillo o aro de cerámica dispuesto alrededor de la base del cuello de cada ampollita.

Al mismo tiempo los dedos de agarre, o similares levantan el cuello superior más frío hacia arriba y lejos del cuerpo de la ampollita, y el vidrio fundido que queda en la parte inferior del cuello de la ampollita se funde para proporcionar un sello positivo contra la contaminación, evaporación o derrames. Cuando la ampollita llena se va a utilizar, la porción de cuello restante se rompe en el cordón de cerámica, conocido también como globo o punto de corte, y la punta de una aguja

hipodérmica entonces es insertada en la ampollita para sacar el volumen de medicamento requerido por el paciente.

El arte del diseño de la máquina para el llenado y sellado de ampollitas implica el suministro de equipos para la instalación en plantas farmacéuticas para llenar rápidamente y sellar una gran cantidad de ampollitas con cantidades de líquido medidas con precisión, sin rotura excesiva o atascos. Una tecnología de máquinas relativamente complejas ha evolucionado, y las mejoras en la técnica implican el suministro de aparatos que llenarán las ampollitas y las sellarán a velocidades más y más rápidas. La mayoría de la tecnología implica el uso de cuatro estaciones sucesivas separadas para cada máquina, a saber, alimentación vacío-ampollita, estación de llenado, estación de sellado y estaciones de carga.

Entre las patentes relacionadas con las invenciones mencionadas para la máquina llenadora-selladora de ampollitas se tienen las siguientes: U.S. Pat. Nos. 3,205,920 "Aparato para sostener jeringas y llenar ampollitas"; U.S. Pat. Nos. 2,827,997 "Máquina para el llenado automático de ampollitas y otros contenedores pequeños"; U.S. Pat. Nos. 2,749,688 "Máquina para el llenado y sellado automático de ampollitas y otros contenedores pequeños"; U.S. Pat. Nos. 2,704,147 "Transportadora para el procesamiento de ampollitas manipuladas en grupo de ciclo rectangular; U.S. Pat. Nos. 2,680,331 "Aparato de sellado"; U.S. Pat. Nos. 2,530,230 "Máquina combinada de llenado y sellado"; U.S. Pat. Nos. 2,500,521 "Máquina selladora"; U.S. Pat. Nos. 2,379,343 "Máquina selladora de tubos" y U.S. Pat. Nos. 2,258,408 "Máquina selladora de ampollitas" (McMickle-Piskataway, 1978).

Todas las patentes anteriores son parte de la historia de la invención con la que se trabaja en esta investigación, la máquina R911MA-G "Máquina de llenado y sellado para ampollitas y viales" de la marca ROTA. Es una máquina diseñada

para el llenado y sellado construida de acuerdo a estándares armonizados y especificaciones técnicas. Las partes de la máquina de llenado ROTA modelo R911MA-G se pueden observar en la figura 15 y en la Tabla 3 la parte correspondiente con el número indicado en la figura 15.

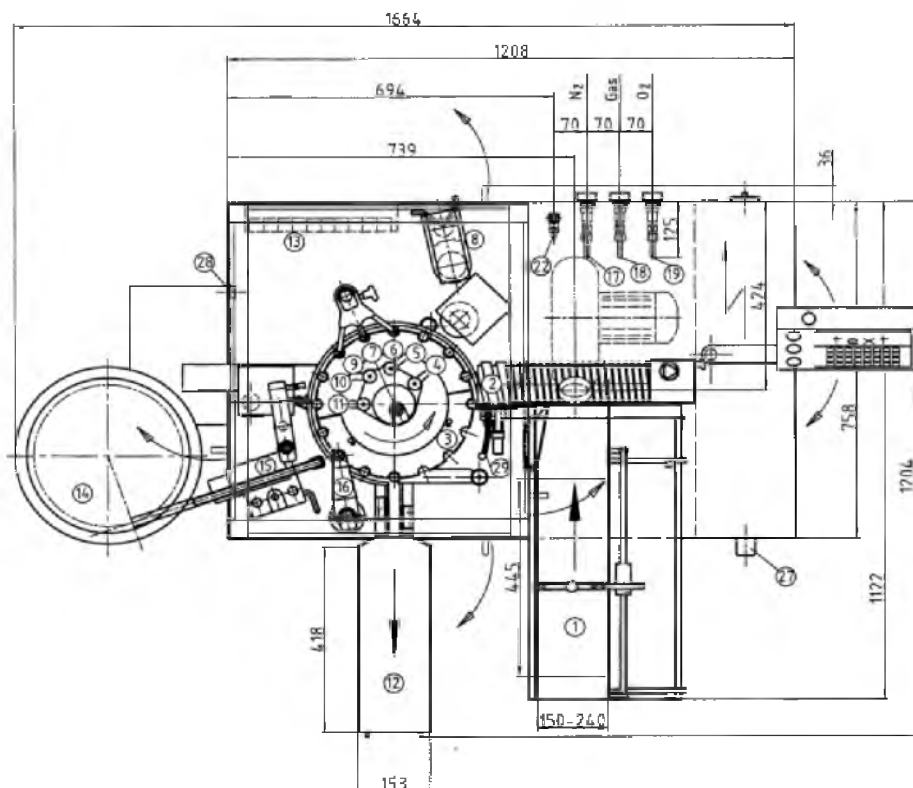


Figura 15. Partes de la máquina llenadora y selladora de ampolletas (ROTA, 2011).

Tabla 3. Número de partes correspondientes al dibujo técnico de la figura 11. (ROTA, 2011).			
1	Sinfín de alimentación	13	Control del quemador
2	Tornillo de sinfín	14	Alimentadores vibratorios
3	Collar de transporte	15	Carril de alimentación
4	Apertura I	16	Estación de inserción
5	Apertura II	17	Conexión de gas inerte
6	Pre-gasificación	18	Conexión de gas
7	Llenador	19	Conexión de oxígeno
8	Bomba llenadora	22	Conexión de gas comprimido
9	Post-gasificación	27	Botón de paro de emergencia
10	Pre calentamiento	28	Seguridad de ignición
11	Cierre	29	Detector de objeto
12	Sinfín de salida		

1.3.5 VARIABLES INVOLUCRADAS EN EL ENVASADO PRIMARIO

Las variables del proceso que en esta sección se abordan empleando referencias bibliográficas de carácter científico, permiten que se lleve a cabo el desarrollo de las corridas experimentales. En el siguiente esquema de la figura 16, podemos observar las variables que afectan a las variables principales, siendo la velocidad de envasado la que más cuidaremos por ser la que disminuye el tiempo de riesgo a contaminación o a pérdida de estabilidad del medicamento a envasar.

La velocidad de envasado depende del tipo de solución y de cómo la temperatura de las flamas fusiona el vidrio del envase primario (ampolleta), el tipo de solución afectará debido a la viscosidad, la densidad y la volatilidad de las sustancias que conforman el medicamento.

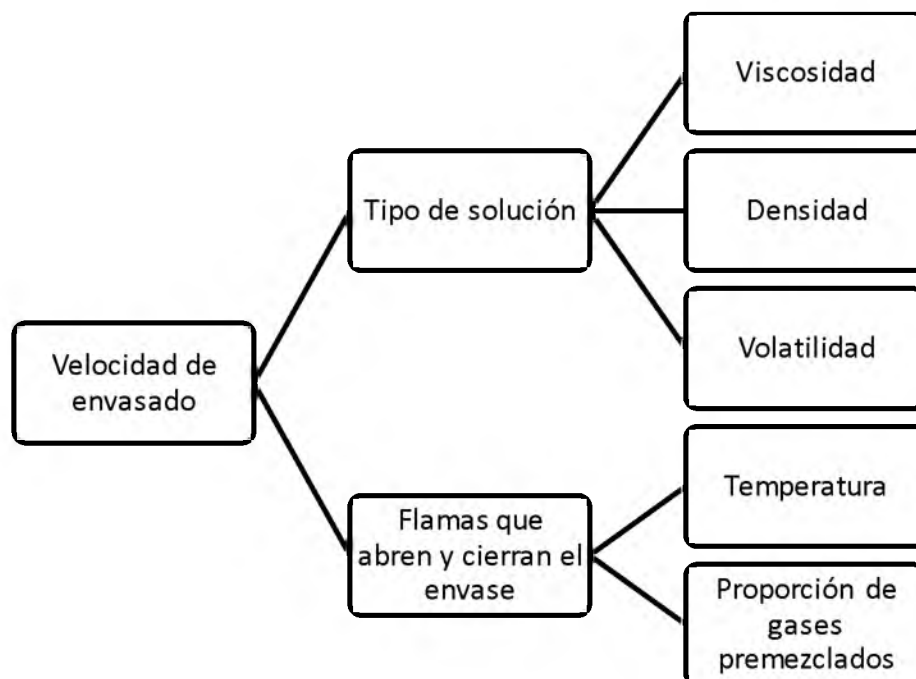


Figura 16. Esquema de las principales variables que afectan el proceso de envasado

1.3.5.1 Tipo de solución

Nuestra solución problema es un medicamento innovador no solo en su efecto terapéutico ya que nuestra planta ha sido solicitada para maquilarle al innovador puesto que ellos han tenido problemas en el momento de fabricar el producto debido a temas de formulación, dentro de los que se tiene un proceso para la etapa de preparación del medicamento de aproximadamente 48 horas lo que hace que se elija como nuestra solución problema por ser el producto que genera mayor ganancia económica, mayor reto en cuestión de disminución de tiempos de

fabricación y además permite la comparación entre los dos grupos principales de tipo de solución, que para este estudio serán las soluciones acuosas y las emulsiones, específicamente una microemulsión, pero ahora hablemos sobre las propiedades fisicoquímicas que favorecen la caracterización de dos tipos de productos que presentarán diferencias muy particulares que se traducen en parámetros de envasado distintos.

La emulsión es la dispersión de un líquido en otro inmiscible con éste; se llama dispersión a un sistema polifásico en el cual una fase se encuentra en forma fragmentada, fase dispersada, dentro de otra, fase continua. Cuando se habla de dispersión es importante destacar el tamaño de los fragmentos de la fase dispersada, el comportamiento de la dispersión y su efecto depende en buena parte del tamaño de los fragmentos.

Se entiende por fragmento una cierta cantidad de materia gaseosa, líquida o sólida, que se llama burbuja, gota o partícula si son de tamaño macroscópico; si los fragmentos son de tamaño inferior al micrómetro pero netamente superior al tamaño de una molécula, las dispersiones se llaman coloides. Las soluciones coloidales son aquellas que contienen fragmentos de materia dispersada que son, de un lado demasiado grande que se trate de una solución convencional, y de otro lado demasiado pequeño para que se separen por sedimentación en el campo de la gravedad.

En el campo de los coloides se encuentran las macromoléculas, coloides liofílicos, las suspensiones sólidas, soles, y los agregados de surfactante, micelas. Cuando una micela solubiliza aceite en su interior, tiende a hincharse, en cuanto la solubilización alcance una fracción notable del sistema se produce una estructura llamada microemulsión. Una microemulsión es una solución micelar “hinchada”, y es por lo tanto un sistema monofásico; conforme a la definición anterior sobre los coloides, el límite superior de tamaño depende esencialmente de la estabilidad del sistema frente a la sedimentación gravitacional. Si no hay separación por sedimentación se habla de una solución o suspensión coloidal o una

microemulsión. De manera general se usa el término emulsión para referirse a una macromemulsión, una emulsión es un sistema que contiene dos fases líquidas inmiscibles, una de las cuales está dispersada en la otra, y cuya estructura es estabilizada por un agente surfactante llamado emulsionante.

La noción de estabilidad es relativa, pero se refiere a una casi ausencia de cambio durante un periodo de tiempo suficientemente largo para el propósito de la aplicación práctica, lo cual puede variar de algunos minutos a algunos años. En ausencia de surfactante, la dispersión líquido- líquido coalesce rápidamente, por ejemplo aceite y vinagre; en presencia de un agente emulsionante, la emulsión puede presentar una cierta segregación gravitacional pero la coalescencia de las gotas es notablemente retardada, aun cuando se tocan, por ejemplo la mayonesa.

Las cantidades relativas de fase dispersa y de fase continua, también llamadas fase interna y fase externa, influyen notablemente sobre las propiedades; en la mayoría de los casos en los que se hace una emulsión donde uno de los líquidos es fase acuosa y el otro fase oleosa u orgánica; se emplean las abreviaturas W de *water* y O de *oil* para dichas fases; si la emulsión contiene gotas de aceite (O) dispersadas en agua (W), se le llamará emulsión O/W, la emulsión normal para todas las aplicaciones con excepción de la producción del petróleo, en la cual se denomina emulsión inversa; si la fase dispersada es el agua, se llama una emulsión W/O, en la figura 17 se observan los tipos de emulsiones.

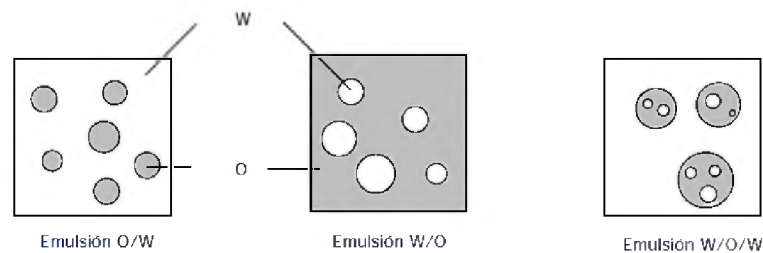


Figura 17. Diferentes tipos de emulsión (Fuente propia, 2017).

Todo lo anterior para una emulsión, mientras que una solución se define como una mezcla homogénea a nivel molecular o iónico de dos o más sustancias y que se encontrarán en una sola fase, por tanto en este tipo de productos no será crítico el cuidado de las fases como en el caso de una emulsión mismas que requieren cuidados relacionados con el mantenimiento de agitación previo al envasado y un envasado a una velocidad adecuada para evitar que se segreguen las fases, o dicho de otra forma no es lo mismo envasar en una ampolleta pequeña agua con limón disuelto, que envasar agua con chocolate disuelto, por lo anterior profundizaremos en las propiedades fisicoquímicas particulares para los casos presentados.

1) La viscosidad del medicamento a envasar.

La viscosidad es la propiedad que determina el flujo de los fluidos. En términos generales, la viscosidad puede definirse como la resistencia característica a fluir de un fluido. Es una medida de la fricción interna que surge cuando se presentan los gradientes de velocidad en el fluido; mientras más viscoso es el líquido, la fricción interna es mayor y la resistencia a fluir es más grande. El recíproco de la viscosidad es la fluidez o facilidad con que fluye un líquido (Groover, 1997); algunos medicamentos o soluciones estériles a envasar presentan resistencia a fluir por las paredes de las jeringas que inyectan el producto a las ampolletas abiertas. Lo que hace complicado el ajuste de la velocidad de llenado.

La viscosidad generalmente diferencia entre flujo laminar y turbulento, así como a presentar perfiles de viscosidad generados bajo ciertas condiciones particulares considerando la idea newtoniana, donde la viscosidad es una constante que depende en mucho menor medida de la presión y principalmente de la temperatura, un factor que en la industria farmacéutica está altamente controlado siendo siempre temperaturas menores a los 25 °C pero que al ser temperaturas bajas favorece el aumento de esta propiedad y dificulta su inverso que es la fluidez.

No obstante, el estudio de la viscosidad en la actualidad se ha visto muy diversificado debido al comportamiento heterogéneo de los fluidos que se usan a nivel industrial, tales como las pinturas, suspensiones, emulsiones, entre otros. En donde la naturaleza química de éstos, ya sea por la presencia de partículas coloidales, macromoléculas o agregados al fluido base, muestra que la viscosidad depende de las condiciones de flujo y de la velocidad con que estos fluidos se mueven, alejando totalmente la idea clásica de una viscosidad newtoniana; siendo este tipo de fluidos mejor conocidos como no newtonianos (Stanciu, 2012).

Un fluido newtoniano es un fluido cuya viscosidad puede considerarse constante en el tiempo, mientras que un fluido no newtoniano es aquel fluido cuya viscosidad varía con la temperatura y la tensión cortante que se le aplica; como resultado un fluido no newtoniano no tiene un valor de viscosidad definido y constante, a diferencia de un fluido newtoniano. En el caso particular de estudio la temperatura está controlada a 25°C por lo que la viscosidad no se verá modificada por esta variable y podemos enunciar una relación inversamente proporcional en referencia a la velocidad de llenado de la máquina: A mayor viscosidad menor velocidad de llenado.

En este caso la solución que se empleará será una microemulsión parenteral que cuenta con cuidados muy particulares además de ser el producto que se llena a mayor volumen, 20 mililitros, es el producto más costoso y más delicado de manejar por lo que el rendimiento de su envasado impacta significativamente.

La viscosidad en emulsiones depende de las interacciones a nivel molecular y de las propiedades fisicoquímicas de la interfase líquido-líquido. Es así como los factores que afectan la viscosidad de emulsiones se pueden clasificar en aquellos relacionados con las propiedades físicas (viscosidad de la fase externa y contenido de fase interna) y los relacionados con las propiedades de la interfase (fomulación y efectos electroviscosos).

Todos los modelos teóricos o empíricos indican una relación de proporcionalidad entre la viscosidad de la emulsión y la viscosidad de la fase externa. Tal relación

es obvia a baja proporción de fase interna (diámetro menor al dos por ciento), donde las gotas no interactúan entre sí. Sin embargo, a alto contenido de fase interna (diámetro mayor al setenta por ciento) se presentan comportamientos no-newtonianos, debido a la resistencia al flujo originada por las interacciones entre las gotas.

En ausencia de interacciones fisicoquímicas, se puede aplicar la siguiente regla: Cuanto más concentrado el sistema, más complejo es el comportamiento reológico y mayor es su viscosidad. Existen diferentes modelos que tratan de describir el comportamiento reológico en emulsiones, Einstein propuso la expresión:

$$\eta_E = \eta_0(1 + 2.5\phi)$$

Válida sólo para diámetros menores a 0.02 es decir en el caso en que no existen interacciones de las gotas entre sí, sino sólo interacciones entre las gotas y la fase externa, como es el caso del diámetro de nuestra emulsión problema que oscila en las 0.02 micras.

Se ha comprobado que la viscosidad de una emulsión aumenta con diámetro como un polinomio para valores de diámetros intermedios y luego como una función exponencial para altos valores de diámetros, el contenido de fase interna de diámetro se define como la relación entre el volumen de fase dispersa y el volumen total de la emulsión.

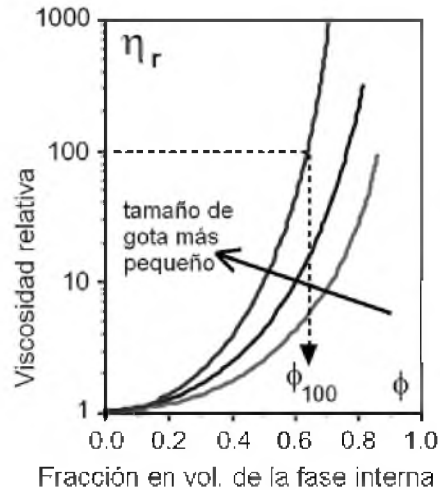


Figura 18. Variación de la viscosidad relativa de una dispersión en función del contenido de fase interna (Ramírez y col., 2002).

Cuanto menor sea el tamaño de gota, mayor viscosidad; cuanto más amplia sea la distribución de tamaño de gota, menor la viscosidad (Salager, 2000). La viscosidad de dispersiones diluidas es independiente del tamaño de gota hasta un valor de diámetro de 0.4 micras.

Mientras que en dispersiones concentradas (diámetros mayores a 0.7) se pueden desarrollar esfuerzos de fluencia y viscoelasticidad, cuya magnitud cobra importancia a medida que el tamaño de partícula disminuye. La viscosidad de emulsiones es también función de la forma y distribución de tamaño de gota, ya que a medida que aumenta la polidispersidad la viscosidad disminuye. Esto debido a la forma en que se arreglan las partículas en el seno del fluido, las gotas más pequeñas pueden acomodarse entre los intersticios de las más grandes reduciendo así las interacciones y, por consiguiente la viscosidad.

Cuando se mezclan dos emulsiones de mismo contenido de fase interna pero de tamaños muy diferentes, la distribución resultante presenta una distribución bimodal, si las modas son suficientemente separadas se puede obtener una reducción considerable de la viscosidad.

Las propiedades macroscópicas de una emulsión, tales como su viscosidad puede relacionarse con dos tipos de parámetros: Un tamaño promedio, el cual se mide a través del concepto de diámetro equivalente, en el sentido de que es el diámetro que poseerían las gotas si todas estas tuvieran el mismo volumen o la misma área superficial en todo el sistema; y una distribución de diámetro de gotas a través de la cual se mide el grado de dispersión de la emulsión, cabe mencionar que esta propiedad fisicoquímica se mide durante el proceso de elaboración de nuestro medicamento problema hasta alcanzar el diámetro establecido en el producto final y de la misma forma se monitorea en los análisis de estabilidad.

La distribución de tamaño de gota se obtiene a través de un histograma donde se representa la fracción del volumen total (frecuencia) que ocupan las gotas de un diámetro determinado (clase) en el sistema. Estos pueden ser de distintos tamaños.

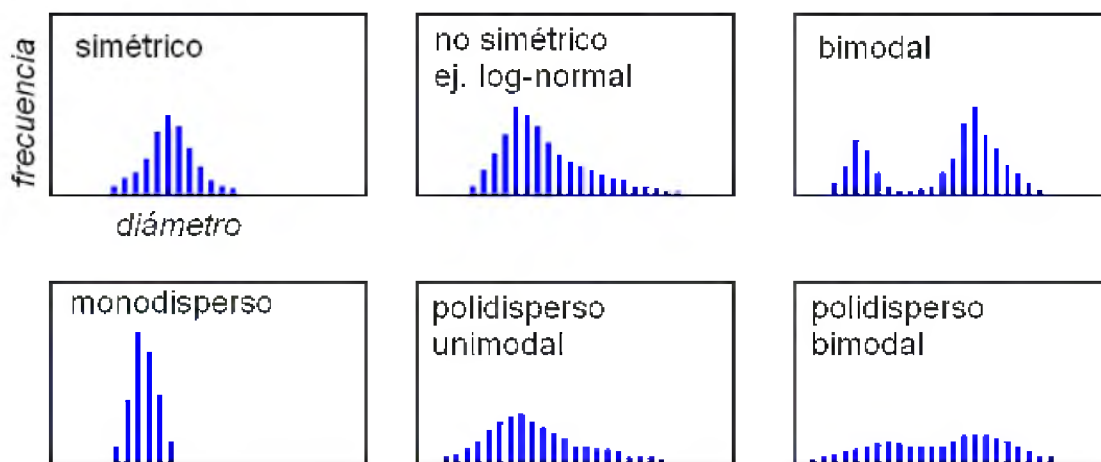


Figura 19. Histogramas con diferentes distribuciones de tamaño de gota (Salager, 2000).

La distribución de tamaño de gota en una emulsión es frecuentemente del tipo normal o log-normal. Dependiendo de las propiedades de la emulsión se presentan tendencias generales en la distribución de tamaños: Al aumentar la agitación, la distribución de tamaño de gota pasa de una curva normal a una curva

log-normal; al disminuir la tensión interfacial se tiene un efecto similar, es el caso de las emulsiones finas. En la figura 15 se muestra la variación del tamaño de gota con respecto a la formulación y la composición de un sistema surfactante/agua/aceite (Pérez y col., 2002).

Se puede determinar la distribución de tamaño de gota de una emulsión por varios métodos experimentales, basados en fenómenos físicos y clasificarse por un lado, en métodos globales que se basan sobre una propiedad promedio del sistema, tal como su superficie o su reflectancia y que por lo tanto dan solo un diámetro equivalente, y, por otro lado, en métodos individuales que consideran las propiedades a la escala de la gota y que mediante un análisis estadístico, llevan a la distribución de tamaño. Esta segunda categoría puede subdividirse de acuerdo a los fenómenos involucrados en: Microscopia y análisis de imagen, dispersión de radiación, difracción de radiación, propiedades eléctricas y movimiento relativo gota-fase externa.

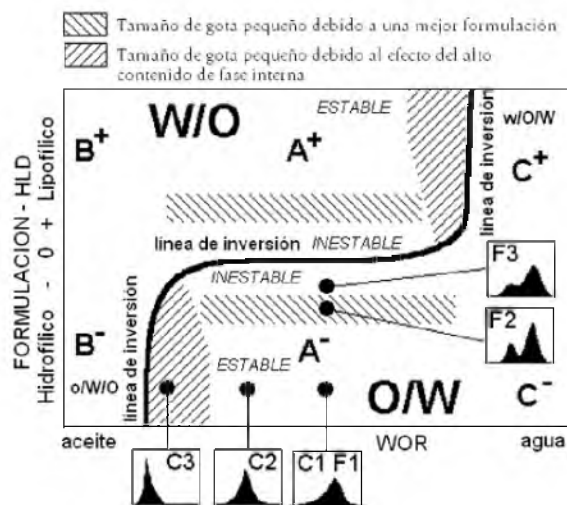


Figura 20. Mapa de formulación-composición que muestra las zonas donde existen los tamaños de gota más pequeños, cuando varían la formulación o la composición con una energía de agitación constante. Las gráficas insertadas muestran el aspecto de la distribución de tamaño de gota en diferentes puntos del mapa (Pérez y col., 2002).

La solución con la que se establecerán los parámetros de envasado es una microemulsión que cuenta con un tamaño de diámetro específico para cumplir con la especificación de producto terminado y que influye en la viscosidad, y por tanto en la fluidez de este tipo de solución a través de las jeringas que inyectan la solución.

2) Densidad

En un estudio en el que se caracterizaron fisicoquímicamente soluciones de goma brea se encontró que la viscosidad de estas soluciones aumenta con la concentración y disminuyen con la temperatura, además de presentar un incremento adicional a pH intermedios. La densidad a 25°C se incrementa con la concentración del hidrocólido en forma lineal hasta concentraciones del 35%, la goma de brea es un hidrocólido de consistencia semilíquida, este tipo de goma se emplea como espesante, gelificante, emulsificante y estabilizante debido a su capacidad para modificar las propiedades reológicas del solvente en el cual se disuelven, generalmente agua. El aumento de la viscosidad se debe al volumen hidrodinámico ocupado por las cadenas del polisacárido de alto peso molecular y a la interacción entre cadenas cuando las gomas se solubilizan o dispersan (Wareing, 1997, Yasseen et al., 2005).

El aumento de la temperatura en el rango que se estudió (25 a 50) °C provoca una disminución en la densidad, así como el aumento proporcional de ésta con relación a la concentración, mismas que pueden observarse en el siguiente gráfico de la figura 21.

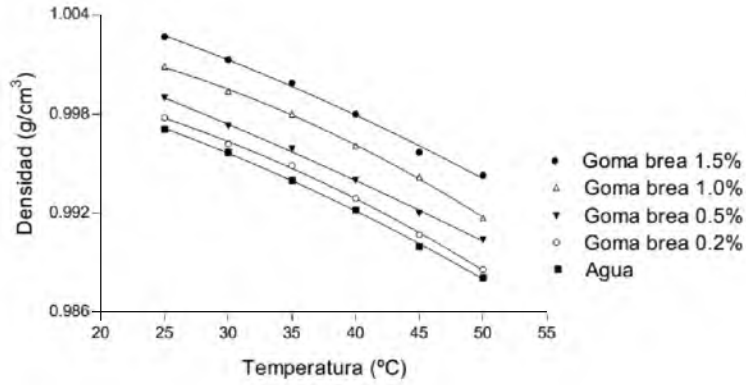


Figura 21. Densidad de las soluciones de goma de brea en función de la temperatura y la concentración del polisacárido.

El comportamiento reológico en este estudio se vio afectado de igual manera que la densidad, se realizaron ensayos de tiempo de escurrimiento con un viscosímetro de Ostwald y se observa en la figura 22 que a medida que aumenta la concentración de la goma brea se marcará más el efecto de la temperatura sobre la viscosidad de la solución.

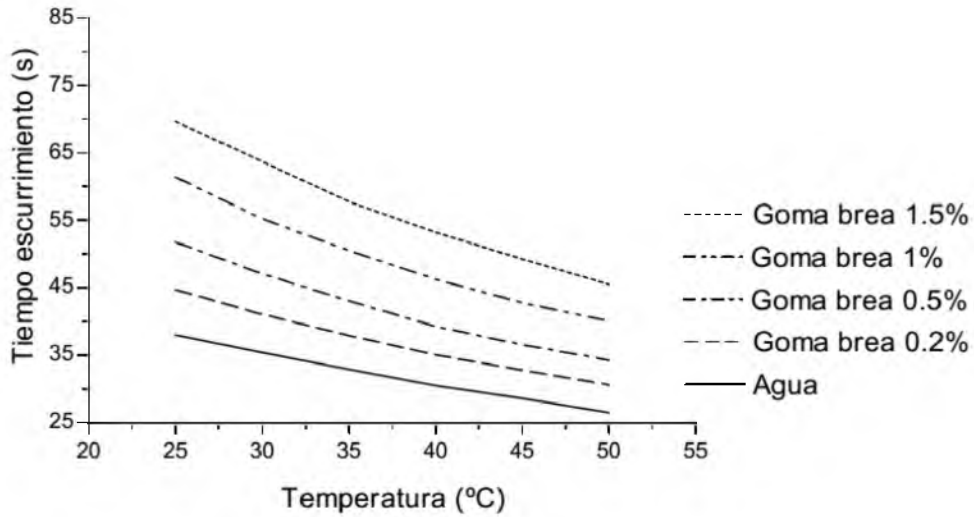


Figura 22. Tiempo de escurrimiento de soluciones de goma brea de diferente concentración en función de la temperatura.

Es así como podemos corroborar que la densidad además de ser otra propiedad de las soluciones y emulsiones, se comporta de manera similar a la viscosidad, ya que la temperatura le afecta.

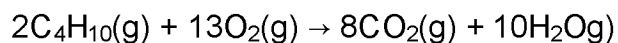
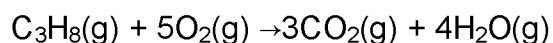
3) Volatilidad

Es una medida de la tendencia de una sustancia a pasar a la fase de vapor, se ha definido como la medida de la facilidad con que una sustancia se evapora. Es una característica crítica ya que una vez llena la ampollita y dispuesta para ser sellada mediante las flamas finales, este calor puede provocar que se vaporice un poco de la solución y dichos vapores den lugar a ampollitas con fisuras o bien deformes.

A una temperatura dada, las sustancias con mayor presión de vapor se evaporan más fácilmente que las que contienen menor presión de vapor. Es una medida en la que la temperatura de ebullición de un líquido a presión atmosférica corresponde a la temperatura a la que su presión de vapor iguala a la presión atmosférica en el ambiente, cuanto mayor sea la presión de vapor de un líquido a una temperatura determinada, mayor es la volatilidad y menor es la temperatura de ebullición normal del líquido.

1.3.5.2 Las flamas que abren y cierran las ampollitas.

Las flamas se originan en reacciones muy exotérmicas de combustión y están constituidas por mezclas de gases incandescentes, las reacciones de combustión son reacciones rápidas que producen una flama. En la mayor parte de las reacciones de combustión interviene el O_2 (gas comburente) del aire como reactivo. Cuando quemamos hidrocarburos en aire, estos reaccionan con O_2 para formar CO_2 y H_2O , como podemos observar en la siguiente ecuación:



En este caso el propano/butano (gas combustible) arde en aire, produciendo una flama azul, en términos de colores una llama amarilla es más fría que una azul. En las llamas amarillas las moléculas que combustionan están insaturadas, y por el contrario moléculas saturadas como el caso del propano y butano son más eficaces para efectuar su propia combustión (Brown, 2003).

A este tipo de flama se le conoce como llama de premezcla, se conforma de tres zonas:

- 1) Zona de precalentamiento: Al salir de la mezcla de combustible/comburente aún no posee la temperatura necesaria para reaccionar, aumentando ésta según se aproxima a la siguiente zona.
- 2) Zona de reacción: Una vez alcanzada la temperatura de ignición la mezcla reacciona liberando calor y formando los productos en función de los reactivos.
- 3) Zona post reacción: Los gases productos de la reacción se van enfriando y dejan de emitir luz.

Las partes de una flama son:

- 1) Zona fría (cono interno).
- 2) 300° a 350° C
- 3) Zona reductora (cono luminoso) 1570° a 1540° C
- 4) Zona oxidante (cono calorífero) 1540°C

Existen varios modelados de combustión, como por ejemplo, SCR (Reducción catalítica selectiva), modelo para combustión *Eddy Break-Up* propuesto por Spalding y posteriormente modificado por Magnusen y Hiertager se convirtió en uno de los modelos más populares. Se basa en el supuesto de que la velocidad de

reacción se controla mediante una mezcla turbulenta debido a la dependencia de la velocidad de reacción sobre la mezcla de los remolinos turbulentos. Está bien documentado que hay fuertes interacciones entre el flujo turbulento y las reacciones. El calor liberado durante la reacción afecta la densidad y por lo tanto la turbulencia. Mientras que el flujo turbulento induce cambios de concentración y pulsaciones de temperatura que mejoran la mezcla y la transferencia de calor que por tanto afectan la velocidad de reacción.

La turbulencia también da lugar a deformaciones en la superficie de la llama quemante debido a que se produce el plegado y la superficie también se divide en trozos de diferentes tamaños. Esto mejora la superficie total de la llama y, por tanto, aumenta los gases mezclados combustibles quemados por unidad de tiempo. Debido a esto, las llamas turbulentas crecen a un ritmo mucho más rápido que el de las llamas laminares.

La combustión desempeña un papel vital en muchas aplicaciones y una comprensión adecuada de su efecto en el sistema puede ser muy útil en el diseño de las nuevas tecnologías y mejorar las existentes. Hoy en día, el modelado numérico es una herramienta muy efectiva para entender y estudiar estos problemas. Sin embargo, una serie de problemas se asocian con ella, tales como: Las ecuaciones de control asociadas son muy complicadas. Se necesita estudiar un gran número de ecuaciones de control que incluyan el conocimiento tanto de la dinámica de los fluidos como de la química de las reacciones químicas durante la combustión. Implicación de un gran número de componentes en las reacciones químicas.

Existen serios problemas de escala de tiempo debido al desajuste en la velocidad de reacción química y en la velocidad de transporte del fluido. Efecto de otros procesos como transferencia de calor, radiación, convección y difusión (Van-De goey, 2007).

En un estudio realizado se investigó una reacción de interacción choque-burbuja a través de simulaciones numéricas tridimensionales empleando química detallada.

La forma convexa de la burbuja se enfoca al choque y a las regiones generadas de alta presión y temperatura, las cuales son suficientes para encender la mezcla estequiométrica diluida de gas H_2-O_2 dentro de la burbuja. Se estudiaron las interacciones entre las inestabilidades hidrodinámicas y las ondas de reacción de choque-inducido a un número *Mach* de $Ma= 2.83$, en la dinámica de fluidos el número de *Mach* (M o Ma) es una cantidad adimensional que representa la relación de velocidad de flujo más allá de un límite a la velocidad local del sonido. La velocidad local del sonido, y por lo tanto el número de *Mach* depende de la condición del medio circundante, en particular de la temperatura. El número de *Mach* se utiliza principalmente para determinar la aproximación con la que un flujo puede ser tratado como un flujo incompresible.

La fuerza de choque elegida enciende la mezcla de gas antes del punto de choque enfocado, seguido por una onda de detonación, que se propaga a través de toda la burbuja de gas. La onda de reacción tiene una influencia significativa en la evolución espacial y temporal de la burbuja. La desalineación de la densidad y los gradientes de presión en la interface de la burbuja, causados por la onda de choque inicial y la onda de detonación subsecuente, induce las inestabilidades *Richtmyer-Meshkov* y *Kelvin-Helmholtz*. El crecimiento de las inestabilidades es altamente afectado por la onda de reacción, la cual reduce significativamente la mezcla comparada con una interacción inerte de choque-burbuja. Una comparación con simulaciones bidimensionales revelan la influencia de los efectos de la evolución y tridimensional de las burbujas. El resultado numérico reproduce datos experimentales en términos de tiempos retardados de encendido, velocidad de la onda de reacción y el rango de expansión espacial de las burbujas de gas. Se observó solo una ligera divergencia de la expansión espacial en la evolución a largo plazo (Diegelmann et col., 2017).

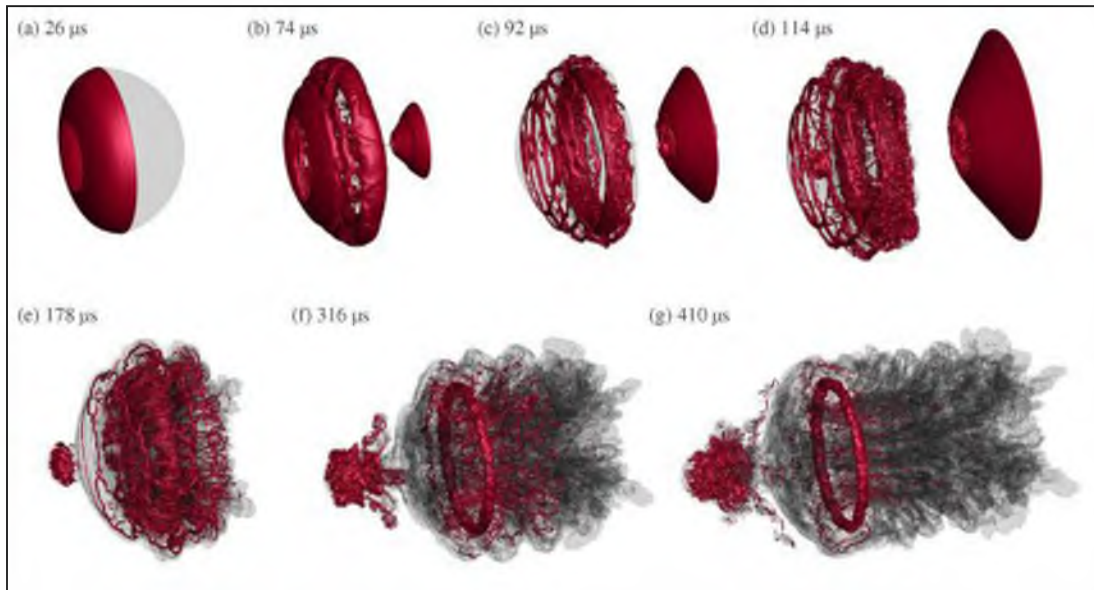


Figura 23. Evolución de la burbuja para 1581 a $Mo-2.83$. La isosuperficie gris translúcida indica una fracción de masa específica de Xenón ($Y_{Xe}=0.1$). La isosuperficie coloreada en rojo representa el valor característico de la magnitud de vorticidad (400000 s^{-1}) que se visualiza como la evolución del anillo principal del vórtice (Diegelmann et col., 2017).

Esta expansión de la flama y su evolución es importante ya que dicha expansión se obtiene de la velocidad de flujo de los gases.

En otra investigación se revisó el comportamiento de un quemador de cámara de combustión múltiple anular consistiendo de 12 a 18 salidas de turbulencias de metano-aire mediante quemadores. Este estudio se enfoca en el mecanismo de propagación de la flama de quemador a quemador. En esto se encuentra que la quimioluminiscencia presentada en la propagación de quemador a quemador no sigue una dirección azimutal pura, pero un patrón de diente de sierra corriente abajo y el movimiento lateral a partir de un quemador al siguiente, lleva la flama a la corriente abajo de la zona de recirculación del quemador adyacente antes de ser conveccionado corriente arriba conduciendo a la ignición completa del quemador.

Se encontró que la propagación de la flama de quemador a quemador sigue dos modos de propagación balanceados. Estas son flamas de propagación turbulenta combinada con expansión volumétrica en la región entre quemadores y la convección dentro del siguiente quemador sin encender. Estos resultados traen nuevas ideas hacia la ignición de turbinas de gas reales (Machover-Mastorakos, 2017).

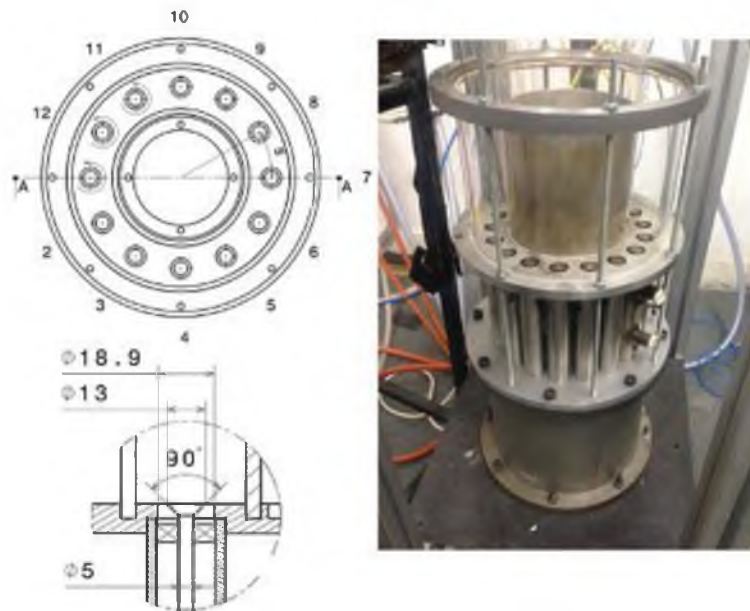


Figura 24. Dibujo técnico de un combustor anular de premezclado en una configuración de 12 quemadores con dimensiones en mm y la fotografía del quemador ensamblado (Machover-Mastorakos, 2017).

En este proyecto de tesis se cuenta con cinco flamas para las distintas subetapas de llenado-sellado las cuales están alimentadas por una misma fuente que libera la mezcla de gases para todas estas cinco flamas que al mismo tiempo son reguladas de igual forma que la fuente de alimentación y son controladas por manómetros.

Como pronóstico de un estudio reciente de flama laminar, cambios sutiles en la fracción de agua tienen un sustancial y contraintuitivo impacto en el

comportamiento de la combustión premezclada de un gas en una turbulencia premezclada, flama turbulenta. En adición a la reducción de temperatura en la flama, la disociación del agua mejora la formación de la cadena, catalizando la oxidación de Monóxido de carbono, CO, e incrementando la reactividad y la velocidad de liberación de calor. Cambios en los niveles de concentración del vapor de agua a niveles representativos de la fluctuación en una humedad atmosférica arriba de 1.8% moles –donde observamos que aumenta la velocidad de la flama laminar arriba del 60%. El impacto de este cambio en una flama turbulenta premezclada es dependiente de la equivalencia del radio, cerca del límite de estabilidad, un incremento de la condensación del área donde se localiza la liberación de calor para acortar la elongación de la estructura de la flama. Sin embargo con una estable y bien definida estructura en la flama, la adición de vapor activa un cambio en la liberación de calor de la localización axial, causando que el inicio de la flama se retraiga corriente arriba hacia la boquilla de salida del quemador con un incremento en la tasa de flujo del agua, H₂O. Los cambios observados en la respuesta de llama también resaltan el potencial para cambios en la topología de la llama u otras inestabilidades premezcladas tales como el retroceso.

La adición permanente de un rocío de agua podría amortiguar las fluctuaciones debido a los cambios en la humedad atmosférica, ya que la llama era estable con el flujo de H₂O bifásico. Sin embargo, la velocidad de suministro debe especificarse cuidadosamente, ya que la influencia catalítica de agua, H₂O, disminuye con excesivo suministro, y la reacción se enfría bruscamente.

Existe un potencial para la reducción significativa de las emisiones de óxido nítrico, NO_x, y Monóxido de carbono, CO, del uso de agua como mecanismo de estabilidad con la llama empleada. Las concentraciones de óxido nítrico, NO_x, se redujeron aproximadamente a la mitad para cada relación de equivalencia experimental con carga tanto en fase de vapor como en fase líquida. Esto se redujo aún más con la reducción de la relación de equivalencia LBO (soplo suave),

definido como el radio equivalente en el cual la flama desaparece, disminuyendo la temperatura de la llama.

Las concentraciones cayeron a un tercio del valor seco equivalente para suministro de 0.52 g / s, y se redujeron adicionalmente en un factor de cuatro con la adición de vapor y atomización a las condiciones de flujo más altas.

El ensamble del quemador fue modificado previamente, con adición de un líquido de inyección de línea central; el agua se suministró a partir de un acumulador presurizado con 20L en un rango de 0.7-2.2 MPa.

Con este antecedente sabemos que la humedad en el ambiente y que la presión de vaporización de la solución que se encuentra en la ampollita una vez que se va a efectuar el sellado para cerrar la flama; alteran la temperatura y estabilidad de la flama por lo que su eficiencia se ve disminuida. No obstante las condiciones de humedad relativa del cuarto donde se efectúa este proceso está controlado, la única agua presente afectando sería la que se encuentra en el medicamento (Pugh et col., 2017).

Las ampollitas se cierran fundiendo una porción del cuello de vidrio. El sellado se efectúa por medio del sellado de punta (cierre perlado) y sellado por tracción. En el sellado de punta se funde suficiente vidrio en el extremo del cuello de una ampollita para formar una perla que cierra la abertura. Esto puede lograrse con rapidez bajo una llama de gas-oxígeno de alta temperatura.

Para producir una perla uniforme, el cuello de la ampollita debe calentarse de manera uniforme en todos los lados. Esto puede hacerse mediante sopletes situados a ambos lados de la ampollita estacionaria o al rotar la ampollita sobre una llama única. Para obtener el cierre completo de la abertura con una perla de vidrio hay que tener cuidado de ajustar en forma correcta la temperatura de la llama y el intervalo de calentamiento.

Un calentamiento excesivo provocará la expansión de los gases dentro de la ampollita contra la perla fundida y producirá una burbuja. Si ésta se rompe, la

ampolleta ya no estará sellada: Si no lo hace, la pared de la burbuja será delgada y frágil. Un calentamiento insuficiente dejará un capilar abierto en el centro de la perla de vidrio. Una ampolleta sellada de forma incompleta se denomina con fuga o no hermética.

En el sellado por tracción se calienta el cuello de la ampolleta por debajo del extremo, y se deja una parte suficiente de éste para prenderla con pinzas u otro elemento mecánico. La ampolleta se hace girar sobre la flama de un quemador o soplete único. Cuando se ablandó el vidrio, se toma el extremo con firmeza y se tracciona con rapidez para alejarlo del cuerpo de la ampolleta, que sigue rotando. El pequeño tubo capilar así formado se cierra por torsión. El sellado por tracción es más lento pero más seguro que el del extremo.

Si en el momento del llenado se humedece el cuello de las ampolletas es factible fractura durante el sellado. Asimismo, los cuellos humedecidos aumentan la frecuencia de formación de burbujas. Si el producto contenido en la ampolleta es de naturaleza orgánica como es el caso, los cuellos mojados producirán depósitos de carbón desagradables por el calor del sellado. Para prevenir la descomposición de un producto, a veces es necesario desplazar el aire del espacio situado por encima del producto contenido en la ampolleta con un gas inerte durante o después del llenado (Remington, 2000). En este caso se emplea nitrógeno (N_2).

Con lo anterior podemos enunciar lo siguiente:

- 1) A mayor temperatura de la flama, mayor velocidad de sellado.
- 2) El intervalo de calentamiento influye en el correcto sellado.
- 3) La rotación influye en el calentamiento uniforme y en el desprendimiento por tracción mediante las pinzas (tracción).
- 4) El calentamiento excesivo provoca la expansión de gases dentro de la ampolleta lo que generará burbujas.

Como hemos visto el proceso de llenado y sellado es crítico porque en esta última etapa el tiempo que tarde es valioso debido a que se arriesga la solución que se encuentra en el botellón. Por ejemplo un lote estándar de 100 litros del que se llenarán ampollitas a 1 mililitro, generarán 100,000 unidades de ampollitas llenadas. La capacidad de la máquina llenando agua a 1 mililitro es de 3000 ampollitas por hora, es decir 50 ampollitas por minuto, sin embargo nuestras soluciones no son fluidos ideales. Al prolongar el tiempo por no tener un buen ajuste de llenado y por ende una capacidad de llenado ineficiente, se tiene más merma y riesgo de contaminación o pérdida de la estabilidad en el medicamento que está en espera de llenarse en el botellón.

1.4 JUSTIFICACIÓN

Las soluciones inyectables estériles se componen del principio activo, sustancia que presenta actividad farmacológica en el medicamento y excipientes, sustancias que conforman el vehículo que permite la estabilidad de la solución. La pureza de los ingredientes de la fórmula es grado farmacéutico, especificación en las materias primas que se obtiene de procesos con gran impacto ambiental y económico. El vehículo está en función de la solubilidad del principio activo que puede ser polar o no polar dando lugar a medicamentos oleosos y acuosos, característica que afectará la velocidad de llenado. Los tipos de ampollita se eligen en relación a la fotosensibilidad de la solución y puede ser ámbar o clara según el caso, misma característica que significará una ligera diferencia en la composición del vidrio que se fusionará al momento de abrirse para llenarse y posteriormente sellarse. El tiempo de ajuste de la llenadora-selladora presenta variaciones que van desde minutos a días, lo que pone en riesgo la estabilidad y esterilidad de la solución, especificaciones críticas en el producto final.

En la industria farmacéutica se fabrican soluciones inyectables estériles en ampollitas, que por su naturaleza no se pueden retrabajar. La llenadora-selladora de ampollitas tiene la capacidad de envasar soluciones de diferente solubilidad,

que pueden ser oleosas y acuosas, se llenan en distintos tamaños y tipos y a varios volúmenes. El manual de la máquina presenta especificaciones para varios de sus parámetros, sin embargo la única solución a la que se refieren es el agua (fluido newtoniano-fluido ideal-no viscoso), así también indica la capacidad de la máquina (ampolletas/minuto).

Debido a que con una llenadora se envasan diversos tipos de soluciones, cada lote implica un ajuste que modifica la capacidad de la llenadora-selladora. El tiempo de ajuste implica exposición a contaminación y pérdida de estabilidad química en la solución preparada. Además si el ajuste no se efectúa de manera adecuada se tiene un producto fuera de especificaciones que no puede retrabajarse; estas especificaciones son: La altura de cierre de la ampolleta, el volumen de llenado, la hermeticidad y las partículas visibles. Con este trabajo se pretende adecuar los parámetros de la llenadora para disminuir el producto fuera de especificación y disminuir el tiempo de envasado, específicamente para una microemulsión debido a que es el producto más costoso para su fabricación, el proceso con la etapa previa al envasado más larga, de mayor volumen de envasado y de mayor demanda.

2. OBJETIVOS

En este capítulo se presentan los propósitos que se pretenden lograr con esta investigación.

2.1 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- 1) ¿Existe una diferencia entre los parámetros empleados en dos tipos de soluciones con características diferentes?
- 2) ¿La proporción de gases y la presión con la que se dosifican presenta una correlación con la velocidad de sellado?
- 3) ¿El tipo de solución modifica los parámetros de llenado, las presiones de las flamas y la velocidad?

4) ¿La velocidad de llenado depende únicamente de las flamas que abren y cierran la ampollita?

2.2 HIPÓTESIS

Se pueden establecer los límites de tiempo de ajuste de la máquina R911 MA-G a través de un análisis de varianza que relacione la solubilidad y el volumen del producto, con la relación de gases (propano/butano-oxígeno) de la flama, y la velocidad de llenado de la máquina.

2.3 OBJETIVO GENERAL

Parametrizar el proceso de envasado primario para una microemulsión y con ello disminuir el tiempo de fabricación y el costo por mermas.

2.4 OBJETIVOS

- Correlacionar las variables que afectan el ajuste de la llenadora-selladora de ampollitas.
- Establecer los parámetros de ajuste para las variables que afectan el proceso de llenado-sellado de ampollitas.
- Estandarizar el proceso de ajuste de la llenadora-selladora de ampollitas independiente del tipo de solución.
- Disminuir el porcentaje de merma en el proceso de ajuste de la llenadora-selladora a menos del 5%.

2.5 IMPACTOS

Esperados: Caracterización comparativa del envasado de una solución acuosa y una microemulsión empleando los parámetros que ocupen menos tiempo de ajuste de la máquina y envasado, así como la menor cantidad de merma generada.

Económicos: Disminución en gastos de confinamiento de mermas, disminución en tiempos de fabricación lo que se traduce a mayor productividad y por tanto más ganancias.

Sociales: La reducción de mermas impacta al medio ambiente, debido a que por ser un producto de origen químico por cada lote se gastan cantidades considerables de reactivos, principios activos y excipientes contaminantes para el medio ambiente y que de igual forma su obtención implicó un gasto importante en los recursos naturales.

3. METODOLOGÍA

En este capítulo se describe la manera en que se observa, se experimenta y se analiza el proceso de llenado-sellado de ampollitas de copa cerrada con la máquina R911 MA-G. En la Figura 25 se muestra un esquema general de las actividades principales realizadas en la evaluación de la hipótesis.

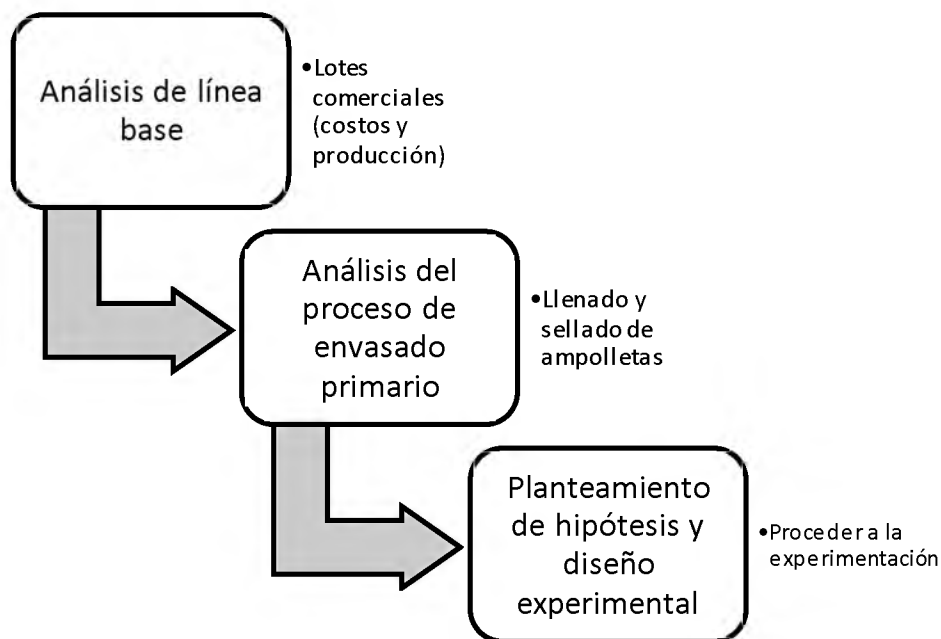


Figura 25. Diagrama de flujo general del desarrollo de actividades (Fuente propia, 2017).

La línea base es el conjunto de información recopilada que nos permite diagnosticar el estado en el que se encuentra el problema por resolver, las fuentes empleadas son: Información financiera del primer semestre del año del 2016 e información del reporte anual de producto del 2016, que es un reporte con información obtenida de los expedientes de fabricación por cada producto fabricado durante el año 2016; del primero se sacan datos para corroborar cuánto se gasta por mermas y del segundo se obtiene la velocidad de llenado, el tiempo de llenado y la merma.

En el análisis del proceso de envasado se emplea la herramienta AMEF, Análisis de modo y efecto de la falla para con ello visualizar en qué partes del proceso se presentan riesgos latentes y una vez identificados y con la información correspondiente a la línea base se plantean las hipótesis, se diseña el experimento conjuntando antecedentes con definición de problema y la línea base, entonces se procederá a la experimentación mediante un análisis de diseño óptimo; conforme a resultados se implementa y se verifican resultados esperados.

3.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Los tiempos que se tienen para el envasado primario de medicamentos estériles son muy inestables entre lotes, además de generar mermas que afectan los rendimientos finales y por tanto provocan desviaciones en el proceso que implican acciones correctivas y preventivas que no han sido del todo resueltas por no tener parámetros preestablecidos para el llenado-sellado de diferentes soluciones y a diferentes volúmenes por lo que se emplean distintos tipos de ampollitas. A continuación se presenta un esquema en la figura 22, con las variables involucradas, las entradas, las salidas y nuestro proceso de interés.

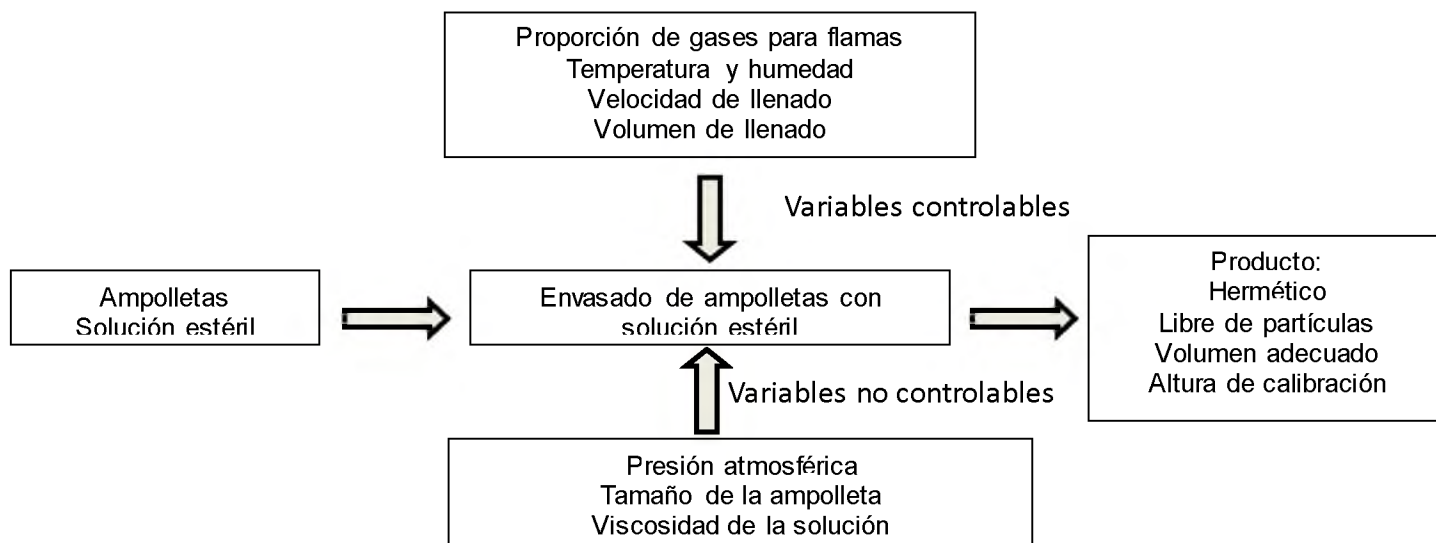


Figura 26. Diagrama de variables controlables y no controlables (Fuente propia, 2017).

Las entradas principales para el proceso de envasado primario son el medicamento que se envasará y el envase como tal, se controlan la temperatura, humedad relativa, el volumen de llenado, la velocidad de llenado y la proporción de los gases premezclados mediante instrumentos calibrados y validados. Los recursos necesarios para la ejecución de esta metodología se agrupan en:

- 1) Capital humano: Jefe de ingeniería y mantenimiento, técnico de ingeniería y mantenimiento, operadores de producción, auditor de inspección de proceso, jefe de cadena de suministro, jefe de almacén, jefe de control de calidad y jefe de validaciones.
- 2) Recursos materiales, todos calibrados, liberados, calificados y validados/verificados: Máquina llenadora y selladora para ampollas y viales marca ROTA, manómetros, autoclave, horno de despirogenizado, tanque de acero inoxidable, equipo de filtración, filtros, mangueras, botellón de vidrio para área estéril, tanques de gases: Nitrógeno, oxígeno y gas natural, balanza analítica, vernier, material de vidrio para medir densidad como son probetas, pipetas, picnómetro y equipos.

3) Información para el planteamiento de la hipótesis: Manual de la llenadora-selladora, procedimientos involucrados para la fabricación de un medicamento inyectable, antecedentes financieros de pérdidas y revisión de expedientes para establecer la línea base.

3.2 SISTEMAS DE MEDICIÓN

En esta sección se verifican los sistemas de medición para los controles en proceso tales como: Altura de la ampolleta sellada y volumen de llenado, son además de controles durante el proceso, especificaciones que deben cumplirse en el producto terminado.

3.2.1 Gage para la medición de la altura de calibración.

La altura de las ampolletas es un control del proceso en el que se monitorea que se está sellando de manera adecuada, el personal de auditoría de proceso con ayuda de un vernier calibrado toma las medidas con un vernier calibrado. Se evalúa el sistema de medición para esta especificación, para lo que se consideran 2 operadores cada uno hace 20 mediciones de la misma parte estos datos se observan en la Tabla 4, y lo mismo se hace para obtenerse los datos de la Tabla 4, 2 operadores cada uno 20 mediciones de otra parte. Las partes en este caso son alturas de ampolletas pero de 2 tamaños distintos.

Parte	Operador	Mediciones	Operador	Mediciones
1	1	95.32	2	95.18
1	1	95.30	2	94.92
1	1	95.18	2	94.84
1	1	94.92	2	95.58
1	1	94.84	2	95.43
1	1	95.58	2	95.41
1	1	95.43	2	95.37
1	1	95.41	2	95.42
1	1	95.37	2	95.24
1	1	95.42	2	95.41
1	1	95.24	2	95.32

1	1	95.41	2	95.41
1	1	95.32	2	95.20
1	1	95.41	2	95.40
1	1	95.30	2	95.06
1	1	95.28	2	95.24
1	1	95.36	2	94.71
1	1	95.10	2	95.18
1	1	95.30	2	94.92
1	1	94.91	2	95.29

Tabla 4. Parte 1 con 2 operadores cada uno con 20 mediciones para evaluar sistema de medición de la altura de las ampollitas (Fuente propia, 2017).

Para la parte 1 se consideró una ampollita con una capacidad de volumen de 10 mL y para la parte 2 una ampollita con una capacidad de volumen de 5 mL.

Parte	Operador	Mediciones	Operador	Mediciones
2	1	46.63	2	46.48
2	1	46.48	2	46.60
2	1	46.47	2	46.52
2	1	46.41	2	46.34
2	1	46.38	2	46.51
2	1	46.49	2	46.62
2	1	46.59	2	46.48
2	1	46.41	2	46.40
2	1	46.59	2	46.54
2	1	46.51	2	46.52
2	1	46.62	2	46.71
2	1	46.73	2	46.52
2	1	46.52	2	46.58
2	1	46.65	2	46.53
2	1	46.34	2	46.62
2	1	46.59	2	46.43
2	1	46.36	2	46.57
2	1	46.34	2	46.42
2	1	46.51	2	46.56
2	1	46.62	2	46.51

Tabla 5. Parte 2 con 2 operadores cada uno con 20 mediciones para evaluar sistema de medición de la altura de las ampollitas (Fuente propia, 2017).

En los resultados obtenidos en la Tabla 6 se observa que la variación en el sistema de medición es la parte, por tanto nuestro sistema de medición es adecuado, la manera en que mide el operador y la calibración del vernier.

Mismos que podemos corroborar en el análisis de varianza de este Gage:

Source	DF	SS	MS	F	P
Parte	1	47493.7	47493.7	3197961	0.000
Operador	1	0.0	0.0	0	0.658
Parte * Operador	1	0.0	0.0	1	0.465
Repeatability	76	2.1	0.0		
Total	79	47495.8			

$\alpha = 0.05$

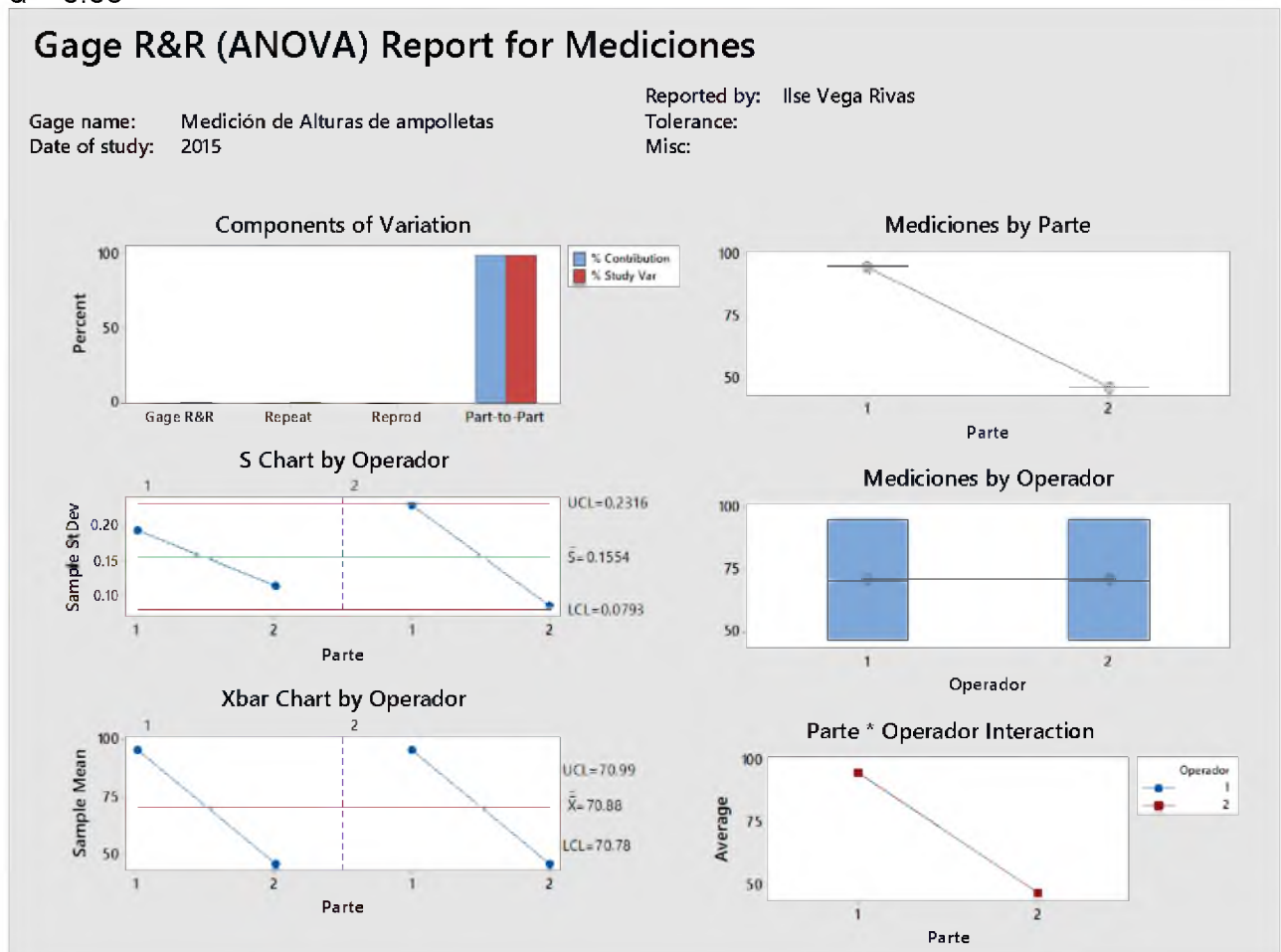


Tabla 6. Gage R&R mediante un análisis de varianza involucrando los factores: Parte, Operador y Mediciones para la altura de sellado de la ampollita (Fuente propia, 2017).

3.2.2 Gage para la medición del volumen de llenado.

El volumen de llenado de las ampolletas es un control del proceso en el que se monitorea que se está llenando el volumen conforme a especificación del producto terminado, el personal de auditoría de proceso con ayuda de una probeta y pipetas calibradas toma las mediciones. Se evalúa el sistema de medición para esta especificación, para lo que se consideran 2 operadores cada uno hace 10 mediciones de la misma parte estos datos se observan en la Tabla 7, y lo mismo se hace para obtenerse los datos de la Tabla 8, 2 operadores cada uno 10 mediciones de otra parte. Las partes en este caso son volúmenes de llenado pero de 2 tamaños distintos de ampolletas.

Parte	Operador	Mediciones
1	1	2.06
1	1	2.07
1	1	2.07
1	1	2.06
1	1	2.07
1	1	2.07
1	1	2.05
1	1	2.06
1	1	2.07
1	1	2.03
1	2	2.05
1	2	2.07
1	2	2.06
1	2	2.08
1	2	2.07
1	2	2.09
1	2	2.08
1	2	2.07
1	2	2.05
1	2	2.07

Tabla 7. Parte 1 con 2 operadores cada uno con 10 mediciones para evaluar sistema de medición del volumen de llenado (Fuente propia, 2017).

Para la parte 1 se consideró una ampolleta con una capacidad de volumen de llenado de 2 mL y para la parte 2 una ampolleta con una capacidad de volumen de llenado de 1 mL.

Parte	Operador	Mediciones
2	1	1.58
2	1	1.58
2	1	1.56
2	1	1.54
2	1	1.53
2	1	1.56
2	1	1.54
2	1	1.55
2	1	1.57
2	1	1.55
2	2	1.53
2	2	1.55
2	2	1.55
2	2	1.57
2	2	1.54
2	2	1.53
2	2	1.53
2	2	1.56
2	2	1.53
2	2	1.56

Tabla 8. Parte 2 con 2 operadores cada uno con 10 mediciones para evaluar sistema de medición del volumen de llenado (Fuente propia, 2017).

En los resultados obtenidos en la Tabla 9 se observa que la variación en el sistema de medición es la parte, por tanto nuestro sistema de medición es adecuado, la manera en que mide el operador y la calibración de los instrumentos (probetas y pipetas).

Mismos que podemos corroborar en el análisis de varianza de este *Gage*:

Source	DF	SS	MS	F	P
Parte	1	2.64710	2.64710	2933.08	0.012

Operador	1	0.00002	0.00002	0.02	0.900
Parte * Operador	1	0.00090	0.00090	4.24	0.047
Repeatability	36	0.00767	0.00021		
Total	39	2.65570			

$\alpha = 0.05$

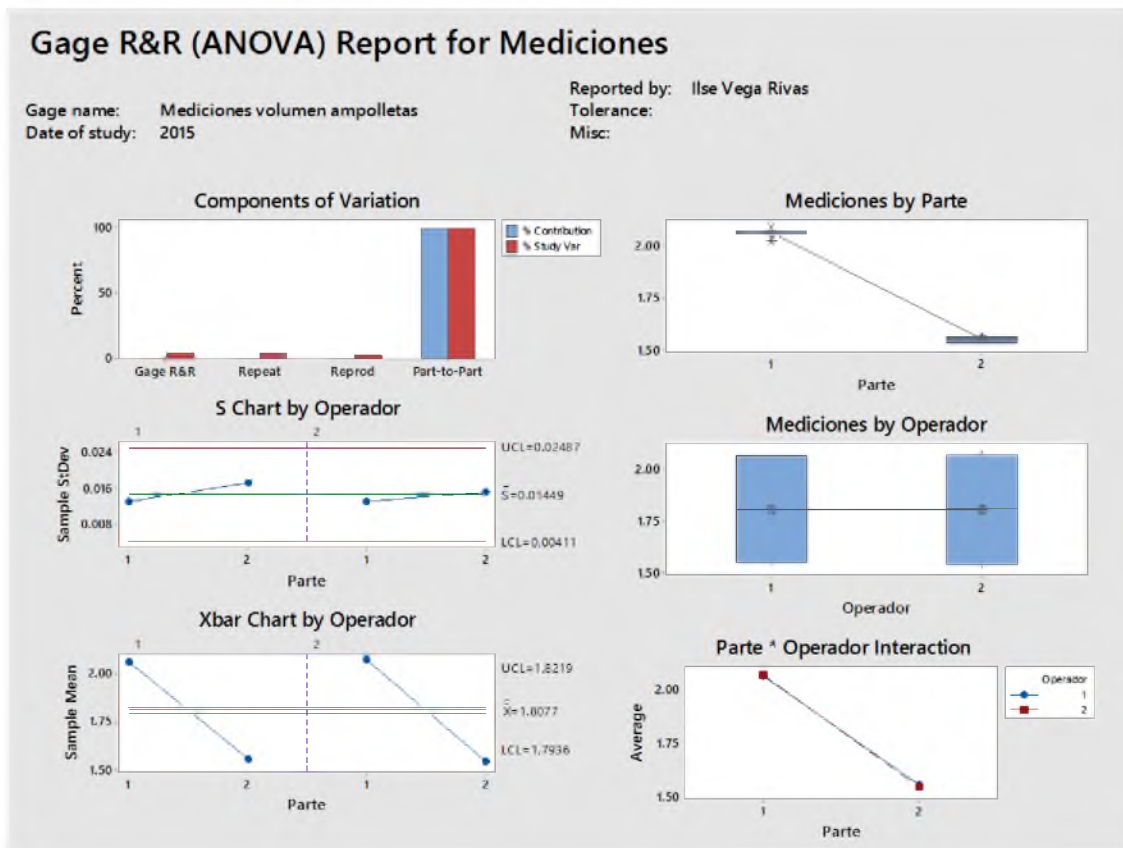


Tabla 9. Gage R&R mediante un análisis de varianza involucrando los factores: Parte, Operador y Mediciones para el volumen de llenado de la ampollita (Fuente propia, 2017).

3.3 LÍNEA BASE (ESTADO INICIAL)

En este apartado se muestra evidencia del semestre correspondiente de enero a junio de 2016 para la parte financiera y evidencia correspondiente a expedientes fabricados en el año de 2016, se toman principalmente productos del volumen más común y el volumen máximo y de productos que son más costosos.

3.3.1 Pérdidas financieras por costos de mermas.

En las tablas 10 y 11 se tienen las pérdidas monetarias del semestre, enero-junio del año 2016 correspondiente a ampollitas de un volumen de 10 mL y ampollitas de 2 mL. Se decidió tomar esta información debido a que 10 mL era hasta 2016 el volumen máximo que se llenaba para algunos productos, el propósito de esta revisión fue para decidir el objeto de estudio, en este caso el tamaño de la ampollita y el tipo de producto.

FECHA	SALIDA POR RECHAZO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL	VOLUMEN
feb-16	ONDANSETRÓN	2335	3.27	\$ 7,642.65	2 mL
mar-16	ONDANSETRÓN	6087	3.27	\$ 19,904.20	2 mL
mar-16	ONDANSETRÓN	1419	3.27	\$ 4,640.06	2 mL
feb-16	ONDANSETRÓN	1142	3.27	\$ 3,737.86	2 mL
mar-16	ONDANSETRÓN	436	3.27	\$ 1,425.70	2 mL
mar-16	ONDANSETRÓN	511	3.27	\$ 1,670.95	2 mL
abr-16	ORFENADRINA	8037	2.00	\$ 16,047.33	2 mL
may-16	ORFENADRINA	10133	1.05	\$ 10,686.44	2 mL
abr-16	ORFENADRINA	1239	2.00	\$ 2,473.89	2 mL
jun-16	ORFENADRINA	5462	1.05	\$ 5,760.32	2 mL
may-16	ORCIPRENALINA	5529	2.14	\$ 11,853.68	2 mL
abr-16	ORCIPRENALINA	4711	2.13	\$ 10,052.85	2 mL
may-16	ORCIPRENALINA	1023	2.14	\$ 2,193.22	2 mL
abr-16	ORCIPRENALINA	297	2.13	\$ 633.77	2 mL
abr-16	ORCIPRENALINA	33	2.13	\$ 70.42	2 mL
abr-16	CLONX LISINA	567	1.79	\$ 1,012.43	2 mL
abr-16	CLONX LISINA	935	1.79	\$ 1,669.53	2 mL
abr-16	CLONX LISINA	850	1.79	\$ 1,517.75	2 mL
abr-16	CLONX LISINA	2696	1.78	\$ 4,804.24	2 mL
abr-16	CLONX LISINA	603	1.79	\$ 1,076.71	2 mL
abr-16	CLONX LISINA	712	1.79	\$ 1,271.34	2 mL
abr-16	CLONX LISINA	218	1.79	\$ 389.26	2 mL
may-16	CLONX LISINA	272	1.78	\$ 484.70	2 mL
may-16	DEXMEDETOMIDINA	1133	7.45	\$ 8,439.83	2 mL
may-16	DEXMEDETOMIDINA	142	7.45	\$ 1,057.77	2 mL
may-16	DIFENIDOL	7524	0.69	\$ 5,191.56	2 mL
may-16	DIFENIDOL	7464	0.26	\$ 1,940.64	2 mL

jun-16	DIFENIDOL	1187	0.47	\$ 563.82	2 mL
ene-16	HIDRALAZINA	293	6.73	\$ 1,973.26	2 mL
mar-16	HIDRALAZINA	84	6.73	\$ 565.68	2 mL
mar-16	HIDRALAZINA	179	6.73	\$ 1,205.43	2 mL
abr-16	HIDRALAZINA	667	6.73	\$ 4,491.73	2 mL
abr-16	HIDRALAZINA	78	6.73	\$ 525.27	2 mL
abr-16	HIDRALAZINA	213	6.73	\$ 1,434.39	2 mL
ene-16	HIDRALAZINA	235	6.73	\$ 1,582.65	2 mL
ene-16	HIDRALAZINA	71	6.73	\$ 478.16	2 mL
mar-16	HIDRALAZINA	35	6.73	\$ 235.70	2 mL
mar-16	HIDRALAZINA	36	6.73	\$ 242.43	2 mL
abr-16	HIDRALAZINA	98	6.73	\$ 659.95	2 mL
abr-16	HIDRALAZINA	21	6.73	\$ 141.42	2 mL
abr-16	HIDRALAZINA	126	6.73	\$ 848.51	2 mL
feb-16	HIDROXOCOBALAMINA	10709	0.33	\$ 3,481.30	2 mL
feb-16	HIDROXOCOBALAMINA	10935	0.33	\$ 3,554.77	2 mL
feb-16	HIDROXOCOBALAMINA	15403	0.33	\$ 5,007.23	2 mL
feb-16	HIDROXOCOBALAMINA	138	0.33	\$ 44.86	2 mL
feb-16	HIDROXOCOBALAMINA	1609	0.52	\$ 831.49	2 mL
feb-16	HIDROXOCOBALAMINA	10378	0.33	\$ 3,373.69	2 mL
		124005	156.67	\$ 158,890.84	

Unidades totales	124005	ampolletas
Costo total	\$ 158,891.00 pesos mexicanos	

Tabla 10. Gasto por mermas de enero a junio de 2016 para ampolletas de 2 mL
(Fuente propia, 2016).

FECHA	SALIDA POR RECHAZO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL	VOLUMEN
abr-16	POLIETILENGLICOL	2120	2.67	\$ 5,667.48	10 mL
ene-16	POLIETILENGLICOL	1808	2.51	\$ 4,539.31	10 mL
ene-16	POLIETILENGLICOL	2135	2.51	\$ 5,360.30	10 mL
ene-16	POLIETILENGLICOL	5846	2.51	\$ 14,677.44	10 mL
ene-16	POLIETILENGLICOL	1359	2.51	\$ 3,412.01	10 mL
ene-16	POLIETILENGLICOL	1517	2.51	\$ 3,808.70	10 mL
ene-16	POLIETILENGLICOL	1213	2.51	\$ 3,045.45	10 mL
feb-16	POLIETILENGLICOL	2153	2.51	\$ 5,405.49	10 mL
feb-16	POLIETILENGLICOL	1795	2.51	\$ 4,506.67	10 mL
feb-16	POLIETILENGLICOL	22007	2.51	\$ 55,252.53	10 mL
feb-16	POLIETILENGLICOL	364	2.51	\$ 913.89	10 mL
feb-16	POLIETILENGLICOL	719	2.51	\$ 1,805.18	10 mL
abr-16	POLIETILENGLICOL	4632	2.67	\$ 12,382.91	10 mL
abr-16	POLIETILENGLICOL	1	2.67	\$ 2.67	10 mL

feb-16	POLIETIL ENGLICOL	1087	2.67	\$	2,905.92	10 mL
abr-16	POLIETIL ENGLICOL	1109	2.67	\$	2,964.73	10 mL
abr-16	POLIETIL ENGLICOL	3375	2.67	\$	9,022.52	10 mL
abr-16	POLIETIL ENGLICOL	23	2.67	\$	61.49	10 mL
abr-16	POLIETIL ENGLICOL	1510	2.67	\$	4,036.74	10 mL
abr-16	POLIETIL ENGLICOL	2319	2.67	\$	6,199.48	10 mL
jun-16	POLIETIL ENGLICOL	717	2.67	\$	1,916.78	10 mL
jun-16	POLIETIL ENGLICOL	225	2.67	\$	601.50	10 mL
jun-16	POLIETIL ENGLICOL	1093	2.67	\$	2,921.96	10 mL
feb-16	POLIETIL ENGLICOL	1044	2.51	\$	2,621.15	10 mL
jun-16	POLIETIL ENGLICOL	787	2.67	\$	2,103.92	10 mL
feb-16	POLIETIL ENGLICOL	364	1.52	\$	553.28	10 mL
feb-16	POLIETIL ENGLICOL	529	1.52	\$	804.08	10 mL
feb-16	POLIETIL ENGLICOL	1559	1.52	\$	2,369.68	10 mL
feb-16	POLIETIL ENGLICOL	1471	1.52	\$	2,235.92	10 mL
mar-16	POLIETIL ENGLICOL	385	1.52	\$	585.20	10 mL
mar-16	POLIETIL ENGLICOL	422	1.52	\$	641.44	10 mL
abr-16	POLIETIL ENGLICOL	1	1.52	\$	1.52	10 mL
abr-16	POLIETIL ENGLICOL	1748	1.52	\$	2,656.96	10 mL
abr-16	POLIETIL ENGLICOL	805	1.52	\$	1,223.60	10 mL
abr-16	POLIETIL ENGLICOL	1280	1.52	\$	1,945.60	10 mL
may-16	POLIETIL ENGLICOL	1182	1.52	\$	1,796.64	10 mL
ene-16	POLIETIL ENGLICOL	50	1.52	\$	76.00	10 mL
ene-16	POLIETIL ENGLICOL	1189	1.52	\$	1,807.28	10 mL
may-16	POLIETIL ENGLICOL	2069	1.52	\$	3,144.88	10 mL
ene-16	POLIETIL ENGLICOL	415	1.52	\$	630.80	10 mL
feb-16	ESMOLOL	29	76.71	\$	2,224.55	10 mL
feb-16	ESMOLOL	17	76.71	\$	1,304.04	10 mL
feb-16	ESMOLOL	21	76.71	\$	1,610.88	10 mL
feb-16	ESMOLOL	50	76.71	\$	3,835.43	10 mL
feb-16	ESMOLOL	49	76.71	\$	3,758.72	10 mL
feb-16	ESMOLOL	43	76.71	\$	3,298.47	10 mL
		74636	547.89	\$	192,641.19	
Unidades totales		74636	ampolletas			
Costo total		\$ 192,641.00 pesos mexicanos				

Tabla 11. Gasto por mermas de enero a junio de 2016 para ampollitas de 10 mL (Fuente propia, 2016).

Finalmente con estos datos se decide utilizar como parte del modelo de estudio ampollitas de 10 mL para llenarse con soluciones acuosas.

3.3.2 La línea base que sigue es información correspondiente a productos que se llenan en ampollitas de 10 mL y en los dos tipos de soluciones, acuosas y oleosas, en esta línea base se evalúa la capacidad de proceso en 2016.

TIPO DE PRODUCTO	VOLUMEN	UNIDADES POR LOTE	DURACION DE LLENADO (min)	TIEMPO DE AJUSTE	VELOCIDAD DE LLENADO (ampolletas /min)	UNIDADES MERMA	RENDIMIENTO (%)
ACUOSO	10 mL	1000	405	150	2	198	80.2%
ACUOSO	10 mL	1000	30	195	33	66	93.4%
ACUOSO	10 mL	1000	50	186	20	68	93.2%
ACUOSO	10 mL	1000	20	160	50	57	94.3%
ACUOSO	10 mL	30000	370	20	81	390	98.7%
ACUOSO	10 mL	30000	370	172	81	210	99.3%
ACUOSO	10 mL	30000	445	55	67	510	98.3%
OLEOSO	10 mL	30000	690	85	44	1530	94.9%
OLEOSO	10 mL	30000	348	182	86	1500	95.0%
OLEOSO	10 mL	30000	380	35	79	2760	90.8%
OLEOSO	10 mL	30000	435	50	69	540	98.2%
OLEOSO	10 mL	30000	1115	360	27	540	98.2%
OLEOSO	10 mL	30000	390	60	77	2280	92.4%
OLEOSO	10 mL	30000	195	45	154	1710	94.3%

Tabla 12. Información para efectuar el análisis de capacidad de proceso (Fuente propia, 2016).

En la figura 27 en el histograma se observa como de 14 lotes la duración de llenado con mayor frecuencia esta en los 400 minutos, lo que en horas son aproximadamente 6 horas con 40 minutos para llenar de 1000 a 30000 ampolletas, de acuerdo a la máquina llenadora de la línea de ampolletas se llenan 10800 ampolletas en 1 hora, por tanto envasar 30,000 ampolletas con un volumen de 10 mL debería tomar 2 horas con 47 minutos, 167 minutos, prácticamente se toma más del doble de tiempo, 2.4 veces más, del que debiera tomarse.

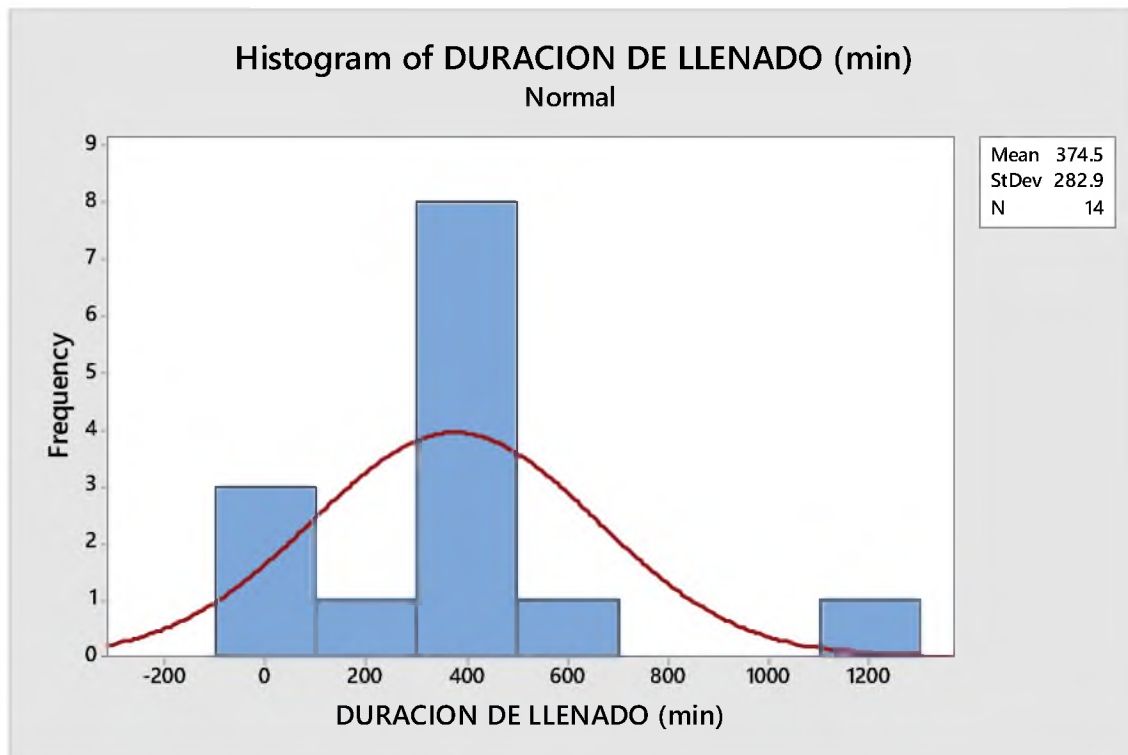


Figura 27. Histograma de la duración de llenado (Fuente propia, 2017).

En la figura 28 del histograma de la velocidad de llenado se observa que de los 14 lotes envasados, la media está en las 60 ampolletas por minuto, siendo que conforme a la capacidad de trabajo de la máquina para lo que ha sido diseñada ésta debiera ser de 180 ampolletas por minuto, algo que sólo se aproxima en un caso y además para un medicamento con características oleosas.

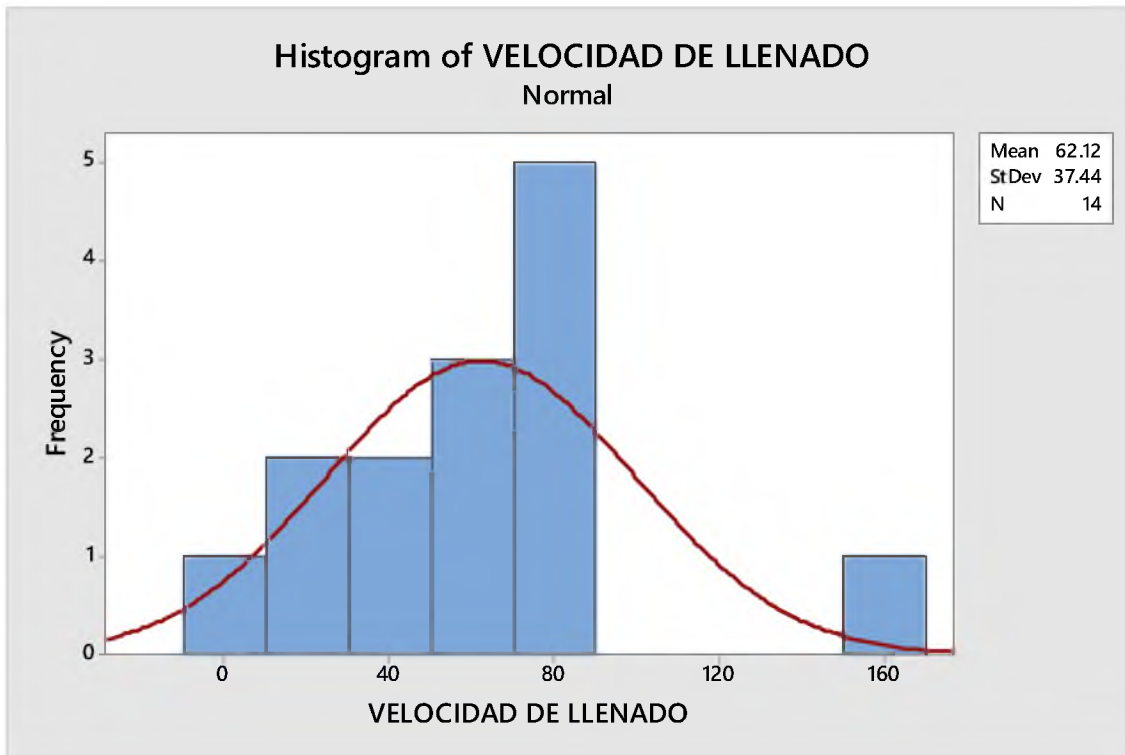


Figura 28. Histograma de la velocidad de llenado (Fuente propia, 2017).

El tiempo de ajuste puede observarse que va desde menos de 1 hora hasta 6 horas, siendo lo más frecuente aproximadamente 2 horas solo para ajustar un tiempo prolongado en el que se tiene expuesto el producto a degradación y/o contaminación.

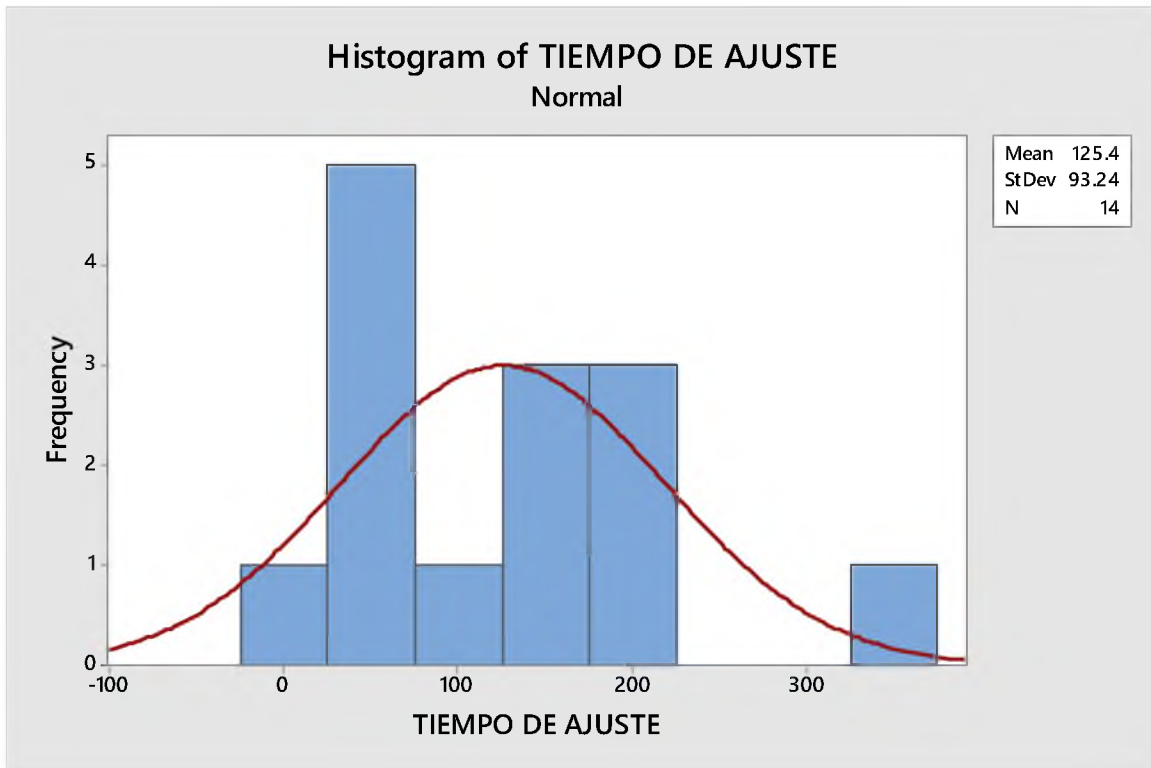


Figura 29. Histograma del tiempo de ajuste (Fuente propia, 2017).

En la figura 30 se tiene que el promedio de rendimiento de llenado es de 94.4%, un total de 28320 ampollitas selladas y una merma por tanto de 1680 ampollitas, 5.6%. Si el llenado nos tomara las 2 horas y 47 minutos para monitorear la hermeticidad, volumen de llenado, altura de la ampollita bastarían con 240 ampollitas y para ajuste si se tomaran 1080 ampollitas por lote de 30,000 unidades que correspondería a aproximadamente 6 minutos a la máxima velocidad. En total las ampollitas gastadas para ajuste y control de proceso serían 1320 ampollitas, dando un total de 95.4% de rendimiento del proceso.

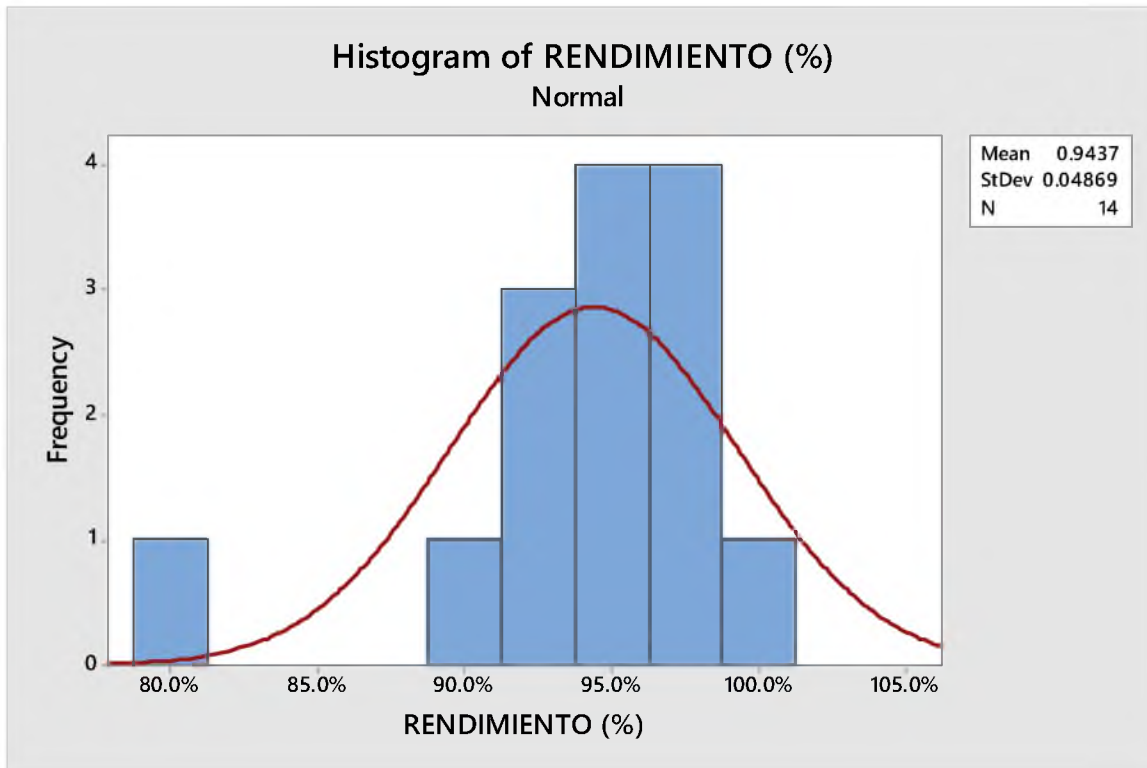


Figura 30. Histograma de rendimientos (Fuente propia, 2017).

En relación al tiempo de ajuste y el de llenado promedios, se toma por lote aproximadamente 8 horas y 40 minutos, prácticamente un turno únicamente para la etapa de llenado en este tiempo no se está contemplando la etapa de elaboración del medicamento en el área de tanque. En conclusión las últimas ampollas se estarían envasando después de casi 9 horas expuestas a contaminación y degradación, es importante también considerar que entre los lotes hay mucha variación entre sus rendimientos, tiempos de llenado, ajustes por lo que se puede decir que no se tiene un proceso controlado. Se observan en la tabla 13, un resumen en relación a los histogramas previos.

Variable	N	N*	Mean	SE Mean	StDev	Minimum	Q1	Median	Q3
DURACION DE LLENADO	14	0	374.5	75.6	282.9	20.0	158.8	375.0	437.5
TIEMPO DE AJUSTE	14	0	125.4	24.9	93.2	20.0	48.8	117.5	183.0
VELOCIDAD DE LLENADO	14	0	62.1	10.0	37.4	2.0	31.5	68.0	81.0
UNIDADES MERMA	14	0	883	240	899	57	166	525	1575
RENDIMIENTO (%)	14	0	0.9437	0.0130	0.0487	0.8020	0.9300	0.9460	0.9822

Variable	Maximum
DURACION DE LLENADO	1115.0
TIEMPO DE AJUSTE	360.0
VELOCIDAD DE LLENADO	153.8
UNIDADES MERMA	2760
RENDIMIENTO (%)	0.9930

Tabla 13. Resumen de los histogramas (Fuente propia, 2017).

Se hace un análisis de capacidad de proceso con 90 lotes del 2016 para un producto oleoso que se llena a 10 mL, en la tabla 14 se pueden observar las variables revisadas y en el gráfico de la figura 31 las variación de éstas, todo eso se hace con el fin de verificar el estado del proceso.

No.	LOTE	EFFECTIVOS	DEFECTIVOS	RENDIMIENTOS (%)	TIEMPO DE AJUSTE (min)	VELOCIDAD DE LLENADO (amp/min)	DURACIÓN DE LLENADO (min)
1	PO16A01	28470	1530	94.9	85	43	690
2	PO16A02	28500	1500	95.0	182	86	348
3	PO16A03	27240	2760	90.8	35	79	380
4	PO16A04	29460	540	98.2	50	69	435
5	PO16A05	29460	540	98.2	360	27	1115
6	PO16A06	27720	2280	92.4	60	77	390
7	PO16A07	28290	1710	94.3	45	154	195
8	PO16A08	28972	1028	96.6	20	167	180
9	PO16B01	29386	614	98.0	201	127	236
10	PO16B02	28985	1015	96.6	20	200	150
11	PO16B03	29513	487	98.4	40	71	420
12	PO16B04	29084	916	96.9	113	95	315
13	PO16B05	28881	1119	96.3	20	113	266
14	PO16B06	28720	1280	95.7	55	125	240
15	PO16B07	28211	1789	94.0	5	67	450
16	PO16B08	29772	228	99.2	35	118	255
17	PO16B09	28655	1345	95.5	492	126	238
18	PO16B10	27061	2939	90.2	5	88	342
19	PO16B11	28500	1500	95.0	35	103	290
20	PO16C01	28421	1579	94.7	10	83	360
21	PO16C02	28693	1307	95.6	5	77	390
22	PO16C03	28647	1353	95.5	20	67	445
23	PO16C04	29014	986	96.7	40	80	375
24	PO16C05	27816	2184	92.7	30	57	525
25	PO16C06	26990	3010	90.0	20	38	780
26	PO16C07	28656	1344	95.5	5	200	150
27	PO16D01	27556	2444	91.9	95	90	335
28	PO16D02	28152	1848	93.8	110	100	300
29	PO16D03	27884	2116	92.9	19	83	360
30	PO16D04	28749	1251	95.8	35	111	270
31	PO16D05	28128	1872	93.8	50	68	440
32	PO16D06	28438	1562	94.8	10	133	225
33	PO16D07	28994	1006	96.6	60	154	195

34	PO16D08	29099	901	97.0	380	207	145
35	PO16D09	29082	918	96.9	80	83	360
36	PO16D10	27028	2972	90.1	30	97	310
37	PO16E01	28150	1850	93.8	600	43	695
38	PO16E02	29044	956	96.8	75	27	1110
39	PO16E03	28747	1253	95.8	5	53	570
40	PO16E04	28719	1281	95.7	95	100	300
41	PO16E05	27659	2341	92.2	110	50	600
42	PO16E06	27813	2187	92.7	49	63	480
43	PO16E07	29175	825	97.3	50	176	170
44	PO16E08	28900	1100	96.3	10	53	570
45	PO16E09	26589	3411	88.6	60	86	350
46	PO16E10	28888	1112	96.3	340	103	290
47	PO16F01	28739	1261	95.8	30	83	360
48	PO16F02	29384	616	97.9	600	34	885
49	PO16F03	29171	829	97.2	75	125	240
50	PO16F04	29274	726	97.6	580	71	425
51	PO16F05	29673	327	98.9	1140	83	360
52	PO16F06	28880	1120	96.3	260	167	180
53	PO16F07	28776	1224	95.9	250	43	695
54	PO16F08	28947	1053	96.5	80	136	220
55	PO16F09	28610	1390	95.4	885	78	385
56	PO16F10	28725	1275	95.8	165	7	4330
57	PO16G01	29309	691	97.7	190	100	300
58	PO16G02	29012	988	96.7	50	87	345
59	PO16G03	29210	790	97.4	960	58	520
60	PO16G04	28859	1141	96.2	20	100	300
61	PO16G05	29537	463	98.5	50	79	380
62	PO16G06	29267	733	97.6	5	125	240
63	PO16G07	29131	869	97.1	35	121	248
64	PO16G08	29237	763	97.5	105	72	415
65	PO16G09	29171	829	97.2	50	73	410
66	PO16G10	29237	763	97.5	55	82	365
67	PO16H01	29211	789	97.4	30	28	1080
68	PO16H02	29132	868	97.1	45	91	330
69	PO16H03	28857	1143	96.2	35	143	210
70	PO16H04	28759	1241	95.9	130	111	270
71	PO16H05	28658	1342	95.5	120	107	280
72	PO16H06	29202	798	97.3	1315	203	148
73	PO16H07	29143	857	97.1	60	203	148
74	PO16H08	27863	2137	92.9	1372	231	130
75	PO16H09	28816	1184	96.1	100	125	240
76	PO16H10	28438	1562	94.8	1060	36	830
77	PO16I01	28738	1262	95.8	105	26	1135
78	PO16I02	29274	726	97.6	705	39	770
79	PO16I03	29133	867	97.1	1335	105	285
80	PO16I04	29354	646	97.8	90	53	570
81	PO16I05	28810	1190	96.0	55	61	490
82	PO16I06	29162	838	97.2	5	91	330
83	PO16I07	29349	651	97.8	30	100	300
84	PO16I08	28267	1733	94.2	1022	35	855
85	PO16I09	28019	1981	93.4	930	85	355
86	PO16I10	28645	1355	95.5	115	86	350
87	PO16J01	28745	1255	95.8	145	59	505
88	PO16J02	28796	1204	96.0	200	60	500
89	PO16J03	29080	920	96.9	60	100	300
90	PO16J04	28959	1041	96.5	645	76	395
DESV. STD		635	635	2.1	341	46	471
MEDIA		28716	1284	95.7	217	93	449
LIMITESUPERIOR		30000	1500	100.0	133	180	300
LIMITEINFERIOR		28500	240	95.0	5	90	167

Tabla 14. Noventa lotes de producto oleoso envasado a 10 mL en el año 2016 (Fuente propia, 2016).

Los datos obtenidos de los noventa lotes de un producto oleoso que se envasa a 10 mL son evaluados mediante un análisis de capacidad de proceso, como variables que afectan el proceso tenemos: La velocidad de llenado, la duración del llenado, el tiempo de ajuste de la máquina y el porcentaje de rendimiento.

La velocidad de llenado para este volumen de llenado tiene por especificación del proveedor como máximo 180 ampolletas por minuto y por consideraciones internas planteamos como mínimo el 50% del máximo que es una velocidad de 90 ampolletas por minuto.

En el gráfico de la tabla 15, específicamente en el cuadro I "I Chart" podemos observar para la prueba donde se revisa si hay 2 de 3 puntos por encima de 2 desviaciones estándares a partir de la línea central cargadas a la velocidad máxima de llenado, que los puntos 73 y 74 no cumplen la prueba.

En el cuadro "MR" se observa si hay 9 puntos en una fila del mismo lado a partir de la línea central y que los puntos 24, 25 y 66 contribuyen a que se falle a esta prueba.

Process Capability Sixpack Report for VELOCIDAD DE LLENADO (amp/min)

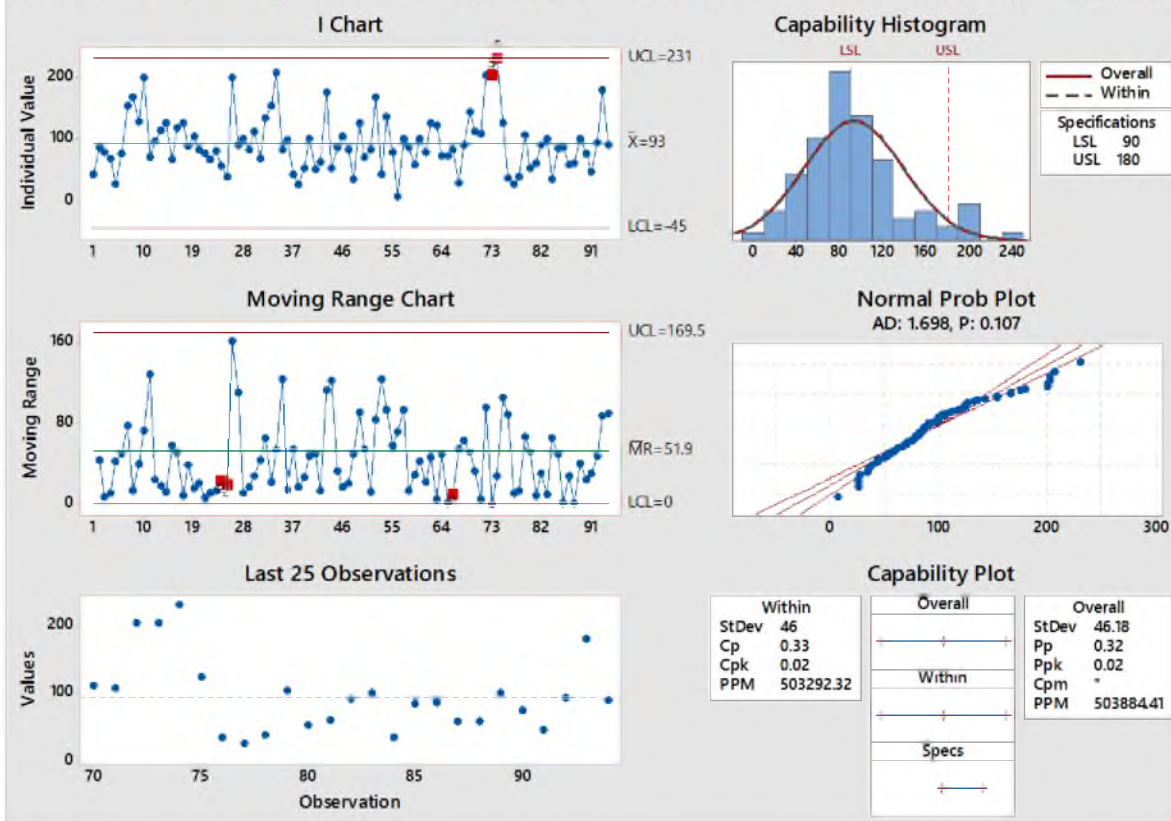


Tabla 15. Capacidad de proceso para la velocidad de llenado (ampolletas/minuto), (Fuente propia, 2017).

El porcentaje de rendimiento para un lote es la proporción de piezas que del total cumplen por ejemplo si tenemos un lote de 100 ampolletas y solamente pasaron de la etapa de envasado primario a la siguiente 97, significa que nuestro rendimiento porcentual es del 97%, si tenemos un rendimiento menor al 95% se levanta una desviación en el sistema de calidad y se le da un seguimiento hasta tener las acciones preventivas y correctivas, sin tal investigación no se puede liberar el lote. En la tabla 16 se observa en el gráfico "I Chart", que hay un punto con más de 3 desviaciones estándares a partir de la línea central y que esta falla se presenta en los puntos 45 y 91. Hay 9 puntos en una fila del mismo lado a partir de la línea central y la tendencia se logra con los puntos 54, 64, 65, 66, 67, 68, 69 y 70.

En el cuadro MR un punto presenta de más de 3 desviaciones estándares a partir de la línea central y los puntos 91 y 92 son los involucrados, además que hay 9 punto del mismo lado en fila a partir de la línea central, debido a los puntos 15, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73.

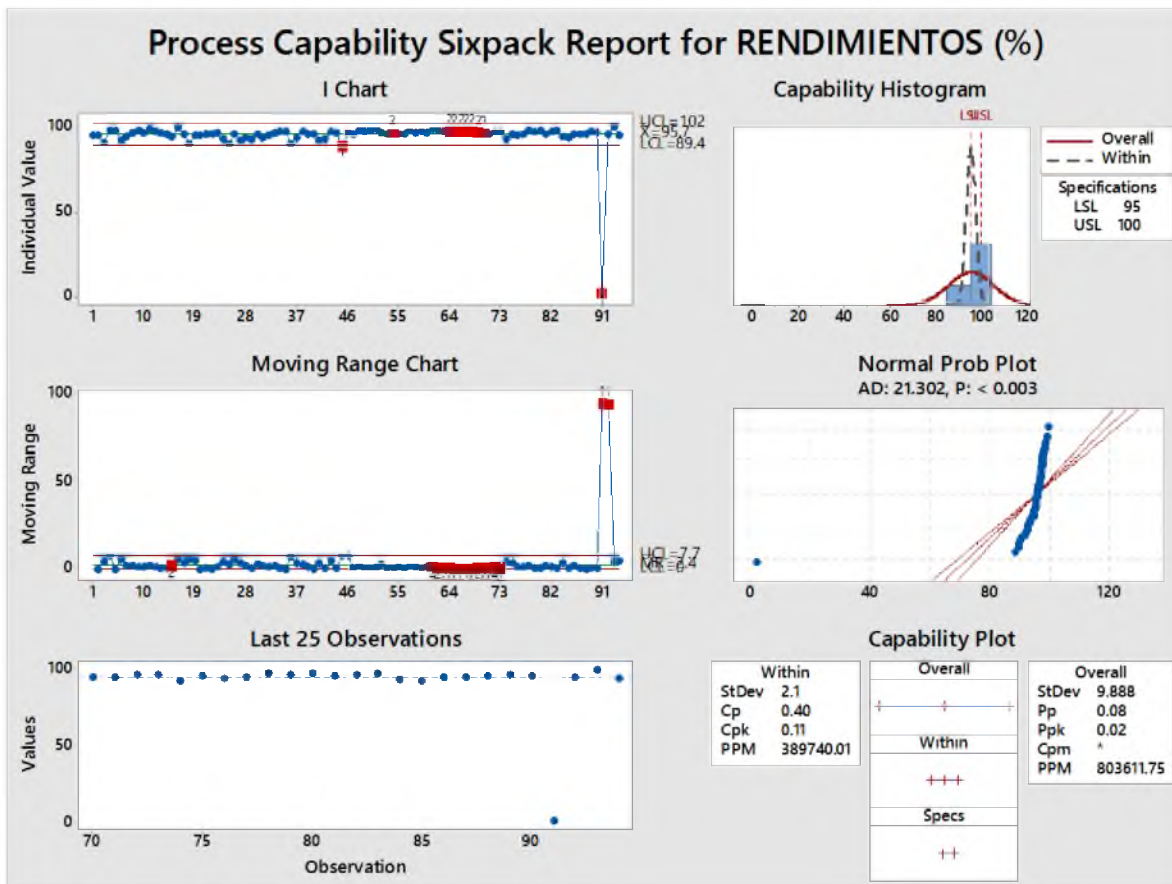


Tabla 16. Capacidad de proceso para el porcentaje de rendimientos (Fuente propia, 2017).

El tiempo de ajuste de la máquina no es algo estandarizado, en este caso se consideró como límite máximo permitido 133 minutos y 5 minutos un ajuste muy rápido, como ocurre cuando se preparan lotes diferentes del mismo producto. En la tabla 17 se observa en el gráfico "I Chart" que para la prueba en la que un punto presente más de 3 desviaciones estándares a partir de la línea central, los puntos

72, 74 y 79 presentan esta tendencia. En la prueba en donde se observen 9 puntos en una fila del mismo lado a partir de la línea central, los puntos 14, 15, 16, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 68, 69, 70, 71.

Los puntos 77 y 78 permiten la tendencia de 14 punto en una fila alternando arriba y abajo. Los puntos 74, 76 y 85 permiten que no se cumpla la prueba en la que se observan 2 de 3 puntos fuera con más de 2 desviaciones estándares a partir de la línea central y cargados a un lado. Para la prueba en la que se evalúa si hay 15 puntos dentro de 1 desviación estándar de la línea central (encima y por debajo del límite de tolerancia), esto se presenta con los puntos: 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 y 36.

Los resultados para el cuadro "MR", para la prueba referente a un punto con más de 3 desviaciones estándares a partir de la línea central, encontramos que los puntos 74 y 75. Para la prueba en donde se observa si hay 9 puntos en una fila del mismo lado a partir de la línea central, se tienen los puntos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 47, 69, 70, 71 y 80.

Process Capability Report for VELOCIDAD DE LLENADO (amp/min)

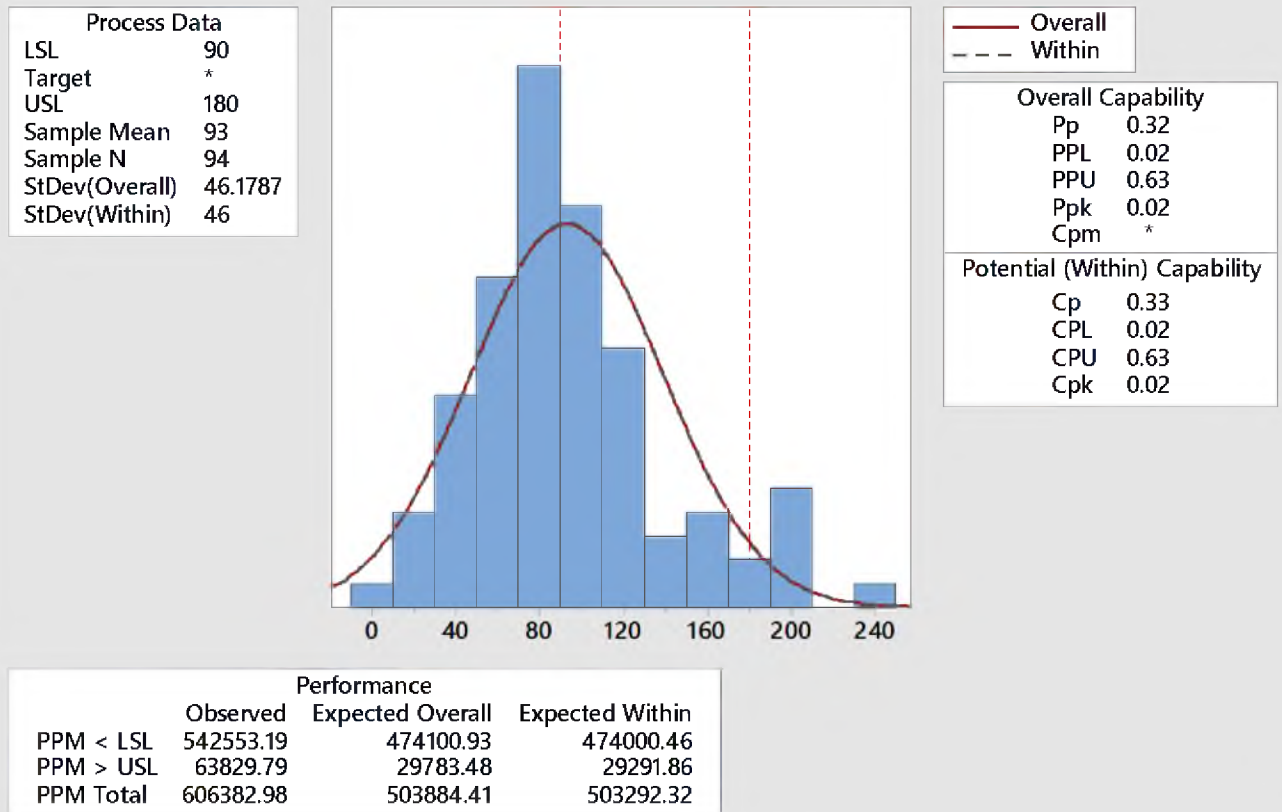


Tabla 18. Capacidad de proceso de envasado primario en ampollitas estériles (Fuente propia, 2017).

La información anterior nos permite ver que nuestro proceso está muy alejado de las tolerancias conforme a proveedor en relación a la velocidad de llenado, cabe aclarar que este tipo de medicamento es oleoso y que las tolerancias presentadas por parte del proveedor corresponden a un envasado de únicamente agua. A partir de esta premisa se decide considerar como variable categórica el tipo de solución y por cuestiones económicas se toman los llenados de mayores volúmenes, 20 mililitros para la solución oleosa y 10 mililitros para la solución acuosa.

3.4 EXPERIMENTACIÓN

Se tiene mediante los resultados de la línea base bien definido que se compararán soluciones acuosas y soluciones oleosas, nuestro modelo de estudio para la solución oleosa es una microemulsión, un producto único y el que representa las mayores ganancias en la empresa. Se elabora la caracterización de los componente que conforman el modelo de estudio, para la solución acuosa también se incluye, sin embargo es muchísimo más sencilla.

3.4.1 Caracterización de la microemulsión.

Este medicamento es un anestésico lipofílico potente para uso humano, es una microemulsión. Las emulsiones representan complejas formulaciones en su composición las cuales deben ser adecuadas para la administración intravenosa y que dependerán de varios factores (Baker-Nakiv, 2005).

Esta microemulsión es ligeramente soluble en agua y, entonces, está formulada en una emulsión blanca, aceite-en-agua. Su pKa, es la fuerza que tienen las moléculas al disociarse, es el logaritmo negativo de la constante de disociación ácida de un ácido débil, en este caso es de 11, valores pequeños de pKa equivalen a valores grandes de Ka (constante de disociación) y, a medida que el pKa decrece, la fortaleza del ácido aumenta. Su coeficiente de partición es 6761:1 a un pH de 6.0 a 8.5 en adición al componente activo, la formulación contiene los componentes que se observan en la tabla 19.

Formulación de una microemulsión sin el principio activo

Aceite de soya	100mg/mL
Lecitina de huevo	12mg/mL
Glicerol	22.5mg/mL
Edetato disódico	0.005%
Agua	cbp 20 mL

Tiene un pH de 10.0 a 11.0

Tabla 19. Componente de la solución oleosa (Fuente propia, 2017).

Las especificaciones de materia prima, son las características y propiedades que se evalúan para cada componente de la formula, si no cumple con alguno de los requisitos el producto no se fabrica con ese lote de esa materia prima o incluso se cambia de fabricante. Se presenta por cada ingrediente para elaborar la microemulsión.

1. Aceite de soya.- Líquido aceitoso transparente, de color amarillo pálido, con un olor y sabor característico. Insoluble en agua; miscible con éter y con cloroformo. Usado como vehículo oleoso y disolvente. Utilizado en preparaciones intravenosas como vehículo de principios activos en emulsiones. También es utilizado en la formulación de sistemas de liberación de fármacos como liposomas, microesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, nanocápsulas.
2. Lecitina de huevo.- La consistencia de la lecitina puede variar desde semilíquido viscosa hasta polvo, dependiendo del contenido de ácidos grasos. Así mismo su color puede variar desde amarillo claro hasta café, dependiendo del grado de pureza o si ha recibido el proceso de blanqueado. Es utilizada en productos farmacéuticos como dispersante,

emulsificante y agente estabilizante. La lecitina es incluida como un componente de la bicapa en liposomas para encapsular algunos principios activos. La lecitina es soluble en hexano, benceno y cloroformo, casi insoluble en aceite de girasol, manteca, etanol y agua.

3. Glicerol.- Líquido claro, incoloro, con aspecto de jarabe. Higroscópico. De sabor dulce, no tiene más que un olor característico que no es acre ni desagradable. Insoluble en cloroformo, en éter y en aceites fijos y volátiles. Miscible con agua y con alcohol. Tiene propiedades como humectante, disolvente, emoliente, agente tonificante, conservante antimicrobiano y agente edulcorante. En preparaciones farmacéuticas parenterales es usado principalmente como solvente y cosolvente.

4. Edetato disódico.- Polvo cristalino blanco. Soluble en agua. Utilizado como agente quelante y o acomplejante. El edetato disódico forma complejos estables solubles en agua con iones metálicos y alcalinotérreos.

Existen pruebas que aplican para todas las materias primas y otras que difieren entre materias primas ya que es de esta manera como se caracterizan, en la tabla 20 viene cada una de las pruebas que requiere cumplir cada materia prima para poderse emplear en el momento de la elaboración del medicamento.

<div style="text-align: center;">MATERIA PRIMA</div> <div style="text-align: center;">PRUEBA</div>	Aceite de soya	Lecitina de huevo	Glicerol	Edetato disódico
Descripción	Líquido aceitoso transparente, de color amarillo pálido, con un olor y sabor característico.	La consistencia de la lecitina puede variar desde semilíquido viscosa hasta polvo, dependiendo del contenido de ácidos grasos. Así mismo, su color puede variar desde	Líquido claro, incoloro, con aspecto de jarabe. Higroscópico.	Polvo cristalino blanco.

		amarillo claro hasta café, dependiendo del grado de pureza o si ha recibido el proceso de blanqueado.		
Solubilidad	Insoluble en agua, miscible con éter y cloroformo.	Soluble en hidrocarburos alifáticos, aromáticos y halogenados. Casi insoluble en aceites vegetales y de origen animal en frío, disolventes polares y agua. Cuando se mezcla con ésta última se hidrata fácilmente formando emulsiones.	Miscible en agua y alcohol; casi insoluble en cloroformo, éter dietílico, aceites fijos y volátiles.	Soluble en agua, casi insoluble en etanol y éter dietílico.
Identificación	Cumple la prueba de grasas, aceites fijos y composición de ácidos grasos.	No aplica.	A. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde con el obtenido con una preparación similar de la Sustancia de referencia de glicerol. B. El tiempo de retención del pico del glicerol en la preparación de la muestra corresponde con el de la preparación de referencia en los cromatogramas obtenidos en la prueba de Límite de dietilenglicol y etilenglicol.	El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de edetato disódico B. El color rojo desaparece dejando la solución de color amarillo. C. Sodio: Da positiva la prueba a la flama para sodio.
Impurezas alcalinas	Se requiere no más de 0.1 mL de ácido clorhídrico 0.01N.	No aplica.	No aplica.	No aplica.
Pruebas específicas A. Índice de acidez B. Índice de peróxido C. Composición de ácidos grasos D. Materia insaponificable E. Composición de esteroides	A. No más de 0.2 B. No más de 5.0 C. Cumple los requisitos D. No más de 1.5% E. No más de 0.3% de brasocasterol.	A. No más de 36. B. No aplica. C. No aplica. D. No aplica. E. No aplica.	A. No aplica. B. No aplica. C. No aplica. D. No aplica. E. No aplica.	A. No aplica. B. No aplica. C. No aplica. D. No aplica. E. No aplica.
Determinación de agua	No más de 0.1%.	No más del 1.5 %.	No más del 2.0%.	No aplica.
Arsénico	No aplica.	No más de 3 ppm.	No aplica.	No aplica.
Plomo	No aplica.	No más de 10 ppm.	No aplica.	No aplica.

Metales pesados	No aplica.	No más de 20 ppm.	No más de 5 ppm.	No más de 50 ppm
Impurezas orgánicas volátiles	No aplica.	Cumple los requisitos.	Cumple los requisitos.	No aplica.
Materia insoluble en hexano	No aplica.	No más del 0.3%.	No aplica.	No aplica.
Materia insoluble en acetona	No aplica.	Contiene no menos del 50% de materia insoluble en acetona.	No aplica.	No aplica.
Índice de refracción	No aplica.	No aplica.	Entre 1.470 y 1.475 a 20°C.	No aplica.
Cloruros	No aplica.	No aplica.	No más de 10 ppm.	No aplica.
Sulfatos	No aplica.	No aplica.	No más de 20 ppm.	No aplica.
Residuo de la ignición	No aplica.	No aplica.	No más del 0.01%.	No aplica.
Azúcar	No aplica.	No aplica.	La solución permanece azul y no se forma precipitado.	No aplica.
Compuestos clorados	No aplica.	No aplica.	No más de 30 ppm.	No aplica.
Aldehídos	No aplica.	No aplica.	No más de 10 ppm.	No aplica.
Ácidos grasos y ésteres	No aplica.	No aplica.	No se consume más de 1 mL de solución de hidróxido de sodio 0.5 N.	No aplica.
Límite de dietilenglicol y etilenglicol	No aplica.	No aplica.	No más de 0.10% de dietilenglicol y no más de 0.10% de etilenglicol.	No aplica.
Valoración	No aplica.	No aplica.	Contiene no menos del 98.0% y no más del 101.0% de glicerol, calculado en referencia a la sustancia anhidra.	Contiene no menos del 99.0% y no más del 101.0% de edetato disódico, calculado con referencia a la sustancia seca.
pH	No aplica.	No aplica.	No aplica.	Entre 4.0 y 6.0.
Calcio	No aplica.	No aplica.	No aplica.	No se forma precipitado.

Pérdida por secado	No aplica.	No aplica.	No aplica.	Pierde no menos de 8.7% de sus peso y no más de 11.4% de peso.
--------------------	------------	------------	------------	--

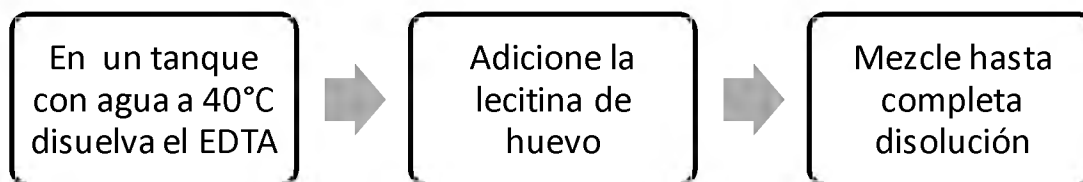
Tabla 20. Caracterización de las materias primas (Fuente propia, 2017).

Para la preparación de la microemulsión con las sustancias anteriores se procede de la siguiente manera en el tanque de fabricación:

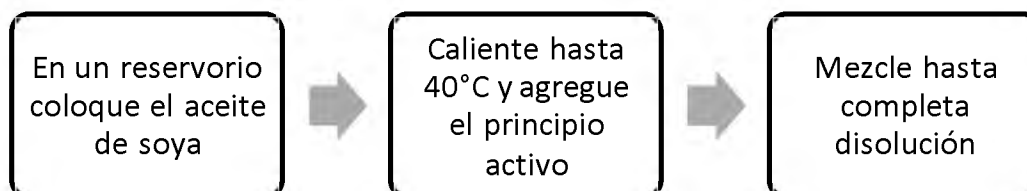
- a) Prepare la fase acuosa mediante el mezclado de los ingredientes solubles en agua.
- b) Prepare la fase oleosa disolviendo el principio activo en el solvente adecuado.
- c) Mezcle y homogenice la fase acuosa en la fase oleosa.
- d) Ajuste el pH en un rango de 8.5 a 11.0.
- e) Mantenga mezclando hasta su envasado.

A continuación se presenta en la figura 31 el diagrama de flujo para el proceso de fabricación del medicamento.

A) Fase acuosa:



B) Fase oleosa:



C) Mezcla para la formación de la microemulsión:

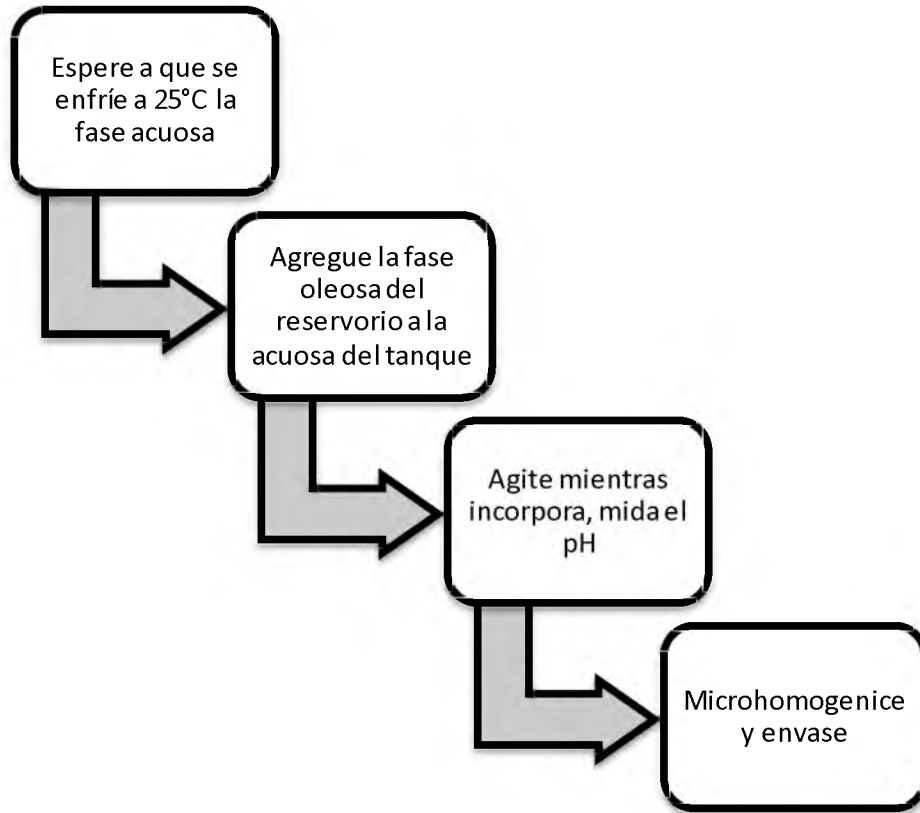


Figura 31. Esquemas del proceso de elaboración de una microemulsión (Fuente propia, 2017).

En la figura 31, los esquemas A), B) y C) se tiene el proceso completo para generar el medicamento que es nuestro peor caso, esta emulsión es una microemulsión debido a que por ser una emulsión para una vía de administración intravenosa debe tener un tamaño de glóbulo extremadamente pequeño (gotas agua-aceite) ya que si esta característica se encuentra fuera de especificación la toxicidad del medicamento aumenta y puede ser mortal para el paciente, al mismo tiempo que el medicamento se hace inestable y por tanto se degrada antes de cumplir con su fecha de caducidad.

Los ingredientes de esta formulación como son el aceite de soya y el glicerol son los componentes oleosos, y por tanto los que le confieren viscosidad a esta emulsión, además de ser los responsables principales de crecimiento bacteriano, mismo que contamina el medicamento y de igual manera lo degrada. La lecitina de

huevo y el edetato disódico son ingredientes solubles en agua, siendo antioxidantes que permiten la conservación del medicamento.

El producto se envasa en una ampolleta de vidrio clara de 20 mL, por ser un producto con una concentración de 200mg/20mL, se almacena a no más de 25°C en un lugar seco.

El producto final previo y posterior al envasado primario debe cumplir las siguientes pruebas:

DETERMINACION	ESPECIFICACION
Descripción	Emulsión homogénea ligeramente viscosa de color blanco lechoso.
Contenido en envases para inyectables	El volumen no es menor que el volumen nominal, 25 mL.
Identificación A. Espectroscopia Infrarroja B. Cromatografía líquida de alta presión	A. El espectro IR de una de la muestra corresponde al de la Sustancia de Referencia del activo. B. El tiempo de retención del pico principal de la Solución muestra corresponde a la de la Solución estándar, según se obtienen en la Valoración
Valoración	Entre 90.0 a 110.0 %
Límite de ácidos grasos libres	No más de 5 mmol/L
Impurezas orgánicas	No más de 0.50 % de Compuesto Relacionado A del activo (Activo Dímero). No más de 0.50 % de Compuesto Relacionado B del activo (Activo Quinona).

Distribución del tamaño de glóbulos en emulsiones inyectables de lípidos	Cumple los requisitos.
pH	Entre 4.5 y 8.5
Partículas subvisibles	Solución para infusión parenteral o solución para inyección suministradas en envases con un contenido nominal de menos de 100 mL- La preparación cumple con la prueba si el número promedio de partículas presentes en las unidades analizadas no excede de 3000 partículas iguales o mayores de 10 μm por envase y no excede de 300 partículas iguales o mayores a 25 μm por envase.
Hermeticidad	Cumple los requisitos.
Esterilidad	Cumple los requisitos.
Endotoxinas bacterianas	Contiene no menos de 0.33 UE/mg de Activo.

Tabla 21. Especificaciones del producto terminado (Fuente propia, 2017).

3.4.2 Caracterización de la solución acuosa.

El otro tipo de medicamento con el que se comparan los parámetros es una solución por lo que consta de fases, las especificaciones que debe cumplir se presentan en la tabla 20, mientras que en la tabla 22 se observa la formulación que se emplea para una solución acuosa y que básicamente se compone de agua y alguna solución amortiguadora para ajustar el pH, es importante mencionar que

	requisitos.
Material particulado	El número promedio de partículas presentes en las unidades analizadas no excede de 3000 partículas iguales o mayores de 10 μm por envase y no excede de 300 partículas iguales o mayores a 25 μm por envase.
Variación de volumen	El volumen total no debe ser menor a la suma de los volúmenes individuales indicados en el marbete: suma \geq 100.0 mL.
pH	Entre 5.0 y 7.0
Endotoxinas bacterianas	Menos de 0.25 UE/mL.
Esterilidad	Cumple los requisitos.
Hermeticidad	Cumple los requisitos.

Tabla 23. Especificaciones de producto terminado, solución acuosa (Fuente propia, 2017).

3.4.3 Envase primario para la microemulsión y para la solución acuosa.

Las pruebas que deben cumplir las ampollitas en donde se envasará el medicamento son las de la tabla 24, además del análisis dimensional para verificar que cumplan con las especificaciones que presenta el proveedor en su certificado de producto:

DETERMINACION	ESPECIFICACION
Descripción	Verifique visualmente la ampolleta
Material	Vidrio claro tipo I de borosilicato
Resistencia hidrolítica: Prueba de vidrio molido	El volumen corregido no es mayor de 1.0 mL de H ₂ SO ₄ 0.02N.
Contenido de arsénico	No mayor a 0.1 µg/g.

Tabla 24. Especificaciones de la ampolleta de vidrio (Fuente propia, 2017).

3.4.4 Diseño del experimento y análisis estadístico

Variables:

- 1) Tipo de medicamento: Solución acuosa y microemulsión oleosa.
- 2) Volumen de llenado: 1mL, 10 mL y 20 mL.
- 3) Presión en que se suministran los gases oxígeno y gas (propano/butano), para dar origen a 5 sopletes en donde se lleva a cabo la combustión para abrir y cerrar las ampolletas.

Flamas:

- Flama de apertura 1, en esta flama se calienta para prepararse para la apertura de la ampolleta.
- Flama de apertura 2, en esta flama se abre la ampolleta para llenarse con el medicamento.
- Flama de apertura precalentamiento 2, esta flama sirve para la preparación de la ampolleta para el sellado y es opcional emplearla.
- Flama de sellado precalentamiento, esta flama funde para sellar a una altura más baja que las dos primeras flamas.
- Flama de sellado, la última flama en la cual se sellan por completo y con unas pinzas se quita el remanente.

Salidas:

- 1) Velocidad de llenado.

Se monitorean 10 lotes de ampollitas llenadas a 1 mililitro de solución acuosa, 10 lotes de ampollitas llenadas a 10 mililitros del mismo tipo de solución y 10 lotes de ampollitas llenadas a 20 mililitros con la microemulsión. En esta tabla se observa que entre las flamas si hay cierta tendencia, en la mayoría de los casos de volúmenes mayores las flamas más calientes son la primera y la última en comparación a las que se encuentran en medio del proceso, sin embargo para el caso de 1 mililitro las flamas mantienen la misma proporción.

Volumen	Velocidad	Flama 1	Flama 2	Flama 3	Flama 4	Flama 5	Factor total
1	250	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	1.5
1	230	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	1.4
1	216	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	1.1
1	220	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	1.2
1	240	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	1.5
1	238	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	1.5
1	222	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	1.3
1	236	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	1.4
1	214	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	1.3
1	200	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	1.2
10	120	0.8	0.8	0.6	0.8	0.6	3.6
10	107	0.8	0.8	0.5	0.6	0.6	3.3
10	100	0.8	0.8	0.5	0.6	0.5	3.2
10	140	0.8	0.8	0.6	0.7	0.5	3.4
10	160	0.8	0.8	0.6	1.0	0.6	3.8
10	110	0.8	0.8	0.6	0.6	0.6	3.4
10	118	0.8	0.8	0.6	0.6	0.6	3.4
10	122	0.8	0.8	0.6	0.8	0.6	3.6
10	130	0.8	0.8	0.6	0.8	0.6	3.6
10	115	0.8	0.8	0.6	0.8	0.6	3.6
20	104	0.6	0.6	0.0	0.6	0.3	2.1
20	107	0.6	0.6	0.0	0.6	0.3	2.1
20	147	1.0	1.0	1.0	0.6	0.3	3.9
20	100	0.6	0.6	0.5	0.6	0.5	2.8
20	150	1.1	0.6	0.7	0.0	0.7	3.1
20	187	1.1	1.1	0.8	0.6	0.6	4.2
20	135	0.6	0.6	0.0	0.8	0.7	2.7
20	160	1.1	1.1	0.0	0.0	0.5	2.7

20	140	0.6	0.6	0.7	0.7	0.6	3.2
20	169	1.1	1.1	0.8	0.5	0.6	4.1

Tabla 25. Datos obtenidos de 30 lotes comerciales, de 1, 10 y 20 mililitros, siendo una microemulsión el medicamento que se llena a 20 (Fuente propia, 2017).

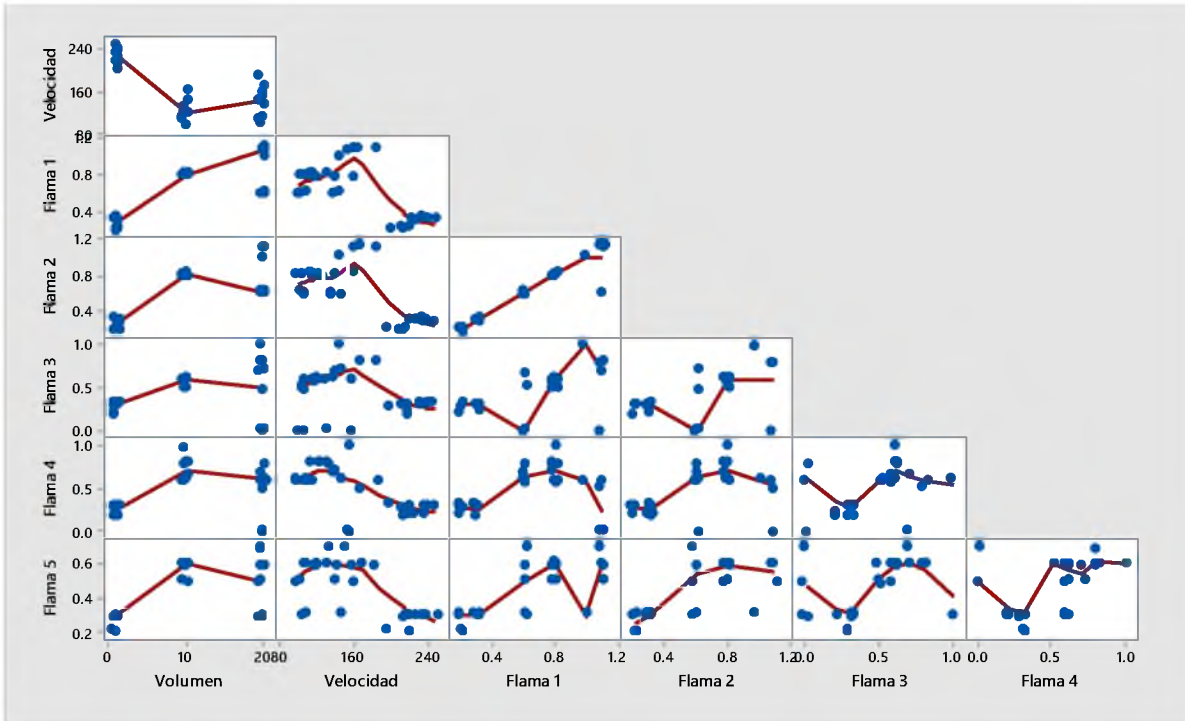


Figura 32. Distribución de los datos y la correlación entre las variables (Fuente propia, 2017).

En la figura 32 se observa que para los tres diferentes volúmenes (1, 10 y 20 mililitros), las flamas presentan una tendencia, entre el menor volumen y los otros dos si hay una diferencia significativa, así también es notorio que para el mayor volumen hay una mayor variación en el ajuste de las flamas.

Se emplean los datos para hacer un análisis de varianza de la Tabla 26. Datos obtenidos de 30 lotes comerciales, donde se tienen 3 volúmenes: 1 mililitro, 10 mililitros y 20 mililitros; 2 tipos de soluciones: acuosa y oleosa y los índices de la suma de índices de cada flama, que provienen de las 5 flamas involucradas en el proceso, el índice se obtiene de la división del combustible respecto al comburente, siendo en este caso la salida del butano/propano entre el oxígeno.


```

>                                                                 volumen<-
as.factor(c(1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,10,10,10,10,10,10,10,10,10,10,20,20,20,20,20,20,20
,20,20,20))
> solucion<-as.factor(c(1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,2,2,2,2,2,2,2,2,2))
>                                                                 flama<-
as.factor(c(1.5,1.4,1.1,1.2,1.5,1.5,1.3,1.4,1.3,1.2,3.6,3.3,3.2,3.4,3.8,3.4,3.4,3.4,3.6,
3.6,2.1,2.1,3.9,2.8,3.1,4.2,2.7,2.7,3.2,4.1))
>                                                                 velo<-
c(250,230,216,220,240,238,222,236,214,200,120,107,100,140,160,110,118,122,1
30,115,104,107,147,100,150,187,135,160,140,169)
> t2<-data.frame(solucion, flama, velo, volumen)
> f1<-velo~volumen+flama+solucion
> m1<-lm(formula = f1, data=t2)
> anova(m1)

```

Analysis of Variance Table

Response: velo

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)	
volumen	2	62432	31215.9	299.8326	5.702e-11	***
flama	15	11114	740.9	7.1165	0.0007529	***
Residuals	12	1249	104.1			

signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Tabla 26. Código y análisis de varianza para el volumen, la flama y tipo de solución (Fuente propia, 2017).

En esta tabla el análisis de varianza indica que el volumen es un factor del cual dependerá la velocidad de llenado, y por lo tanto significa que dependiendo del lote y su especificación en cuanto a volumen de llenado, tomará más o menor tiempo en llenarse, como información complementaria están las figuras 33 y 34, en la primera figura se observa que los puntos 14, 16 y 28 se alejan de la tendencia central, mientras que en la segunda figura los puntos 14, 27 y 28 están más alejados.

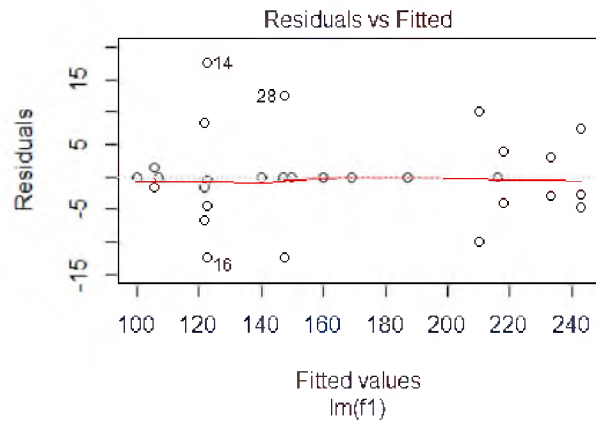


Figura 33. Gráfico de residuales ajustados (Fuente propia, 2017).

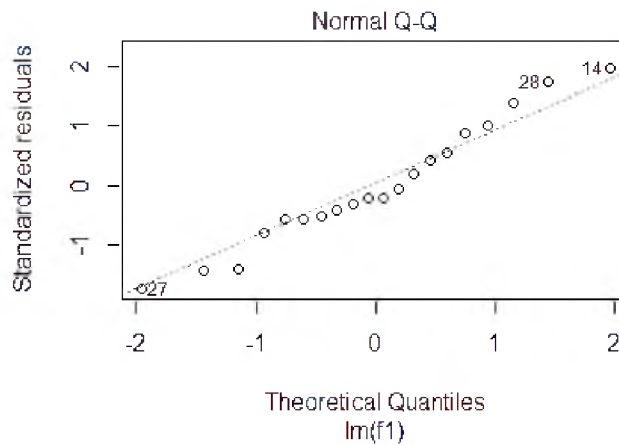


Figura 34. Distribución normal de las observaciones (Fuente propia, 2017).

Se evalúa mediante un análisis de regresión las mismas variables contra la respuesta que en este caso es la velocidad de llenado, en la tabla 30 se observa otro análisis de varianza en donde corroboramos que el factor más importante o principal es el volumen a llenar, posteriormente el tipo de solución y por último las flamas con las que se funde el vidrio.

Method

Categorical predictor coding (1, 0)

Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Regression	3	69285	23095.0	108.98	0.000
Ind flama	1	6853	6853.1	32.34	0.000
Volumen	1	31765	31765.4	149.90	0.000
Tipo Sol	1	26151	26151.2	123.40	0.000
Error	26	5510	211.9		
Lack-of-Fit	14	4261	304.3	2.92	0.035
Pure Error	12	1249	104.1		
Total	29	74795			

Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
14.5573	92.63%	91.78%	90.31%

Coefficients

Term	Coef	SE Coef	T-Value	P-Value	VIF
Constant	200.16	8.44	23.73	0.000	
Ind flama	34.55	6.08	5.69	0.000	5.55
Volumen	-19.85	1.62	-12.24	0.000	22.42
Tipo Sol					
2	230.0	20.7	11.11	0.000	13.49

Regression Equation

Tipo

Sol

1 Velocidad = 200.16 + 34.55 Ind flama - 19.85 Volumen

2 Velocidad = 430.2 + 34.55 Ind flama - 19.85 Volumen

Fits and Diagnostics for Unusual Observations

Obs	Velocidad	Fit	Resid	Std Resid	
24	100.00	129.88	-29.88	-2.18	R
28	160.00	126.43	33.57	2.47	R

R Large residual

Tabla 27. Análisis de regresión: Velocidad contra índice de flama, volumen y tipo de solución (Fuente propia, 2017).

En este análisis podemos observar que se generan dos modelos para la velocidad de llenado, debido a que cada tipo de solución tiene su propio coeficiente, para el tipo de solución 2 que es el correspondiente a la microemulsión, también podemos ver que el volumen mientras mayor sea disminuirá el resultado velocidad.

```

> summary(m1)

Call:
lm(formula = f1, data = t2)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-12.500  -2.917   0.000   1.125  17.500

Coefficients: (2 not defined because of singularities)
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)    216.00     10.20   21.169 7.18e-11 ***
volumen10     -69.00     20.41   -3.381 0.00546 **
volumen20     -29.00     14.43   -2.010 0.06749 .
flama1.2       -6.00     12.50   -0.480 0.63977
flama1.3        2.00     12.50    0.160 0.87551
flama1.4       17.00     12.50    1.360 0.19872
flama1.5       26.67     11.78    2.263 0.04295 *
flama2.1      -81.50     12.50   -6.522 2.84e-05 ***
flama2.7      -39.50     12.50   -3.161 0.00821 **
flama2.8      -87.00     14.43   -6.029 5.95e-05 ***
flama3.1      -37.00     14.43   -2.564 0.02481 *
flama3.2      -47.00     14.43   -3.257 0.00687 **
flama3.3      -40.00     20.41   -1.960 0.07362 .
flama3.4      -24.50     18.39   -1.332 0.20763
flama3.6      -25.33     18.63   -1.360 0.19887
flama3.8       13.00     20.41    0.637 0.53606
flama3.9      -40.00     14.43   -2.772 0.01690 *
flama4.1      -18.00     14.43   -1.247 0.23604
flama4.2         NA         NA      NA      NA
solucion2      NA         NA      NA      NA
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 10.2 on 12 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9833, Adjusted R-squared:  0.9596
F-statistic: 41.55 on 17 and 12 DF,  p-value: 4.455e-08

```

Tabla 28. Coeficientes y correlación de las variables volumen, flamas y tipo de solución (Fuente propia, 2017).

En la tabla 28 tenemos que el volumen 10 es significativamente diferente respecto al volumen 20 y 1, cabe mencionar que también lo es no solo por el volumen, sino porque además el tipo de solución respecto al volumen 1 es el mismo, pero para el volumen 20 es completamente distinto, de los índices de flamas hay varios significativos, tales son: 1.5, 2.1, 2.7, 2.8, 3.1, 3.2, 3.3 y 3.9.

Se diseña un nuevo experimento, mismo que podemos observar en la tabla 29, considerando las siguientes variables:

- 1) Volumen: 10 mililitros y 20 mililitros
- 2) Tipo de solución: acuosa y oleosa
- 3) Índice total de flamas: 3.2 (más caliente) y 2.8 (menos caliente).

	Tipo de solución (1:oleoso y 2:acuoso)	Volumen de llenado (1:10 mL y 2:20 mL)	Tipo de flamas (1:2.8 y 2:3.2)
1	oleoso	10	3.2
2	oleoso	20	2.8
3	acuoso	10	3.2
4	oleoso	20	3.2
5	acuoso	20	2.8
6	acuoso	20	3.2
7	oleoso	10	2.8
8	acuoso	10	2.8

Tabla 29. Diseño del experimento, `mo<-fac.design(nlevels = c(2,2,2),nfactors = 3)` (Fuente propia, 2017).

En la tabla 30 se tienen los resultados con 3 réplicas para cada tipo de observación, para estos casos se tienen como variables de respuesta la velocidad y el rendimiento.

	Tipo de solución (1:oleoso y 2:acuoso)	Volumen de llenado (1:10 mL y 2:20 mL)	Tipo de flamas (1:2.8 y 2:3.2)	Velocidad (amp/min)	Rendimiento %
1	oleoso	10	3.2	95	95.3
2	oleoso	10	3.2	90	98.6
3	oleoso	10	3.2	92	97.3

4	oleoso	20	2.8	102	95.1
5	oleoso	20	2.8	110	95.3
6	oleoso	20	2.8	106	96.7
7	acuoso	10	3.2	160	97.8
8	acuoso	10	3.2	165	98.7
9	acuoso	10	3.2	170	97.5
10	oleoso	20	3.2	150	97.8
11	oleoso	20	3.2	146	98.2
12	oleoso	20	3.2	155	97.6
13	acuoso	20	2.8	100	96.5
14	acuoso	20	2.8	109	97.5
15	acuoso	20	2.8	98	95.6
16	acuoso	20	3.2	165	95.6
17	acuoso	20	3.2	155	96.7
18	acuoso	20	3.2	140	97.3
19	oleoso	10	2.8	98	96.5
20	oleoso	10	2.8	106	97.3
21	oleoso	10	2.8	96	97.6
22	acuoso	10	2.8	135	96.5
23	acuoso	10	2.8	140	96.3
24	acuoso	10	2.8	132	95.6

Tabla 30. Corrida experimental con 3 réplicas (Fuente propia, 2017).

De la corrida experimental anterior se utilizan los datos para hacer un análisis de varianza, mismo que se observa en la tabla 31, en donde el tipo de solución 1 corresponde a la solución acuosa y el tipo de solución 2 a la microemulsión cuando se trata del volumen 20 mililitros y en el caso de la oleosa llenada a 10 mililitros no se forma la emulsión, en relación a las flamas la flama 1 corresponde a la flama más caliente y la flama 2 a una menos caliente debido a que tienen menos combustible.

```

> typesol<-as.factor(c(1,1,1,1,1,1,2,2,2,1,1,1,2,2,2,2,2,2,1,1,1,2,2,2))
> tamvol<-
as.factor(c(10,10,10,20,20,20,10,10,10,20,20,20,20,20,20,20,10,10,10,10,10,
,10))
> flama<-as.factor(c(2,2,2,1,1,1,2,2,2,2,2,2,1,1,1,2,2,2,1,1,1,1,1,1))
> velocity<-
c(95,90,92,102,110,106,160,165,170,150,146,155,100,109,98,165,155,140,98,106
,96,135,140,132)
> t3<-data.frame(typesol,tamvol,flama,velocity)
> View(t3)
> f2<-velocity~typesol+tamvol+flama

```

```
> m2<-lm(formula=f2, data=t3)
> anova(m2)
```

Analysis of Variance Table

```
Response: velocity
      Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
typesol  1 4347.0  4347.0 10.6547 0.003883 **
tamvol   1  135.4   135.4  0.3318 0.571022
flame    1 5133.4  5133.4 12.5821 0.002022 **
Residuals 20 8159.8   408.0
```

```
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Tabla 31. Análisis de varianza para los factores tipo de solución, flamas, volumen y velocidad (Fuente propia, 2017).

En este estudio los factores significativos son el tipo de solución y el tipo de flama, a diferencia del estudio anterior, a pesar de que en el primer monitoreo el factor principal era el volumen. Por tanto si se tiene un buen manejo de las flamas se pueden igualar las velocidades y tiempos de llenado independientemente del volumen, no obstante el tipo de solución sigue siendo un factor importante, a pesar de que en la figura 35 hay observaciones que se traslapan y que corresponden a diferente factor. En la figura 36 la distribución tiene valores que se salen de la curva normal.

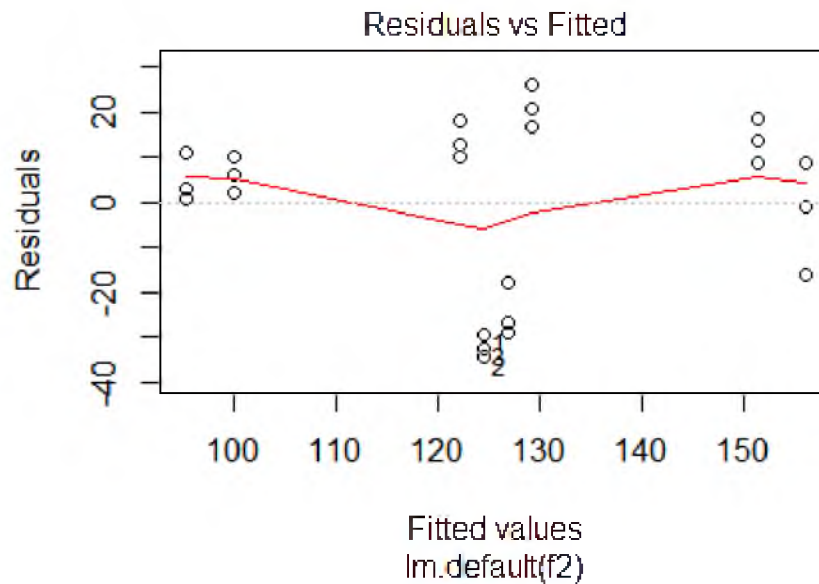


Figura 35. Residuales (Fuente propia, 2017).

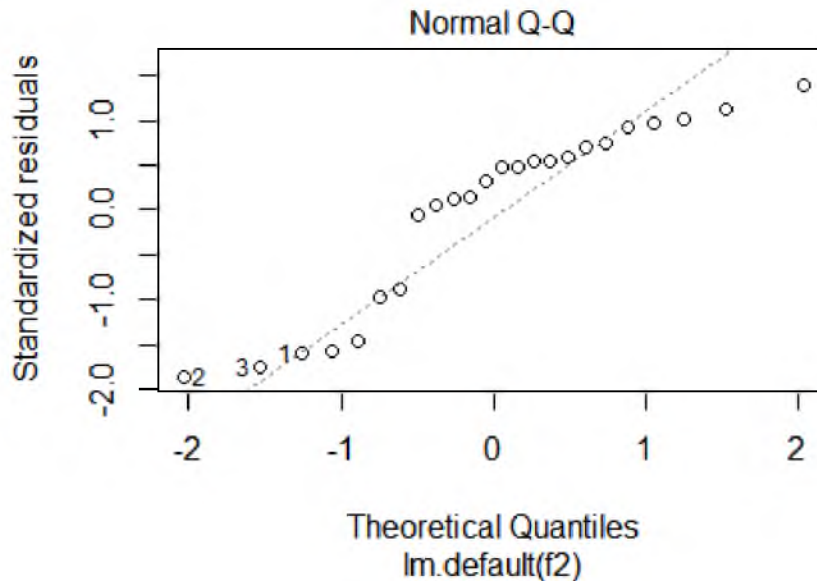


Figura 36. Distribución normalizada de las observaciones (Fuente propia, 2017).

A estos mismos datos se les hizo un análisis de correlación, misma que se observa en la Tabla 32 con una R cuadrada del 54.1% y una ajustada aún más baja, por lo que podemos decir que la correlación de los factores con la respuesta no es lineal. No obstante hay una diferencia significativa en el tipo de solución 2 que es el correspondiente al tipo de solución oleosa, y a la flama 2 que es la más caliente.

```
> summary(m2)
Call:
lm.default(formula = f2, data = t3)
Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-34.417 -16.521   7.375  13.104  25.833
Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  95.167      8.246  11.541  2.7e-10 ***
typesol2     26.917      8.246   3.264  0.00388 **
tamvol20     4.750      8.246   0.576  0.57102
flame2       29.250      8.246   3.547  0.00202 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 20.2 on 20 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.541,    Adjusted R-squared:  0.4721
F-statistic: 7.856 on 3 and 20 DF,  p-value: 0.001173
```

Tabla 32. Análisis de correlación para las variables tipo de solución, volumen y flamas (Fuente propia, 2017).

En la tabla 33 la variable respuesta velocidad se cambia por el rendimiento, y en el análisis de varianza es notorio que el factor que afecta esta respuesta es la configuración de flamas, y es que de éstas depende que las flamas no se deformen, queden bien selladas y por tanto no se genere tanta merma que consecuentemente se traduce a un buen rendimiento, esto se comprueba con la obtención de los coeficientes, no obstante no hay una correlación lineal.

```

> rendimiento<-
c(95.3,95.6,97.3,95.1,95.3,96.7,97.8,98.7,97.5,97.8,98.2,97.6,96.5,97.5,95.6,95.6,
96.7,97.3,96.5,97.3,97.6,96.5,96.3,95.6)
> t4<-data.frame(typesol,tamvol,flame,rendimiento)
> View(t4)
> f3<-rendimiento~typesol+tamvol+flame
> m3<-lm(formula=f3, data=t4)
> anova(m3)

Analysis of Variance Table

Response: rendimiento
      Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
typesol  1  0.0704  0.0704  0.0682 0.79662
tamvol   1  0.1838  0.1838  0.1780 0.67759
flame    1  3.3004  3.3004  3.1973 0.08892 .
Residuals 20 20.6450  1.0322
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Call:
lm.default(formula = f3, data = t4)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.8500 -0.7854  0.1542  0.6750  1.4417

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  96.4083     0.4148 232.433  <2e-16 ***
typesol2      0.1083     0.4148   0.261  0.7966
tamvol20     -0.1750     0.4148  -0.422  0.6776
flame2        0.7417     0.4148   1.788  0.0889 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1.016 on 20 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.1469, Adjusted R-squared:  0.01892
F-statistic: 1.148 on 3 and 20 DF,  p-value: 0.3541

```

Tabla 33. Análisis de varianza teniendo como respuesta el rendimiento (Fuente propia, 2017).

3.5 MEJORAS AL PROCESO

Se hace un análisis de modo y efecto de la falla, el personal involucrado ha sido capacitado de forma tal que no solo el personal de mantenimiento quede como responsable de la máquina, en la figura 37 se observa el mismo, y entonces se hacen propuestas para llenados en los que se tome consciencia del ajuste principalmente de las flamas, esto debido a que en la parte de las bombas que solo se tiene el control del volumen y que como se observa en los gages es un problema que actualmente no causa pérdida de tiempo en el ajuste, un factor controlado. La velocidad del llenado y el ajuste principalmente de los quemadores son la aportación, el tipo de solución afecta sin embargo no es algo que por decisión se pueda modificar debido a que es el producto, el reto a envasar.

AMEF DE PROCESO DE LLENADO-SELLADO DE AMPOLLETAS												
Función del proceso	Proceso/ Producto Requirido	Modo de falla potencial	Efectos potenciales de la falla	(S)	Causas potenciales / Mecanismos Potenciales de falla	(O)	(S)(O)	Controles actuales del proceso - Prevención	Controles actuales del proceso -Detección	(D)	RPN	Acciones recomendadas
Alimentar las ampollitas	Alimentador	No corresponde con el tamaño de la ampollita	No entran las ampollitas en el sinfin	1	Alimentador incorrecto	1	1	Marcados conforme a formato de ampollita	No se lleva a cabo el proceso	1	1	
		Ajuste no correspondiente al ancho de las bandejas de alimentación	Las ampollitas se atoran	1	Ajuste inadecuado	1	1	Marcados conforme a formato de ampollita	Se atoran las ampollitas y se detiene el proceso hasta su ajuste	1	1	
	Placa guía	No se alimentan adecuadamente atoriéndose	Asegurarse que al ajustaría las ampollitas sean alimentadas de manera vertical	1	Ajuste inadecuado	1	1	Capacitación del operador	Si no se alimentan, no pasarán a la siguiente parte, por lo que se detiene el proceso hasta su ajuste	1	1	
	Velocidad de llenado	Que se atoren las ampollitas	Porque el operador las llena que chocar muy rápido	1	Velocidad a la que el operador no tiene dominada la habilidad para chocar las ampollitas	1	1	Capacitación del operador	El operador no coloca lo suficiente para abastecer el siguiente paso. Se detiene.	1	1	
Dosisación de la solución	Bombas	Que se elija el tipo de bomba inadecuada	Volumen de llenado fuera de especificación	7	No saber que una bomba dosifica 0,5-2,0ml y la otra de 2,0-10,0ml	6	42	PVC explícito con parámetros	Medición de volumen por parte de inspección de proceso durante el proceso	4	168	Estandarización del proceso
	Velocidad de llenado	Que las ampollitas/minuto no están en sincronía debido a la viscosidad del producto	Volumen de llenado fuera de especificación	7	El diámetro de la aguja no sea el adecuado.	1	7	Se elige el tipo de diámetro conforme al volumen de llenado	Medición de volumen por parte de inspección de proceso durante el proceso	4	28	Estandarización del proceso
	Apertura de la ampollita que se llenará	La proporción de gasoxígeno no es suficiente para fundir el vidrio	No se pueda dosificar en el envase primario	1	Ajuste de velocidad inadecuado (muy lento), flama insuficiente	1	1	Mantenimiento a los tanques de gasoxígeno	Paro y ajuste de la máquina	1	1	
Sellado de la ampollita	Fundición del vidrio para sellar la ampollita	Temperatura de la flama inadecuada	1) Ampollitas deformes, 2) Vidrio carbonizado (Partículas visibles) y falta de hermeticidad	9	Velocidad de llenado inadecuada, proporción de gasoxígeno incorrecta (temperatura insuficiente)	6	54	Capacitación del operador	Medición de altura de sellado, prueba de hermeticidad.	4	216	Estandarización del proceso
		Solución a llenar bajo condiciones frías										
		Altura de las flamas										

Figura 37. AMEF del proceso de llenado-sellado de ampollitas (Fuente propia, 2016).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el primer estudio se detecta el volumen como una variable que afecta la velocidad de llenado significativamente, no obstante con el manejo adecuado de las flamas se puede igualar la velocidad sin importar el volumen a llenarse, sin embargo en el segundo estudio se encuentra que el tipo de solución si afecta el ajuste de flamas y por tanto la velocidad de llenado. Hay una diferencia significativa, con el uso de las 2 ecuaciones obtenidas inicialmente se puede tener una aproximación del ajuste. En este mismo estudio se comprobó que el ajuste de flamas afecta el rendimiento de sellado, debido a que de éstas dependerá que no tengan defectos que alteren la hermeticidad del producto. En la siguiente figura se presenta la propuesta en relación a los índices que en el análisis estadístico presentan una respuesta significativa, ya que para el análisis estadístico se tomaron los índices de la proporción GAS/O₂, poniendo al reactivo limitante como el dividendo. Así también podemos observar que para las flamas más calientes se necesita más reactivo para la combustión, y a su vez para la solución acuosa que se llena de manera más rápida debido a su viscosidad en comparación a la microemulsión.

Tipo de solución	Flama 1		Flama 2		Flama 3		Flama 4		Flama 5	
	O ₂	Gas	O ₂	Gas	O ₂	Gas	O ₂	Gas	O ₂	Gas
Microemulsión	340	220	340	220	180	100	180	120	180	120
	O ₂	Gas	O ₂	Gas	O ₂	Gas	O ₂	Gas	O ₂	Gas
Agua	300	240	300	240	90	50	260	140	240	130
	O ₂	Gas	O ₂	Gas	O ₂	Gas	O ₂	Gas	O ₂	Gas
Microemulsión 2.8	0.6		0.6		0.5		0.6		0.5	
Acuosa 3.2	0.8		0.8		0.5		0.6		0.5	

Tabla 34. Propuesta de parámetros para el uso de la llenadora-selladora en función de la solución. (Valores de presión en PSI). (Fuente propia, 2017)

Una vez que se logra lo anterior se detecta que el problema que persiste y que puede alentar el proceso es el acomodo inadecuado del formato, debido a que se tienen formatos diseñados por un proveedor distinto al de la máquina.

4.1 CONCLUSIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES

El ajuste de las flamas influye significativamente en la velocidad de llenado y permite igualar velocidades sin importar el volumen de llenado, el tipo de solución afecta el ajuste de las flamas y velocidad de llenado, y por último se concluye que el ajuste de flamas es el único factor que afecta significativamente el rendimiento de llenado. Como futura investigación se propone un estudio detallado de cada tipo de flama y la correlación que tiene en el proceso de envasado.

5. REFERENCIAS

- Baker T. M., Naguib M. (2005) *The challenges of formulation* American Society of Anesthesiologist. 103:860-76p.
- Brown L.B., Lemay J. H. E., Bursten B. E., Burdge J. R. (2003) *Química de la ciencia central*. Novena Edición. Editorial Pearson Prentice Hall. 82p.
- Carraretto, A. R., Freitas, E.C., De Almeida, C. E.D., Monteiro, A. R. E. (2011) *Glass Ampoules: Risks and Benefits*. Rev. Bras. Anesthesiol. 61:4:513-521pp.
- Cozzoli F. J., Plainfield N.J., (1956) *U.S. Patent No. 2749688 Automatic filling and sealing machine for ampuls or other small containers* <https://www.google.com/patents/US2749688>
- Dickenson C. T. (1997) *Filters and filtration handbook*. Elsevier.
- Diegelmann F., Hickel S., Adams A. N. (2017) *Three-dimensional reacting shock-bubble interaction*. The combustion institute. 300-314pp.
- FEUM. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2014)7-10pp.

Groover M. P. (1997) *Fundamentos de manufactura moderna materiales, procesos y sistemas*. Primera Edición. Editorial Pearson Prentice Hall. 63p.

Ingle, P.V., Chatap V. K., Bhatia, N. M. (2014) *Journal of Pharmaceutical Research and Clinical Practice*.4(3):22-32pp.

Jay J. M. (2000) *Modern food microbiology*. Cuarta Edición. Gaithersburg (MD)-Aspen. 679p.

Machover E., Mastorakos E. (2017) *Experimental investigation on spark ignition of annular premixed combustors*. Department of Engineering, University of Cambridge. Combustion and flame 148-157 pp.

McMikle J.F.Jr., Piskataway N.J. (1978) *U.S. Patent No.4096683 Ampoule filling and sealing machine* <https://www.google.com/patents/US4096683>

NOM-O59-SSA1-2015(2015) Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Secretaría de Salud.

NOM-073-SSA1-2005 (2005) Estabilidad de fármacos y medicamentos. Secretaría de Salud.

Pugh et al. (2017) *Dissociative influence of H₂O vapour/spray on lean blowoff and NO_x reduction for heavily carbonaceous syngas swirling flames*. Cardiff School of Engineering, Wales,UK. Combustion and flame 37-48.

Remington A. G. (DRT), (2000) *Remington Farmacia*. Veinteava Edición. Editorial. Editorial Panamericana. 915-925pp.

ROTA (2011) Original Operating Instructions 15-69pp.

Sacha, A. G., Saffell-Clemmer W., Abram K. and Akers J.M. (2010) *Practical fundamentals of glass, rubber; and plastic sterile packaging systems*. J. Pharm. Dev. Technol. 15(1):6-34pp.

Salager J. L. (2000) *Emulsions properties and related know-how to attain them*. Dekker, New York, pp. 74-122.

Stanciu I. (2012) *A new viscosity-temperature relationship for vegetable oil*. Journal of Petroleum Technology and Alternative Fuels Vol. 3(2), pp. 19-23.

Trissel, L.A., Ogundele, A. B., Ingram, D. S., Saenz, C. A. and Gentempo, J. A. (2003) *Using médium-fill simulation to establish a benchmark microbiological contamination rate for low-risk-level compounding*. Am. J. Health-Sys. Pharm. 60(18):1853-5pp.

Vallejo, M. B. D., Torres, N. S. P. (2007) *Desarrollo tecnológico del sector farmacéutico industrial asociado a procesos de transformación de materiales*. Revista de la facultad de química farmacéutica. 14:2:59-70pp.

Wachowski I., Jolly D.T., Hrazdil J., Galbraith J.C., Greacen M., Clanachan A.S. (1999). *The growth of microorganisms in propofol and mixtures of propofol and lidocaine*. International Anesthesia Research Society. 88:209-12.

Wareing, M.V. (1997). *Exudates gums*. In *Thickening and gelling agents for food*, Imeson, A (Ed.), 86-118.

Yaseen, E.I., Herald, T.J., Aramouni, F.M., Alavi, S. (2005). *Rheological properties of selected gum solutions*. Food Research International 38, 111-119.

Zorrilla-Vaca A., Arevalo J. J., Escandón-Vargas K., Soltanifar D., Mirski M. A. (2016) *Infectious disease risk associated with contaminated propofol anesthesia, 1989-2014*. Emerging infectious diseases. 22, 981-992.