

Universidad de Costa Rica

Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacia Industrial

Desarrollo de un plan de muestreo para la inspección por atributos de la
aparición de productos sólidos terminados fabricados en la Industria
Inversiones Oridama S.A.

Priscilla Quesada Lobo

B45454

Comité asesor integrado por:

Dr. Jorge Pacheco Molina – Coordinador de Práctica Dirigida

Dra. Judith Gamboa Granados – Tutora en el Centro de Práctica

Dr. Allan Induni Alfaro – Tutor Académico

Inversiones Oridama S.A.

Enero – Junio 2022

Este Informe Final de Práctica Dirigida fue aceptado por el Tribunal Examinador para optar por el Grado Académico de Licenciatura en Farmacia:



Priscilla Quesada Lobo
Estudiante de Licenciatura en Farmacia
Universidad de Costa Rica



Dr. Jorge Pacheco Molina
Coordinador de Práctica Dirigida
Universidad de Costa Rica



Dra. Judith Gamboa Granados
Tutora en el Centro de Práctica
Inversiones Oridama S.A.



Dr. Allan Induni Alfaro
Tutor Académico
Universidad de Costa Rica

Tabla de contenido

| | |
|--|----|
| Resumen del Trabajo de Investigación | 4 |
| Agradecimientos..... | 6 |
| Objetivos de la Práctica Dirigida..... | 7 |
| Marco teórico de referencia de la Práctica Dirigida | 7 |
| Memoria de actividades realizadas durante la Práctica Dirigida | 8 |
| Título del Trabajo de Investigación..... | 12 |
| Justificación..... | 13 |
| Objetivo General | 15 |
| Objetivos Específicos | 15 |
| Marco Teórico | 16 |
| Metodología..... | 24 |
| Resultados y Discusión | 27 |
| Conclusiones..... | 44 |
| Recomendaciones..... | 45 |
| Referencias Bibliográficas | 46 |
| Anexos | 49 |

Resumen del Trabajo de Investigación

Quesada P. Desarrollo de un plan de muestreo para la inspección por atributos de la apariencia de productos sólidos terminados fabricados en la Industria Inversiones Oridama S.A. Informe Final de Práctica Dirigida. San José: Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica; 2022.

Comité asesor: Dr. Jorge Pacheco Molina, Dra. Judith Gamboa Granados y Dr. Allan Induni Alfaro.

Palabras clave: Aseguramiento de la calidad, Norma ISO 2859-1:1999, Plan de muestreo, Inspección por atributos, Productos farmacéuticos sólidos, Blíster.

El presente trabajo de investigación se realizó con el objetivo de desarrollar un plan de muestreo para la inspección por atributos de la apariencia de productos sólidos terminados fabricados en la Industria Inversiones Oridama S.A., el cual esté basado en la Norma ISO 2859-1:1999. Un plan de muestreo permite comprobar y motiva a mantener un nivel de calidad aceptable en todos los lotes producidos. Para esta investigación se tomaron los blíster con su contenido como las unidades de muestreo que fueron utilizadas para evaluar un lote y determinar su calidad y la cantidad de no conformidades presentes. Conociendo esta información se eligieron los parámetros necesarios para definir el plan de muestreo, y con estos se redactó un documento escrito que resume los resultados obtenidos junto con imágenes que facilitan la identificación de las no conformidades en blíster, tabletas y cápsulas.

Luego de elegir el lote de producto con el cual trabajar se le realizó un muestreo, con el cual se encontraron 8 blíster cuyo contenido no se encontraba intacto. En estos blíster se identificaron dos no conformidades: en 1 de ellos una tableta estaba quebrada, y en los otros 7 blíster las tabletas no tenían movilidad dentro de sus alveolos. Después de esta identificación se definieron dos categorías de no conformidades: mayores y menores, y se clasificaron ambas no conformidades identificadas como mayores. Seguidamente se calculó el nivel de calidad promedio

de la muestra, para el cual se obtuvo un valor de 2,54%, y con base en este porcentaje se definió un valor de AQL para cada categoría: 1,0% para no conformidades mayores y 4,0% para no conformidades menores. Por último, se eligieron los parámetros faltantes: nivel de inspección general II, severidad de inspección normal y tipo de muestreo simple.

Agradecimientos

Primeramente, quiero agradecerme a mí misma por perseverar hasta el final a pesar de tantos momentos donde lo más fácil hubiera sido rendirme.

Quiero agradecer también a mi familia por ser mi soporte de miles de maneras durante estos años y por acompañarme en cada escalón que fui subiendo.

A mi novia le agradezco haber creído en mí desde el día uno incluso en momentos en donde ni yo lo hacía, le agradezco su amor incondicional y su paciencia infinita.

A mis amigos que hice durante estos casi 9 años les agradezco el apoyo, las estudiadas y todos esos pequeños momentos que hicieron de mis días mejores con su compañía.

A todos en Inversiones Oridama S.A. les agradezco la oportunidad de realizar mi Práctica Dirigida con ustedes, por el recibimiento tan ameno desde el primer día y por las experiencias que desarrollé con ustedes.

Finalmente, a la Universidad de Costa Rica le agradezco ser un lugar seguro que me permitió crecer y conocerme a mí misma, y le agradezco también todo el conocimiento académico que obtuve en sus aulas y que me permite ser quien soy en este momento de mi vida.

Objetivos de la Práctica Dirigida

General

Aplicar en Inversiones Oridama S.A. los conocimientos y las habilidades adquiridos durante la carrera para la adquisición de experiencia en el área de Aseguramiento de la Calidad de la profesión farmacéutica.

Específicos

1. Identificar problemas y necesidades en Inversiones Oridama S.A. aplicando los conocimientos adquiridos durante la carrera.
2. Plantear soluciones a dichos problemas y necesidades por medio de técnicas y métodos de investigación relativos a la disciplina farmacéutica.
3. Desarrollar un Trabajo de Investigación en el área de Aseguramiento de la Calidad que fortalezca la capacidad creativa, analítica y de síntesis.

Marco teórico de referencia de la Práctica Dirigida

En el artículo 1 del Reglamento General de los Trabajos Finales de Graduación de la Universidad de Costa Rica se establece que para obtener el grado de Licenciatura es necesario cumplir con todos los requisitos contemplados en el Estatuto Orgánico, en los planes de estudio correspondientes, y realizar un trabajo final de graduación. Según el artículo 3 del mismo Reglamento, con el trabajo final de graduación se pretende que el graduando sea capaz de utilizar los conocimientos adquiridos durante su carrera para plantear soluciones a problemas específicos, emplear técnicas y métodos de investigación relativos a su disciplina, y demostrar capacidad creativa, investigativa y científica (1).

Para la obtención del grado académico de Licenciatura en Farmacia de la Universidad de Costa Rica, la Facultad de Farmacia ofrece tres opciones de trabajo final de graduación: Práctica Dirigida, Tesis y Proyecto de Graduación (2).

En el caso de elegir la modalidad de Práctica Dirigida, las empresas farmacéuticas en Costa Rica (tanto nacionales como transnacionales) reciben estudiantes interesados en el área de la Farmacia Industrial y ofrecen una amplia gama de posibilidades para el desarrollo de proyectos cortos de investigación. En estos Centros de Práctica, los estudiantes se enfrentan a actividades que implican el quehacer farmacéutico, de manera que fortalecen las destrezas necesarias que les permiten desarrollarse como profesionales.

Una industria farmacéutica se compone de distintas áreas técnicas de las cuales se responsabilizan profesionales farmacéuticos. Entre estas áreas se tiene: investigación y desarrollo, producción, control de calidad y garantía (o aseguramiento) de la calidad (3).

Aseguramiento de la Calidad es el área de las industrias farmacéuticas que se encarga de asegurar que los productos elaborados cumplen con los atributos de calidad necesarios para el uso al que están destinados. Para cumplir con esto, se debe verificar que el laboratorio farmacéutico diseña y desarrolla los medicamentos con base en las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y Buenas Prácticas de Distribución (BPD), y que además lleva a cabo los controles necesarios de materias primas, materiales de envase y empaque, productos intermedios y productos terminados (3).

Dicho todo lo anterior, es notorio que fabricar productos de calidad es uno de los pilares de una industria farmacéutica, y el departamento de Aseguramiento de la Calidad tiene un papel primordial para cumplir con este objetivo.

Memoria de actividades realizadas durante la Práctica Dirigida

La Práctica Dirigida fue desarrollada durante los meses de enero a junio del año 2022 en la Industria Inversiones Oridama S.A., específicamente en el área de Aseguramiento de la Calidad. Este departamento se encarga de los procesos técnicos, del sistema documental y de la inspección de la calidad de la empresa.

Además, durante este tiempo se trabajó en la ejecución de un plan de modificación y actualización de distintos documentos, esto como parte de las acciones propuestas en los planes CAPA (Corrective Action and Preventive Action) generados para el cumplimiento de la normativa vigente, y orientados a la mejora continua.

Tabla 1. Actividades realizadas durante la Práctica Dirigida.

| Mes | Actividades |
|---------|--|
| Enero | <ul style="list-style-type: none"> ○ Inducción sobre la empresa. ○ Capacitación sobre el Sistema de Gestión de Calidad. ○ Capacitación sobre el plan de modificación y actualización documental. ○ Lectura de procedimientos internos de la empresa. ○ Asignación de la temática por desarrollar en el trabajo de investigación. ○ Trabajo en documentos asignados en el plan de modificación documental. ○ Digitalización de los resultados de muestreos de agua y aire de las distintas áreas de la planta de producción. ○ Observación de proceso de encapsulado. ○ Participación en el proceso de blisteo de cápsulas. ○ Recolección de información sobre rango, incertidumbre y resolución de equipos e instrumentos. ○ Observación de proceso de verificación periódica de marmita. |
| Febrero | <ul style="list-style-type: none"> ○ Trabajo en documentos asignados en el plan de modificación documental. ○ Lectura de documentación de la UCR referente al TFG. ○ Investigación y lectura de artículos sobre: comprimidos y cápsulas y sus defectos de fabricación, y planes CAPA. ○ Lectura de manual de la blistera y observación de su proceso de ajuste. |
| Marzo | <ul style="list-style-type: none"> ○ Trabajo en documentos asignados en el plan de modificación documental. ○ Investigación y lectura de artículos y normativa sobre: análisis de riesgo y FMECA como herramienta para su manejo, muestreo estadístico, planes de muestreo y sus parámetros, etiquetado de medicamentos, y BPM. ○ Visita a la planta para aclarar dudas sobre procedimientos de producción. ○ Participación en el proceso de manufactura de granel para tabletas. |

Tabla 1. Actividades realizadas durante la Práctica Dirigida.

| Mes | Actividades |
|-------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Participación en el proceso de tableteo del granel preparado. ○ Capacitación sobre documentos nuevos que se someten al plan de modificación documental. ○ Trabajo en dichos documentos nuevos del plan de modificación documental. ○ Participación en el proceso de blisteo de las tabletas producidas. |
| Abril | <ul style="list-style-type: none"> ○ Trabajo en documentos nuevos del plan de modificación documental. ○ Creación del cronograma de entregables faltantes para completar el informe final de la práctica dirigida. ○ Investigación y lectura de artículos y normativa sobre: formas farmacéuticas sólidas y sus características de calidad, blíster y su procedimiento de fabricación, no conformidades presentes en los productos sólidos terminados y clasificación de dichas no conformidades según su severidad. |
| Mayo | <ul style="list-style-type: none"> ○ Trabajo en documentos nuevos del plan de modificación documental. ○ Búsqueda de imágenes de las no conformidades presentes en blíster, tabletas y cápsulas. ○ Redacción del documento de consulta que es entregado a Inversiones Oridama S.A. sobre el plan de muestreo desarrollado. ○ Participación en el proceso de revisión de producto luego de su esterilización. ○ Participación en el proceso de empaque secundario de distintos productos. ○ Identificación de blíster defectuosos. |
| Junio | <ul style="list-style-type: none"> ○ Creación de un inventario de insumos de la planta de producción. ○ Visita a la planta para completar dicho inventario. ○ Trabajo en documentos nuevos del plan de modificación documental. ○ Creación de un documento que resume el avance del plan de modificación documental. ○ Creación de los documentos de protocolo para estudios de estabilidad concurrentes. ○ Preparación de la mezcla de polvos para cápsulas de prueba. ○ Cálculo del ángulo de reposo, densidad aparente suelta y densidad aparente |

| Tabla 1. Actividades realizadas durante la Práctica Dirigida. | |
|--|---|
| Mes | Actividades |
| | compactada de dicha mezcla de polvos. <ul style="list-style-type: none"> ○ Observación de la técnica de picoteo para encapsular manualmente. ○ Ejecución del picoteo para encapsular la mezcla de polvos preparada. ○ Realización de prueba de desintegración a las cápsulas terminadas. |

Fuente: Elaboración propia.

A través de las actividades descritas en la **Tabla 1** se adquirieron nuevos conocimientos, como el funcionamiento general de una industria farmacéutica, la interrelación entre las distintas profesiones para cumplir con los objetivos de la empresa, el aseguramiento de la calidad desde la documentación hasta la verificación de equipos, los procesos de producción de los distintos medicamentos, el funcionamiento de una línea de producción, la funcionalidad de un análisis de riesgo y de un plan de acciones correctivas y preventivas (CAPA), la aplicación de las BPM en una industria, la creación y el funcionamiento de un plan de muestreo para inspección por atributos, la utilidad de los estudios de estabilidad concurrentes, e importancia de las pruebas que se realizan a productos en investigación y desarrollo.

Como parte de la aplicación de dichos conocimientos se desarrollaron distintas habilidades, entre ellas: comunicación asertiva basada en el respeto con todas las partes de la cadena de producción, creación de documentos que cumplan con las características de un sistema de gestión de calidad, utilización y funcionamiento de equipos industriales (encapsuladora, mezclador, tableteadora, blistera, codificadora), identificación de defectos en el proceso de producción de blíster, tabletas, cápsulas, y empaques secundarios y terciarios de distintos productos, técnica correcta para preparar una mezcla de polvos, para medir ángulo de reposo y densidades aparentes (suelta y compactada), y para encapsular por picoteo.

Título del Trabajo de Investigación

Desarrollo de un plan de muestreo para la inspección por atributos de la apariencia de productos sólidos terminados fabricados en la Industria Inversiones Oridama S.A.

Justificación

Inversiones Oridama S.A. es una Industria Farmacéutica nacional que se dedica a la manufactura, almacenamiento y distribución productos farmacéuticos, cosméticos, productos naturales, suplementos alimenticios y dispositivos biomédicos. Esta Industria inició sus operaciones en el año 1988, ubicándose en San Miguel de Desamparados desde el año 2012 (4). Inversiones Oridama S.A. se encuentra en pleno crecimiento, y como parte de esta expansión en sus operaciones ha decidido incursionar en la producción de formas farmacéuticas sólidas, específicamente cápsulas y tabletas con y sin recubrimiento. Al ser un área nueva para la empresa, se identifica la necesidad de asegurar la calidad de dichos productos nuevos, para lo cual se propone desarrollar un plan de muestreo específico para los productos sólidos terminados, el cual permita determinar la conformidad de los lotes producidos con un nivel de calidad previamente establecido.

La Organización Internacional para la Normalización (ISO por sus siglas en inglés) se ha encargado de crear Normas que son Estándares Internacionales. Estos Estándares cubren una gran diversidad de actividades con la finalidad de reducir fallas y desperdicios y a la vez trabajar de manera más eficiente y sostenible (5).

En sus Normas específicas sobre muestreo (como por ejemplo la Norma 2859-1) ISO define el proceso de inspección como la examinación de una o más características de un producto o servicio, y la posterior comparación de los resultados obtenidos con una serie de requisitos específicos para establecer si existe o no conformidad (6). Esta comparación se puede llevar a cabo de distintas maneras dependiendo de las características que se examinan, de manera que si se trata de características cualitativas se realiza un muestreo de inspección por atributos, y si las características son cuantitativas la inspección es por variables (6).

Por el alcance de la investigación aquí planteada interesa la Serie de Normas ISO 2859, la cual trata sobre planes de muestreo para inspección por atributos. Se propone analizar la apariencia de los productos sólidos terminados por medio de una

inspección por atributos porque la apariencia es una característica cualitativa que es posible determinar con los sentidos pero no es posible cuantificar su intensidad (7).

Pero, ¿por qué se va a analizar la apariencia? Usualmente cuando se piensa en las características de calidad de los medicamentos vienen a la mente pruebas cuantitativas para identificar y determinar la concentración de principio activo y de las impurezas, la medición de pH y la densidad, entre muchas otras. Si bien es cierto estas pruebas permiten caracterizar los productos terminados de manera exacta y precisa, las pruebas cualitativas para inspección de la apariencia (llamadas Propiedades Descriptivas en la Farmacopea de los Estados Unidos) permiten obtener datos cualitativos que no se pueden dejar de lado a la hora de establecer la calidad del producto. Del mismo modo, es importante tener claro que la apariencia no corresponde a una prueba de pureza en sí misma, sino que contribuye a la evaluación de la integridad del producto (8). Entonces, para que la apariencia pueda ser evaluada de la manera más objetiva posible debe existir una referencia contra la cual comparar el producto que se está analizando; es justamente aquí que se evidencia la necesidad de redactar un documento que facilite llevar a cabo esa evaluación visual.

De manera general, el empaque primario de un producto farmacéutico es el material que se encuentra en contacto directo con dicho producto, con la finalidad de contenerlo, protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y que además facilita su manipulación (3). El grado de protección que brinda varía dependiendo de la naturaleza del producto y de los riesgos a los que se vea expuesto en el ambiente. Además de esto, el envase o empaque primario minimiza la pérdida de los constituyentes del producto, y no interactúa física ni químicamente con su contenido en una medida que altere su calidad (9). Agregado a lo anterior, entre los principales tipos de empaque primario para formas farmacéuticas sólidas (específicamente tabletas y cápsulas) se encuentran los blíster, los cuales deben encontrarse en óptimas condiciones para poder asegurar la eficacia, la calidad y la seguridad del

producto farmacéutico que contienen, desde su fabricación hasta el momento en que se le dé uso (10).

Por todo lo expuesto anteriormente, se hace notoria la importancia de asegurar la calidad de los productos sólidos terminados (es decir, los blíster conteniendo las tabletas o cápsulas en su interior) fabricados en la Industria Inversiones Oridama S.A., para lo cual se propone desarrollar un plan de muestreo que permita inspeccionar diversas características de la apariencia de dichos productos por medio de un muestreo por atributos.

Objetivo General

Desarrollar un plan de muestreo para la inspección por atributos de la apariencia de productos sólidos terminados fabricados en la Industria Inversiones Oridama S.A.

Objetivos Específicos

1. Identificar las no conformidades de apariencia presentes en productos sólidos terminados fabricados en la Industria Inversiones Oridama S.A.
2. Definir el Límite de Calidad Aceptable (AQL), el Nivel de inspección, la Severidad de Inspección y el Tipo de Muestreo para la inspección por atributos de la apariencia de los productos sólidos terminados fabricados en la Industria Inversiones Oridama S.A.
3. Redactar un documento escrito del plan de muestreo para la inspección por atributos de la apariencia de los productos sólidos terminados fabricados en la Industria Inversiones Oridama S.A.

Marco Teórico

Buenas Prácticas de Manufactura y Calidad de los Productos Farmacéuticos

De acuerdo con la Ley General de Salud, un medicamento o producto farmacéutico es toda sustancia o mezcla de sustancias que se utiliza para el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades o de sus síntomas. Para tales efectos, es indispensable asegurar que ese medicamento es idóneo para cumplir con el uso para el cual está destinado (11). La Organización Mundial de la Salud (OMS) a través del informe número 48 de su Serie de Informes Técnicos, establece los principios que rigen las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), mismas que buscan asegurar que los productos farmacéuticos se elaboran de manera consistente y controlada de acuerdo con estándares de calidad apropiados para su uso previsto (12).

Por su parte, la Norma ISO 9000:2015 define calidad como el grado en que las características inherentes de un objeto cumplen con ciertos requisitos, y que puede catalogarse como pobre, buena o excelente (13). Si se adapta esta definición a la industria farmacéutica, las características que se consideren indispensables para la calidad de los medicamentos deben ser verificadas con el fin de asegurar que se cumplen todos los aspectos relacionados con su seguridad y eficacia.

El Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 de Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica para medicamentos de uso humano, define las BPM como el “conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan con las normas de calidad” (3). La OMS provee en su informe 48 una lista de dichos procedimientos, dentro de los cuales destacan: procesos de manufactura definidos y revisados, instrucciones y procedimientos claros e inequívocos, personal entrenado para ejecutar los procedimientos correctamente, documentación que verifique la ejecución de cada paso de los procedimientos, así como también documentación que

verifique que la calidad y la cantidad del producto sean las esperadas, entre otras condiciones (12).

De la misma forma, el RTCA mencionado establece el control de la calidad como una serie de actividades planificadas que pretende verificar la calidad del producto, llevando a cabo tanto un control del proceso (pruebas, ensayos y mediciones efectuadas durante la elaboración del producto) así como también una toma de muestras representativas que son analizadas para verificar las características de calidad del lote (3). Entonces, al aplicar un proceso adecuado para el control de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura permiten identificar cuando algún producto no cumple con la calidad esperada, es decir, cuando dicho producto tiene una o más no conformidades y por tanto se considera no conforme, tal y como lo define la Norma ISO 2859-1:1999 (6).

Esta misma Norma ISO menciona que las características de calidad son aquellas que se someten a evaluación para determinar la conformidad del producto. Dicho esto, se habla de una no conformidad cuando no se cumple el requisito especificado, es decir, cuando no se satisfacen los criterios o requisitos de las características de calidad del producto (6).

Productos Sólidos Terminados: Blíster y su contenido

Las formas de dosificación o formas farmacéuticas son preparaciones farmacéuticas que contienen el principio activo y/o excipientes, los cuales se utilizan para facilitar la dosificación, administración y liberación del contenido al paciente. Estas formas farmacéuticas se pueden clasificar según su estado y sus características físicas en sólidas, semisólidas, y líquidas. La USP 2022 menciona que entre los productos farmacéuticos cuyas formas de dosificación son sólidas se encuentran: cápsulas, gránulos, insertos, pellets y tabletas (14).

Debido a la facilidad de su administración y a su gran aceptación por parte de los pacientes, la mayoría de los medicamentos se administran por vía oral como formas

farmacéuticas sólidas, principalmente en forma de comprimidos y cápsulas. Existen muchos tipos diferentes de tabletas, algunos de los cuales no están destinados a ser ingeridos, sino que deben masticarse o mantenerse en la boca y, en algunos casos, disolverse en un vaso con agua. Las cápsulas, por su parte, sólo se clasifican en dos categorías: duras y blandas (15).

Para garantizar que los medicamentos que llegan a los pacientes cumplen con las condiciones de calidad, seguridad y eficacia se debe utilizar un acondicionamiento adecuado. Fernández *et al.* definen el acondicionamiento como “el conjunto de operaciones (incluidos el envase y el etiquetado) a que debe someterse un producto a granel para convertirse en un producto terminado” (16). Además, estos autores mencionan que el acondicionamiento puede ser primario (el que se encuentra en contacto directo con el medicamento) o secundario (el que se encuentra en contacto directo con el primario) (16). Para esta investigación interesa el acondicionamiento o empaque primario y su etiquetado.

Dentro de los tipos principales de envases primarios utilizados para formas farmacéuticas sólidas se encuentran los blíster, los cuales tienen la principal ventaja de que su contenido se presenta en cavidades individuales. Esto permite que el paciente tome las formas farmacéuticas de una en una mientras que el resto se conservan intactas en el envase original (17).

Los blíster farmacéuticos tienen tres componentes básicos: una lámina o película plástica utilizada para formar las cavidades donde se colocan las tabletas o las cápsulas; el material de cubierta o tapa que se coloca sobre la lámina de formado con un sello que previene el paso de la humedad; y la tinta de impresión. Dado que la película de formado y el material de cubierta forman un envase integrado al sellarse con calor, deben coincidir entre sí con precisión, es decir, formando un sello que sea permanente bajo cualquier condición ambiental. Esto evita problemas como: deformación de los materiales, pegado de las tabletas a esos materiales, que el sellado no sea completamente hermético (18).

Entre los plásticos utilizados para la lámina de formado se tiene: policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP) y poliéster (PET), de estos el más utilizado es PVC. El PVC es incoloro y transparente, pero puede oscurecerse para proteger los medicamentos sensibles a la luz, y también se puede recubrir o laminar con componentes adicionales que mejoran la barrera al oxígeno y al vapor de agua. El material de la cubierta puede ser plástico transparente o cartón; sin embargo, en la industria farmacéutica se utilizan foils de aluminio en los cuales se aplica una película de un polímero adherente a base de agua o solvente que permite crear el sello al aplicar calor. Finalmente, la tinta de impresión es importante porque se utiliza para el etiquetado, el cual aporta información del producto. Se aplica al aluminio de la tapa y deben resistir temperaturas de hasta 300 °C sin mostrar ninguna decoloración (18).

Respecto al etiquetado de los blíster, el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.02:04 de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso humano menciona una serie de condiciones generales que debe cumplir el etiquetado de todos los productos farmacéuticos para uso humano, cualquiera que sea su modalidad de venta, expedición o suministro. Esta reglamentación existe con el propósito de evitar falsificaciones (19). De la misma forma, la Ley General de Salud señala que un medicamento que no incluya en su etiqueta el contenido obligatorio indicado en el RTCA 11.01.02:04 de Etiquetado de Productos Farmacéuticos, no puede ser importado, elaborado, comercializado, distribuido ni suministrado porque representa un riesgo para la salud de las personas (11).

Habiendo definido los componentes y los materiales de los blíster, se continúa con el proceso de fabricación de estos. En esta línea, González menciona que el proceso de blisteo está compuesto por diferentes etapas, las cuales se observan en la **Figura 1**.

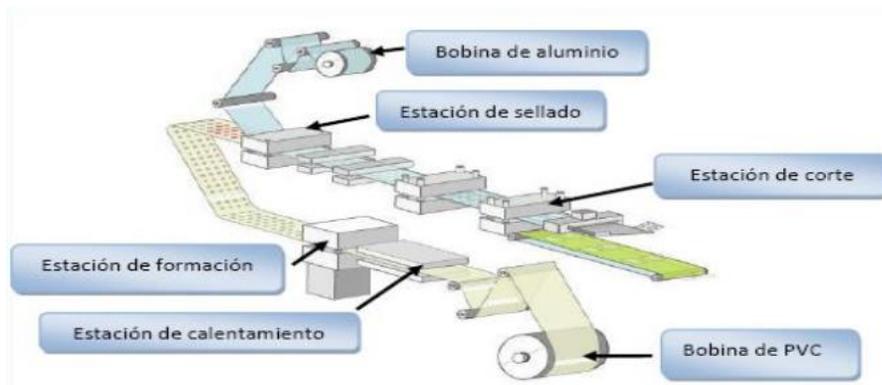


Figura 1. Esquema del proceso de blisteo.

Fuente: Tomado de *Determinación de tiempos de proceso en líneas de empaque de medicamentos sólidos en una empresa farmacéutica con la aplicación del método "OEE"*.

El proceso inicia en la estación de calentamiento para el moldeo de los alveolos. Dos placas de aluminio con teflón elevan la temperatura de la lámina del PVC hasta el punto en que pueda ser moldeada. El formado se logra cuando una placa superior y una matriz inferior presionan la lámina de PVC, y por medio de aire presurizado forman los alveolos en los cuales será introducido el producto en la etapa posterior de llenado (20).

Una vez formados los alveolos se procede con el llenado manual de los mismos con el producto farmacéutico. En esta etapa los operarios colocan las tabletas en los alveolos verificando en todo momento que no pasen blíster con alveolos vacíos a la estación de sellado (20).

Cuando los alveolos se encuentran llenos con las tabletas, se incorpora el material de la cubierta, el cual es aluminio. Este foil de aluminio se imprime con la información del arte aprobado, empleando para ello una matriz de estampado y tinta, de manera que permita identificar el producto previo a pasar por las placas de sellado (20).

En la etapa de sellado el foil de aluminio se une a la lámina de plástico (PVC) por la parte superior para sellar el blíster, lo cual se logra con una matriz inferior y una

placa superior que se calienta y con alta presión crea el sello entre los materiales, el cual previene el paso de humedad y oxígeno hacia las tabletas (20).

Luego se tiene la estación de codificado, en la cual se codifica el número de lote y la fecha de vencimiento en cada blíster con un sistema de cuñas (letras y números) que ejercen presión y marcan el aluminio grabando la información en la parte superior del blíster (20).

La banda termoformada ya sellada que contiene el producto se separa en blíster individuales al pasar por un troquel de corte cuyas dimensiones dependen del tamaño final que se desea para el blíster. Los blíster ya cortados que van siendo expulsados de la máquina se colocan en bolsas plásticas etiquetadas adecuadamente que posteriormente continúan hacia el proceso de empaque secundario (20).

Conceptos básicos de inferencia estadística

Moya indica que una muestra es un conjunto de unidades que son parte de una población, las cuales tienen una característica en común que se analiza para obtener información de la población (7). Esta definición coincide con la que da la Norma ISO 2859-1, con la salvedad que la Norma especifica que la población se trata de un lote de un producto (6).

Una muestra debe ser representativa del lote del que proviene. Para que esto se cumpla, debe haber sido obtenida a través de métodos estadísticos de muestreo para que refleje fielmente las características de toda la población; si se cumple lo anterior los resultados obtenidos a partir del análisis de la muestra puedan ser inferidos a la población total. Del mismo modo, para asegurar representatividad de la muestra es necesario tener clara la definición de la población, de manera que se adapte a los objetivos de la investigación y que incluya una descripción de las características que interesa analizar. Estas características pueden ser de naturaleza

cuantitativa (variables que pueden ser continuas o discretas) o cualitativa (atributos) (7).

Para obtener una muestra representativa es necesario también definir cuáles y cuántas serán las unidades mínimas que se tomarán del total de la población. Estas unidades de muestreo se definen para cada investigación y pueden ser los propios elementos de la población o grupos de ellos (7).

Como ya se mencionó, existen diferentes métodos para obtener una muestra representativa. Entre los más utilizados se tienen: el muestreo simple aleatorio, el muestreo estratificado y el muestreo sistemático. La decisión de cuál método se elige dependerá de los objetivos de la investigación, de la variabilidad de la población, de los recursos con los que se cuente y de la precisión que se desee en los resultados (7).

Normativa ISO

La Norma ISO 2859-1:1999 trata sobre planes de muestreo clasificados según el Límite de Calidad Aceptable (AQL) para inspección por atributos, y cuyo objetivo consiste en inducir al productor a que mantenga la calidad de sus lotes dentro de límites especificados (21). La inspección por atributos consiste únicamente en clasificar las unidades de muestreo según sean conformes o no conformes sin medir la magnitud de la característica analizada (6).

El Límite de Calidad Aceptable representa el peor nivel de calidad aceptable de un lote cuando se somete a muestreo por la Norma ya mencionada, es decir, la mayor cantidad de no conformidades que se permiten en ese lote para que se considere aceptable. Sin embargo, un valor de AQL no debe sugerir que este sea el nivel de calidad deseado, sino que debe motivar a que la calidad promedio de los lotes sea consistentemente mejor que el AQL definido. Para cada producto se puede elegir un valor de AQL para una no conformidad o para un grupo de no conformidades, de manera que dichos valores se establecen en el contrato entre el proveedor y el

comprador, ya sea que los define solamente una de las partes o en un acuerdo de ambas, siempre y cuando no supere un valor de 10% (6).

La Norma ISO 2859-1:1999 menciona además que un plan de muestreo es una herramienta que permite determinar si la calidad de un lote es aceptable a partir de la inspección de una muestra obtenida de él. El plan brinda el tamaño de la muestra y los criterios de aceptación asociados, información que se define en función del tamaño y de la calidad inherente del lote, respectivamente. Además, para definir el plan de muestreo se debe elegir el tipo de muestreo que se va a realizar, el cual puede ser simple, doble o múltiple, y se elige según la dificultad administrativa que se puede asumir para muestrear. Es importante mencionar que sin importar el tipo de muestreo seleccionado éste debe ser aleatorio (6).

El tamaño del lote, por su parte, es un dato conocido; sin embargo, la calidad del lote debe ser estimada para asignar un valor de AQL adecuado. El nivel de calidad se puede calcular como el porcentaje de unidades no conformes o como la cantidad de no conformidades por 100 unidades; en ambos casos es esperable que el nivel de calidad sea mejor que el valor de AQL para evitar rechazos excesivos (6).

Para llevar a cabo la inspección por atributos se deben definir algunos parámetros relacionados a ésta, como lo son el nivel y la severidad de la inspección. El nivel de inspección depende de si se requiere tener mayor o menor discriminación al inspeccionar el lote, para lo cual se elige entre 3 niveles generales y 4 niveles especiales. Los niveles generales, como su nombre lo indica, son para uso general, de manera que el nivel General I se utiliza cuando se requiere menor discriminación y el General III cuando se necesita que sea mayor. Los niveles especiales se utilizan cuando son necesarios tamaños de muestra pequeños y pueden ser tolerados mayores riesgos (6).

Respecto a la severidad, puede definirse que la inspección sea normal, rigurosa o reducida, pudiendo cambiar entre estas severidades dependiendo de la aceptabilidad

que tengan los lotes analizados. La inspección rigurosa consiste en el uso de un plan de muestreo con un criterio de aceptación más riguroso que el correspondiente al mismo plan en una inspección normal. Por otro lado, la inspección reducida consiste en el uso de un plan de muestreo con una muestra más pequeña que la correspondiente al mismo plan en una inspección normal, manteniendo el criterio de aceptación (6).

Metodología

1. Muestreo aleatorio de un lote de producto sólido terminado para identificar las no conformidades presentes en el lote

Se va a trabajar con un lote de un producto sólido, para el cual primeramente se calcula un tamaño de muestra adecuado (según la **Figura 2**) que permita garantizar que las conclusiones obtenidas son aplicables a todo el lote.

$$n = \frac{N * Z^2 * P * Q}{d^2 * (N - 1) + Z^2 * P * Q}$$

Figura 2. Fórmula para el cálculo del tamaño de la muestra para una población finita.

Fuente: Adaptado de *Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud*.

La fórmula de la **Figura 2** permite calcular el tamaño de la muestra (n) para una población finita (N) en estudios cuya característica es de tipo cualitativo. Para calcularla deben conocerse tres factores: la variabilidad de la población, el nivel de confianza deseado, y la precisión deseada. En el caso de la variabilidad, se conoce al saber cómo se presenta en la población la variable que se quiere estudiar, y se representa por medio de P (porcentaje de ocurrencia de la variable en la población) y Q (porcentaje de no ocurrencia de la variable en la población). El nivel de confianza (Z) indica el grado de confianza que se tendrá de que el valor verdadero del parámetro en la población se encuentre en la muestra calculada, mientras que la precisión (d) es el error de muestreo máximo que el investigador está dispuesto a aceptar en su estimación (22).

Al llevar a cabo el muestreo del lote seleccionado, se identifican las no conformidades presentes según las características de calidad de las **Tablas 2 y 3**. Con la realización de este muestreo interesa conocer cuáles son las no conformidades de apariencia presentes en este producto sólido terminado, así como también el número de unidades no conformes según el tamaño de la muestra que se calculó.

| Tabla 2. Lista de características de calidad y sus requisitos para inspección de apariencia. | | |
|---|--|------------------------------------|
| Blíster | Tabletas | Cápsulas |
| Formado: alveolos uniformes | Forma: uniformidad del grosor/tamaño, bordes regulares, sin decapitado, laminado, ni pegado a punzón | Forma: no aplastadas ni arrugadas |
| Llenado: contenido completo e intacto | Color: uniforme, depende de cada producto | Color: sin manchas ni decoloración |
| Impresión: legible, información completa según tabla 3 | Textura: homogénea, sin piel de naranja | Textura: homogénea |
| Sellado: hermético | Otros: impresión correcta, sin "twinning" | Otros: bien cerradas |
| Codificado: legible, información completa según tabla 3 | - | - |
| Corte: centrado | - | - |

Fuente: Elaboración propia.

| Tabla 3. Lista de requisitos de etiquetado para comprimidos y cápsulas. | |
|---|--------------------|
| Requisitos de etiquetado | Aplica o no |
| Denominación del medicamento. | ✓ |
| Nombre completo del o los principios activos en su denominación común y su concentración bajo la modalidad de unidosis (formulaciones hasta dos principios activos). Se acepta omitir en el blíster, los principios activos de medicamentos polifármacos como en el caso de multivitamínicos, siempre y cuando se contemple en el | ✓ |

| Tabla 3. Lista de requisitos de etiquetado para comprimidos y cápsulas. | |
|--|--------------------|
| Requisitos de etiquetado | Aplica o no |
| empaquete secundario. Para empaques multidosis se acepta no rotular cada una de las dosis, siempre y cuando esta información se conserve para el usuario, según las condiciones de dispensación usual del producto. Esta excepción no aplica para los medicamentos de venta libre. | |
| Nombre de la empresa responsable o laboratorio responsable o logotipo que identifique al laboratorio. | ✓ |
| Número de lote. | ✓ |
| Fecha de vencimiento. | ✓ |
| Contenido, en unidades (solo si se presenta en frascos). | No aplica |
| Forma farmacéutica (cuando no tenga envase o empaque secundario). | No aplica |
| Vía de administración (cuando no tenga envase o empaque secundario) para supositorios, óvulos, tabletas vaginales aunque tenga envase o empaque secundario. | No aplica |
| Número de registro sanitario (cuando no tenga envase o empaque secundario). | No aplica |

Fuente: Adaptado de RTCA 11.01.02:04 *Productos Farmacéuticos Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.*

2. Clasificación de las no conformidades identificadas

Seguidamente se realiza una investigación bibliográfica sobre las no conformidades identificadas en los productos, y con base en este análisis se clasifican en categorías según su severidad. Se dice que una no conformidad está presente cuando la unidad de muestreo examinada no cumple con alguno de los requisitos de calidad de las **Tablas 1 y 2.**

3. Cálculo del nivel de calidad promedio de la muestra

Conociendo el número de unidades no conformes en la muestra y el tamaño de dicha muestra se calcula el nivel de calidad promedio del proceso para la muestra (expresado como el porcentaje de unidades no conformes, **Figura 3**) a partir de los datos obtenidos con el muestreo llevado a cabo.

$$\% \text{ unidades no conformes} = \frac{\# \text{ unidades no conformes en la muestra}}{\text{Tamaño de la muestra}} * 100$$

Figura 3. Fórmula para el cálculo del porcentaje de unidades no conformes en la muestra.

Fuente: Adaptado de *Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection.*

4. Elección de AQL para las no conformidades

Luego de conocer la clasificación de las no conformidades presentes, y habiendo calculado el nivel de calidad promedio de la muestra, se define un valor de AQL para cada clase de no conformidades.

5. Elección de los parámetros restantes del plan de muestreo

Se define nivel de inspección, severidad de inspección y tipo de muestreo para el plan de muestreo que se está desarrollando, con base en las características de la población y en el análisis de las no conformidades que se ha realizado.

6. Redacción de un documento escrito del plan de muestreo

Finalmente, se redacta un documento escrito del plan de muestreo propuesto, de manera que incluya: el nivel de inspección, que permite conocer el tamaño de la muestra según el tamaño del lote; los valores de AQL para cada clase de no conformidades, que determinan los números de aceptación y rechazo; y todos los demás parámetros ya definidos del plan de muestreo. Esta documentación además contiene imágenes de las no conformidades que fueron identificadas y de otras que se consideren importantes, lo que facilita determinar la aceptabilidad de los lotes que son sometidos a muestreo por el plan aquí propuesto.

Resultados y Discusión

Muestreo aleatorio de un lote de producto sólido terminado para identificar las no conformidades presentes en el lote

Previo a realizar el muestreo del lote seleccionado se observó el blisteo de otro lote del mismo producto para conocer a fondo el proceso.

Primeramente, se realiza un ajuste de la máquina blisteadora con los parámetros específicos para el producto que se va a trabajar, y se verifica que los blíster cumplan con ciertos criterios para dar el visto bueno e iniciar el proceso. Una vez ajustada la máquina y aprobados las muestras iniciales se inicia con el blisteo de las tabletas.

La máquina se encarga de llevar a cabo todo el proceso mencionado en el marco teórico en línea, iniciando con el calentamiento del PVC, su formado, llenado manual de los alveolos, sellado hidráulico, codificado, y finalmente corte. La impresión en el aluminio se realiza previo a que se integre con el PVC.

Para asegurar que los blíster cumplen con las especificaciones durante todo el proceso, se realiza un control del proceso, el cual consiste en verificar cada 15 minutos las temperaturas de formado y sellado, el paso, y la velocidad de la máquina, y además en ese mismo intervalo de tiempo se toma una muestra de 10 blíster y se verifica el codificado, la impresión y el corte. Si en cualquiera de las pruebas los blíster muestreados se encuentran no conformes se debe ajustar la máquina para corregir el problema inmediatamente.

Adicionalmente a las anteriores, para el control del proceso se realiza una prueba de sellado cada 30 minutos con la cual se verifica que el sellado entre el PVC y el aluminio es hermético y que logra evitar la filtración de humedad hacia las tabletas. Para esta prueba se colocan 10 blíster en una cámara de vacío y se llena la cámara con colorante azul hasta que los blíster queden completamente sumergidos. Luego de 1 minuto con el vacío activado se detiene el equipo y los blíster se sacan y se secan. Se revisan los alveolos uno por uno para detectar si el colorante penetró, lo cual tiñe las tabletas de azul. Los blíster son aceptables cuando ninguna tableta se tiñe; en caso contrario el sellado no es hermético, el blíster se considera no conforme y se debe corregir la causa del problema inmediatamente.

En la **Tabla 4** se anotan los criterios que se evalúan como parte del control del proceso, para las pruebas relacionadas con los blíster.

| Tabla 4. Pruebas de control del proceso y sus criterios. | |
|---|---|
| Etapas del proceso que se evalúa | Criterios |
| Formado | Alveolos uniformes, el plástico no tiene nubes blancas que indican exceso de estiramiento |
| Llenado | Contenido completo, los alveolos no tienen mucho polvo ni se ven opacos, no hay tabletas quebradas en el blíster |
| Impresión | Coincide con el arte aprobado, legible, centrada, la tinta tiene solvente |
| Sellado | El alveolo no está muy al borde del blíster, hermético: cumple con la prueba de sellado, el aluminio no tiene arrugas |
| Codificado | Legible, información correcta y completa |
| Corte | Centrado |

Fuente: Elaboración propia con base en lo observado en Inversiones Oridama S.A.

Además del control del proceso, se toman muestras para control de calidad microbiológica, de producto terminado, y de retención, tanto al inicio, como al medio y al final de todo el proceso.

Luego de observar el blisteo de este primer lote se procedió a calcular un tamaño de muestra que sea representativo. Para ello se elige la población y las unidades con las cuales se va a trabajar. Para esta investigación la población consiste en un lote completo de tabletas fabricado en la Industria Inversiones Oridama S.A., y las unidades de muestreo son los blíster producidos en ese lote. Se eligieron tabletas por facilidad pues corresponde al producto que se encontraba en etapa de blisteo en el momento que se ejecutó la investigación.

El lote seleccionado es un lote de producción que tiene un tamaño estándar, lo cual quiere decir que siempre se produce la misma cantidad de unidades de ese producto. Para Inversiones Oridama S.A. el producto final corresponde a los empaques secundarios, que para el producto seleccionado es de 343 estuches. Sin embargo, como ya se mencionó, para esta investigación las unidades de muestreo son los blíster, que con un lote estándar se producen 1715. Los blíster son de PVC-aluminio, contienen cada uno 6 tabletas las cuales son blancas, de forma oblonga biconvexa, sin impresión ni recubrimiento.

Con base en lo indicado en la fórmula de la **Figura 2**, es necesario definir varios parámetros para obtener el tamaño de la muestra. Estos parámetros y su valor asignado se registran en la **Tabla 5**.

| Tabla 5. Parámetros para cálculo del tamaño de la muestra. | | |
|---|----------------|--------------|
| Nombre del parámetro | Símbolo | Valor |
| Tamaño de la población (blíster) | N | 1715 |
| Nivel de confianza | 1- α | 0,95 |
| Coefficiente de confiabilidad | Z | 1,96 |
| Probabilidad de éxito | P | 0,5 |
| Probabilidad de fracaso | Q | 0,5 |
| Precisión | d | 0,05 |
| Tamaño de la muestra (blíster) | n | 314,005796 |

Fuente: Elaboración propia.

Con el tamaño de lote estándar del producto seleccionado se producen 343 estuches con 30 tabletas cada uno. Como son 5 blíster por estuche, en total para el lote estándar se producen 1715 blíster, que corresponde al tamaño de la población.

El nivel de confianza se fija en función del interés del investigador, de manera que mientras más confianza se desee para la investigación mayor será el número de unidades de muestreo que se deban utilizar. Los valores más comúnmente utilizados

son 99%, 95% o 90% (22). Dicho lo anterior se elige un nivel de confianza de 95% que corresponde al valor medio de los mencionados.

El coeficiente de confiabilidad por su parte corresponde a un parámetro obtenido en tablas estadísticas de probabilidad, y es dependiente del nivel de confianza seleccionado (7). Según la **Tabla 6**, para esta investigación el valor de Z asignado es de 1,96 porque $1-\alpha$ es 95%.

| Tabla 6. Coeficiente de confiabilidad según el nivel de confianza. | |
|---|---|
| Nivel de confianza | Valor de Z en tablas estadísticas |
| 99% | 2,575 |
| 95% | 1,96 |
| 90% | 1,645 |

Fuente: Adaptado de *Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud*.

Como ya se mencionó P y Q representan la variabilidad de la población, de manera que $P + Q = 1$ por ser proporciones del total de la población. Como son valores que no se conocen se pueden obtener de tres formas: de estudios que se hayan realizado con poblaciones similares, con un estudio piloto, o suponiendo una variabilidad máxima que es cuando tanto P como Q tienen valores de 0,5 cada uno (22). Al no existir estudios previos que se hayan realizado en estas mismas condiciones ni tener la posibilidad de ejecutar un estudio piloto, se recurre a suponer que la probabilidad de que cada blíster presente una no conformidad es de 0,5 y por tanto la probabilidad de que ese mismo blíster no presente la no conformidad también es de 0,5. Dicho de otra manera, para el cálculo de la muestra se supone que el 50% de los blíster del lote serán conformes y el otro 50% serán no conformes.

La precisión se fija tomando en cuenta la finalidad de la investigación, ya que en algunos casos puede requerirse gran precisión mientras que en otros solo se desea conocer aproximadamente los valores entre los que se encuentra el parámetro. Si la investigación no exige gran precisión se puede utilizar una menor cantidad de

unidades de muestreo, pero se tendrá un mayor error asociado. Los valores comúnmente utilizados son: 0,1 como máximo, 0,05 como valor medio, y 0,01 como mínimo (22). En el caso concreto de la investigación aquí planteada un valor medio de precisión se considera adecuado, por lo que d se fija en 0,05.

Finalmente, se utilizan los valores elegidos de cada parámetro para proceder con el cálculo del tamaño de la muestra en Excel, el cual da como resultado 314,005796. Sin embargo, este valor se debe redondear al número entero superior más cercano para que tenga utilidad práctica. Es de esta manera que el tamaño de la muestra para el lote de tabletas seleccionado es de 315 unidades de muestreo (blíster).

Una vez definido el tamaño de la muestra se realizó el muestreo. Para esto se tomaron muestras en distintos momentos durante todo el blisteo, inspeccionando también los blíster utilizados para el control del proceso y el control de calidad. Además, como parte del muestreo se inspeccionaron uno por uno los blíster contenidos en la bolsa plástica en la que se recolectaron los últimos blíster terminados, para revisar no sólo que su contenido fuera completo sino cualquier otra no conformidad que estuviera presente.

Durante la recolección y evaluación de las muestras se identificaron algunas situaciones importantes que se detallan a continuación. Primeramente, durante la etapa de ajuste de la máquina se observó que la impresión no estaba centrada en el aluminio de los blíster. Esto se intentó corregir sin éxito; sin embargo, como la información estaba completa se aprobó el ajuste para iniciar con el blisteo. Según las **Tablas 2 y 3** los requisitos de calidad que deben cumplir los blíster para considerar que su impresión es conforme son: que la información esté completa y que sea legible. Los blíster inspeccionados sí contienen la información completa según el arte aprobado por el Ministerio de Salud y ésta es legible, por lo que cumplen con ambos criterios y se consideran conformes.

Se identificó además 1 blíster que contenía una tableta quebrada dentro de su alveolo. No se encontró causa aparente y se revisaron otros blíster para comprobar que era un caso aislado. El blíster con su tableta quebrada se desechó, y las demás tabletas que contenía se reintegraron al granel luego de verificar que estaban intactas. Al comparar con los requisitos de la **Tabla 2** se encontró que este blíster se considera no conforme porque su contenido no está intacto, entonces se procede a tomar esta como una no conformidad presente.

Finalmente, en la inspección realizada de los últimos blíster producidos se identificaron 7 blíster cuyas tabletas no tenían movilidad dentro del alveolo, lo cual evidencia un problema en alguna etapa del proceso. Aunque se desconoce la causa de esta situación, los blíster afectados fueron desechados porque todas las tabletas que contenían estaban comprometidas. Al aplicar los criterios de la **Tabla 2** para evaluar el cumplimiento de estos blíster, se detectó que no cumplen con que su contenido debe estar intacto, por lo que de igual manera se considera esta una no conformidad.

Clasificación de las no conformidades identificadas

Es usual que en los planes de muestreo se evalúe más de una característica de calidad, y dado que dichas características pueden diferir en términos de importancia y efectos económicos, suele ser conveniente clasificar los tipos de no conformidades según clases acordadas. El número de clases, la asignación de las no conformidades a las clases y la elección del AQL para cada clase deberán ser adecuados a los requisitos de calidad de la situación específica (6).

En la Norma ISO 2859-1:1999 existe un sistema de clasificación de las no conformidades según su grado de severidad. Como indica la Norma, las no conformidades de mayor preocupación son Clase A, las que tengan un grado menor de preocupación son Clase B y así sucesivamente, pudiendo definirse la cantidad de clases que se consideren necesarias (6).

Schilling y Neubauer concuerdan con la Norma 2859-1 en que las no conformidades se pueden clasificar en grupos que reflejen su severidad, y aportan las siguientes categorías (23):

- Mayores: causan que el producto no funcione como está previsto.
- Menores: disminuyen la eficiencia, acortan la vida útil o reducen el valor del producto.
- Irregularidades: no afectan el rendimiento o la vida útil del producto.

Con base en las clasificaciones de no conformidades que proponen tanto Schilling y Neubauer como la Norma ISO 2859-1, para esta investigación se definen las siguientes categorías:

- No conformidades mayores: comprometen de manera grave la calidad del producto, ya que causan problemas de eficacia y/o seguridad para el paciente.
- No conformidades menores: comprometen de manera leve la calidad del producto, ya que no afectan la eficacia y/o seguridad para el paciente.

Según lo mencionado se identificaron dos no conformidades en los productos sólidos terminados inspeccionados, ambas relacionadas a que el contenido del blíster no se encuentra intacto: tabletas quebradas dentro de sus alveolos y tabletas que no tienen movilidad dentro de los alveolos. Se procede entonces a clasificarlas en las categorías indicadas.

Respecto a la primera no conformidad, la Caja Costarricense de Seguro Social en su Boletín Terapéutico 27 menciona que para favorecer una dosificación adecuada de los medicamentos debe elegirse una vía de administración efectiva y una forma farmacéutica apropiada para esa vía. Además, indica que “cada una de estas unidades de dosificación están diseñadas y formuladas para contener una cantidad específica de medicamento que facilite la precisión de la administración de la dosis para lograr el inicio y duración de la acción del fármaco establecida” (24).

Un producto farmacéutico terminado atravesó todas las etapas de fabricación y ya tiene una forma farmacéutica adecuada para administrarse por una vía establecida. La decisión de cuál forma farmacéutica y cuál vía de administración utilizar para cada formulación conlleva detrás gran investigación que permite asegurar que, si el medicamento se administra de la manera y por la vía dictadas por el fabricante, va a dar su efecto terapéutico de la manera esperada. Por el contrario, si se decide administrar el medicamento en condiciones que no sean las establecidas (por ejemplo, que una tableta no masticable se mastique, o que una cápsula se abra y se disuelva su contenido en un jugo) se compromete su eficacia. En el caso aquí expuesto esto es relevante porque si un paciente decidiera tomarse una tableta que ya se encuentra quebrada no va a obtener el efecto terapéutico esperado. Es por todo esto que se puede decir que el hecho de que las tabletas no se encuentren intactas (en este caso que estén quebradas dentro del blíster), compromete de manera grave la calidad del producto porque afecta directamente su eficacia. Entonces, esta no conformidad se considera mayor.

Respecto a la segunda no conformidad, Taneja *et al.* mencionan que el envase proporciona protección del producto que contiene, y que además permite asegurar que cumple con la calidad esperada durante todo su ciclo de vida hasta su consumo. Si el empaque está incompleto o es inadecuado, existe la posibilidad de que el medicamento se contamine o deteriore y, por lo tanto, no sea seguro para los pacientes. Asimismo, si los requisitos del envase no se cumplen se puede ver alterada la eficacia del medicamento. Por lo tanto, el envase adecuado de un producto farmacéutico es esencial para mantenerlo estable hasta su consumo (25).

El hecho de que las tabletas tengan movilidad dentro de sus alveolos es esperable para cualquier blíster de PVC. Esto es así porque al quedar espacio entre las tabletas que se encuentran en sus alveolos y el aluminio se evita el contacto entre estos, el cual causaría un sellado deficiente. Este problema puede ser causado por tabletas que tengan un grosor mayor al especificado o porque los alveolos estén mal formados o tengan una profundidad menor a la requerida; todas estas situaciones

pueden causar que en el momento del sellado el aluminio caliente entre en contacto con la tableta y se adhiera a ésta por efecto del polímero adherente. Dicho esto, en el caso observado en esta investigación no se puede asegurar que el blíster y su contenido se encuentren intactos porque se perdió la movilidad esperada de las tabletas, lo cual indica que hubo un problema en alguna etapa del proceso de blisteo. Por lo tanto, como el blíster no cumple con las condiciones adecuadas se ve comprometida la calidad, seguridad y eficacia del medicamento que contiene, de manera que esta no conformidad se considera mayor.

Habiendo definido las categorías y discutido sobre las no conformidades presentes en los productos, se resume su clasificación en la **Tabla 7**.

| Tabla 7. Clasificación de las no conformidades identificadas. | | |
|--|---|----------------------|
| No conformidad identificada | Cantidad de blíster no conformes | Clasificación |
| Contenido del blíster no está intacto (tabletas quebradas) | 1 | Mayor |
| Contenido del blíster no está intacto (tabletas sin movilidad) | 7 | Mayor |

Fuente: Elaboración propia.

Cálculo del nivel de calidad promedio de la muestra

Como ya se mencionó, el nivel de calidad promedio para una muestra se calcula con la fórmula de la **Figura 3**. Para esta investigación se utilizan los parámetros indicados en la **Tabla 8**.

| Tabla 8. Parámetros para calcular el porcentaje de unidades no conformes en la muestra. | |
|--|--------------|
| Parámetro | Valor |
| Número de unidades no conformes en la muestra (blíster) | 8 |
| Tamaño de muestra (blíster) | 315 |
| Porcentaje de unidades no conformes | 2,54 |

Fuente: Elaboración propia.

Para realizar el cálculo, se tomó el número de unidades no conformes en la muestra como la cantidad de blíster identificados como no conformes en el muestreo que se llevó a cabo. De manera que se contabilizó 1 blíster con la primera no conformidad y 7 blíster con la segunda para un total de 8 blíster no conformes. Además, el tamaño de la muestra utilizado fue el que se calculó previamente.

El valor obtenido de 2,54% representa la calidad promedio de la muestra que fue tomada. Dicha muestra fue calculada con las condiciones necesarias para que sea representativa de la totalidad del lote, por lo tanto, se puede afirmar con un 95% de confianza que el lote tiene ese mismo nivel de calidad.

El nivel de calidad promedio se puede interpretar además como el porcentaje de no conformidades que se espera que en promedio tengan los lotes de productos sólidos terminados que son fabricados en Inversiones Oridama S.A., y es esta interpretación la que cobra importancia para definir los valores de AQL de las categorías de no conformidades que se definieron para esta investigación.

Elección de AQL para las no conformidades

La Norma ISO 2859-1:1999 indica que se puede designar distintos valores de AQL para grupos de no conformidades consideradas colectivamente o para las no conformidades individuales (6). En este caso, al haber clasificado las no conformidades según su nivel de afectación sobre la calidad del producto se considera que es adecuada la asignación de AQL por grupos y no de manera individual.

La misma Norma ISO 2859-1 recomienda que para la clase de no conformidades de mayor preocupación se asigne un AQL muy pequeño, para la clase que tenga el siguiente grado de preocupación se asigne un AQL mayor, y así sucesivamente para todas las clases definidas (6).

Schilling y Neubauer por su parte se refieren a dos situaciones indeseables que se pueden dar si se eligen valores de AQL que no son adecuados. Primeramente, si se seleccionan muy estrictos (números bajos) puede resultar que las inspecciones sean sumamente restrictivas, lo que eleva el costo del producto final y causa un rechazo frecuente del producto. Por el otro lado, si se seleccionan valores muy liberales (números altos) puede resultar que se entregue producto que no sea satisfactorio (23).

Para evitar cualquiera de los escenarios antes mencionados, los autores aconsejan seleccionar un AQL cercano al nivel de calidad del producto siempre que sea viable. Indican además, que como la presencia de no conformidades mayores suele reducir el valor del producto en mayor medida que las no conformidades menores, el AQL debe ser menor para las no conformidades mayores (23).

Tomando en cuenta los criterios antes mencionados y aplicándolos a la presente investigación, para las no conformidades menores se puede elegir un valor de AQL mayor que el nivel de calidad promedio, que corresponde a 2,54. Al ser estas no conformidades de poca preocupación ya que su severidad y efectos sobre el producto final no se consideran graves, no hace falta llevar a cabo inspecciones que sean extremadamente estrictas. Es por todo lo mencionado que para las no conformidades menores se selecciona un AQL de 4,0.

Por el otro lado, para las no conformidades mayores sí es necesario que las inspecciones sean estrictas, pues estas no conformidades tienen consecuencias directas sobre la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos. Dicho esto, resulta razonable definir un AQL menor que el nivel de calidad promedio para esta clasificación pues son no conformidades de alta preocupación con consecuencias graves si estos productos llegan a los pacientes. Entonces, se define un AQL de 1,0 para las no conformidades mayores.

La **Tabla 9** resume los resultados ya discutidos sobre la elección de los valores de AQL para las categorías de no conformidades definidas en esta investigación.

| Categoría de no conformidades | AQL |
|--------------------------------------|------------|
| Mayores (%) | 1,0 |
| Menores (%) | 4,0 |

Fuente: Elaboración propia.

Es importante mencionar que en el caso aquí descrito en que se clasificaron las no conformidades en categorías, se debe realizar un muestreo distinto para cada una de ellas. Esto es porque, a pesar de que es un mismo tamaño de muestra, cada categoría tiene diferentes valores de AQL, por lo que los números de aceptación y de rechazo varían también para cada categoría de no conformidades (6).

Elección de los parámetros restantes del plan de muestreo

Primeramente, se va a elegir el nivel de inspección. Para esto, se debe recordar que la Norma ISO 2859-1:1999 ofrece una serie de niveles entre los cuales escoger: 3 generales y 4 especiales. Por las características de la investigación y el hecho de que se está desarrollando un plan de muestreo nuevo, se decide seguir la recomendación que brinda la Norma ISO de utilizar el nivel de inspección General II (6).

Seguidamente, se debe recordar que la Norma ISO 2859-1 menciona tres severidades para llevar a cabo las inspecciones: normal, reducida y rigurosa. Dicha Norma indica también que en el caso de un proceso de inspección que inicia, se recomienda elegir una severidad normal y valorar cambiarla dependiendo de la aceptabilidad que presentan los lotes al ejecutar el plan de muestreo (6). Al tratarse de un plan de muestreo que se está desarrollando y se planea ejecutar por primera vez, se elige una severidad normal para el plan de inspección.

Respecto al tipo de muestreo la Norma ISO 2859-1 refiere que el plan puede ser simple, doble o múltiple, haciendo referencia a la cantidad de muestreos que se llevan a cabo para determinar la conformidad del lote. En el caso de elegirse un muestreo simple se lleva a cabo un único muestreo que incluye la totalidad de la muestra que indica el plan. Para muestreo doble el plan brinda dos tamaños de muestra, si se ejecuta un muestreo con el primero y no se puede concluir la aceptabilidad del lote se procede con el segundo muestreo y sus criterios de aceptación respectivos. El muestreo múltiple sigue la lógica ya explicada para muestreo doble, con la salvedad de que cuenta con 5 niveles de muestreo para tomar la decisión. De manera general, tanto la dificultad administrativa como el costo por unidad muestreada es menor en planes simples que en planes con muestreo doble y múltiple (6). Mencionado todo lo anterior, para el plan de muestreo aquí desarrollado se elige un tipo de muestreo simple dado que en Inversiones Oridama S.A. se llevan a cabo muestreos simples, por lo que no tiene sentido aumentar el nivel de dificultad administrativa ni el costo de cada unidad muestreada.

La **Tabla 10** reúne los parámetros seleccionados para el plan de muestreo desarrollado en esta investigación.

| Tabla 10. Parámetros del plan de muestreo desarrollado. | | |
|--|-------------------------------------|--------------|
| Parámetro | Categoría/valor seleccionado | |
| Nivel de inspección | General II | |
| Severidad de inspección | Normal | |
| Tipo de muestreo | Simple | |
| AQL (%) | Mayores: 1,0 | Menores: 4,0 |

Fuente: Elaboración propia.

Una vez que ya se seleccionaron los parámetros necesarios para el plan de muestreo propuesto, corresponde saber cómo ejecutarlo. Lo primero que se determina es el tamaño de la muestra que se debe tomar, para lo cual se utiliza un sistema de letras-código tal y como lo indica la Norma ISO 2859-1:1999 (6). La

Figura 4 muestra las letras-código utilizadas en la Norma ISO 2859-1 para ejecutar los planes de muestreo que en ella se mencionan. Conociendo el tamaño del lote y el nivel de inspección se busca primeramente la fila en la que se encuentra el tamaño de lote y la columna del nivel de inspección seleccionado. La letra-código es la correspondiente al punto donde se cruzan la fila del tamaño de lote se cruza con la columna del nivel de inspección.

| Lot size | Special inspection levels | | | | General inspection levels | | |
|--------------------|---------------------------|-----|-----|-----|---------------------------|----|-----|
| | S-1 | S-2 | S-3 | S-4 | I | II | III |
| 2 to 8 | A | A | A | A | A | A | B |
| 9 to 15 | A | A | A | A | A | B | C |
| 16 to 25 | A | A | B | B | B | C | D |
| 26 to 50 | A | B | B | C | C | D | E |
| 51 to 90 | B | B | C | C | C | E | F |
| 91 to 150 | B | B | C | D | D | F | G |
| 151 to 280 | B | C | D | E | E | G | H |
| 281 to 500 | B | C | D | E | F | H | J |
| 501 to 1 200 | C | C | E | F | G | J | K |
| 1 201 to 3 200 | C | D | E | G | H | K | L |
| 3 201 to 10 000 | C | D | F | G | J | L | M |
| 10 001 to 35 000 | C | D | F | H | K | M | N |
| 35 001 to 150 000 | D | E | G | J | L | N | P |
| 150 001 to 500 000 | D | E | G | J | M | P | Q |
| 500 001 and over | D | E | H | K | N | Q | R |

Figura 4. Letras-código para los planes de muestreo de la Norma ISO 2859-1:1999.

Fuente: Tomado de *Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection*.

Ya una vez que se conoce la letra-código que corresponde para el muestreo que se quiere ejecutar, se utiliza en conjunto con el AQL designado y con la **Figura 5** para obtener los números de aceptación y de rechazo para la inspección del lote (6). Primeramente, se ubica la letra-código en la columna del lado izquierdo y el número adyacente corresponde al tamaño de la muestra para ese tamaño de lote y ese nivel de inspección. Luego, se ubica el valor de AQL en la fila de arriba de la figura y se desplaza hacia abajo buscando la intersección entre la columna que tenga el valor de AQL seleccionado y la letra-código. La casilla identificada contiene los criterios para

determinar la conformidad del lote, de manera que el valor de la izquierda es el número de aceptación y el de la derecha el número de rechazo.

| Sample size code letter | Sample size | Acceptance quality limit, AQL, in percent nonconforming items and nonconformities per 100 items (normal inspection) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| | | 0,010 | 0,015 | 0,025 | 0,040 | 0,065 | 0,10 | 0,15 | 0,25 | 0,40 | 0,65 | 1,0 | 1,5 | 2,5 | 4,0 | 6,5 | 10 | 15 | 25 | 40 | 65 | 100 | 150 | 250 | 400 | 650 | 1 000 | | |
| | | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | |
| A | 2 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| B | 3 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| C | 5 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| D | 8 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| E | 13 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| F | 20 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| G | 32 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| H | 50 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| J | 80 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| K | 125 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| L | 200 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| M | 315 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| N | 500 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| P | 800 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| Q | 1 250 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| R | 2 000 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |

Figura 5. Tabla maestra para planes de muestreo simple para inspección normal.

Fuente: Tomado de *Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection.*

Es importante mencionar que la tabla de la **Figura 5** es la que corresponde para planes con una severidad de inspección normal y un muestreo simple. Sin embargo, en la Norma ISO 2859-1 se enumeran más tablas correspondientes a otros tipos de planes de muestreo que no competen a esta investigación, por lo tanto, no se adjuntan.

Teniendo definido el plan de muestreo que corresponde al tamaño de la muestra (obtenida de la **Figura 4**) junto con los números de aceptación y rechazo (obtenidos de la **Figura 5**), se procede a ejecutar el muestreo. Para determinar la conformidad del lote se aplica el siguiente criterio: si el número de unidades no conformes en la muestra es igual o menor que el número de aceptación, el lote se considera

aceptable; y si el número de unidades no conformes es igual o mayor que el número de rechazo, el lote se considera no aceptable (6).

Redacción de un documento escrito del plan de muestreo

El RTCA 11.03.42:07 de Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica para medicamentos de uso humano cuenta con un apartado dedicado a la importancia y las adecuadas condiciones de la documentación en la industria farmacéutica, e indica que “la documentación es parte esencial de un Sistema de Garantía de Calidad y debe considerarse en todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura” (3). La importancia de la documentación recae en que es la evidencia de que los productos se fabrican bajo los estándares de calidad requeridos en la normativa, y además permite detectar desviaciones que comprometan su calidad.

Con la finalidad de cumplir con lo que estipula el RTCA mencionado, se considera indispensable documentar el plan de muestreo que se ha desarrollado en esta investigación, para que la Industria Inversiones Oridama S.A. tenga la información a su disposición en caso de que requiera consultarla. Se decide, además, incluir en dicho documento imágenes de las no conformidades identificadas, así como también de otras no conformidades que se consideren importantes, ya que esto facilitaría su utilización porque aporta una guía visual para cuando se realice la ejecución del muestreo y la inspección de las unidades.

El documento redactado incluye la información de la **Tabla 10** con una explicación de cada uno de esos parámetros, un resumen de cómo ejecutar el plan de muestreo y, finalmente, las imágenes de las no conformidades que se pueden identificar al ejecutar el plan. Dicho documento se encuentra en el Anexo 1.

Las no conformidades incluidas en el documento se obtuvieron al analizar las características de calidad de los productos terminados, información de la **Tabla 2**. Para blíster la lista incluye: alveolos no uniformes, contenido no completo o no intacto

(que fue el caso identificado en esta investigación), impresión no legible o con información incompleta según la **Tabla 3**, codificado no legible o con información incompleta según la **Tabla 3** y corte no centrado.

Para tabletas las no conformidades establecidas son: tamaño no uniforme, bordes irregulares, decapitado, laminado, pegado a punzón, color no uniforme, piel de naranja, impresión no correcta y “twinning”; mientras que para las cápsulas se establecen: presencia de arrugas, manchas o decoloraciones y mal cerrado.

Conclusiones

Un plan de muestro como lo propone la Norma ISO 2859-1:1999 es una herramienta sencilla, confiable y muy utilizada en distintos tipos de industrias para determinar la aceptabilidad de los lotes de productos que manufacturan. En la industria farmacéutica específicamente, se emplean para evaluar los materiales de los proveedores tras su ingreso y los productos farmacéuticos tras su fabricación. La aplicación de planes de muestreo ayuda a estandarizar la evaluación de la calidad de los productos que se fabrican, ya que se establece un nivel de calidad y se motiva a mantenerlo para que los lotes no sean rechazados.

Los planes de muestreo de la Norma ISO 2859-1 tratan sobre inspección por atributos, en los cuales se evalúa si una muestra que proviene de un lote cumple o no cumple con un requisito para determinar la aceptabilidad del lote. Dicho lo anterior, estos planes de muestreo se consideran adecuados para inspeccionar la apariencia de los productos farmacéuticos terminados, principalmente porque la apariencia es una cualidad que no se puede medir numéricamente para determinar un grado de cumplimiento, sino que se determina únicamente si esa apariencia es conforme o no con un criterio establecido.

Para que un plan de muestreo sea adecuado se deben definir ciertos parámetros de manera específica para el producto que se inspecciona. Estos parámetros incluyen el nivel de inspección, la severidad de la inspección, el tipo de muestreo, y los valores

de AQL, todos los cuales se eligen con base en la normativa, la capacidad del fabricante y la flexibilidad del comprador. Es por esto que, el plan de muestreo aquí desarrollado aplica únicamente para productos farmacéuticos sólidos que se empaquen en blíster, es decir, cápsulas y tabletas que se fabriquen en Inversiones Oridama S.A.

Recomendaciones

Al ejecutar el plan de muestreo se recomienda anotar (y de ser posible agregar al documento escrito) cualquier no conformidad que se identifique y que no se haya considerado en esta investigación, para que de esta manera el documento se mantenga actualizado.

Se insta a la Industria Inversiones Oridama S.A. a continuar realizando este tipo de investigaciones para desarrollar planes de muestreo de los productos farmacéuticos nuevos que fabriquen, para que de esta manera se tengan criterios específicos y adecuados para asegurar la calidad de cada uno de los productos.

Otra recomendación importante es capacitar periódicamente al personal encargado de aplicar los planes de muestreo, esto porque las no conformidades tomadas en consideración en este documento pueden variar según lo que determine Inversiones Oridama S.A. Al llevar a cabo estas capacitaciones no solo se mantiene actualizado al personal, sino que además se refuerza el conocimiento que ya tenía.

Referencias Bibliográficas

1. Consejo Universitario, Universidad de Costa Rica. Reglamento General de los Trabajos Finales de Graduación en Grado para la Universidad de Costa Rica. La Gaceta Universitaria; 2020.
2. Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. Normas complementarias de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica sobre los Trabajos Finales de Graduación. La Gaceta Universitaria; 2021.
3. Sistema Costarricense de Información Jurídica. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos Para Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica [Internet]. 2014 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.a_spx?nValor1=1&nValor2=78580
4. Inversiones Oridama S.A. Manual de Calidad Inversiones Oridama S.A. 2022.
5. International Organization for Standardization. ISO - Standards [Internet]. ISO. 2022 [citado 16 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.iso.org/standards.html>
6. International Organization for Standardization. ISO 2859-1:1999, Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection. 1999.
7. Moya L. Introducción a la estadística de la salud. Segunda Edición. San José, Costa Rica: Editorial UCR; 2014.
8. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP-NF DESCRIPCIÓN Y SOLUBILIDAD RELATIVA [Internet]. 2022 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/4_GUID-E124FC65-4846-4731-BB90-913D6A16ED31_16_es-ES?source
9. British Pharmacopoeia. Appendix XIX A. Containers Introduction. 2020.
10. Espinoza NV. Estudio comparativo de la influencia del material de empaque primario sobre las tabletas recubiertas de lamivudina 150 mg [Tesis de grado]. [Lima, Perú]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2005.
11. Sistema Costarricense de Información Jurídica. Ley General de Salud N° 5395 [Internet]. 1974 [citado 15 de abril de 2022]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.a_spx?nValor1=1&nValor2=6581

12. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 2. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. 2014.
13. International Organization for Standardization. ISO 9000:2015, Sistemas de gestión de la calidad — Fundamentos y vocabulario [Internet]. 2015 [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/es/#iso:std:iso:9000:ed-4:v1:es>
14. United States Pharmacopoeia. USP-NF <1151> Pharmaceutical Dosage Forms [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2022]. Disponible en: https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-431F93A9-1FEC-42AE-8556-AA5B604B2E36_8_en-US?source=Quick%20Search&highlight=dosage%20forms
15. Awad A, Trenfield SJ, Basit AW. Chapter 19 - Solid oral dosage forms. En: Adejare A, editor. Remington (Twenty-third Edition) [Internet]. Academic Press; 2021 [citado 17 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128200070000192>
16. Fernández S, Chao M, Calvo F, Tojo B. Unidad 5. Acondicionamiento de Medicamentos. En: Dispensación de productos farmacéuticos. España: McGraw-Hill Interamericana de España; 2013.
17. Pérez J, Gardey A. Definición de Blíster [Internet]. Definición.de. 2017 [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://definicion.de/blister/>
18. Pilchik R. Pharmaceutical blister packaging, part I. Pharm Technol [Internet]. 2000 [citado 17 de abril de 2022];24(11). Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/198205273/abstract/5CB0627F205248D7PQ/6>
19. Sistema Costarricense de Información Jurídica. Reglamento Técnico Centroamericano N° RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano [Internet]. 2006 [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=58413&nValor3=64716&strTipM=TC
20. González JR. Determinación de tiempos de proceso en líneas de empaque de medicamentos sólidos en una empresa farmacéutica con la aplicación del método «OEE» [Tesis de grado]. [Caracas, Venezuela]: Universidad Católica Andrés Bello; 2010.
21. International Organization for Standardization. ISO 28590:2017, Sampling procedures for inspection by attributes — Introduction to the ISO 2859 series of standards for sampling for inspection by attributes. 2017.

22. Aguilar-Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud En Tabasco*. 2005;11(1-2).
23. Schilling EG, Neubauer DV. *Acceptance Sampling in Quality Control*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2009. (Statistics, textbooks and monographs).
24. Dirección de Farmacoepidemiología. *Boletín Terapéutico Institucional*. San José, Costa Rica: Caja Costarricense de Seguro Social; 2020. Report No.: 27.
25. Taneja N, Deb PK, Maheshwari R, Tekade RK. Chapter 16 - Package Types for Different Dosage Forms. En: Tekade RK, editor. *Dosage Form Design Parameters* [Internet]. Academic Press; 2018 [citado 22 de abril de 2022]. p. 553-90. (Advances in Pharmaceutical Product Development and Research). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128144213000166>

Anexos

Anexo 1. Documento escrito del plan de muestreo para la inspección por atributos de la apariencia de los productos sólidos terminados fabricados en la Industria Inversiones Oridama S.A.

1. Introducción

El presente documento corresponde a los resultados del trabajo de investigación llevado a cabo por Priscilla Quesada Lobo como parte de su Trabajo Final de Graduación de la carrera Licenciatura en Farmacia. El trabajo de investigación consistió en desarrollar un plan de muestreo para la inspección por atributos de la apariencia de los productos sólidos terminados que se fabriquen en Inversiones Oridama S.A. En este documento se incluye toda la información relevante para obtener y aplicar un plan de muestreo para este tipo de productos, así como también una lista de las no conformidades que puedan estar presentes en blíster, tabletas y cápsulas con imágenes que faciliten su identificación al ejecutar el plan de muestreo. Los requisitos de etiquetado fueron tomados del RTCA 11.01.02:04 de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso humano, y toda la demás información aquí descrita fue adaptada de la Norma ISO 2859-1:1999 sobre planes de muestreo para inspección por atributos.

2. Normativas de referencia

ISO 2859-1:1999 – Sampling procedures for inspection by attributes. Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection.

Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.

3. Términos y definiciones

Plan de muestreo: Herramienta que permite determinar si la calidad de un lote es aceptable a partir de la inspección de una muestra obtenida de él. Para definir el plan de muestreo se debe elegir el nivel de inspección, el tipo de muestreo, la severidad

de inspección y los límites de calidad aceptable, datos con los cuales se obtiene el tamaño de la muestra y los números de aceptación y de rechazo.

Inspección por atributos: Examinación de una o más características cualitativas de un producto o servicio, y la posterior clasificación de las unidades muestreadas según sean conformes o no conformes sin medir la magnitud de la característica analizada.

Nivel de inspección: Nivel de discriminación al inspeccionar el lote. Hay 3 niveles generales y 4 niveles especiales.

Tipo de muestreo: Define si se muestrea una, dos, o múltiples veces para una misma inspección.

Severidad de inspección: Define si la inspección es normal, rigurosa o reducida. La inspección rigurosa consiste en el uso de un plan de muestreo con un criterio de aceptación más riguroso, y la inspección reducida consiste en el uso de un plan de muestreo con una muestra más pequeña.

Límite de calidad aceptable (AQL, por sus siglas en inglés): Peor nivel de calidad aceptable de un lote cuando se somete a muestreo, es decir, la mayor cantidad de no conformidades que se permiten en ese lote para que se considere aceptable.

Números de aceptación y de rechazo: Criterios de aceptación para determinar la aceptabilidad del lote que se inspecciona.

No conformidad: No cumplimiento de los criterios o requisitos de las características de calidad del producto.

Unidades de muestreo: Elementos que se tomarán del total de la población con las cuales se lleva a cabo el muestreo. Para este documento se definen como los blíster del lote que es sometido a inspección.

Requisitos de etiquetado: El blíster (empaquete primario) utilizado para contener tabletas o cápsulas debe incluir la siguiente información: denominación del medicamento, nombre completo del o de los principios activos en su denominación común y su concentración bajo la modalidad de unidosis, nombre del laboratorio responsable o logotipo que lo identifique, número de lote, fecha de vencimiento. Toda la información debe ser legible, ya sea que se encuentre impresa o codificada en el blíster.

4. Parámetros elegidos para el plan de muestreo

Nivel de inspección: General II

Severidad de inspección: Normal

Tipo de muestreo: Simple

AQL: Para no conformidades mayores 1,0 y para no conformidades menores 4,0.

5. Procedimiento para obtener el plan de muestreo

5.1. Determinar el tamaño de la muestra que se debe tomar.

5.1.1. Buscar en la **Figura A1** la fila en la que se encuentra el tamaño del lote y la columna del nivel de inspección seleccionado.

5.1.2. Seleccionar la letra-código correspondiente al punto donde se cruzan la fila del tamaño de lote con la columna del nivel de inspección.

| Lot size | Special inspection levels | | | | General inspection levels | | |
|--------------------|---------------------------|-----|-----|-----|---------------------------|----|-----|
| | S-1 | S-2 | S-3 | S-4 | I | II | III |
| 2 to 8 | A | A | A | A | A | A | B |
| 9 to 15 | A | A | A | A | A | B | C |
| 16 to 25 | A | A | B | B | B | C | D |
| 26 to 50 | A | B | B | C | C | D | E |
| 51 to 90 | B | B | C | C | C | E | F |
| 91 to 150 | B | B | C | D | D | F | G |
| 151 to 280 | B | C | D | E | E | G | H |
| 281 to 500 | B | C | D | E | F | H | J |
| 501 to 1 200 | C | C | E | F | G | J | K |
| 1 201 to 3 200 | C | D | E | G | H | K | L |
| 3 201 to 10 000 | C | D | F | G | J | L | M |
| 10 001 to 35 000 | C | D | F | H | K | M | N |
| 35 001 to 150 000 | D | E | G | J | L | N | P |
| 150 001 to 500 000 | D | E | G | J | M | P | Q |
| 500 001 and over | D | E | H | K | N | Q | R |

Figura A1. Letras-código para los planes de muestreo de la Norma ISO 2859-1:1999.

Fuente: Tomado de *Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection.*

5.2. Obtener los números de aceptación y de rechazo para la inspección del lote.

5.2.1. Ubicar la letra-código en la columna del lado izquierdo de la **Figura A2**.

5.2.2. Identificar el número adyacente a la letra-código, el cual corresponde al tamaño de la muestra para ese tamaño de lote y ese nivel de inspección.

5.2.3. Ubicar el valor de AQL en la fila de arriba de la **Figura A2**.

5.2.4. Buscar la intersección entre la columna que tenga el valor de AQL seleccionado y la letra-código, desplazándose hacia abajo.

5.2.5. Identificar la casilla que contiene los criterios para determinar la conformidad del lote, de manera que el valor de la izquierda es el número de aceptación y el de la derecha el número de rechazo.

| Sample size code letter | Sample size | Acceptance quality limit, AQL, in percent nonconforming items and nonconformities per 100 items (normal inspection) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| | | 0,010 | 0,015 | 0,025 | 0,040 | 0,065 | 0,10 | 0,15 | 0,25 | 0,40 | 0,65 | 1,0 | 1,5 | 2,5 | 4,0 | 6,5 | 10 | 15 | 25 | 40 | 65 | 100 | 150 | 250 | 400 | 650 | 1000 | | |
| | | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | Ac Re | |
| A | 2 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| B | 3 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| C | 5 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| D | 8 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| E | 13 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| F | 20 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| G | 32 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| H | 50 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| J | 80 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| K | 125 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| L | 200 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| M | 315 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| N | 500 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| P | 800 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| Q | 1250 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |
| R | 2000 | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | |

Figura A2. Tabla maestra para planes de muestreo simple para inspección normal.

Fuente: Tomado de *Sampling procedures for inspection by attributes — Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection.*

5.3. Ejecutar el muestreo.

5.3.1. Aplicar el siguiente criterio: si el número de unidades no conformes en la muestra es igual o menor que el número de aceptación, el lote se considera aceptable; y si el número de unidades no conformes es igual o mayor que el número de rechazo, el lote se considera no aceptable.

Nota: En el caso aquí descrito en que se tienen 2 categorías de no conformidades se debe realizar un muestreo distinto para cada una de ellas. Entonces, primero se lleva a cabo el procedimiento como se ha descrito en este apartado 5 con un AQL de 1,0 y una vez finalizado se lleva a cabo el procedimiento de nuevo con el AQL de 4,0.

6. No conformidades identificables

Blíster



Figura A3. Alveolos no uniformes.

Fuente: Tomado de <https://www.solomon-3d.com/quality-inspection-of-blister-packaging/>

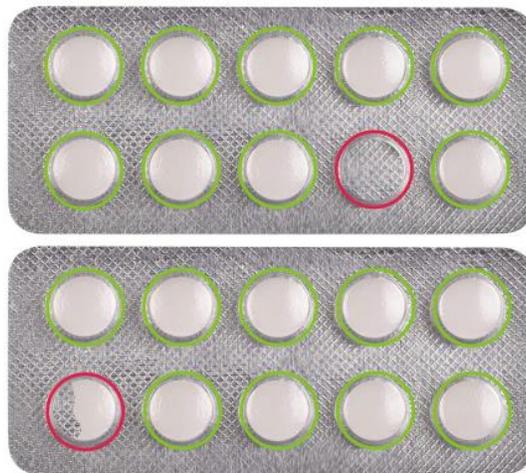


Figura A4. Contenido no completo y no intacto.

Fuente: Tomado de <https://travancoresys.com/blister-pack-inspection/>



Figura A5. Información incompleta (falta fecha de vencimiento y número de lote).

Fuente: Tomado de <https://pharmeasy.in/online-medicine-order/flagyl-200mg-tablet-47293>



Figura A6. Corte no centrado.

Fuente: Elaboración propia.

Tabletas



Figura A7. Tamaño no uniforme.

Fuente: Tomado de <https://natoli.com/about/resource-library/posters/>



Figura A8. Bordes irregulares.

Fuente: Tomado de <https://www.colorcon.com/es/resource-center/trouble-shooting-chart>



Figura A9. Decapitado.

Fuente: Tomado de <https://natoli.com/about/resource-library/posters/>



Figura A10. Laminado.

Fuente: Tomado de <https://natoli.com/about/resource-library/posters/>



Figura A11. Pegado a punzón.

Fuente: Tomado de <https://natoli.com/about/resource-library/posters/>



Figura A12. Color no uniforme.

Fuente: Tomado de <https://www.colorcon.com/es/resource-center/trouble-shooting-chart>



Figura A13. Piel de naranja.

Fuente: Tomado de <https://www.colorcon.com/es/resource-center/trouble-shooting-chart>



Figura A14. Impresión no correcta.

Fuente: Tomado de <https://natoli.com/about/resource-library/posters/>



Figura A15. "Twinning".

Fuente: Tomado de <https://natoli.com/about/resource-library/posters/>

Cápsulas



Figura A16. Arrugas.

Fuente: Tomado de <https://natoli.com/about/resource-library/posters/>



Figura A17. Decoloración.

Fuente: Tomado de <https://www.sensum.eu/posts/reasons-for-most-common-capsule-defects/>



Figura A18. Manchas.

Fuente: Tomado de <https://www.sensum.eu/posts/reasons-for-most-common-capsule-defects/>



Figura A19. Mal cerrado.

Fuente: Tomado de <https://www.sensum.eu/posts/reasons-for-most-common-capsule-defects/>