



TOGETHER
for a sustainable future

OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50th anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



TOGETHER
for a sustainable future

DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

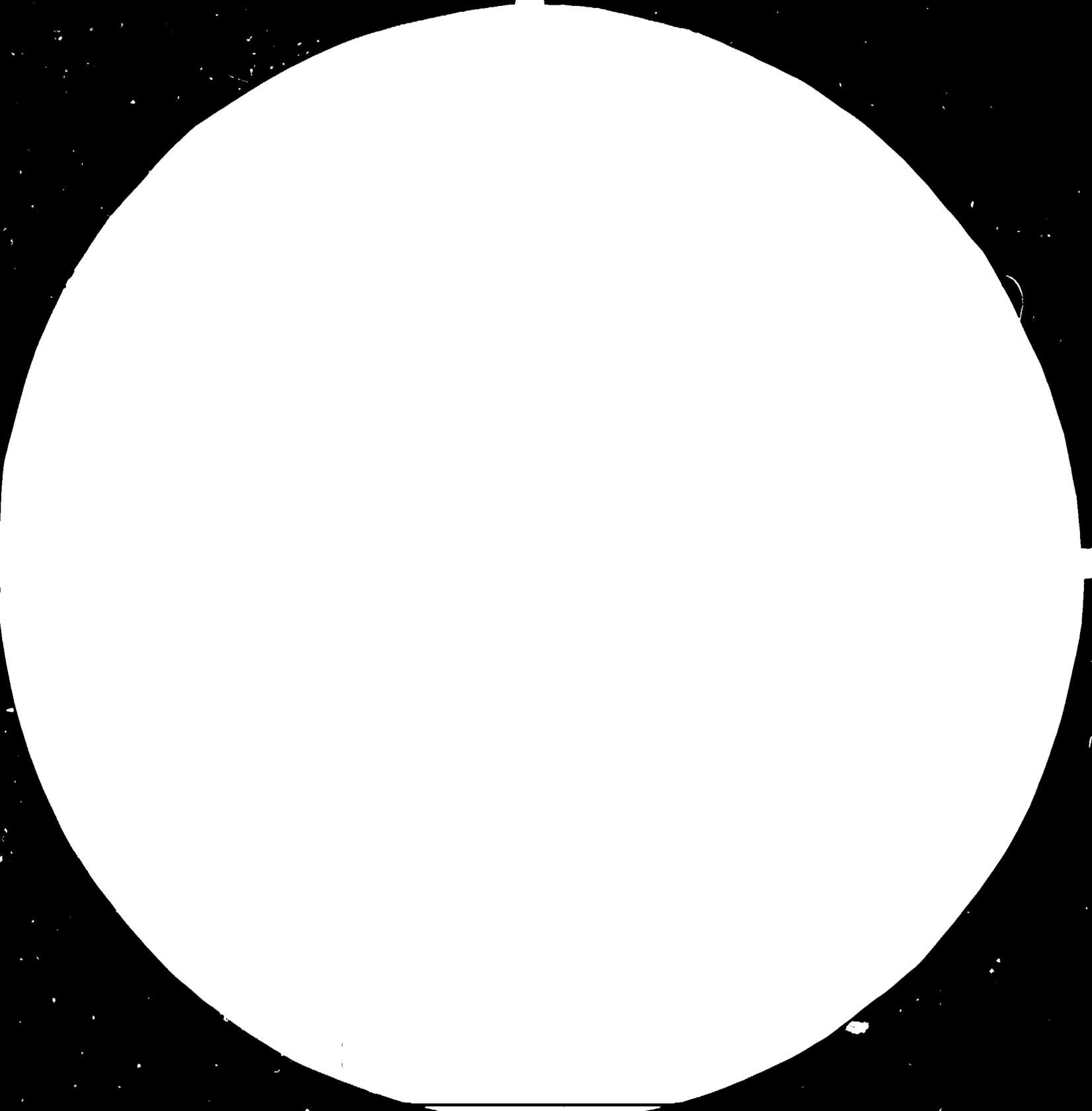
FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

CONTACT

Please contact publications@unido.org for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at www.unido.org





2.8 2.5

3.2 2.2

3.6 2.0

4.0 1.8

1997年12月15日

1997年12月15日

Distr. RESERVADA

14624

DP/ID/SER.B/463

22 junio 1984

ESPAÑOL

Original: ESPAÑOL/INGLES

Nicaragua.

ASISTENCIA TECNICA EN LA PRODUCCION DE FARMACOS

(Laboratorios SOLKA)

SI/NIC/81/802

NICARAGUA

Informe final*

Preparado para el Gobierno de Nicaragua
por la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial
que actúa como organismo de ejecución para el
Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo

Basado en la labor del Dr. Aly M. Elsharkawy,
experto en la producción de fármacos

Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial
Viena

* Las opiniones que el autor expresa en este documento no reflejan necesariamente las de la Secretaría de la ONUDI. El presente documento no ha pasado por los servicios de edición de la Secretaría de la ONUDI.

V.84-87781 (EX)

INDICE

	<u>Página</u>
INTRODUCCION	3
RESUMEN Y RECCOMEDACIONES	4
CAPITULO I Entrada en servicio de las distintas secciones	7
CAPITULO II Investigación de las actuales tecnologías aplicadas ...	21
CAPITULO III Estabilización de la productividad y mejoramiento de la eficacia y de la calidad	47
CAPITULO IV Manual de explotación de la planta	69
CAPITULO V Programas regulares de capacitación en el servicio para personal nacional en todos los niveles	127
CAPITULO VI Programa para la futura ampliación de los Laboratorios SOLKA	133
CAPITULO VII Asistencia a la Dirección en diferentes aspectos relacionados con la producción	137

INTRODUCCION

El Gobierno de Reconstrucción Nacional de la República de Nicaragua ha concedido máxima prioridad a la introducción de un sistema nacional de cuidados de la salud que exige un abastecimiento adecuado de medicamentos para grandes segmentos de la población.

La formulación local de medicamentos en Nicaragua no ha alcanzado una etapa adecuada de desarrollo y, por consiguiente, alrededor del 80% de los productos farmacéuticos utilizados en el país, por el sector privado y el público, se siguen importando en formas dosificadas acabadas.

El Ministerio de Sanidad, por conducto de la organización CAM, satisface las necesidades de productos farmacéuticos del país mediante medicamentos formulados por SOLKA. Laboratorios SOLKA, S.A. es uno de los laboratorios más importantes de formulación farmacéutica. Creados en 1931, por el sector privado, la propiedad ha sido transferida al Estado en 1979. Abastece al Gobierno con 131 diferentes formas dosificadas acabadas.

El Gobierno de Nicaragua ha decidido consagrar más atención a Laboratorios SOLKA y, por tanto, pidió asistencia a la ONUDI a fin de modernizar la fabricación de productos farmacéuticos con objeto de atender la demanda del país.

La ONUDI me ha pedido que realice las siguientes actividades del proyecto:

1. Ejecución de medidas para optimizar la productividad.
2. Introducción de modernas tecnologías en todas las líneas de producción.
3. Programa de capacitación en el servicio.

El período propuesto para el experto de producción, 6 m/h, no bastaba para terminar todas las tareas que figuran en la descripción de funciones en relación con la situación existente en SOLKA. Este tipo de trabajo necesita más tiempo para conseguir los cometidos y estabilizar la labor.

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

A. RESUMEN

1. El departamento de parenterales entró en servicio para fabricar productos esterilizados en la fase final después de una parada de 4 meses debido a problemas técnicos en la zona estéril.
2. El problema de fabricar la ampolla Dexacort 4 mg/ml fue resuelto y se concibió el reproceso de 200 000 ampollas rechazadas por el control de calidad debido a contaminación mecánica. La aplicación del proceso en escala industrial fue muy satisfactoria y cinco partidas fueron reprocesadas recibiendo el visto bueno del departamento de control de calidad.
3. Se resolvió el problema técnico relativo a la obtención de un autoclave para la esterilización.
4. Se revisaron 70 productos de diferente dosificación farmacéutica entre 131. Para 14 de ellos, se empezó su fabricación después de cambiar la fórmula y la tecnología.
5. Se estudió y valoró la actual capacidad instalada de formulación de SOLKA. Se vio que SOLKA funciona al 10-60% de su capacidad instalada. Se elaboró un programa para alcanzar su capacidad instalada dentro de 4 meses a partir de julio de 1983, aumentando la producción un 25% mensualmente. Se ejecutó el plan de producción para julio con el crecimiento estimado, y el plan para agosto comprendía también otro 25% de crecimiento estando en ejecución ahora. El programa de alcanzar la capacidad instalada parece prometedor ya que ensayé durante un día el programa de producción con la capacidad instalada completa siendo su funcionamiento satisfactorio.
6. Se aplicaron medidas para optimizar la eficacia de producción transfiriendo productos médicos a granel en diferentes formas dosificadas, alcanzando las pérdidas en la etapa parenteral alrededor del 10% (norma mundial) en lugar del 19% aproximadamente.
7. Se prepararon un manual de funcionamiento de la planta, documentación de producción y sistemas de registro, entre ellos la fórmula patrón "master formula", registro de partidas, libro de registro, plan de producción mensual, programa de producción semanal y diaria, informe diario para seguir la ejecución del programa diario, y el informe de seguimiento final diario-mensual.
8. Se realizó la capacitación en todos los niveles en función del tiempo.
9. Se elaboró un programa para la futura ampliación de SOLKA.
10. Se colaboró en la gestión de SOLKA en diferentes aspectos relacionados con la producción, por ejemplo, estudio de ofertas de nuevo equipo, necesidades de G.M.P. para el personal, preparar especificaciones para encarar materias primas, etc.

B. RECOMENDACIONES

1. Personal

El personal directivo encargado de la fabricación de los productos médicos deberá ser en número suficiente y poseer buenos antecedentes de enseñanza, capacitación y experiencia, o su combinación, para asegurar que el producto médico posee la inocuidad, identidad, potencia, calidad y pureza prescritas. Como mínimo, SOLKA necesita 5 nuevos farmacéuticos para asistir en la producción lo antes posible, en otro caso la actual producción se hundirá. Igualmente, debe preparar una segunda plantilla de farmacéuticos para la futura ampliación.

2. Capacitación

La formulación es un aspecto muy especializado de la industria farmacéutica y necesita personal muy calificado y capacitado. Por ello se ha determinado la necesidad de capacitación.

Un centro de capacitación que funcionase junto con una institución docente podría recibir el equipo a título de préstamo por parte de los fabricantes. En este centro dotado de equipo para la fabricación, en distintas escalas, de tabletas, ampollas y otras formas dosificadas, podría servir para su empleo práctico y a fines de estudio.

Para la capacitación podría recurrirse a otro país en desarrollo. Será más pertinente y adecuada con respecto al ambiente científico y técnico en que los capacitados tendrán que trabajar que una capacitación en un país desarrollado.

3. Reorganización

La estructura orgánica de la producción debería modificarse para disponer de dos departamentos, uno dedicado a las formas dosificadas líquidas y semisólidas, y otro a las formas dosificadas sólidas. Dos farmacéuticos de gran experiencia dirigirán estos dos departamentos a jornada completa, desde la 7.30 de la mañana a las 5.00 de la tarde. Estos dos jefes serán responsables de la ejecución del plan de producción, de la elaboración de los programas de producción, de la solución de los problemas de la capacitación, de la ampliación de la producción, etc. cada uno en su propio departamento. De estos dos jefes dependerán los farmacéuticos jóvenes que trabajan en turnos diarios.

4. Asistencia técnica

Debería facilitarse un experto a SOLKA, un período de 12 meses/ nombre. en las esferas de:

- a) Asistencia técnica para ampliar y perfeccionar la actual producción con objeto de fabricar localmente más artículos para reducir la dependencia del país con respecto a las importaciones.
- b) Planificación de la producción.
- c) Reducción en la selección y presentación de formas dosificadas acabadas.

- d) Aprovechamiento total de la capacidad de producción del nuevo equipo ya adquirido por SOLKA.
- e) Reducción de los costos industriales.

5. Energía eléctrica

El suministro eléctrico fue interrumpido varias veces diariamente. SOLKA necesita con urgencia otras fuentes de energía, ya sea mediante otra línea de suministro o comprando un nuevo generador de capacidad suficiente para el consumo de la planta.

6. Departamento de ingeniería

SOLKA está adquiriendo ahora máquinas complicadas y ha encargado otras. El funcionamiento y entretenimiento de este equipo necesita ingenieros altamente calificados que trabajen en SOLKA. Se precisan como mínimo dos ingenieros, uno electricista y otro mecánico.

7. Almacenes

Convendría ampliar y mejorar los almacenes de bienes acabados y otros materiales utilizados en la fabricación, proceso y empaque de productos médicos y los materiales necesarios para el entretenimiento del edificio y del equipo.

8. Control de calidad

Es necesario que SOLKA controle su formulación farmacéutica y se cerciore de la calidad de la producción de las formas dosificadas acabadas. Por tanto, un experto en análisis que hubiese trabajado antes en una fábrica de productos farmacéuticos, no en un instituto, debería contratarse por 6 meses para establecer un método de análisis de todas las formas dosificadas de SOLKA.

CAPITULO I

ENTRADA EN SERVICIO DE LAS DISTINTAS SECCIONES

A. Departamento de parenterales

En SOLKA se fabrican alrededor de 29 soluciones inyectables diferentes. Algunas se llenan en ampollas en las que son sometidas a esterilización final. Otras se llenan en viales en condiciones asépticas.

En enero de 1983 entró en funciones el laboratorio microbiológico. Se observó una fuerte contaminación por bacterias y hongos de los productos asépticos. En este momento la dirección decidió parar la fabricación de todos los productos parenterales.

Llegué a SOLKA el 9 de marzo de 1983 y decidí trabajar sobre este problema. Estudié la zona estéril y observé los siguientes puntos:

1. El aire no es estéril porque los dos filtros fijados en los conductos principales para el aire no son del tipo HEPA.
2. Los conductos de aire estaban muy sucios en el interior y contenían mucha herrumbre, polvo y partículas extrañas, lo que demostré tomando una muestra del aire a la salida.
3. No hay ninguna estación de trabajo en flujo laminar.
4. La mayoría de las lámparas U.V. no están fijadas por carecer de puntos de fijación.
5. No hay ducha para los trabajadores para que puedan lavarse antes de penetrar en la zona estéril.

Todo lo dicho milita contra el comienzo de la producción de productos asépticos.

Además, la lavadora de ampollas de vidrio y todos los conductos que la abastecen con medios de lavado (agua blanda, agua destilada y aire comprimido) son de acero y están muy oxidados. Asimismo, tampoco hay filtros fijos, excepto para el aire comprimido. El 50% de las boquillas de lavado no están en posición por falta de repuestos. El filtro de membrana para el filtrado de la solución se emplea sin hacer el apoyo del punto de burbujeo. Todos estos defectos afectan la fabricación de productos esterilizados al final.

Después de estudiar la zona estéril, celebré una reunión con los funcionarios del control de calidad para conocer más a fondo el problema de la zona parenteral. Me explicaron que el principal problema que afecta el producto esterilizado final es la contaminación mecánica, añadiendo que algunas partidas de ampollas de Dexacort de 4 mg por ml, exportadas a Costa Rica, habían sido rechazadas por la misma razón, y que han acumulado hoy día unas 200 000 ampollas del mismo producto rechazadas también debido a la contaminación mecánica.

Para analizar más a fondo el problema de la contaminación mecánica investigué 50 ampollas de las rechazadas filtrando la solución en un filtro de miliporos de 0.2 micras, y al microscopio, observando muchas manchas negras, trozos de pelo y papel de filtro. El filtrado era muy claro y fue también examinado por el jefe del control de calidad, cuyas conclusiones concordaron con las mías.

Por tanto, es evidente que la principal razón por la que se rechazaban los productos esterilizados al final era la contaminación mecánica, siendo la causa de esta contaminación:

1. El aire en circulación dentro de la zona.
2. Una mala manipulación del filtro de membrana.
3. La lavadora de ampollas vacías.

Con respecto a la primera causa de contaminación, pedí al jefe de la planta que desmontase los dos filtros para limpiarlos, y los conductos se fro- taron primero con un paño seco para quitarles la oxidación y el polvo, y a continuación se lavaron con alcohol al 70% para eliminar los posibles microor- ganismos. Los dos filtros fueron descontaminados haciendo pasar una corriente de aire a baja velocidad en dirección opuesta al flujo normal. Los dos filtros llevaban una etiqueta en la que se decía que habían sido limpiados por última vez en 1972.

Con respecto a la segunda causa, dí explicaciones, impartí capacitación e hice demostraciones para los trabajadores a fin de enseñarles la manera de em- plear el filtro de membrana. Este tema será objeto del Capítulo V.

En lo que atañe a la última fuente de contaminación, hice cuanto pude en las instalaciones de SOLKA para cambiar todas las tuberías por otras de PVC, ya que no hay tubos de acero inoxidable, cambié el filtro de la propia máquina porque observé que estaba estropeado, pero para los líquidos de lavado no ha- bía filtros.

A continuación, la zona parenteral fue limpiada durante dos días y la preparé para iniciar la producción. El 13 de abril, fue producido el primer lote de ampollas de sulfato de morfina N° 12159. Seguí el análisis y el lote fue aprobado y declarado apto para su venta por el control de calidad.

De esta manera se eliminó el problema de la contaminación mecánica y la producción ha continuado normalmente hasta ahora.

Dexacort Ampolla 4 mg/ml

Como el problema de Dexacort ampolla imponía una carga pesada a la direc- ción de SOLKA, con respecto al contrato firmado para la exportación a Costa Rica y la escasez del producto en el mercado local, decidí primero iniciar su producción y en segundo lugar examinar la posibilidad de reprocesar las 200 000 ampollas rechazadas antes. A continuación expongo mis comentarios sobre la producción del primer lote de Dexacort.

Comentarios sobre la producción de Dexacort Ampolla

La fabricación del lote N° 12275 empezó a las 8 de la mañana del martes 26 de abril. Primero empezamos la preparación de la solución de fosfato sódico de dexametazona en un recipiente y en el otro disolvimos sulfito de sodio y citrato de sodio. A continuación los mezclamos. Después empezamos a preparar una solución de alcohol bencílico (128 mg en 4 litros de agua destilada). El

alcohol bencílico no se disolvió fácilmente en el agua, necesitándose más tiempo con una fuerte agitación. Esta operación podría ser la causa de la opalescencia de la solución de dexacort, según me dijo el jefe del control de calidad, ya que algunos lotes de ampollas contenían gotitas de alcohol bencílico lo que se reconocía fácilmente. Por tanto, con respecto a estas etapas obré con grandes precauciones e inspeccioné la solubilidad completa del alcohol de la solución de alcohol bencílico con la otra solución, completé el volumen total y ajusté el pH de la solución a 8,03 añadiendo 2 ml de ácido clorhídrico al 10% p/v.

Empecé el filtrado de la solución en un filtro de membrana de una porosidad de 0,2 μ m y recogí el filtrado en una botella Erlenmayer de 3 litros de capacidad. Después de inspeccionar el filtrado observé que estaba altamente contaminado por partículas blancas de gran tamaño. Continué la filtración, la inspeccioné de nuevo y ví que la solución estaba todavía contaminada por partículas blancas. Pedí que se cambiase la manguera fijada entre el filtro y el receptor porque estaba hecha de tres partes de material diferente conectadas entre sí y era más larga de lo necesario.

Después de cambiar la manguera y empezar la filtración, el filtrado apareció muy claro. El tipo de manguera utilizado podría ser una de las otras causas de contaminación por impurezas mecánicas. La filtración terminó alrededor de la 1 de la tarde. La operación de llenado se inició alrededor de las 2 de la tarde, y al salir de la fábrica a las 5 de la tarde, continuaban con el proceso de llenado hasta que lo terminaron a las 7.30 de la tarde.

El día siguiente observé que había 700 ml de la solución en un recipiente y el supervisor de turno me explicó lo ocurrido el día anterior. Había alrededor de 600 ampollas llenas con más del volumen especificado (se precisan unos 20 minutos para recoger este volumen, ya que la capacidad de salida es de 2 000 Amp/h). Por lo tanto recogieron la solución después de destrozar las ampollas. A continuación figura el análisis del lote producido:

7 588 Ampollas conforme a los requisitos
550 Ampollas rechazadas por estar mal cerradas
383 Ampollas rechazadas por contener partículas extrañas
65 Ampollas rotas
70 Ampollas enviadas a análisis
700 ml de solución fue recogido de ampollas llenas con más del volumen especificado (= 636 ampollas).

El análisis de los datos mencionados antes puso de manifiesto lo siguiente:

1. La producción de ampollas confirmadas fue igual al 75,88% de la producción nominal.
2. El % de ampollas rechazadas durante la fabricación fue igual al 9,98% del teórico (cerradas deficientemente, partículas extrañas, rotas).
3. Alrededor del 0,7% de la cantidad nominal se utilizó para análisis.

4. Alrededor del 6,36% del volumen teórico del lote se rechazó por exceso de volumen (mano de obra deficiente).
5. Alrededor del 7,08% del volumen se perdió por diferencias no explicadas.

Se envió una muestra al control de calidad para su análisis completo. Los resultados del análisis químico, microbiológico y biológico indicaron que estaba conforme con las especificaciones.

Estudio de viabilidad para el reproceso de Dexacort Ampolla

1. Situación

23 lotes (191 577 ampollas) de Dexacort ampollas fueron rechazados por el departamento de control de calidad debido a la presencia de impurezas mecánicas y a opalescencia. El departamento de control de calidad había efectuado varios estudios para determinar la causa de esta opalescencia, pero todos los ensayos fracasaron. El problema imponía una pesada carga a la dirección de SOLKA puesto que la fabricación de este producto se había parado hacía mucho tiempo y los lotes rechazados existen hoy día en los almacenes y cuestan a SOLKA alrededor de 2,5 millones de córdobas (un cuarto de millón de dólares).

2. Plan de trabajo

Decidí efectuar un pequeño experimento piloto para estudiar la viabilidad de reprocesar las ampollas rechazadas como se indica a continuación:

- a) Elegí el peor lote y traté de reprocesarlo.
- b) Investigué las ampollas resultantes analizándolas cuantitativa y cualitativamente, en particular con respecto a la contaminación mecánica y biológica.
- c) Evalué la rentabilidad del proceso.

3. Reproceso

El lote N° 10922 fue el peor según el informe del Lic. Oscar Meléndez (Dirección Técnica). Al comienzo tomé 20 ampollas de este lote y observé que había una gran variación entre el volumen de solución de cada ampolla y que la mayoría contenía entre 0,7 ml y 0,9 ml y que una ampolla contenía 1,3 ml. A continuación, con una jeringa extraje la solución de las ampollas, investigué de nuevo el fondo negro amarillento y hallé que la solución estaba muy contaminada por partículas blancas y negras, trozos de pelo y que la solución no era clara.

Filtré la solución con un filtro de membrana de 0,2 micras y analicé el filtrado. Resultó muy claro y libre de impurezas mecánicas. Envié la solución al laboratorio analítico para su ulterior investigación y analizar la potencia del fosfato disódico de dexametazona presente para ver si había ocurrido una degradación o si la potencia no había cambiado aún. Los resultados del análisis indicaron que la solución se conformaba a las especificaciones desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo. Esto me estimuló a hacer un experimento piloto.

Como el número de ampollas de un lote está comprendido entre 8 000 y 9 000, es inútil emplear la jeringa para retirar la solución de las ampollas después de romperlas, por no tratarse de un proceso industrial. Ideé un pequeño aparato formado por una bomba de vacío conectada a un frasco buchner con una manguera de PVC. Al otro lado de la botella buchner había un tubo de vidrio doblado a un ángulo de 45°, cuya extremidad era lo bastante estrecha para introducirla en la ampolla hasta el fondo y poder extraer hasta las últimas gotas de la solución. Con este aparato conseguí reducir a un mínimo las pérdidas lo mejor que pude.

Tomé 1 200 ampollas del mismo lote N° 10922 y empecé a extraer la solución con ayuda de dos operadores. Conté el tiempo necesario para terminar la extracción de la solución a utilizar de nuevo para el estudio de rentabilidad. Observé que 1 200 ampollas dan alrededor 1 010 ml y que los operadores terminaron la extracción en hora y media.

A continuación filtramos dos veces la solución utilizando un filtro de membrana de 0,2 micras. Después comprobamos el pH y con una máquina Strunk llenamos y cerramos las ampollas. Obtuvimos unas 676 ampollas. Una vez esterilizadas, lavadas e inspeccionadas, su número definitivo era de 595. Se enviaron muestras para el análisis cuyo resultado fue satisfactorio. A continuación se indican los resultados del análisis.

M E M O R A N D U M

A : Miembros del Comité Técnico Reunión 21-6-83.
DE : Lic. Alejandro Palacios H./Director de Control de Calidad.
ASUNTO: Dexacort Inyectable 4mg/ml, reprocesado.
FECHA : 24 de Junio, 1983

Me dirijo a Uds. reportándoles resultado de los ensayos analíticos del producto reprocesado destrito a continua
ción:

Producto : Dexacort Inyectable 4mg/ml.
Lote : 10922
Fecha de Fabricación : 20-October- 1982
Fecha de reproceso : 11-Junio-1983
Realizado por : Ali Elsharkawy
Cantidad reprocesada : 1,200 Ampollas
Volumen colectado : 1,025 ml.
Método de reproceso : despicar manualmente las ampollas
- succionar el líquido mediante
homba de vacío.
- filtrar por filtro de membrana
de porosidad 0.2 μ m.
- llenar con volumen 1.1 ml. en
ampollas ambar.
- esterilizar en autoclave a vapor
por 45 minutos.
- revisar visualmente todas las
ampollas.
Muestreo : 60 ampollas tomadas al azar en una
población de 535 ampollas (rendimiento
obtenido en el reproceso).
Envase : ampollas de vidrio transparente color
ambar de 1 ml.

continúa...

Descripción : líquido incoloro, libre de partículas y sedimento, con una suave opalescencia.

Volumen de llenado :

1.) 1.3ml.	6.) 1.3ml.
2.) 1.4ml.	7.) 1.2ml.
3.) 1.2ml.	8.) 1.3ml.
4.) 1.2ml.	9.) 1.3ml.
5.) 1.2ml.	10.) 1.2ml.

$$\bar{X} = 1.26 \text{ ml.}$$

Esterilidad : pasa prueba-(11 días de incubación).

pH : 7.5 (producto final); 7.28 (solución en reproceso)

Identificación : (TLC), pasa prueba.- No se detectó degradación.

Pirógenos : pasa prueba

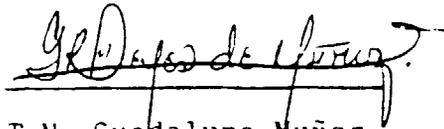
Título Espectrofotométrico como Dexametasona Fosfato. : 92.6%

Resultado : APROBADO

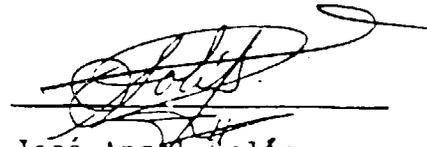
Fecha : 24-Junio-1983

Conclusión : este producto puede venderse el mercado nicaragüense y puede aplicarse el mismo procedimiento de reproceso al Dexacort almacenado en el área de productos rechazados, recomendamos mejorar la cristalinidad de la solución.

continúa.....



T.M. Guadalupe Muñoz
Asistente de Microbiología.



José Ángel Solís.
Analista Químico.



Lic. Alejandro Palacios H.
Director de Control de Calidad.

CC: Archivo.
Cronológico.
Folder/Dexacort Ampollas 4mg/ml.
APH/mcg. " " " " " "

4. Evaluación económica del proceso

SOLKA posee una hoja de costos estándar para cada producto desglosado en partidas en relación con cada etapa de la producción. Según los datos procedentes del experimento piloto, el reproceso añadirá al costo final los gastos siguientes por ampolla:

Partida	Costo en córdobas
1. 20% de pérdidas en materias primas	0,065
2. ampollas vacías	0,192
3. costo de la mano de obra	0,176
<hr/>	
Costo total	0,433

Este costo total de refabricación representa alrededor de 3,11% del precio de venta del producto, que es de 13,9 córdobas.

Es evidente ahora desde el punto de vista científico y económico que podemos reprocesar las ampollas rechazadas, por lo que se celebró una reunión con los funcionarios de producción, ventas, servicios financieros y control de calidad en la que se decidió reprocesar las ampollas. A continuación figura un ejemplar del memorando enviado al jefe de producción, que contiene el reproceso.

Dr. Filadelfo Cuadra/ Director de Producción Interino

Lic. Betania Vargas/ Dirección Técnica

REPROCESO DEXACORT AMPOLLA ORDEN 5586

Junio 15 de 1983

Como es de su conocimiento, nuestro Asesor Aly Mohamed - Elsharkawy, reprocesó el Dexacort Ampolla que fue rechazado de Costa Rica por evidente contaminación mecánica - (Se delucidó posteriormente que se trata solo de eso) y los resultados fueron positivos en cuanto a potencia Control Bacteriológico y Pirógenos por tanto se deberá iniciar el reproceso de todos los lotes de dicho producto - en mención; mediante seguimiento adjunto.

No omito manifestarle que se deberá de hacer dicho reproceso completo en una sola jornada de trabajo (que no quede solución de un día a otro).

Sin más, agradeciendo su amable atención.

Atentamente.


Lic. Betania Vargas
Dirección Técnica

cc: Lic. Nubia Blanco/ Responsable de Parenterales
Lic. Alejandro Palacios/ Director de Control/Calidad
Supervisoría de Producción
Archivo
Cronológico

BV/mosm.

PASOS PARA REPROCESO DE DEXACORT AMPOLLA 4mg. ORDEN #5586

Se deberá reprocesar lote por lote.

1. Extraer la solución de la ampolla mediante mecanismo aplicado en el piloto - (Kitasatos, tubo de vidrio bomba de vacío).
- Enviar muestra a Control de Calidad para determinar potencia y pH.
2. Filtrar la solución en Portafiltro Sartorius a través de membrana filtrante; efectuando todos los pasos para el proceso normal de filtración.
3. Llenar en ampolla ámbar con un volumen de 1.c.c.
4. Esterilizar a vapor por 45 minutos.
5. Enviar muestra a Control de Calidad, para prueba de esterilidad y pirógenos.
6. Revisar 100% con mucha precaución.

Atentamente.


Lic. Betania Vargas
Dirección Técnica

Junio 15 de 1983

OV/mesm.

Con respecto al producto aséptico, la actual zona parenteral no es adecuada en absoluto, ya que los estudios microbiológicos han puesto de manifiesto que la misma está muy contaminada por bacterias y hongos cada día y durante dos meses a pesar de su fumigación con una solución de formalina al 8%. Deseo mencionar que efectuamos una nueva remodelación de la zona, teniendo en cuenta las condiciones ideales de producción en condiciones estériles. Nos pusimos en contacto con un doctor en ingeniería, profesor de la Universidad de Managua, especializado en acondicionamiento de aire y producción de aire estéril. Discutimos con él la posibilidad de fijar filtros HEPA en los conductos de aire. Terminado su estudio demostró la posibilidad de utilizar dichos filtros. Los filtros se encargaron en Holanda y se empezará el remodelado de la zona el 3 de agosto del año en curso.

B. Departamento de infusiones

Bebelitos es una solución oral que se emplea para los casos de deshidratación infantil. Se produce en el mismo departamento y con el mismo equipo de infusión. El 24 de junio de 1983, después de la esterilización del lote N° 12522 se observó que el tapón de aluminio de las botellas de vidrio se oscurecía mucho, en lugar de tomar un color plateado, debido a la presencia de material carbonoso negro. Pararon el autoclave y me pidieron ayuda. Examiné el problema y supuse el contacto de algún producto químico con el tapón metálico. Me pregunté: ¿De qué material se trata y de dónde procede? Empecé a examinar el agua utilizada para enfriar la cámara del autoclave, que contiene las botellas, después de terminado el ciclo de esterilización. Observé la presencia de agua planda reciclada a la que se solía añadir aditivos químicos para impedir la precipitación de sales acuosas. Se ensayó el pH del agua reciclada, siendo el resultado de 8,8 aproximadamente lo que significa que era alcalina. Por tanto, esta alcalinidad podría ser la razón del fenómeno observado y la fuente eran los aditivos químicos utilizados. Para demostrar este punto, efectué un experimento en el laboratorio manteniendo el tapón metálico durante 20 minutos en agua en ebullición a diferentes pH. Ví que el tapón de aluminio expuesto a un pH superior a 8 exhibía el mismo fenómeno.

Por tanto, es evidente la causa y la fuente del ennegrecimiento del tapón de aluminio de Bebelitos. Después de estos trabajos preparé nuevas instrucciones para ajustar el pH del reciclado utilizado para la refrigeración de la cámara del autoclave a fin de que no fuese superior a 7,7 y cada día, se añadan o no aditivos químicos al agua, ha de enviarse una muestra de agua al departamento de control de calidad para comprobar el pH.



CAPITULO II

INVESTIGACION DE LAS ACTUALES TECNOLOGIAS APLICADAS

Los Laboratorios SOLKA suministran al mercado unas 131 formas dosificadas acabadas de un total de 460 medicamentos incluidos en la lista nacional de productos médicos. Revisé la tecnología empleada para alrededor de 70 diferentes fórmulas de dosificación producidas por SOLKA llegando a la conclusión de que había que cambiar la fórmula y la tecnología aplicada con respecto a 14 de ellas.

Después de investigar estos 14 productos en escala de laboratorio y en una instalación piloto, se analizaron en el departamento de control de calidad que determinó que estaban en buenas condiciones. A continuación cambiamos las instrucciones del proceso de fabricación y seguimos los resultados de las nuevas instrucciones observando que eran muy eficaces.

Dicloxapen Suspensión 125 mg/c.c.

Comprobé la fórmula y el procedimiento de fabricación de Dicloxapen suspensión y observé lo siguiente:

1. La tecnología utilizada afecta con toda seguridad la potencia del anti-biótico. En la etapa 3 de las instrucciones está escrito que hay que secar la mezcla que contiene el antibiótico a 50° C hasta su desecación. Esta etapa expondrá el principio activo a la humedad y al calor.

La dicloxacilina sódica monohidratada es un producto del grupo semi-sintético de la penicilina, extremadamente susceptible a la degradación frente a reactivos de base ácida, iones metálicos, penicilinasas, agentes catalíticos orgánicos, el calor e incluso el agua molecular debido a la presencia del anillo B-lactánico de cuatro miembros. Por tanto, hay que obrar con precaución para impedir la hidrólisis del anillo B-lactánico evitando la exposición del producto médico al calor y a la humedad.

2. El amarante (colorante) no se usa hoy día en los preparados farmacéuticos según las normas de la FDA. Por lo tanto hay que suprimirlo de la fórmula.
3. La secuencia de operaciones de mezclado de los ingredientes no puede garantizar la uniformidad e integridad del producto final porque al mezclar 1,5 kg de un ingrediente activo con 10 kg de otro material se producen inmediatamente variaciones en la homogeneidad y de una dosis a otra, como han confirmado los resultados de los análisis efectuados por el departamento de control de calidad.
4. Para la fórmula del producto hay que utilizar un litro de alcohol al 50% en volumen lo que no estaba escrito en la fórmula. Según las buenas prácticas de fabricación, hay que enumerar en la fórmula cada uno de los ingredientes, independientemente de que aparezca o no en el producto acabado. Esto facilita también la contabilidad de materiales y sirve de insumo para la contabilidad de costos.

Para superar estas dificultades, convendría aplicar la siguiente fórmula y proceso de fabricación.

Fórmula para 1 000 botellas (35 kg de granulado)

1.	2580	Dicloxacilina sódica monohidratada (+ 5%)	1 575,00 gm.
2.	5020	Metilcelulosa 4000	400,00 gm.
3.	2060	Amarillo de tartracina	0,65 gm.
4.	0850	Polisiloxano dimetílico 30%	187,00 gm.
5.	6121	Sabor cereza	112,00 gm.
6.	6200	Sacarina sódica	125,00 gm.
7.	1580	Ciclamato de sodio	125,00 gm.
8.	Alcohol 50% en volumen	1 000,00 c.c.
9.	0960	Azúcar glass para producir	35 000,00 gm.

Técnica de preparación

1. En un recipiente de vidrio de dos litros de capacidad disolver 187 gm del agente antiespumante dimetilsiloxano al 30% en un litro de alcohol al 50% en volumen.
2. Cargar el mezclador DAY con la cantidad especificada de azúcar glass y durante la mezcla añadir la solución preparada en la etapa número uno parte por parte hasta el final. Continuar la mezcla durante 15 minutos.
3. Mezclar la mezcla obtenida en la etapa número dos en un secador de lecho fluido AEROMATICA a 60° C durante 30 minutos. Enviar una muestra para observar si está totalmente desecada.
4. Después de que la mezcla está seca, pasar los gránulos obtenidos por malla N° 30.
5. Cargar el mezclador BLENDEX con 400 gm. de metilcelulosa 4000, 112 gm. de sabor cereza, 125 gm. de sacarina sódica, 125 gm. de ciclamato sódico y 0,65 gm de amarillo de tartracina. A continuación mezclar durante 2 minutos con giro a la derecha y otros 2 minutos a la izquierda.
6. Añadir 1 575 gm. de dicloxacilina sódica monohidratada, que fue pasada previamente por malla N° 30, y mezclar en un BLENDEX de nuevo con 3 minutos de giro a la derecha y otros 3 a la izquierda.
7. Cargar el mezclador BLENDEX con 2 000 gm. de la mezcla obtenida en la etapa número 4 y mezclar durante 3 minutos con giro a la derecha y otros 3 a la izquierda.
8. Cargar el mezclador BLENDEX de nuevo con 4 000 gm. de la mezcla obtenida en la etapa número 4 y mezclar durante 5 minutos con giro a la derecha y otros 5 a la izquierda.
9. Volver a cargar el mezclador BLENDEX con 8 000 gm. de la mezcla obtenida en la etapa número 4 y mezclar durante 10 minutos con giro a la derecha y otros 10 a la izquierda.
10. Cargar el mezclador BLENDEX con el resto de la mezcla obtenida en la etapa número 4 y mezclar durante 15 minutos con giro a la derecha y otros 15 a la izquierda.
11. Pesar la mezcla resultante y enviar una muestra al laboratorio para su análisis.

El 1 de junio de 1983 se puso en práctica mi recomendación después de algunas modificaciones. Las páginas siguientes contienen las nuevas instrucciones del 1 de junio de 1983.

NORMAS DE FABRICACION

DICLOXAPEN SUSPENSION 125mg/5c.c.

Fórmula para lote de 35 Kgs. (1,000 Fcos.)

11-2580	Dicloxacilina Sódica equivalente	
	a: Dicloxacillina.....	1,500 gr +5%
11-5020	Metilcelulosa 4000.....	400 gr
11-0850	Antiespumante Suspensión.....	167 gr
11-2260	Colorante Rojo Cochinilla Sintético.....	2.1gr
11-6121	Sabor Cereza.....	112. gr
11-6200	Sacarina Sódica.....	125 gr
11-1580	Ciclamato de Sodio.....	125 gr
11-0960	Azúcar Glass csp.....	35,000.00 gr

Técnica de Preparación:

- (1) Colocar el Azúcar Glass en el mezclador DAY; habiendo sido pasada por malla #30.
- (2) Dispersar el Antiespumante y la Sacarina Sódica en agua y con esto humedecer el Azúcar Glass.
- (3) Pasar por malla #16 y secar a 50°C. Pasar por molino alpine.
- (4) Mezclar el Metocel 4000, el Colorante Rojo Cochinilla Sintético, el Sabor Cereza, y el Ciclamato de Sodio durante 5 minutos; habiendo sido pasados por malla #30.
- (5) Colocar esta mezcla en el mezclador Blendex y agregar la Dicloxacilina Sódica, habiendo sido pasado previamente por malla #30.

Mezclar 3 minutos con giro del Blendex a la derecha y 3 minutos con giro del Blendex a la izquierda.
- (6) A la mezcla anterior agregar 2.5 kg. del granulado obtenido en el punto (3); mezclar 2 minutos con giro del Blendex a la derecha y 2 minutos con giro del Blendex a la izquierda.

...//

- (7) A la mezcla obtenida, agregar 5Kg del granulado obtenido - en el punto (3), mezclar 2 minutos con giro del Blendex a la derecha y 2 minutos con giro del Blendex a la izquierda.
- (8) A la mezcla obtenida, agregar 10Kg. del granulado obtenido en el punto (3), mezclar durante 2 minutos con giro del -- Blendex a la derecha y 2 minutos con giro del Blendex a la izquierda.
- (9) A la mezcla obtenida agregar el resto del granulado obtenido en el punto (3); mezclar durante 5 minutos con giro del Blendex a la derecha y 5 minutos con giro del Blendex a la izquierda.
- (10) Solicitar el retiro de muestra al Dpto. de Control de Calidad y esperar resultados.
- (11) Llenar con un peso de 35gr \pm 2g.

"Verificar volumen de llenado cada 15 minutos mediante control de gráfica".

Lic. Betania Vargas
Dirección Técnica

Junio 1 de 1983

BV/mesm.

Ampliopen Suspensión 125 mg.

Después de examinar la fórmula y la técnica de preparación de Ampliopen suspensión 125 mg. x 5 ml, presenté el siguiente asesoramiento para mejorar la tecnología:

1. Cambiar la ampicilina trihidrato por ampicilina anhidra después de terminar las existencias almacenadas, por las siguientes razones:
 - a) La forma anhidra es más estable que el trihidrato especialmente en los trópicos.
 - b) La forma anhidra es más soluble que el trihidrato a la temperatura del agua utilizada para reconstituirla.
 - c) La tasa de disolución de la forma anhidra es mejor que la del trihidrato y, por tanto, su biodisponibilidad.
2. No hay que utilizar ningún molino Alpine ni de otro tipo para la trituración de la ampicilina puesto que el calor generado durante el proceso afecta a la estabilidad del compuesto.
3. Hay que suprimir de la fórmula el colorante Amarant según las normas de la FDA.
4. Hay que cambiar la secuencia de mezclado de los ingredientes según el proceso mencionado en Dicloxapen suspensión para asegurar la uniformidad de la dosis.
5. Hay que determinar el grado de sequedad del granulado antes y después de la adición de la ampicilina, porque a las altas temperaturas de los trópicos, y a pesar del firme enlace en el cristal de trihidrato, las moléculas de agua son lo suficientemente libres para participar en una reacción hidrolítica de estado sólido. Hay que obrar con precaución para evitar todo lo posible el contacto del agua con las formas de dosificación sólida.

Esta recomendación se puso en práctica en junio de 1983.

NORMA DE PRODUCCION

AMPLIOPEN SUSPENSION 125mg.

Fórmula para lote de 30Kg. (2,000 Frascos).

11-0820 Ampicilina Trihidrato equivalente a:	
Ampicilina.....	3,150.00 gr + 5%
11-5020 Metocel 4,000.....	,800.00 gr
11-0850 Antiespumante Suspensión.....	400.00 gr.
11-2265 Colorante Rojo Cochinilla Sintético.	2.1 gr.
11-6121 Sabor Cereza.....	152.00 gr.
11-0960 Azúcar Glass csp.....	30,000.00 gr.

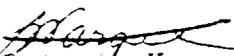
Técnica de Preparación:

- (1) Colocar en el mezclador DAY el Azúcar Glass pasando por malla No.30.
- (2) Dispersar el Antiespumante en agua destilada y humedecer -- con ésto el Azúcar Glass.
- (3) Pasar por malla No.16 y secar a 50°C. Pasar por molino alpíne.
- (4) Mezclar el Metocel, el Sabor Cereza y el Colorante Rojo Cochinilla, habiendo sido pasado por malla #30 y mezclar ---- durante 5 minutos.
- (5) Colocar esta mezcla en el mezclador Blendex y agregar la -- Ampicilina Trihidrato, habiendo sido pasada por malla #30.

Mezclar durante 3 minutos con giro del Blendex hacia la izquierda y 3 minutos con giro del Blendex hacia la derecha.

- (6) A la mezcla anterior agregar 5 Kg. del granulado obtenido - en el punto (3), mezclar 2 minutos con giro del Blendex a - la derecha y 2 minutos con giro del Blendex a la izquierda.
- (7) A la mezcla anterior agregar 10Kg. del granulado obtenido - en el punto (3) y mezclar durante 2 minutos con giro del -- Blendex a la derecha y 2 minutos con giro del Blendex a la izquierda.
- (8) A la mezcla obtenida agregar el resto del granulado obtenido en el punto (3) y mezclar durante 5 minutos con giro del Blendex a la derecha y 5 minutos con giro del Blendex a la izquierda. ..///

- (9) Solicitar el retiro de muestra al Departamento de Control de Calidad y esperar resultados.
- (10) Fraccionar con un peso de $15g \pm 750mg$.
- "Verificar volumen de llenado cada 15 minutos mediante -- control de gráfica".
-


Lic. ~~Betania Vargas~~
Dirección ~~Técnica~~

Junio 13 de 1983

BV/mesm.

Ampliopen y Dicloxacilina Cápsulas 500 mg.

Como dije antes, al examinar la suspensión de ampicilina y dicloxacilina, hay que adoptar medidas para evitar la degradación de la penicilina semisintética. Por tanto, recomendé que se tuviesen en cuenta las siguientes medidas.

1. Cambiar la especificación de la materia prima que se suministrará en lo sucesivo en forma de granulado (prepastificado). En este caso no necesitamos granular el polvo. El tipo prepastificado está formado por gránulos compactos fabricados por vía seca.
2. En caso de que obtengamos la forma granulada no hay que emplear en la fórmula el pladone oral (P.V.P.).
3. Es preferible utilizar la forma anhidra de Ampicilina.
4. De momento, podemos granular los ingredientes activos por el método de vía húmeda como se indica en nuestras instrucciones, pero en lugar de calentar el granulado hasta 50° C, no hay que emplear el calentador del secador de lecho fluido, bastando conectar el ventilador del secador hasta que los gránulos están secos.
5. Cambiar el orden de mezcla para seguir un orden geométrico de modo que podamos obtener una mezcla homogénea.

Esta recomendación se puso en práctica en junio de 1983.

NORMAS DE FABRICACION

AMPLIOPEN CAPSULA 500mg.

Fórmula para Lote de 30 Kg. (41 834 Cápsulas, (Aplicable a la Ampicilina Trihidrato Polvo asignada para Suspensiones).

11-0820 Ampicilina Trihidrato Polvo (Activo +5%),	21,962.85	g.
11-5660 Plasdone Oral.....	1,200.000	g.
11-3380 Estearato de Magnesio.....	600.000	g.
11-1990 Cab-c-sil.....	150.000	g.
11-2600 Lactos USP- Spray Dried- osp.....	30,000.000	g.

Técnica de Preparación:

- 1- Colocar la Ampicilina Trihidrato en el mezclador DAY; después de pasarlo por malla No.30.
- 2- Disolver el Plasdone Oral en 4 Litros de una solución al -- 50% de agua Alcohol Etilico y con esta solución humedecer - la Ampicilina. Se puede usar más solución Alcohol- Agua si fuera necesario para alcanzar una consistencia adecuada.
- 3- Pasar por malla No.16 y secar en el horno a 50°C.
- 4- Pasar por malla No.30 y colocar nuevamente en el mezclador- Blendex; agregar el Cab-c-sil y la Lactosa mezclar por 15 - minutos.
- 5- Agregar el Estearato de Magnesio y mezclar durante 15 minutos.
- 6- Solicitar el retiro de muestra de Control de Calidad y esperar resultado.
- 7- Llenar en Cápsulas #00 C/negro T/amarilla con un peso de --- 717mg \pm 36mg de polvo.

"Verificar peso cada 15 minutos llevando gráfica".

Nota: Si por la voluminosidad de la Ampicilina Trihidrato, no - fuera posible colocarla de una sola vez en el mezclador; - se deberá ir poniendo ésta conforme se va humedeciendo.

DIRECCION TECNICA

DF/mesm.

Febrero 15, 1983.

Pastillas de Carisoprodol

El meprobamato isopropílico (principio activo) puede adquirirse en polvo o granulado. Para la forma en polvo se utiliza la siguiente fórmula:

Carisoprodol en polvo	22 340,5 gm.
Plasdone oral (P.V.P.)	667,0 gm.
Almidón de maíz (A)	572,0 gm.
Almidón de maíz (B)	572,0 gm.
Almidón RX 1500	1 150,0 gm.
Azúcar	4 099,0 gm.
Estearato de mag.	600,0 gm.

Para la forma granulada, se utiliza la siguiente fórmula:

Carisoprodol granulado	22 340,0 gm.
Avicel pH 102	5 560,0 gm.
Almidón RX 1500	1 500,0 gm.
Cab-o-sil	300,0 gm.
Estearato de mag.	300,0 gm.

La forma en polvo se conserva en un almacén y la dificultad estriba en que la fórmula para el polvo no sirve ya que da tabletas de un elevado tiempo de desintegración y el control de calidad rechazó dos lotes de producción, número 12289 y 12290, de unos 60 kg.

Opino que la siguiente fórmula para la forma granulada es muy costosa puesto que se utiliza el 16% en peso de pastilla, Avicel pH 102. Avicel es más caro que el ingrediente activo.

Por tanto investigué el problema y efectué experimentos de laboratorio utilizando Amidone como agente de enlace en lugar de P.V.P. para la granulación de Carisoprodol. Preparé tres formulaciones, la primera con 0% Avicel, la segunda con 1% de Avicel y la tercera con 3%, en peso obteniendo el siguiente resultado.

Experimento N°	Dureza	Friabilidad	Desintegración
1	4,2 kg/cm ²	encapsulación	51 min.
2	4,0 kg/cm ²	1,8%	25 min.
3	3,8 kg/cm ²	0,84%	4 min

Según el precedente cuadro, los resultados del experimento número 1 y 2 no fueron satisfactorios debido a la triabilidad y desintegración, mientras que los resultados del experimento número 3 satisficían las especificaciones. Repetimos el experimento para confirmar la reproducibilidad del proceso obteniendo el mismo resultado. Por tanto, cambiamos la fórmula y las instrucciones para la preparación según los resultados obtenidos y lo aplicamos a la producción.

Para la forma granulada, como no poseemos ahora la materia prima, no podemos efectuar un experimento de laboratorio para confirmar si es posible o no reducir la cantidad de Avicel. Aconsejé al director técnico que efectuase este ensayo cuando obtengan la forma granulada aplicando el mismo método. Pero cabe mencionar aquí que se ha demostrado ya que si poseemos la forma granulada basta utilizar el 3% únicamente de Avicel.

Con respecto a los dos lotes, el número 12289 y 12290, que fueron rechazados por el laboratorio de control de calidad, efectué varios ensayos en escala de laboratorio y hallé que mezclando una parte del lote rechazado con una parte de la nueva fórmula podemos reprocesar los lotes rechazados puesto que el resultado de los análisis puso de manifiesto que todas las propiedades físicas se conformaban con las especificaciones. Por tanto dimos las instrucciones de preparación al departamento de producción para volver a fabricar los lotes.

N.B. Deseo manifestar aquí que toda mi labor técnica se efectúa por conducto de la directora técnica Lic. Betania Vargas y sus asistentes del laboratorio técnico.

MIORRELAJANTE CARISOPRODOL 350mgs.

I. Fórmula para lote de 30Kgs. (63,830 Tabletas).

11-1540 Carisoprodol.....	22,340.5	gr.
11-0740 Almidón de Maíz.....	600.00	gr.
11-6430 Sta-RX-1500.....	1,500.00	gr.
11-1585 Avicel PH-102.....	900.00	gr.
11-1290 Cab-o-sil.....	300.00	gr.
11-3380 Estearato de Magnesio.....	300.00	gr.
11-4600 Lactosa USP.....	4,059.5	gr.

Técnica de Preparación:

- (1) Colocar en el mezclador DAY el Carisoprodol habiendo sido antes pasado por malla #30.
- (2) Con los 600gr. de Almidón de Maíz, preparar una pasta de Almidón (con ayuda de calor (70°C)).
- (3) Humedecer con la pasta de Almidón el Carisoprodol hasta con consistencia adecuada y pasar por malla No.12, y secar no más de 60°C.
- (4) Pasar por malla No.16.
- (5) Pasar en el mezclador tetrahédrico el Cab-o-sil y el Estearato de Magnesio durante 5 minutos habiendo sido pasado por malla No.30.
- (6) Agregar a la mezcla anterior el Avicel pH-102 y mezclar no menos de 5 minutos.
- (7) A la mezcla del punto anterior agregar el Sta-RX-1500 pasando por malla #30 y mezclar no menos de 30 minutos.
- (8) A la mezcla obtenida agregar la Lactosa USP pasando por malla #30 y mezclar no menos de 30 minutos.
- (9) A la mezcla obtenida agregar la mitad de granulado de Carisoprodol obtenido, mezclar no menos de 10 minutos.
- (10) A la mezcla obtenida agregar el resto del granulado de Carisoprodol y mezclar durante 10 minutos.

...///

- (11) Solicitar al Dpto. de Control de Calidad el retiro de muestra y esperar resultados.
- (12) Tabletear en la Manseaten con una presión no mayor de 7.2; con punzón 11m.m. plano con un volumen de llenado de 470mgs \pm 24mg.

"Verificar parámetros mediante control de gráfica".

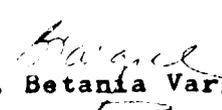
Lic. Estania Vargas
Dirección Técnica

Mayo 27 de 1983

EV/mesm.

TECNICA DE PREPARACION

1. Colocar el Carisoprodol en el mezclador DAY; habiendo sido pasado por la malla #30.
 2. Con el Almidón de Maíz; preparar una pasta de Almidón con ayuda de calor (70°C); y humedecer el Carisoprodol.
 3. Pasar por malla #12 y secar a no más de 60°C; pasar por malla #16.
 4. Colocar el Estearato de Magnesio y el Cab-o-sil; habiéndolos pasados por malla #30; en el mezclador Tetrahédrico; -- mezclar no menos de 5 minutos.
 5. A la mezcla anterior agregar el Sta-Rx-1500; pasando por malla #30 y mezclar durante 5 minutos.
 6. A la mezcla anterior agregar el Avicel pH-102 pasando previamente por malla #30 y mezclar durante 5 minutos.
 7. A lo anterior agregar la Lactosa USP; habiéndola pasado -- por malla #30 y mezclar durante 5 minutos.
 8. A la mezcla obtenida agregar 4Kg del granulado de Carisoprodol obtenido en el punto 3 y mezclar durante 5 minutos.
 9. A la mezcla obtenida agregar el resto del granulado de --- Carisoprodol. obtenido en el punto 3 y mezclar durante 5 -- minutos.
 10. A la mezcla obtenida agregar el granulado de Carisoprodol-lote 12289 (15kg) y mezclar durante 10 minutos.
 11. Solicitar el retiro de muestra al Dpto. de Control de Calidad, esperar resultados.--
 12. Tabletear en la Hanseaten; con una presión no mayor de 6;- con punzón 11m.m. plano; con un peso de 470mg \pm 24mg.
-


Lic. Betania Vargas

Mayo 30 de 1983

BV/mesm.

Granedix T.C. 500 mg

Con este producto se plantea el mismo problema que con carisoprodol. Aplicamos la misma técnica para resolver el problema. La fórmula y la técnica han sido muy satisfactorias.

NORMA DE PRODUCCION

GRANEDIX T.C. 500mg.

Fórmula para lote de 28Kg. (40,000 T.C.)

11-0490 Acido Nalidixico.....	20,000.00 g.
11-0740 Almidón de Maíz.....	840.00 g.
11-6430 Sta-Rx-1500.....	1,680.00 g.
11-2270 Colorante Rojo Carmín.....	27.00 g.
11-2060 Colorante Amarillo Tartrazina.....	18.50 g.
11-0960 Azúcar Glass.....	4,594.50 g.
11-3380 Estearato de Magnesio.....	420.00 g.
11-1290 Cab-o-sil.....	420.00 g.

Técnica de Preparación:

- 1) Colocar en el mezclador DAY el Acido Nalidixico y el Azúcar Glass habiendo sido pasado por malla No.30 y mezclar durante 10 minutos.
- 2) Preparar la pasta de Almidón, disolviendo éste en 4.5 Litros de agua destilada aplicar calor a 70°C.

Disolver los Colorantes en 1.5 Litros de agua destilada y -- agregarlos a la pasta. Enjuagar al final el Beaker con 500ml. de agua.
- 3) Con la pasta humedecer la mezcla del punto 1 hasta color homogéneo; pasar por malla #10 y secar a 50°C.
- 4) Pasar por malla #16; colocar éste en el mezclador DAY y agregar el Cab-o-sil y Sta-Rx-1500 previamente pasado por malla #30 y mezclar durante 5 minutos.
- 5) Agregar el Estearato de Magnesio previamente pasado por malla #30 y mezclar durante 5 minutos.
- 6) Solicitar el muestreo a Control de Calidad y esperar resultados.
- 7) Tabletear con punzón 13 mm plano ranurado, con un peso de -- 700mg \pm 35mg.
"Verificar parámetros cada 15' mediante control de gráfica".

Margre
Lic. Betania Vargas
Dirección Técnica

Junio 16, 1983.

BV/mesm.

Biofuran Suspensión

Después de revisar la fórmula de Biofuran suspension, hallé muchas incompatibilidades. Además hay que omitir algunos ingredientes activos porque son inútiles.

1. El antiespumante utilizado (solución de dióxido de silicona) es un agente surfactante no iónico que reduce la actividad del preservativo utilizado.
2. Se utiliza goma (veegum) como agente de emulsificación por ser un compuesto natural, pero está muy contaminada con bacterias, hongos y esporas. Este material en los países tropicales provoca la fermentación durante el almacenamiento. Por tanto lo sustituimos por carboximetilcelulosa.
3. El caolín es un compuesto del país y es susceptible de estar muy contaminado con bacterias, inclusive Bacillus anthracis, Clostridium tetani y Clostridium welchii. Además, el caolín no tiene nada que hacer en el tratamiento de la gastroenteritis infantil. Asimismo, debido a sus propiedades absorbentes, puede afectar la absorción gastrointestinal de otros medicamentos, absorbe los parabenos y reduce su actividad preservativa.
4. La concentración del ión hidrógeno en el producto final es de 4,5 aproximadamente, mientras que el hidroxibenzoato metílico y propílico utilizado como preservativo es activo a un pH de 7-9.
5. El alcohol etílico utilizado en la fórmula para disolver el preservativo es un solvente polar y destrozará la suspensión.

Por las precedentes razones sugiero que se ensaye primero la siguiente fórmula en el laboratorio para estudiar su estabilidad y si se demuestra que es satisfactoria se aplique.

Fórmula para un lote de 400 L.

1. Furazolidina	1,332 kg.
2. Citrato de pectina	2,800 kg.
3. C.M.C. sódico	4,000 kg.
4. Sacarina sódica	0,400 kg.
5. Acido sórbico	0,400 kg.
6. Glicerina	74,940 kg.
7. Esencia naranja	1,158 kg.
8. Agua destilada C.S.P.	400,000 kg.

N.B. La suspensión fue muy estable después de 2 meses y se ha modificado la fórmula en consecuencia.

Bioprin Suspensión

1. Tenemos que suprimir de la fórmula el alcohol puro utilizado para disolver el ácido sórbico ya que el alcohol es un sorbente polar y destruirá la forma en suspensión. En lugar de alcohol hemos empleado agua en ebullición en una cantidad de 12 litros.
2. Observé que la adición de trimetoprima y sulfametoxazol en polvo a la solución de alginato y tragacanto, las partículas de polvo se aglomeran y forman terrones. Estos terrones son muy difíciles de redispersar en el medio y se requiere más tiempo.

Para obtener una suspensión bien dispersa sin terrones, es necesario humedecer previamente el polvo con agua utilizada como vehículo antes de añadirla a la solución de alginato-tragacanto.

3. El ácido sórbico no es eficaz como preservativo por encima de un pH de 6,5 aproximadamente; el pH óptimo se encuentra a 4,5.

Según las instrucciones, el pH del producto debería estar comprendido entre 5 y 6. Prefiero ajustar el pH a 5 como máximo.

Metrazol Suspensión

La viscosidad de la suspensión es tan alta que es muy difícil extraer la suspensión de la botella.

Examiné la fórmula y halle que la cantidad de agente de suspensión utilizado es tan elevada que fue necesario reducir a la mitad la especificada en la fórmula.

Igualmente, observé que la cantidad de agua especificada para disolver el agente preservativo no ayuda excepto mediante ebullición. Esto significa que el producto es susceptible de contaminación microbiológica debido a la baja concentración del preservativo no completamente solubilizado.

Se hizo un ensayo piloto en laboratorio que fue satisfactorio después de cambiar la fórmula y la técnica utilizada en la producción como se indica a continuación.

NORMA DE PRODUCCION

METRAZOL SUSPENSION 125mgs/5c.c.

I) Fórmula para lote de 400 LTS. (3,478 Frascos)

11-0980	Azúcar Refinada (Parte A).....	4,000.00	gr.
11-5070	Metronidazole Benzoilado.....	16,000.00	gr.
11-0980	Azúcar Refinada (Parte B).....	76,000.00	gr.
11-4060	Goma Tragacanto.....	1,200.00	gr.
11-0720	Alginato de Sodio.....	1,200.00	gr.
11-5740	Propil Parabeno.....	80.00	gr.
11-5040	Metil Parabeno.....	720.00	gr.
11-6200	Sacarina Sódica.....	800.00	gr.
11-2060	Colorante Amarillo Tartrazina.....	32.00	gr.
16-3940	-Glicerina Simple.....	99,915.00	gr.
16-3250	Esencia Naranja S/color.....	2,702.00	gr.
-----	Agua Destilada C.S.P.....	400,000.00	gr.

II) Técnica de Preparación:

- 1- Colocar en el tanque de preparación 100 LTS. de Agua Destilada. En un recipiente seco, mezclar la parte A de la Azúcar con la Goma de Tragacanto y el Alginato de Sodio y agregarlos una vez mezclados al tanque de preparación. -- Mantener la agitación constante.
- 2- En aproximadamente 20 LTS. de Agua Destilada a 100°C disolver los Parabenos hasta obtener una solución transparente y agregarlos al tanque de preparación.
- 3- Agregar la Glicerina al tanque de preparación. En recipiente aparte en 5 LTS. de Agua Destilada disolver la Sacarina Sódica y el Colorante Amarillo Tartrazina; agregar dicha solución al tanque de preparación. Mantener la agitación.
- 4- Si el Metronidazole está en partículas ordinarias pasarlo por Molino Alpino usando malla No.30. Si la partícula es fina agregarlo al tanque de preparación sin molerlo; agregar la Esencia Naranja S/color.
- 5- En 100 LTS. de Agua en un recipiente aparte disolver la parte B del Azúcar refinada y agitar hasta completa disolución; agregar al tanque de preparación, pasándolo por malla fina. Mantener la agitación constante.

...///

- 6- Llevar con agua destilada cerca del volumen de aforo; chequear el pH que deberá estar entre 6 y 7. Aforar con agua destilada. Agitar no menos de 5 (cinco) minutos.
- 7- Pasar por molino coloidal (verificar la efectividad del -- molino); agitar durante 5 minutos.

Solicitar al Dpto. de Control de Calidad el retiro de la muestra, esperar resultados y llenar en frasco de vidrio ámbar o plástico opaco, con un volumen de 115ml \pm 55mls.

"Verificar el volumen de llenado mediante chequeo de gráfica cada 15 minutos".


Lic. Betania Vargas
Dirección Técnica.

Mayo 17 de 1983

BV/mesm.

Granedix Suspensión

1. Como suspensión de metrazol tuvimos que utilizar agua en ebullición para disolver los preservativos.
2. Hubo que reducir la cantidad de goma (veegum) y de goma tragacanto utilizadas como agente de suspensión para impedir la elevada viscosidad del producto final.
3. Hay que humedecer el ácido nalidíxico, primero con agua antes de verterlo en el tanque de preparación, en otro caso aparecen terrones en la suspensión y es muy difícil homogeneizarlo.

Aluminium Suspensión

y

Aluminium Anestético

Estos dos productos están a veces contaminados con Pseudomonas aeruginosa. Ví que es difícil determinar la fuente de contaminación pero podría ser el agua, la goma (veegum) o las manos de los operadores porque no utilizan guantes. En todo caso hay que aumentar la cantidad de preservativos. Hay que utilizar 800 gramos de metil parabeno en lugar de 720 gramos y 320 gramos de propil parabeno en lugar de 160 gramos. Este es el porcentaje necesario para impedir la aparición de microorganismos, especialmente Pseudomonas.

Dexin Jarabe

Los 20 litros de glicerina mencionados en la fórmula no son suficientes para disolver los 8 kg de paracetamol, ya que su solubilidad en la glicerina es 1 parte en 40 partes. Esto significa que el principio activo se añade a la solución de jarabe simple no completamente soluble y es dudoso si al final de la preparación podría disolverse. Esto tendrá como resultado una variación en la concentración del principio activo de una botella a otra.

La mejor manera de hacer un ensayo piloto en laboratorio es disolver el paracetamol en una mezcla de una parte de agua y otra de glicerina calentando suavemente. A continuación hay que inspeccionar la solubilidad, completar la preparación del jarabe y someterlo a control. En caso de que el análisis sea afirmativo, habrá que cambiar la fórmula y la técnica de preparación.

A continuación figuran las nuevas instrucciones según los resultados de los análisis.

NORMA DE FABRICACION

DEXIN JARABE

Fórmula para lote de 400 Litros (3,478 Frascos)

11-1260 Dextrometorfano HBr.....	1,200.00	gr.
11-4760 Maleato de Clorfeniramina.....	160.00	gr.
11-3600 Fenilefrina Hcl.....	800.00	gr.
11-0140 Acetaminofén.....	8,000.00	gr.
16-3940 Glicerina.....	80,000.00	gr.
11-0980 Azúcar Refinada.....	200,000.00	gr.
11-0700 Alcohol Etilico.....	16,000.00	gr.
11-1080 Benzoato de Sodio.....	2,000.00	gr.
11-4880 Mentol Cristalizado.....	20.00	gr.
16-3320 Esencia Tutifruiti.....	1,000.00	gr.
11-2265 Rojo Cochinilla Sintético.....	120.00	gr.
----- Agua Destilada csp.....	400,000.00	gr.

Técnica de Preparación:

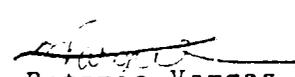
1. En el tanque de preparación colocar 150 litros de agua destilada; disolver el Benzoato de Sodio y agregar el Azúcar - para preparar el Jarabe Simple - Mantener agitación -.
2. Poco a poco agregar al tanque de preparación el Maleato de Clorfeniramina, la Fenilefrina y el Dextrometorfano - Mantener agitación - por no menos de 10 minutos.
3. En 500c.c. de Alcohol Etilico disolver el Mentol Cristalizado e incorporarlo al tanque de preparación.
4. En la marmita grande y en 30 litros de Glicerina y 30 litros de agua destilada a 50°C disolver el Acetaminofén con ayuda agitación vigorosa.
5. Manteniendo la agitación agregar el resto de Glicerina y Alcohol Etilico.
6. En 1 litro de agua destilada disolver el Colorante y agregarlo al tanque de preparación.
7. Agregar la Esencia Tutifruiti, aforar, agitar durante 5 minutos.

...///

8. Solicitar el retiro de muestras a Control de Calidad y esperar resultados.

9. Filtrar y llenar con un volumen de 115mls \pm 6mls.

"Verificar volumen de llenado cada 15 minutos mediante control de gráfico".


Lic. Betania Vargas
Director técnico

Julio 27 de 1983

BV/mesm.

CAPITULO III

ESTABILIZACION DE LA PRODUCTIVIDAD Y MEJORAMIENTO
DE LA EFICIENCIA Y DE LA CALIDAD

A. ESTABILIZACION DE LA PRODUCTIVIDAD

Este estudio trata de presentar una estimación de la capacidad de formulación instalada de SOLKA a fin de ayudar a la dirección a proveer mejor el personal y las máquinas.

Después de 4 meses de trabajar en Nicaragua, resulta evidente que SOLKA funciona al 10-60% de su capacidad de producción como se indica en los cuadros siguientes. Las fuentes de información de estos estudios son el plan de producción anual para 1983, y los documentos del departamento de programación, de producción y de personal, habiéndose seguido las siguientes pautas:

1. 300 días laborables por año.
2. Las horas laborables en el turno regular son 7 horas (una hora para almuerzo y desayuno) y en el turno suplementario es de 6 horas (una hora para la cena).
3. Para cada forma dosificada especifiqué su propio equipo, excepto que en el caso de la pomada se utiliza una máquina pistón de líquido para llenar los tubos.
4. El tiempo medio necesario para el proceso de fabricación se calcula según el producto.
5. Sólo se ha calculado la mano de obra directa.
6. El proceso de preparación, la dosificación sólida y el lavado de los recipientes vacíos en el departamento de líquidos empieza un día antes.

CAPACIDAD DE FORMULACION

Dept.	Proceso	Tiempo										Personal		Capacidad (lote)		Plan de 1983	Capacidad sin utilizar									
		6	7	8	9	10	11	12	13	15	16	17	18	19	20			21	Turno 1°	Turno 2°	Total	Por 2 turnos	Por año			
POMADA	<ul style="list-style-type: none"> ● Preparación y homog. ● Llenado 																		1	-						
																			2	-	3	1*	300	48	848	
PARENTERS.	<ul style="list-style-type: none"> ● Lavado ● Preparación ● Filtración y llenado ● Esteriliza. ● Inspección 																		3	3						
																			1	1						
																			6	-	16	2	600	233	628	

* Un turno.

CAPACIDAD DE EMPAQUE

LOTE	PERSONAL	TIEMPO, en h.	TOTAL en h. por lote	CAPACIDAD DE FORMULACION POR AÑO	MANO DE OBRA UN AÑO
TABLETAS	4	7	28	1500	20
CAPSULAS	1	4	4	390	1
SUSPENSIONES SECAS	6	3	18	1200	10
POLVO SECO	3	5	15	300	2
LIQUIDOS	8	3	24	1200	14
GOTAS	8	4	32	300	5
SUPOSITORIOS	2	3	6	300	1
POMADA	-	-	-	300	-
PARENTERALES una máquina	8	7	56	600	16
TOTAL	26	7	183	6090	69

TABLETAS

Proceso	Personal por turno	1° turno		2° turno		Bases de datos
		6 8 10 12 14	16 18 20 22	6 8 10 12 14	16 18 20 22	
Preparación	2					<ul style="list-style-type: none"> ● Mezclador DAY y amasador Cap. 30 kg 55 min. ● Granulador oscilante 20 min. ● Secador aeromática Cap. 30 kg 45 min.
Compresión y embotellado	1 1					<ul style="list-style-type: none"> ● Kilian \varnothing 6 mm. ● Hanseaten 20,000 T/h 8-10 20,000 T/h 17,200 " " 11-13 6,000 " " 16,000 " " 16 ----- ----- 18 4,320 " "
	1 2					
Empaque	4 (por lote)					<ul style="list-style-type: none"> ● Manual

CAPSULAS

Proceso	Personal por turno	1° turno 6 8 10 12 14	2° turno 16 18 20 22	Bases de datos
Preparación	1	—		● Mezclador tetrahidro Cap. 30 kg
Llenado	2	—	—	● Semiautomático 0 y 00 platean = 180 Cap. 30 pl/h 1 y 2 " = 420 Cap. 25
Pulido y embotellado	2 1	—		● Manual 1 000 cap/botella 4 min.
Empaque	1	—		● Manual Pegar etiquetas a las botellas 4 min.

SUSPENSIONES SECAS

Proceso	Personal por turno	1° turno		2° turno		Bases de datos
		6	8 10 12 14	16	18 20 22	
Preparación	1	—	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> • Mezclador Blendex Cap. 35 kg. o mezclador Montano
Llenado	3	—	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> • Manual <p>4 bot./min.</p>
Empaque	6	—	—	—	—	<ul style="list-style-type: none"> • Manual <p>2 bot./min.</p>

POLVOS SECOS

Proceso	Personal por turno	1° turno		2° turno		Bases de datos		
		6	8	10	12		14	16
Prepara- ción	1	—				● Mezclador Montano Cap. 30 kg		
Llenado	3	—				● Semiautomático Cap. 600 bolsas/min.		
Empaque	3	—				● Manual		

LIQUIDOS

Proceso	Personal por turno	1° turno		2° turno		Bases de datos							
		6	8	10	12		14	16	18	20	22		
Preparación y homogeneización	1												<ul style="list-style-type: none"> ● 2 tanques de preparación con agitador capacidad de cada uno 400 l ● 2 homogeneizadores
Llenado	6												<ul style="list-style-type: none"> ● 1 dosificador de pistón Cap. 35 bot. (55-115 ml min.) ● 1 dosificador de vacío Cap. 20 bot. (115-165 ml min.)
Empaque	8												<ul style="list-style-type: none"> ● Manual
Lavado	2												<ul style="list-style-type: none"> ● Máquina de fabricación nacional Cap. 56 bot./min.

GOTAS

Proceso	Personal por turno	1° turno				2° turno				Bases de datos	
		6	8	10	12	14	16	18	20		22
Preparación y filtración	1										● Tanque de preparación con mezclador Cap. 200 l
Llenado	6										● Máquina Filamatic Cap. 25 bot./min.
Empaque	8										● Manual
Lavado	1										● Manual

SUPOSITORIOS Y OVULOS

Proceso	Personal	1° turno				2° turno				Bases de datos	
		6	8	10	12	14	16	18	20		22
Preparación	1			—							● La misma máquina para cremas y pomadas
Llenado y refrigeración	1				—						● Máquina de cap. de 60 sup./min.
Sellado	1					—					● Máquina
Empaque	2		—								● Manual

POMADAS Y CREMAS

Proceso	Personal	1° turno 2° turno		Bases de datos
		6 8 10 12 14	16 18 20 22	
Preparación y homogeneización	1	—		● Máquina de cap. 40 kg.
Llenado	2		—	● 1 Dosificador de pistón Cap. 25 tubos/min.

PARENTERALES

Proceso	Personal	1° turno		2° turno		Bases de datos
		6	8 10 12 14	16	18 20 22	
Preparación	1		—	—		<ul style="list-style-type: none"> ● Manual, tanques de preparación 20-50 L.
Filtración y llenado	1		—	—		<ul style="list-style-type: none"> ● Filtro de membrana \varnothing 293 mm. ● Máquina de Strunck 2000 Amp. 1 ml/hr. 1700 " 2 ml/hr. 1500 " 5 ml/hr.
Esteriliza.	1			—	—	<ul style="list-style-type: none"> ● Autoclave cap. 200-250 litros
Inspec.	3 ₃		—	—		<ul style="list-style-type: none"> ● Manual
Lavado y secado	3		—	—		<ul style="list-style-type: none"> ● Semiautomático, 50% de capacidad no utilizada debido a escasez de boquillas ● Horno
Empaque	8 ₆		—	—		<ul style="list-style-type: none"> ● Manual ● Máquina impresora

Para exponer mi estudio pedí una entrevista con todos los responsables para discutir las siguientes cuestiones:

1. Resultado de mi análisis de la capacidad instalada de producción.
2. Medidas a tomar para conseguir una plena capacidad.

Se celebró una reunión el 30 de junio a la que asistieron las siguientes personas:

1. El Administrador General.
2. El Director de Producción (1° día de trabajo).
3. Jefe de la Planta.
4. Supervisores de la Planta.
5. Director de Planificación (nuevo departamento).

Después de discutir durante 4 horas todos los detalles del estudio, todas las partes llegaron a un acuerdo con respecto a la capacidad instalada. Al final sugerí que podemos alcanzar un pleno aprovechamiento de la capacidad instalada dentro de 4 meses a partir de julio de 1983, aumentando gradualmente la producción. Me comprometí a preparar el plan para julio y seguirlo ya que el Director de Producción acababa de entrar en funciones, siendo un ingeniero electricista (especializado en la producción). Por consiguiente, ocupa un cargo que es nuevo para él. A continuación figura el plan para julio de 1983.

LABORATORIOS SOLKA, S.A.

Dirección de Planificación

PLAN DE PRODUCCIÓN Julio 1963

Tabletas

PRODUCTO	CANTIDAD		VALOR EN CORDOBES		REMPORTE
	LOTE	Tabletas	COMERCIAL	D.N.I.E.	
1. Alumin	8	218,176	77,643.60	--	1º
2. Alumax	8	218,176	116,683.50	--	2º
3. Dolopasin 10mg.	11	440,000	159,500.00	91,800.00	3º
4. Sinalgex	3	128,571	57,204.75	--	4º
5. Nausyl 50mg.	2	300,000	210,300.00	--	5º
6. Granedix 500mg.	24	960,000	208,480.00	589,600.00	6º
7. Espasmocina	10	652,170	163,042.50*	--	7º
8.					
9.					
10.					
TOTAL	66	2,917,093	2,460,236.85	681,400.00	

* Se calculó en base a precio estimado por la Dirección de Mercadeo.

Francisco C. ...
Francisco C. ...
Director de Planificación

LABORATORIOS SOLKA, S.A.

Dirección de Planificación

PLAN DE PRODUCCION Julio 1963

Cápsulas

PRODUCTO	CANTIDAD		VALOR EN COPEDOBAS		SERIEDAD
	LOTE	Cáps.	COMERCIAL	D.M.T.E.	
1. Indogex 25mg.	5	392,670	418,119.00	--	1º
2. Ampliopen 500mg.	11	460,537	1047,546.50	175,841.40	2º
3. Biociclian 500mg.	5	250,835	--	100,334.00	3º
4. Ampliopen 250mg.	3	283,911	830,975.30	--	4º
5. Nifurán 100mg.	4	305,388	1354,310.80	--	5º
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
TOTAL	28	1693,341	3650,951.60	276,175.40	

Francisco Castañeda
 Francisco Castañeda
 Director de Planificación

LABORATORIOS SOLKA, S.A.

Departamento de Planificación

PLAN DE PRODUCCIÓN Julio 1963

Suspensiones Secas

PRODUCTO	CANTIDAD		VALOR EN COBOCAS		UNIDAD
	LOTE	Frascos	COMERCIAL	D.M.T.E.	
1. Eritral 250mg.x5cc.	24	48,000	422,400.00	360,000.00	12
2. Dicloxacen 125mg.x5cc.	20	20,000	--	160,000.00	12
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
TOTAL	44	68,000	422,400.00	520,000.00	

F. Chamorro C.
Francisco Chamorro C.
Instructor de Planificación

LABORATORIOS SIFA, S.A.
Compañía de Planificación

PLAN DE PRODUCCION Julio 1963

Polvo

PRODUCTO	CANTIDAD		VALOR EN MONEDAS COMERCIALES	UNIDADES
	LINEA	Sobres		
Benzal 8 g.	10	50,000	49,813.40	--
1.				12
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
TOTAL	10	50,000	49,813.40	--

[Handwritten Signature]
Director de Planificación

LABORATORIOS SOLFA, S.A.
 Dirección de Planificación

PLAN DE EVALUACION Julio 1963

Líquidos

PRODUCTO	CANTIDAD	PRECIO EN COMERCIO	PRECIO EN DIFERENTES SUMINISTROS	OTROS
	Frascos			
1. Dexin 115ml.	3	10,434	210,245.10	--
2. Biofurán 115ml.	5	17,390	393,014.00	--
3. Alumin 165ml.	9	21,816	364,327.20	--
4. Alumin c/Anest.165cc.	3	7,272	164,347.20	--
5. Nistatina 24ml.	5	41,665	799,968.00	116,662.00
6. Bioprin 115ml.	12	41,736	441,000.00	317,360.00
7. Metrazol 115ml.	12	41,736	495,615.00	282,991.50
8. Granedix 115ml.	5	17,390	578,217.50	--
9. Agua Oxigenada 115ml.	6	20,868	97,036.20	--
TOTAL	60	220,307	3543,770.20	717,013.50

* Se calculó en base a precio estimado por la Dirección de Mercadeo

[Handwritten Signature]
 Director de Planificación

LABORATORIOS SOLKA, S.A.

Compañía de Planificación

PLAN DE PRODUCCION Julio 1963

Gotas

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD		VALOR EN COPES		PRINCIPAL
	LINEA	Prascos	COMERCIAL	SUBV. E.	
1. Rinazol Adulto 15ml.	10	66,660	514,948.50	133,986.60	12
2. Rinazol Pediát. 15ml.	2	13,332	102,989.70	26,797.32	12
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
TOTAL	12	79,992	617,938.20	160,783.92	

F. Guerrero
Francisco Guerrero C.
Compañía de Planificación

LABORATORIOS SOLKA, S.A.

Dirección de Planificación

PLAN DE PRODUCCIÓN Julio 1963

Supositorios

PRODUCTO	CANTIDAD UNIDAD	VALOR EN CORDOBAS		UNIDAD	
		Suposit.	COMERCIAL		
1. Indogex	3	44,445	187,397.10	--	12
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
TOTAL	3	44,445	187,397.10	--	

Francisco
Francisco Franco C.
Director de Planificación

LABORATORIOS SOLER, S.A.
Dirección de Planificación

PLAN DE PRODUCCIÓN Julio 1963

Pomada

PRODUCTO	CANTIDAD		VALOR EN DÓLARES		FRANQUÍA
	UNIDAD	UNIDAD	COMERCIAL	D.M.V.E.	
1. Pomada Roja 18g.	12	26,664	201,313.20	--	12
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
TOTAL	12	26,664	201,313.20	--	

Francisco Carrero C.
~~Francisco Carrero C.~~
Director de Planificación

EMPRESA S.A.
Dirección de Planificación

PERIODO DE EJECUCIÓN Julio 1983

Parenterales

CANTIDAD	CANTIDAD		VALOR EN MONEDA		TOTAL
	ESTE	Amps.	COMERCIAL	INDUSTRIAL	
1. Dexacort 4mg. *	8				12
2. Antigripal 5cc.	6	30,000	79,800.00	--	22
3. Eugiral 10mg.	6	60,000	99,500.00	64,000.00	32
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
TOTAL	20	90,000	179,300.00	64,000.00	

* Producto en Proceso

[Handwritten Signature]

LABORATORIOS S.A.

Dirección de Planificación

PLAN DE PRODUCCION Julio 1963

Sueros

PRODUCTOS	CANTIDAD		VALOR EN DÓLARES		UNIDAD
	CAJAS	Botella	COMERCIAL	GRATIS.	
1. Sebelitos Sol.400cc.	15	36,585	583,530.75	--	12
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
TOTAL	15	36,585	583,530.75	--	

Handwritten signature

Director de Planificación

Para ejecutar el plan tuvimos que preparar un programa semanal. Por consiguiente, empecé explicando al personal la manera de preparar este programa teniendo en cuenta todos los factores que influyen sobre su ejecución y la manera de resolver los problemas. A continuación el programa para la semana siguiente de julio de 1983.

LABORATORIOS SOLKA
DIRECTOR DE PRODUCCION

Programa de producción para 11-16 de julio de 1983

Forma dosificada	Nombre del producto	Lotes por día					
		11	12	13	14	15	16
TABLETAS	Alumax	.	.	.	1	1	.
	Dolopasin	1
	Nausyl	.	1	1	.	.	.
	Granedix	.	.	2	2	3	.
	Espasmocina	2	3
CAPSULAS	AMPLIOPEN 500	1	1	2	1	2	.
SUSPENSIONES SECAS	Dicloxapen.	2	3	.	3	3	.
POLVOS	Benzal	.	1	.	1	1	.
LIQUIDOS	Nistatina	.	2	1	1	1	.
	Bioprin	4	1
	Metrazol	.	.	3	2	3	1
GOTAS	Rinazol	.	1	.	1	1	.
PARENTERALES	Dexacort 4 mg.	.	1	.	.	.	1
	Eugiral			2	2	2	
INFUSIONES	Bebelitos	.	1	1	1	1	.

Se celebró una reunión diaria a las 2 de la tarde para observar el plan evaluarlo y resolver los problemas. Asistieron a estas reuniones:

1. Experto de la ONUDI.
2. Directo General.
3. Director de producción.
4. Director de planificación.
5. Jefe de la planta.
6. 2 supervisores de producción

Preparé un formulario para el informe diario que tenía que rellenar el Departamento de Planificación de modo que bastase una rápida mirada para saber la marcha del plan desde el punto de vista de la producción y financiero.

Igualmente, llevé un registro para cada uno de los supervisores y encargados de informar sobre lo que ocurría exactamente durante el turno de trabajo. Mediante este registro el jefe de la planta y el administrador de producción podían observar la marcha de la producción.

Realización de la capacidad instalada

Departamento de líquidos

Según mis cálculos relativos a la capacidad instalada de los Laboratorios SOLKA, la capacidad del departamento de líquidos por día laborable es:

- A. Cuatro lotes de líquidos en dos turnos.
- B. Un lote de gotas en un turno.
- C. Un lote de pomadas en un turno.
- D. Un lote de supositorios u óvulos en un turno.

Para demostrar de modo práctico estos cálculos, elaboré un programa de producción para un día del programa semanal de 18-23 de julio. Este programa comprendía la hora de comienzo y final, el personal necesario para el turno, la máquina utilizada, el nombre del producto y el número del lote como sigue a continuación:

Programa de 21 de julio de 1983									
Producto	6	8	10	12	14	16 18 20 22	Personal		
Nistatina 12869	_____					Pistón N ^o 1		1° turno	2° turno
Metrazol 12919	_____					Vacío		16	8
" 12918	_____					Vacío		Total	24
" 12920	_____					Vacío			
Dexin 12891	_____					Pist. 1			
Rinazol 12785	_____					Pistón 2			
" 12786	_____					Pistón 2			
" 12787	_____					-			

Seguí la producción este día y a continuación figura el resultado de la evaluación:

1. Se prepararon 5 lotes, 4 de ellos de líquidos y uno de gotas.
Nistatina lote N° 12869
Metrazol lote N° 12919
Metrazol lote N° 12920
Dexin lote N° 12891
Rinazol lote N° 12787
2. Cinco lotes se llenaron en botellas, 4 de ellos de líquidos y uno de gotas.
Nistatina lote N° 12869
Metrazol lote N° 12918 preparado un día antes
Metrazol lote N° 12919 y 12920
Rinazol 1/5 de lote N° 12785 y 4/5 de lote N° 12786

Esto significa que la capacidad calculada de SCLKA puede utilizarse en la práctica. Desearía presentar el siguiente asesoramiento para que se tuviese en consideración al preparar el plan mensual y el programa semanal.

1. Fijar la distribución de los trabajadores por departamento.
2. Como no se dispone de una estimación real con respecto a los trabajadores en la producción, será difícil funcionar a plena capacidad. A mi juicio convendría tener en cuenta el plan, de modo que la producción diaria incluyese sólo un lote ya sea de gotas-pomadas o supositorios, además de la producción de líquidos. Igualmente, cuando se produzca Nistatina en suspensión no conviene elaborar ese día gotas, únicamente pomadas o supositorios.

Departamento de comprimidos

Ensayé la capacidad instalada calculada para este departamento de la misma manera que lo hice para el departamento de líquidos y mis conclusiones son las siguientes:

1. Se prepararon y comprimieron 5 lotes de tabletas Granedix.
2. Ampliopen en cápsulas 250 mg., un lote.
3. Eritral en suspensión seca, se prepararon 5 lotes y se llenaron 4 lotes.

Departamento de parenterales

Durante varios días se prepararon, llenaron y sellaron dos lotes diarios.

Al final de julio, evalué el plan de producción y a continuación figura un estudio comparativo entre la producción real de junio y julio.

Forma dosificada	N° de lotes producidos	
	Junio 83	Julio 83
Tabletas	32	73
Cápsulas	4	19
Suspensiones	32	50
Polvos	--	10
Líquidos	53	49
Gotas	--	12
Supositorios	--	3
Pomadas	--	5
Inyecciones	6	19
Bebelitos	--	6
Total	127	246

Comentarios relativos a la productividad de julio de 1983

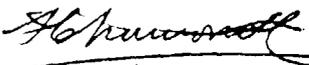
Según la reglamentación, SOLKA debe suministrar al Gobierno el 60% de la cantidad producida a un precio muy bajo y al comercio el 40% restante. A veces, no observaron esta proporción y vendieron más en el mercado. Por tanto no es justo comparar desde el punto de vista financiero la productividad de julio de 1983 con la de otro mes. Digo esto porque el total de ventas en julio fue de 11 millones de córdobas (1,1 millón de dólares de los Estados Unidos), mientras que la producción de enero a abril del 83 fue de 20 millones. Estimo más justo comparar la productividad según los lotes producidos.

En el último cuadro puede verse que en julio se produjo una cantidad doble de lotes que en junio. Esta duplicación de la productividad fue la fase más crítica de la puesta en práctica de la capacidad instalada calculada. Como demostré antes a la dirección que se podía alcanzar la plena capacidad en octubre próximo, examiné con los responsables la posibilidad de aplicar un sistema de incentivos a fin de motivar al trabajador especialmente cuando se utilizaba el 85% de la capacidad instalada. Estuvieron de acuerdo conmigo y el sistema de incentivos está listo para su aplicación a partir de septiembre de 1983.

A continuación figuran los cuadros que indican la productividad en junio y julio de 1983 y un comentario relativo al plan de julio.

DIRECCION DE PLANIFICACION
PRODUCCION PROGRAMADA Y REAL
(Junio 1983)

PRODUCTOS	CANTIDAD PROGRAMADA	LOTE PROGRAMADA	CANTIDAD ENTRE GADA DPTO.	LOTE REAL
Tabletas	4,685,966	82	2,146,850	32
Cápsulas	1,135,214	25	185,000	4
Susp. Secas	72,000	43	48,466	32
Supositorios	--	--	--	--
Pomadas	--	--	--	--
Líquidos	172,544	66	144,048	53
Pelvos	50,000	10	--	--
Sueros	--	--	--	--
Gotas	--	--	--	--
Parenterales	55,000	11	26,874	6



Lic. Francisco Chamorro C.
Director de Planificación

Julio 11, 1983

AVALUACION PROGRAMA DE PRODUCCION

JULIO DE 1983

<u>P R O D U C T O</u>	<u>LOTES PROGRAMADOS</u>	<u>LOTES REALES</u>	<u>CUMPLIMIENTO %</u>
Tabletas	66	73	110.6
Cápsulas	28	19	67.8
Susp. Secas	44	50	113.6
Polvos	10	10	100.0
Líquidos	60	49	81.6
Gotas	12	12	100.0
Supositorios	3	3	100.0
Pomadas	12	5	41.6
Sueros	15	6	40.0
Parenterales	20	19	95.0
T O T A L =	270	246	91.7
	***	***	***

Agosto 5, 1983

Lic. Francisco Chacorro C.
Director de Planificación

COMENTARIOS:

Para el mes de Julio, se programaron producir 270 lotes, de los cuales se produjeron únicamente 246, para un cumplimiento de 91.1 %. - Sin embargo, para dar una apreciación concreta del cumplimiento de los diferentes rubros, nos referiremos a aquellos en que hubo sobrecumplimientos e incumplimientos.

Tabletas: Se cumplió un 110.6%, debido a que a la fecha de haber sido elaborado el Programa de Producción, existían en el Departamento 4 lotes terminados de Dolopasin. A su vez la programación adicional, a finales del mes de 3 lotes de Sinalgen, fueron la razón de este sobrecumplimiento.

Cápsulas: Se cumplió solamente con un 67.8%, debido fundamentalmente a fallas mecánicas en la encapsuladora "Eltance", dejándose de producir 3 lotes de Bicicelina y 4 lotes de Nifurán.

Susp. Secas: Se cumplió con un 113.6%, por causas similares a las Tabletas, al momento de elaborar el Programa se encontró traba terminado 1 lote de Ampliopen 250mg. y la programación adicional a fin de mes de 8 lotes de Eritral, de los cuales se fabricaron 3 lotes.

Líquidos: En líquidos se cumplió solo un 81.6% básicamente por los problemas del Aluminio, en el caso del Aluminio Simple de 9 lotes programados, se fabricó solamente 1 y del Aluminio e/Anestésico con 3 lotes programados ni siquiera se emitió la orden, por no tener el visto bueno de la Dirección Técnica. Otro factor que contribuyó, al no cumplimiento fue la no fabricación de 1 lote de Bicifurán, debido a que la materia prima, Pectinum sufrió avería. También se encontró terminado 1 lote de Benzal Solución.

Pomadas: Si bien es cierto se programaron 12 lotes, únicamente se emitió orden por la cantidad de 3 lotes, ya que solamente para éstos había materia prima (faltó la Vaselina), se daba como un hecho la existencia de dos barriles y realmente era uno. De hecho se cumplió en un 100% con la orden, a pesar de haberse cometido un error en la programación.

Sueros: Se cumplió en un 40%, debido a que por razones de movimiento de personal, reubicación del mismo y dar un seguimiento efectivo a la asesoría del Cro. Alf, se decidió no fabricar Sueros.

Parenterales: Se cumplió un 95%, quedando pendiente de reproceso 1 lote de Dexacort. Para fines de cuantificar unitariamente el reproceso se tomó para 4 lotes, de los cuales no se dispuso de información real al promedio que mostraron los 3 lotes restantes que fue de 6,800 ampollas por lote y de los cuales, si se suministró información.

B. MEJORAMIENTO DE LA EFICACIA

Basándome en los datos disponibles en la división de programación y departamentos de producción, pasé revista a la eficacia de transformar los productos médicos a granel en diferentes formas dosificadas en 1982, último año de producción.

Observé grandes pérdidas en el departamento de infusiones, de alrededor del 50%, y a veces hay que rechazar un lote entero. Después del departamento de infusiones vienen los productos parenterales con una pérdida media del 25-30% aproximadamente. El departamento de comprimidos presentaba pérdidas de alrededor del 3-8%. A continuación viene el departamento de líquidos que trabaja eficazmente.

Dado que la dirección de SOLKA no quiere producir más soluciones para infusiones, concentré mis esfuerzos en el mejoramiento de la eficacia de las formas parenterales y dosificadas sólidas (cap. - tabletas, etc.).

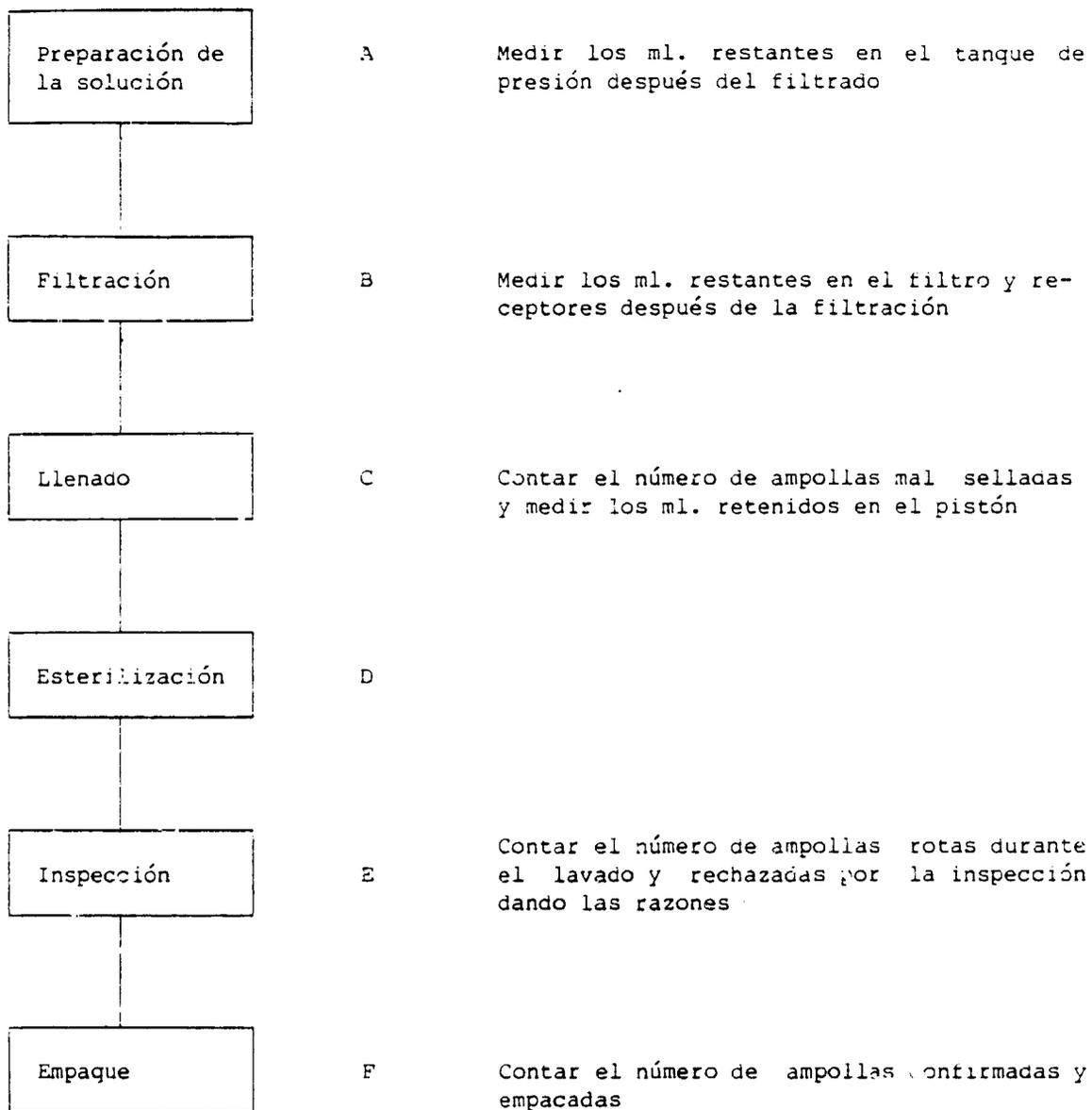
1. Departamento de parenterales

Este departamento se dedica a la elaboración de dos tipos de productos. Uno que debe ser esterilizado al final y el otro producido asépticamente. Después de poner en servicio este departamento, como mencioné en la tarea N° 1, empecé a estudiar las medidas a tomar para mejorar la eficacia y mantener la calidad de los productos que son esterilizados al final. A continuación figura una breve descripción de la línea de producción de ampollas de los laboratorios SOLKA en la actualidad:

Se trata de un sistema de ampollas abiertas, que empezó a utilizarse hace 15 años. Las ampollas vacías se importan de México y se almacenan en condiciones muy deficientes. Son lavadas con una lavadora Strunck tipo RSN 150, perdiéndose el 50% de las boquillas. El agua blanda y destilada utilizada para lavar las ampollas no ha sido filtrada y el filtro del aire es muy deficiente. El horno utilizado para el secado y esterilización de la ampolla funciona satisfactoriamente.

Con respecto a las máquinas de llenado, hay una Bauch-Struble que no funciona, y la otra, Strunck, de capacidad comprendida entre 1 000-2 000 ampollas/h, según el volumen de las ampollas. La máquina tropieza con dificultades para sellar y ajustar el volumen. El esterilizador trabaja en buenas condiciones. La inspección, el etiquetado y el empaque se hacen a mano.

Para observar la eficacia de la producción, preparé un diagrama para el proceso de la producción mediante la división en etapas y para cada etapa tije ciertas medidas, de control, a fin de ayudarme a determinar las causas de las pérdidas. A continuación figura un diagrama que indica las diferentes etapas de la producción y las medidas para cada una de ellas:



Después dejé que los operadores trabajasen normalmente, les vigilé y tomé nota de los siguientes datos para los cinco lotes sucesivos:

Serie	Nombre del producto	Lote N°	Rendimiento		Perdidas totales %
			Teórico	Práctico	
1	Sulfato de morfina	12160	10 000 Amp.	7774	22,26%
2	Sulfato de morfina	12161	10 000 Amp.	8715	12,85%
3	Histaclor	11866	10 000 Amp.	8573	14,27%
4	Histaclor	11867	10 000 Amp.	7946	20,54%
5	Histaclor	11868	10 000 Amp.	7523	24,77%

Los precedentes datos revelan que el rendimiento práctico está comprendido entre el 75,23% y el 87,15% del teórico. Las pérdidas totales varían de 12,8% a 24,7%, siendo la media de 19% aproximadamente.

Según las normas, con un sistema anticuado de lavado, llenado y tratamientos múltiples, en el que las bandejas de los contenedores pasan de una operación a la siguiente como ocurre en SOLKA, hay que considerar normal el porcentaje de productos rechazados, entre el 5 y el 10%. Comparando estos valores con los datos registrados a partir de 5 lotes, observamos que las pérdidas son superiores al porcentaje normal en un 10% aproximadamente.

Analicé la razón de que dé este 10% de pérdidas en exceso y formulé la siguiente recomendación explicando a los trabajadores como tenían que aplicarla a los lotes siguientes.

1. Transferir la solución todo lo que sea posible desde todos los contenedores empleados.
 - a) Desde el tanque de presión haciéndolo girar durante el bombeo del nitrógeno de presión.
 - b) Desde el filtro de membrana haciendo que el nitrógeno gaseoso atraviese el filtro más despacio hasta que no aparecen más gotas de la solución.
 - c) Desde el receptor de la solución succionando hasta la última gota.
2. No emplear mangueras largas en el proceso de filtración porque es una causa de contaminación mecánica y pérdida de volumen.
3. Utilizar una ampolla cada 15 minutos, y no cinco, para comprobar el volumen correcto porque cinco ampollas equivale a una pérdida de 1,4% del rendimiento teórico de un lote de 10 000 ampollas.
4. Observar las recomendaciones USP relativas al volumen en exceso para cada ampolla como se indica a continuación:

Volumen etiquetado	Volumen en exceso recomendado	
	Para líquidos móviles	Para líquidos viscosos
1 ml.	0,10 ml.	0,15 ml.
2 ml.	0,15 ml.	0,25 ml.
5 ml.	0,30 ml.	0,50 ml.
10 ml.	0,50 ml.	0,70 ml.

Según las instrucciones aplicadas actualmente, por ejemplo, la ampolla de un 1 ml. deberá llenarse con 1,1 ml. \pm 0,1 ml. lo que provocará una pérdida de alrededor de 1 litro por lote de 11 litros. Para las ampollas de 2 ml., la pérdida será de 1,2 litro por lote de 17,2 litros y para las de 5 ml. será de 1,5 litro por lote de 26,5 litros.

5. Comprobar las ampollas vacías antes de su empleo. Deberían ser del mismo calibrado, ya que, por ejemplo, las ampollas de 1 ml. se suministraban en cuatro calibraciones diferentes y cada caja tiene su número de calibración. El empleo de ampollas de calibración diferente en un lote confunde a los operadores, especialmente durante el ajuste del volumen y da una mala impresión con respecto a la calidad del producto. Además aumenta el porcentaje de productos rechazados.
6. No volver a utilizar contenedores o herramientas en una zona, cuando lo fueron ya en otra, para impedir la contaminación.

A continuación observé la aplicación de mis recomendaciones durante los próximos lotes obteniéndose los resultados siguientes.

Serie	Nombre del producto	Lote N°	Rendimiento		Perdidas totales %
			Teórico	Práctico	
1	Histaclor	11869	10 000 Amp.	9230	7,7%
2	Dexacort	12275	10 000	7600	24,0%
3	Sulfato de morfina	12276	10 000	8700	13,0%
4	Sulfato de morfina	12277	10 000	8740	13,0%
5	Sulfato de morfina	12278	10 000	9100	9,0%
6	Sulfato de morfina	12279	10 000	9150	8,5%
7	Sulfato de morfina	12280	10 000	8940	10,6%
8	Sulfato de morfina	12281	10 000	9080	9,2%

Si se excluye el lote N° 12 275 del cuadro precedente (porque se trata de una excepción), los datos revelan que el rendimiento práctico estaba comprendido entre 87% y 92% del teórico, con un promedio de alrededor de 89,9%. Las pérdidas totales variaban de 7,7% a 13%, siendo la media de alrededor de 10,1%. El siguiente cuadro indica la diferencia entre los valores medios de rendimiento práctico y las pérdidas antes y después de mi recomendación.

Valor medio	Antes	Después
Rendimiento práctico	81,0%	89,9%
Pérdidas	19,0%	10,0%

Esto significa que al aplicar mis recomendaciones las pérdidas disminuyeron en el 9% aproximadamente. Para el 10% de pérdidas restantes, equivalente a 1 000 ampollas, observé lo siguiente:

1. Durante el lavado se rompieron alrededor de 44 ampollas (4,4%).
2. Durante el llenado y la inspección se rechazó una media de unas 324 ampollas (32,4%) por estar mal selladas.
3. Un promedio de unas 274 ampollas (27,4%) fue rechazado debido a la presencia de material fibroso.
4. Un promedio de unas 72 ampollas (7,2%) fue rechazado debido a la presencia de partículas negras.
5. Un promedio de unas 70 ampollas (7,0%) se utilizó para análisis químicos y microbiológicos.
6. Un promedio de unas 216 ampollas (2,16%) fue objeto de una discrepancia no explicada.

Las pérdidas en las partidas 1, 2, 5 y 6 deben considerarse normales pero estoy preocupado por las partidas 3 y 4. Una de las causas del rechazo, debido a la presencia de material fibroso y partículas negras, es la lavadora. Como mencioné antes, no son filtrados el aire comprimido, el agua blanda y el agua destilada. Además, observé que las conexiones tubulares son de acero y las mangueras de caucho negro. Están todos muy sucios y llenos de orín. Con respecto a los filtros, me puse en contacto con la Compañía Sartorius de Alemania y les pedí filtros adecuados, y estoy esperando ahora las ofertas. Con respecto a las conexiones tubulares, pedí tubos de acero inoxidable pero no los tienen. Los he cambiado por mangueras de PVC. Espero que podamos contar con filtros y tubos de acero inoxidable en lo sucesivo de modo que podamos disminuir las pérdidas en un 3,5%.

2. Departamento de comprimidos

En este departamento, se fabrican tabletas, cápsulas, suspensiones secas y en polvo (solo polvo benzálico). Estudié el proceso de fabricación para cada forma dosificada y les asesoré en lo que atañe a las pérdidas mecánicas y al control del proceso para comprobar el peso en las diferentes etapas. A continuación figura el resultado del análisis de las cifras de producción en julio de 1983.

Nombre del producto	Lote N°	Rendimiento teórico	Rendimiento práctico	% eficacia	% pérdidas
Alumax Tab.	12880	27272	25500	91,7	8,3
	12881		25500		
	12882		24250		
	12883		24500		
	12884		24250		
Dolopasin Tab.	12746	40000	39200	97,0	3,0
	12747		39200		
	12748		36050		
	12749		39200		
	12750		40250		
Granedix Tab.	12664	40000	39200	97,5	2,5
	12665		39200		
	12666		38500		
	12667		39200		
	12668		38850		
Eritral Sus.	12897	2000	1913	98,4	1,6
	12898		2016		
	12899		1942		
	12900		1983		
	12901		1988		
Ampliopen Cap.	12721	34867	32600	97,4	2,6
	12722		31400		
	12723		28800		
	12724		33600		
	12725		32400		

Por el precedente cuadro se ve que la eficacia es buena y las pérdidas están comprendidas dentro de los valores aceptados, excepto para las tabletas Alumax, porque en Nicaragua la población sufre de hiperacidez.

3. Departamento de líquidos

Como dije antes la eficacia de este departamento es muy buena, alrededor del 99%.

CAPITULO IV

MANUAL DE EXPLOTACION DE LA PLANTA

Análisis de los actuales registros de producción

Para garantizar la uniformidad de un lote al otro, habrá que preparar un registro de control y producción patrón para cada uno de los productos médicos y cada uno de los lotes, con la fecha, firma o rubrica de un funcionario competente y responsable, y que comprobará, reconciliará, fechará, firmará o rubricará independientemente un segundo funcionario competente y responsable.

Después de analizar la situación de SOLKA, observé que no había ningún registro de los lotes o una fórmula patrón (master formula). Se sigue un procedimiento de producción y control sin ninguna precaución razonable para garantizar que los productos médicos tienen la inocuidad, identidad, potencia, calidad y pureza requeridos. Tampoco hay medidas para impedir mezclas y contaminaciones recíprocas que afecten a los productos médicos.

Examiné esta cuestión con la Directora técnica de SOLKA y le expliqué los errores que pueden sobrevenir si no hay un sistema de producción y control de los productos médicos. Me dijo que el problema de SOLKA se debe, primero, a que no tienen el derecho a elegir el proveedor que suministre material conforme con las especificaciones, ya que reciben este material como donativo o préstamo de otros países u organizaciones. Segundo, cambian continuamente el ingrediente utilizado en la fabricación de los productos médicos porque a veces se agota un ingrediente como el carboximetilcelulosa (agente de suspensión) y hay que recurrir a otro en su lugar. Por ello están haciendo cambios sin cesar. Por estas razones, no se puede preparar una fórmula patrón. Después de explicarle las diferentes partículas y objetivos de la fórmula patrón y los registros de lotes, la directora estuvo de acuerdo conmigo en prepararlos. En consecuencia, empezamos a elaborar la fórmula patrón y los registros de lotes siguiendo las directrices establecidas en G.M.P.

La fórmula patrón que hay que preparar para cada uno de los productos médicos debe "asegurar la pureza, identidad, calidad y potencia de cada unidad dosificada durante todo el período de almacenamiento:

1. Especificando una formulación fija.
2. Identificando criterios de calidad regulares para los componentes.
3. Facilitando un conjunto explícito de instrucciones de fabricación.
4. Describiendo un sistema detallado de vigilancia.
5. Delineando un procedimiento de muestreo sistemático.
6. Enumerando ensayos y pruebas exactos.
7. Estableciendo métodos para garantizar una contabilización completa de todos los materiales, inclusive el empaque y el etiquetado."

Con respecto a lo mencionado anteriormente, el siguiente criterio constituirá la base de mi trabajo para preparar los registros para los productos farmacéuticos de SOLKA.

I. La fórmula patrón comprenderá lo siguiente:

1. El nombre del producto, integrado por el nombre comercial o del fabricante o del nombre de propiedad, el nombre genérico y la fórmula química.
2. Descripción de la forma dosificada, integrada por la composición física del producto acabado así como el método de administración.
3. Un espécimen de cada etiqueta y de los otros materiales de etiquetado.
4. El nombre y peso o medida de cada uno de los ingredientes activos por unidad dosificada o por unidad de peso o medida del producto médico terminado, y una indicación del peso o medida totales de cualquier unidad dosificada.
5. Una lista completa de los ingredientes designados por nombres o códigos suficientemente concretos para señalar cualquier característica especial; una indicación exacta del peso o medida de cada uno de los ingredientes, aparezca o no en el producto final, con la excepción de que puede permitirse una variación razonable en la cantidad de los componentes necesarios en la preparación de la forma dosificada, a condición de que en la fórmula patrón y en el registro de producción y control se señalen estas variaciones; una indicación apropiada con respecto a cualquier exceso calculado de un ingrediente; una indicación apropiada del peso o medida teóricos en varias etapas de fabricación; una indicación del rendimiento teórico.
6. Una descripción de los contenedores, cierres, empaques y materiales de acabado.
7. Instrucciones de fabricación y control (incluyendo todas las operaciones desde la entrega de las materias primas hasta el acabado del producto a granel y el empaçado), según la secuencia en que aparecieran durante el proceso y una descripción completa de las operaciones a efectuar.
8. Controles adecuados durante el proceso, por ejemplo, comprobación de los pesos y tiempo de desintegración de las tabletas, mezcla adecuada, homogeneidad de las suspensiones y claridad de las soluciones. Será de dos tipos:
 - a) Las que realizará el personal de producción durante la operación para asegurar que la producción de la máquina está comprendida en los límites de control fijados;
 - b) Las que realiza el personal del laboratorio de control de calidad para garantizar el cumplimiento de las especificaciones oficiales o internas antes de proseguir el proceso o permitir la distribución.

II. El registro de producción de lotes deberá comprender los siguientes datos:

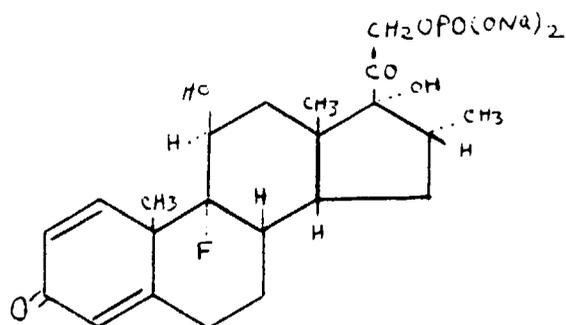
1. Una reproducción adecuada de la fórmula patrón, comprobada y fechada, y firmada o rubricada por un funcionario competente responsable para que sirva de guía en las operaciones de producción reales.
2. Un registro de cada una de las etapas significativas de la fabricación, proceso, empaque, etiquetado y ensayo del lote, en particular, fechas, principales partidas de equipo y líneas empleadas; identificaciones concretas de cada uno de los componentes utilizados en cada uno de los lotes; peso y medidas de los componentes y productos empleados en el proceso; resultados del control durante el proceso y del efectuado en laboratorio; nombre de la persona o personas que han efectuado el proceso y de la persona o personas que han supervisado o comprobado directamente cada una de las etapas significativas de la producción.
3. Un número del lote que identificará todos los documentos de producción y control relacionados con el historial del lote y todos los números de control asociados con el lote. Si se utiliza un solo producto a granel fabricado en más de un orden de empaque, la fórmula de producción del lote enumerará los siguientes datos:
 - a) El orden de empaque a la que se asigna el producto a granel.
 - b) Los números de control del empaque, si son diferentes.
 - c) Cantidad utilizada en cada orden.
 - d) Fecha de cada una de las operaciones de empaque.
4. Un registro de las investigaciones realizadas. Para ello, un supervisor efectuará un examen, formulará comentarios y propondrá una solución satisfactoria de cualquier discrepancia o desviación con respecto a las normas prescritas en la fórmula general. El comentario del supervisor deberá incluir los siguientes puntos:
 - a) Descripción del problema.
 - b) Comentarios sobre su importancia en relación con la posible adulteración del producto acabado.
 - c) Método satisfactorio de reelaboración o recuperación.
 - d) Medidas correctoras tomadas por el departamento para el lote de que se trate e investigación de los posibles lotes afectados.
 - e) Firma del supervisor y fecha de la investigación.

Este comentario puede colocarse directamente en la fórmula del lote o en una hoja separada que se adjuntará a la fórmula.

Al final, por su estructura, la hoja correspondiente a la fórmula del lote podrá ser completada por los operadores y supervisores durante las operaciones de producción.

Como mencioné en mi informe intermedio relativo al registro de lotes y fórmula patrón, lo he terminado ya y a continuación figura un ejemplo para el departamento de parenterales que indica el sistema aplicado y los otros ejemplos para el departamento de comprimidos y líquidos de SOLKA.

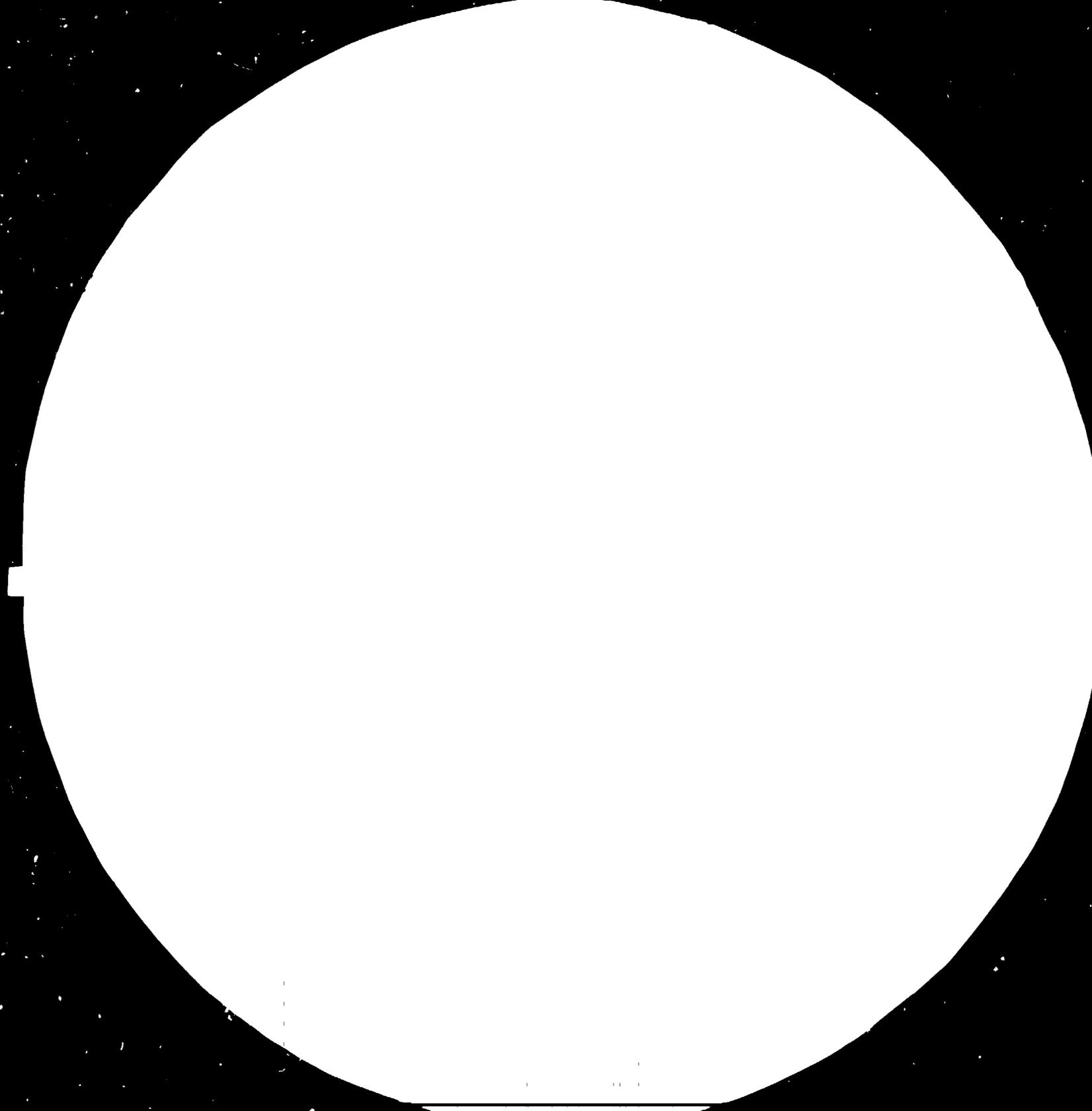
**DEXACORT INYECCION 4mg/ ml.
(Dexametason Sodio Fosfato).**



9 α fluoro-11 β ,17 α ,21 trihidroxi,
16 α metilpegna 14-diene-3,20-
dion 21 (dihidrogeno fosfato)-
de Sodio.

Dexametason Sodio Fosfato Inyección es una solución estéril -
de dexametason Sodio Fosfato equivalente a 4mg/ml de Dexametasona Fosfato para administración intramuscular, intravenosa o intra articular.

MASTER FORMULA



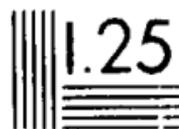


8 25



22

2.0



RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS-1963-A
U.S. GOVERNMENT PRINTING OFFICE: 1963 O 454907
5010-108

Etiqueta Caja N° 2



LABORATORIOS SOLKA, S. A.

Información



DEXACORT

FORMULA:

INJECTABLE

Fosfato sódico de Dexametasona
equivalente a
Fosfato de Dexametasona..... 4 mg
Vehículo, c.s.p..... 1 cc

TABLETA

Dexametasona 0.5 mg
Excipiente, c.s.p. 1 Tab

ELIXIR

Dexametasona 0.25 mg
Vehículo, c.s.p..... 5 cc

DEXACORT potente corticosteroide sintético, posee una amplia gama de indicaciones terapéuticas; su uso y conocimiento es del dominio del médico.

INDICACIONES:

Anti-inflamatorio, antirreumático y antialérgico local: urticaria, dermatosis o general: asma, bronquitis, edema laríngeo, etc.

DEXACORT está indicado en todas aquellas enfermedades susceptibles de responder a la corticoterapia como: Afecciones colágenas, reumáticas y alérgicas.

DEXACORT controla los procesos alérgicos e inflamatorios con menos efectos secundarios que con otras hormonas suprarrenales.

DOSIS:

La dosis de **DEXACORT** a criterio médico, deberá adaptarse de acuerdo a la gravedad del caso y la respuesta del paciente. Cuando se administra por varios días, el tratamiento debe disminuirse gradualmente.

INJECTABLE: 4 a 20 mg diarios; en casos necesarios puede repetirse esta dosis sin exceder de 80 mg diarios.

DEXACORT INJECTABLE puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular, intrasínovial o por infiltración en tejidos blandos.

TABLETAS: 1 a 4 tabletas (0.5 a 2 mg) diarias como dosis inicial; en casos graves o agudos la dosis puede ser mayor de 4 a 10 tabletas diarias o más según criterio médico. Dosis de sostenimiento 1 a 2 tabletas o menos a criterio médico.

INDICACIONES: Niños de 1 año de edad: dosis inicial de 2 cucharaditas al día
Niños de 2 años : 3 cucharaditas al día.
Niños de 5 años : 6 cucharaditas al día.
Niños de 6 años : 8 cucharaditas al día, como dosis inicial.

La dosis total diaria puede administrarse de una vez después del desayuno o puede dividirse durante la mañana o durante el día en dos tomas.

La dosis de sostenimiento se va reduciendo gradualmente.

OBSERVACIONES:

Debe valorarse muy bien el uso de DEXAMETASONA en pacientes con tuberculosis activa, o de dudosa cicatrización; en pacientes con infecciones agudas o crónicas, debiéndose reforzar la terapia específica, así como también en diabetes, hipertensión, embarazo, úlcera péptica, tromboflebitis, insuficiencia renal. En casos de herpes simple ocular está contraindicado.

PRESENTACION:

DEXACORT Ampolla: 1 cc con 4 mg
DEXACORT Frasco Vial de 2 cc con 8 mg
DEXACORT Tabletas con 0.5 mg: Frasco de 30 Tabletas.
DEXACORT Elixir: Frasco de 100 cc con 0.250 mg x 5 cc

UN PRODUCTO CENTROAMERICANO elaborado por

LABORATORIOS SOLKA, S. A.

Managua, D. N., Nicaragua, C. A.

De todo el material de empaque del producto un ejemplo original

II - LIMPIEZA

Area de preparación No.			Area Revisar			Esclusa			
Mesa			Mesas			Limpieza			
Arreglado			Arreglado			Desinfectada			
Limpieza			Limpieza						
Area vestidor			Area filtración No.			Area llenado No.			
Limpieza			Limpieza			Limpieza			
Arreglado			Arreglado			Arreglado			
Fumigación	Inicio	Termino	Fumigación	Inicio	Termino	Fumigación	Inicio	Termino.	
Humedad	Inicio	Termino	Humedad	Inicio	Termino	Humedad	Inicio	Termino.	
Temperatura	Inicio	Termino	Temperatura	Inicio	Termino	Temperatura	Inicio	Termino.	
U.V.	Inicio	Termino	U.V.	Inicio	Termino	U.V.	Inicio	Termino.	
<u>EQUIPO PARA PREPARACION</u>			Pres.	Limp.	<u>EQUIPO AREA FILTRACION</u>			Pres.	Limp.
1 Tanque de Preparacion 20 litros					4 Portafiltro				
•Aforado o regla de medir.					Filtro membrano 0.2 um				
1 Agitador helice					Prefiltro				
2 Beakers vidrio 2 litros y 5 LTS.					Manguera de presión				
1 pH metro estandarizado.					Manguera corriente				
2 Pipetas 10ml.					Tanque de presión				
2 Jeringas estéril 10ml.					1 Beaker 250ml.				
5 Tubos de ensayo					Nitrógeno				
1 Beaker de plástico de 2 LTS.					Pinza boca plana				
1 Kleenex					2 Erlenmeyers 5 litros				
1 Piceta con agua destilada					Tanque de recepción				
1 Piceta con alcohol 70%					5 Tubos de ensayo				
1 Papel de aluminio					Kleenex				
2 Guantes - Boquillas					1 Piceta con agua dest.				
<u>EQUIPO DE LLENADO</u>					1 Piceta con alcohol 70%				
Máquina tipo					Papel de aluminio				
Máquina funcionando					Guantes				
Jeringa 5ml. aguaja de 5½ cm.					<u>TRAJES</u>				
Bomba					No.				
Mangueras					Intacto empaque				
Agujas llenadoras					<u>ETIQUETAS</u>				
Herramienta					No				
Palde									
Canasta									

mesm.

III- PREPARACION

Código	Nombre generico del Principio Activo	Amp/1ml.	10,000 Amp/ 11.0 l.
11-2440	Dexametason Sodio 21 Fosfato USP XX.	4.4mg. •	48.4 g
11-1680	Citrato de Sodio USP XX.	1.16mg.	18.0 g
11-6600	Sulfito de Sodio USP XX. ACS.	0.95mg.	10.5 g
11-0630	Alcohol Bencílico NF XV. (USP). rd.	10.0mg.	120.0 g
	Agua para inyección USP XX. csp.	1ml.	11.0 l.
	Solución Hidróxido de Sodio 2 N (8% w/v) o Solución Acido Clorhídrico 2 N	csp	csp.

Técnica de Preparación:

1. Poner en un beaker de vidrio de 5 litros limpio aproximadamente 4 - litros de agua para inyecciones y agregar 120 g de Alcohol Bencílico, recién destilado, y agítase constantemente durante 15 minutos - hasta disolverlo y ponerlo en el recipiente de preparación.

Control limpieza recipiente de preparación.....
 Control limpieza beaker de vidrio.....
 Control Alcohol Bencílico.....
 Control Disolución.....
 Volumen Soluciones de etapa 1.....litros
 Tiempo:..... Inicio..... Terminó..... Total.....
 Hecho Por:.....
 Supervisado Por:.....

2. Ponga en un beaker de vidrio de 2 litros limpio aproximadamente 1.5- litros de agua para inyecciones.

Disolver 48.4 g de Dexametasona Sodio Fosfato en el agua para inyecciones por medio de agitación, con agitador magnético hasta disolución.

Quite el agitador y ponga la solución en un recipiente de preparación de 20 litros con medida.

Control limpieza beaker de vidrio.....
 Dexametasona Sodio Fosfato.....
 Control disolución Dexametasona Sodio Fosfato.....

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó.....Total.....

Hecho Por:.....

Revisado Por:.....

Supervisado Por:.....

3. Ponga a parte en un beaker de vidrio de 2 litros aproximadamente 1 litro de agua para inyecciones y coloque 18.0 g de Citrato de Sodio, -- 10.5 g de Sulfito de Sodio y disolverlos por medio de agitación con un agitador magnético.

Quitar el agitador y poner la solución en el recipiente de preparación de 20 litros en donde ya está la solución, obtenida en la etapa 1 y 2.

Control limpieza beaker de vidrio.....

Control peso Citrato de Sodio.....

Control peso Sulfito de Sodio.....

Control Disolución.....

Volumen Soluciones Etapas 1, 2 y 3.....

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó..... Total.....

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

4. Mezclar las soluciones de las etapas 1,2 y 3 en el recipiente de preparación de 20 litros con un agitador de hélice, durante 5 minutos.

Agitador Chequeado Por:.....

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó:..... Total.....

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

Aforar con agua para inyecciones hasta un volumen de más o menos 16.5 litros. Mezclar con un agitador tipo hélice durante 5 minutos.

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó.....Total.....

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

5. Chequear el pH, que debe estar entre 8.0 y 8.5

pH Obtenido:.....

Medido Por:.....

Supervisado Por:.....

Si el pH no está entre 8.0-8.5 se puede usar la solución de Hidróxido de Sodio 2 N ó la solución de Acido Clorhídrico 2 N. Si es menor de 8.0 ajustarlo con Hidróxido de Sodio 2 N y si es mayor de 8.5 --- ajustarlo con Acido Hidroclorido 2 N.

Con una pipeta de 25ml. medir 25ml de la solución de Hidróxido de Sodio 2 N ó Acido Clorhídrico 2 N y se le agrega a la preparación --- mientras se agita con un agitador tipo hélice.

Mezclador:.....

pH ajustado Por:.....

pH Final:.....

Cantidad Solución Hidróxido de Sodio 2 N ó Acido Clorhídrico 2 N usado:..... ml.....

Tiempo:..... Inicio:.....Terminó:.....Total:.....

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

pH Aprobado Por:.....

Chequear la claridad de la solución: Sacar 10ml de la solución por medio de una jeringa estéril. Ponerlo en un tubo de ensayo e inspeccionar la solución en la luz de la lámpara T.L.; comparar con igual cantidad de agua destilada.

Claridad:.....

Chequeada Por:.....

Supervisado Por:.....

Aprobado Por:.....

6. Aforar con agua para inyecciones hasta 11,0 litros. Mezclar la solución con un agitador tipo hélice durante 5 minutos.

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó:.....Total:.....

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

Chequear la claridad de la solución: Sacar 10ml de la solución con una jeringa estéril. Ponerlo en un tubo de ensayo e inspeccionar la solución en la luz de la lámpara T.L. y compararla con igual cantidad de agua destilada.

Claridad:.....

Chequeado Por:.....

Supervisado Por:.....

IV - FILTRACION

Preliminaciones:

Portafiltro completo..... y limpio..... Poner membrana, tipo SM 11307, porosidad 0.2 um, y el prefiltro, tipo SM 13430 y humedecerlos, Cerrar el portafiltro.....

Punto de Burbuja:

Poner manguera limpia a Nitrógeno y al punto arriba del portafiltro. --- Beaker con agua de inyecciones que llegue manguera limpia de la parte inferior del portafiltro.

Abrir la válvula para quitar el aire....., y cerrarlo después. Dejar salir el aire de abajo de la placa y subir la presión hasta que salga gas del filtro; presión..... lbs..... Quitar la presión del filtro; suave. Elaborado Por:.....Responsable:.....Supervisado.....

Filtrar agua para inyecciones:

Poner aproximadamente 3 litros de agua para inyecciones en el tanque de presión y conectar el tanque con Nitrógeno y con el filtro. Poner una manguera limpia, conectada abajo del filtro y un recipiente limpio cerrado. Filtrar aproximadamente medio litro de agua para inyección, enjuagar el recipiente....., y botar el agua..... Filtrar de nuevo aproximadamente medio litro de agua y tomar una muestra de aproximadamente 20ml en un tubo de ensayo, limpio y enjuagado con el agua filtrada.

Enviar para controlar si no contiene partículas ó pelusa,..... Si contiene partículas debe filtrar de nuevo hasta que no estén partículas en el agua. Filtrado..... veces.

Filtrar aproximadamente 4 litros de agua para inyecciones, tapar el recipiente y guardar el agua para lavar la máquina llenadora,.....

Filtrar la Solución:

Quitar todo el agua del tanque,....., y colocar la solución. Observar si la solución no tiene opalescencia,..... Poner recipiente limpio,....., cerrado, de recepción. Filtrar aproximadamente medio litro de la solución y enjuagar el recipiente con esta solución; y volver la solución al tanque,.....

Filtrar otro medio litro y tomar muestra de 20ml en un tubo de ensayo, enjuagado con la solución,..... Enviar para controlar si no tiene pelusa ó partículas,..... Seguir filtrando, cada vez medio litro, y volverlo al tanque hasta que no estén partículas en la muestra. Filtrado..... veces.

Si ya no hay partículas en la muestra, filtrar la solución.

Después que ha pasado la solución, dejar pasar Nitrógeno durante 5 minutos para apretar el filtro,.....

Punto de Burbuja:

Después de la filtración se controla otra vez el punto de burbuja. --- Presión,.....lbs.

Elaborado:..... Responsable:.....Supervisado Por:.....

Observaciones:

Tiempo:..... Inicio:.....Terminó:..... Total:.....

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

7 - LLENADO

Poner el tanque con la solución en la mesa.....

Dejar el tanque bien tapado.....

Chequeo de la máquina llenadora

Limpieza.....

Agujas completas.....

Bomba dosificadora.....

Presión de Oxígeno.....

Presión de gas.....

Pinza metálica.....

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

Chequeo de las ampollas

Sartenes desinfectados.....

Número de sartenes.....

Especificación de Ampollas.....

Hecho Por:.....

Revisado Por:.....

Poner un tubo de vidrio limpio, conectado con una manguera en la solución cerrar el tanque lo más posible y arreglar el volumen de la máquina a 1,1ml (usar medición de volumen según método USP) - Ver método.

Máquina arreglada volumen ml.

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó:..... Total:.....

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

Arreglar la llama a la altura correcta de modo que las ampollas sean hermeticamente cerradas y chequear esto.

Altura de la llama.....

Chequeo de las Ampollas.....

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó:..... Total:.....

Sellado de las ampollas.....

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

Una vez arreglado, botar las ampollas del arreglo inicial en un balde de plástico. Iniciar el llenado.

Chequear cada 15 minutos el volumen, el cierre, la cristalinidad y la altura de la ampolla; haciendo uso de calibradores de altura.

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó..... Total.....

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

Llenado Terminado:.....

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó:..... Total:.....

Hecho Por.....

Supervisado Por:.....

VI - ESTERILIZACION

Escribir; en un número de pedazos de cinta indicadores de esterilización (+ 40cm) igual al número de canastas: El nombre del producto, -- dosis, el número de lote y la fecha.

Pegar en cada canasta un pedazo de cinta.

Poner las canastas en el autoclave Webeco y esterilizar en vapor de - 100°C durante 45 minutos.

Cinta escrita.....

Autoclave 1 ó 2.....

Temperatura chequeada.....

Tiempo Inicio 100°C..... Tiempo Terminado 100°C..... para la esterilización: Vea instrucción aparte (código).

Después del tiempo de esterilización, apagar la electricidad, abrir - la tapa del autoclave y dejar salir el vapor.

• Sacar las canastas del autoclave con guantes, resistencia al calor, - y ponerlas en la mesa.

Chequear la cantidad de las canastas.

(Az: lar) solicitar muestreo de ampollas a Control de Calidad.

Número de canastas antes de esterilización.....

Después esterilización.....

Esterilización terminada.....

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó:.....Total:.....

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

Muestreado Por:.....

Controles de Sellas

VII- AZULAR

Colocar agua ablandada en una tina con capacidad para..... lbs-
agregar Azul de Metileno, suficiente para obtener una solución al 1% --
Solución Preparada Por:.....

Colocar una cantidad de ampollas aún calientes (directamente del auto--
clave); de manera que todas queden cubiertas por la solución indicada.-
Dejar enfriar las ampollas.

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó:..... Responsable:.....
..... Supervisado Por:.....

Pasar las ampollas frías a otra tina, con agua (Sacar las ampollas colo-
readas de Azul).

Enjuagar e iniciar el proceso de lavado.

Tiempo selección:..... Inicio:..... Terminó:.....

• Número de ampollas coloreadas:.....

Elaborado Por:.....

Responsable:.....

Supervisado:.....

% ampollas coloreadas = $\frac{\text{Total ampollas coloreadas} \times 100}{\text{Total ampollas producidas}}$.

VIII- LAVAR Y SECAR

Poner ± 1000 ampollas en una pana de aluminio de 15 litros con agua -
destilada y ± 10g. detergente.

Lavar las ampollas manual moviendo las ampollas suavemente durante --
aproximadamente 3 minutos.

Poner las ampollas en una pana de aluminio de 15 litros con agua co--
rriente y enjuagarlas, decantando el agua cada 2 minutos, hasta que -
no sale más detergente.

Poner grupos de ampollas sobre un trozo de tela y secar éstas. Pasar-
éstas luego por otro trozo de tela seca y colocarlas en las cajas ---
plásticas.

Rotular dichas cajas con etiqueta fija con nombre, dosis, número de -
lote, número de orden y fecha de fabricación.

Después que una caja esté llena, meter una etiqueta adicional dentro-
de la caja y cerrar la caja.

Enviar cajas con las ampollas para cuarentena.

Etiquetas escritas número.....

Número de canastas antes de lavar.....

Número de cajas después de lavar.....

Pegar las cintas de esterilización en el protocolo

Cinta pegada.....

Lavado terminado.....

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó:.....Total:.....

Hecho Por:.....

Revisado Por:.....

IX- INSPECCION

Poner a la izquierda la caja con las ampollas para revisar; a derecha una caja plástica vacía con etiqueta para las ampollas revisadas.

Ponga un balde de plástico con etiqueta roja para las ampollas rechazadas.

Etiquetas escritas # cajas.....

Balde Número.....

Pegado en cajas.....

en baldes.....

Personas revisando.....

Tomar las ampollas arriba, agitarlas y mirar las ampollas en frente de la lámpara en la zona negro. Agitarlas otra vez y mirarlas en frente de la parte blanca. Si hay partículas visibles, volumen bajo ó coloreado rechazar las ampollas.

Control de las lámparas.....

Número de cajas para revisar.....

Número de cajas aprobadas.....

Número de baldes rechazados.....

Tiempo:..... Inicio:..... Terminó:.....Total:.....

Contar las ampollas rechazadas y enviarlas de inmediato mediante vale al Departamento de Intendencia para su debida destrucción.

Número de baldes rechazados.....

Número de ampollas rechazadas.....

Efectuado Por:.....

Supervisado Por:.....

X- EMPAQUE

Poner las cajas a un lado de la mesa con la cinta.

Poner 10500 etiquetas ver 1, g de pegamento, 8 trapos, 1050 cajas --- de 1 por 10, ó 105 cajas de 1 por 100 (dependiente de No. de la Orden), y 1050 etiquetas No.1 para las cajas 1:10 ó 105 etiquetas No.2 para las de cajas 1:100, 1050 casquillos No.1 y 4200 No.2, ó 1890 casquillos --- No.3 de 1:100, 1 rollo tape, literaturas.

Pegar firme las etiquetas a las ampollas a un lado.

Empacar las ampollas en las cajas 1:10 ó cajas 1:100.

Pegar etiquetas No.1 en las cajas de 10

Pegar etiquetas No.2 en las cajas de 100.

Meter en toda caja 1 literatura.....Cajas.....Ampollas.....

Número de cajas plásticas.....

Número de cajas 1:10.....

Número de cajas grandes.....

Número de cajas 1:100.....

Personas número.....

Tiempo:.....Inicio:.....Terminó:..... Total:.....

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

Enviar muestra de las cajas 1:10 y 1:100 a Control de Calidad.

Hecho Por:.....

Supervisado Por:.....

XI- ESPECIFICACIONES

ESPECIFICACIONES DE DEXACORT AMPOLLAS 4mg/ml. 1ml.

- Dosis del principio activo: 4mg. de Dexamethasona Fosfato en forma de Sal Sódica por cada mililitro de la solución.
- Forma Farmacéutica : Ampolla inyectable para uso intramuscular, intravenosa ó intra-articular.
- Descripción : Incolora libre de partícula, fibras o --- partículas alieno.
- Ampolla : 1ml. cristalina.
- Volumen : 1.1ml.
- pH : 7.0-8.5 según pH metro, electrode de vidrio
- Potencia : No menos de 90% y no más de 115% de la cantidad etiquetada de Dexametasona Fosfato; - presente como Sal Sódio.

EMPAQUE:

Cajas de 10 Ampollas.

Cajas de 100 Ampollas.

Cajas tipo venta, con cajas de 1:10 y/o 1:100.

CONSERVAR

En cajas protegidas contra la luz.

XII- ESPECIFICACIONES DE MATERIA PRIMA

Dexametasona sodio fosfato: USP XX p. 210.
Descripción : USP XIX p. 123
Citrato de Sodio : USP XX p. 729.
Sulfito de Sodio : BP 73 appendix 1 A p. A48.
Alcohol bencílico : NF XV p. 1212 (U.S.P) & recién destilado.
Agua para Inyección : U.S.P. p. 850.

ESPECIFICACIONES DE LAS AMPOLLAS

Ampollas abiertas de 1 mililitro, vidrio tipo 1, cristalino.

ESPECIFICACIONES DE EMPAQUE

Etiqueta No.1: Papel satinado una cara 60 libras impresas a dos colores; rojo board perfect rot 3C-13/negro barnizadas excepto áreas achuradas.

Etiqueta No.2: Papel bond 40, impresa en dos colores negro con franjas azules. 39x69 mm. (colectiva 1 por 10C) información técnica: Papel bond impresa en color negro.

Caja 1:10: Cartulina blanca sulfito calibre 16.

Otras 68x62 mm. lado 25x62mm arriba 25x62 mm.

Caja 1:100, Cartulina blanca sulfito No.16.

Otras 157x90 lado 90x157mm arriba: 158x159.

Casquillos 1:10 No.1 60x41mm.

No.2 28x41mm.

Casquillos 1:100 No.3 45mmx155mm.

Etiquetas, baldes y cajas plásticas y cajas de cartón (exterior): --
papel bond 40.

Pegamento: Fuller 1112 & 3555

(Vidrio/Plástico)

Tape: Scotch transparente (cinta adhesiva) 810, 12mmx66m.

XIII- LISTA DE EMPAQUE

- 12,000 ampollas de 2ml de vidrio tipo 1, cristalina, abierta.
 - 10,500 etiquetas No.1 para las ampollas.
 - 1,050 etiquetas No.1 ó 105 etiquetas No. 2 para las cajas de 100 ampollas.
 - 1,050 ó 105 informaciones técnicas.
 - 1,050 cajas para 10 ampollas.
 - 1,050 casquillos No.1.
 - 4,200 casquillos No.2
 - 105 cajas para 100 ampollas.
 - 1,890 rejillas No.3.
 - 1 Rollo de tape
 - g. de pegamento.
-

FECHA	AMPOLLAS	1	PRODUCTO:	mg/ml. ml.
Operadora	Número de Orden		Hora inicio	
Responsable				
Supervisor	Número de Lote		Hora termino	
Turno			Firma responsable	

	Código	Materia Prima	Lote X	Cantidad	Pesado	Control	Firma
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.							

Entregado Por:

Recibido Por:

Fecha:

	Código	Ampollas	Lote X	Cantidad	Contado	Control	Firma
1.							
2.							
3.							

Entregado Por:

Recibido Por:

Fecha:

BATCH RECORD

FECHA	AMPOLLAS	2	PRODUCTO:	ug/ml.	
Operadora	Número de Orden			ml	
Responsable			Hora inicio		
Supervisor	Número de Lote		Hora termino		
Turno			Firma responsable		
Area de Preparación No.	Area Revisar		Esclusa		
Mesa	Mesas		Limpieza		
Arreglado	Arreglado		Desinfectada		
Limpieza	Limpieza				
Area vestidor	Area filtración No.		Area llenado No.		
Limpieza	Limpieza		Limpieza		
Arreglado	Arreglado		Arreglado		
Fumigación	Inició	Terminó	Fumigación	Inició	Terminó
Humedad	Inició	Terminó	Humedad	Inició	Terminó
Temperatura	Inició	Terminó	Temperatura	Inició	Terminó
U.V.	Inició	Terminó	U.V.	Inició	Terminó

EQUIPO PARA PREPARACION	Presente	Limpio	EQUIPO AREA FILTRACION	Presente	Limpio
1 Tanque de Preparación 20 Litros			1 Portafiltro		
1 Agitador helice			Filtro membrano 0.2 um		
2 Beakers vidrio 2 litros			Prefiltro		
1 pH metro estandarizado			Manguera de presión		
2 Pipetas 10 ml			Manguera corriente		
2 Jeringas estéril 10 ml.			Tanque de presión		
5 Tubos de ensayo			1 Beaker 250 ml.		
1 Beaker de plástico			Nitrógeno		
Kleenex			Pinza boca plana		
1 Piceta con agua destilada			2 Erlenmeyers 5 litros		
1 Piceta con alcohol 70%			Tanque de recepción		
Papel de aluminio			5 Tubos de ensayo		
Guantes			Kleenex		
<u>EQUIPO DE LLENADO</u>			1 Piceta con agua dest.		
Máquina tipo			1 Piceta alcohol 70%		
Máquina funcionando			Papel de aluminio		
Bomba			Guantes		
Mangueras			<u>TRAJES</u>		
Agujas llenadoras			No.		
Herramientas			Empaque Intacto		
Balde			<u>ETIQUETAS</u>		

FECHA	AMPOLLAS	13	PRODUCTO	_____ mg/ml
Operadora (s)	Número de Orden		_____	
Responsable	_____		Hora Inició	
Supervisor	Número de Lote		Hora Terminó	
Turno	_____		Firma responsable	

LAVAR Y ESTERILIZAR AMPOLLAS

Máquina: Strunck lavadora BSN 150

Filtro aire intacto y limpio _____

Filtro agua ablandada intacto y limpio _____

Filtro agua destilada intacto y limpio _____

Número de Ampollas entregadas _____

Tiempo ampollas: Ambar/cristalino _____

volumen _____ ml.

Calibración _____

Número de sartenes vacíos _____ grandes/pequeños

limpios _____

Identificación _____

Hora Inició el lavado: _____

Hora terminó el lavado: _____

Número de sartenes llenados _____

Filtro horno intacto _____

Número de sartenes puestos en el horno _____

Temperatura de esterilizar _____ °C.

Hora inició de la esterilización _____ Temperatura _____

Hora que terminó la esterilización _____

Número de sartenes sacados del horno _____

Identificación _____

FECHA	AMPOLLAS	4	PRODUCTO:	mg/ml.
Operadora	Número de Orden			ml.
Responsable			Hora inicio	
Supervisor	Número de Lote		Hora Terminó	
Turno			Firma responsable	

	Código	Materia Prima		Cantidad	Control Feso	Aforada	Firma
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.							

ACCIONES: PREPARACION

Identificación de recipiente _____.

Disuelto _____ mg/g en _____ ml/l de agua/_____ para inyecciones.

Disuelto _____ mg/g en _____ ml/l de agua/_____ para inyecciones.

Disuelto _____ mg/g en _____ ml/l de agua/_____ para inyecciones.

Mezclar la solución de _____ con la solución de _____. Volumen _____ l.

Mezclar la solución de _____ con la solución de _____ Volumen: _____ ml/l. Agitado por _____ minutos.

Aforada con agua _____ para inyecciones a 19 litros. Agitado por _____ minutos.-

pH inicial: _____. Ajustado con _____ ml de hidróxido de sodio 2N/ácido clorídico 2 N.

pH final: _____. Agitado por: _____ minutos, antes de medir el pH _____

Aforada con agua/_____ para inyecciones hasta _____ litros. Agitado por _____ minuto. Claridad _____.

OBSERVACIONES:

F.CHA	AMPOLLAS	5	PRODUCTO:	mg/ml.
Operadora	Número de Orden			ml.
Responsable			Hora inicio:	
Supervisor	Número de Lote		Hora termino:	
Turno			Firma responsable	

PRELIMINACIONES:

Filtro completo _____ y limpio _____. Poner membrana, tipo SM 11307, porosidad 0.2 um, y el prefiltro, tipo SM 13430 y humedecerlos, _____. Cerrar el portafiltro _____.

PUNTO DE BURBUJA:

Conectar manguera limpia al tanque de Nitrógeno y el otro extremo al punto arriba del portafiltro. Colocar un Beaker con agua para inyecciones abajo del filtro ó, por medio de una manguera limpia.

Abrir la válvula para quitar el aire, _____, y cerrarlo después.

Dejar salir el aire de abajo de la placa y sube la presión hasta que salga gas del filtro; presión _____ Lbs. Quitar la presión del filtro suave.

FILTRAR AGUA PARA INYECCIONES:

Poner aproximadamente 3 litros de agua para inyecciones en el tanque de presión y conectar el tanque con Nitfógeno y con el filtro. Poner una manguera limpia, conectada abajo del -- filtro y un recipiente limpio cerrado. Filtrar aproximadamente medio litro de agua para -- inyecciones, enjuagar el recipiente, _____, y botar el agua, _____. Filtrar de nuevo -- aproximadamente medio litro de agua y tomar una muestra de aproximadamente 20 ml en un tubo de ensayo, limpio y enjuagado con el agua filtrada.

Enviar para controlar si no contiene partículas ó pelusa, _____. Si contiene partículas debe filtrar de nuevo hasta que no estén partículas en el agua. Filtrado _____ veces. -- Filtrar aproximadamente 2 litros de agua para inyecciones, tapar el recipiente y guardar - el agua para lavar la máquina llenadora, _____.

FILTRAR LA SOLUCION:

Quitar todo el agua del tanque, _____, y meter la solución. Observe si la solución no - tiene opalescencia, _____. Poner recipiente limpio, _____, cerrado de recepción.

Filtrar aproximadamente medio litro de la solución y enjuagar el recipiente con esta solución, y volver la solución al tanque, _____.

Filtrar otro medio litro y tomar muestra de 20 ml en un tubo de ensayo, enjuagado con la - solución, _____. Enviar para controlar si no tiene pelusa ó partículas, _____. -- en la muestra. Filtrado Vol: _____ veces. _____.

Si ya no hay partículas en la muestra, filtrar la solución.

Después que ha pasado la solución, dejar pasar Nitrógeno durante 5 minutos para apretar filtro, _____.

PUNTO DE BURBUJA:

Después de la filtración se controla otra vez el punto de burbuja. Presión, _____ Lbs. --

OBSERVACIONES:

FECHA	AMPOLLAS 17	PRODUCTO:	<u> </u> ug/ml.
Operadora	Número de Orden		<u> </u> ml.
Responsable		Hora inicio	
Supervisor	Número de Lote	Hora Termino	
Turno		Firma responsable	

PRELIMINACIONES

Agua cambio: _____
 Nivel agua adecuado _____
 Número de canastas antes de la esterilización: _____
 Téstigo de esterilización e identificación escrito en el téstigo _____

ESTERILIZACION

Tipo de esterilización	Seco	Vapor saturado	
Presión	0 Kg/cm ²	1 Kg/cm ²	Kg/cm ²
Temperatura	100 C	1210 C	oC.

Hora de alcanzar 1000C _____
 Hora inicial de la esterilización de 1000 en vapor saturado _____
 Hora final de la esterilización de 1000 en vapor saturado _____

Hora de alcanzar 1000 _____
 Cerrado la válvula arriba _____ . Dejado salir vapor durante 5 minutos _____
 Hora de subir la presión _____
 Hora de llegar a la presión exigida _____
 Controlada durante _____ minutos.
 Posición del switch en posición _____
 Hora de inicio de la esterilización _____
 Hora que terminó la esterilización _____
 Hora de sacar las canastas del autoclave _____
 Número de canastas después de autoclavar _____
 Identificación de las canastas _____

FECHA	AMPOLLAS	1 8	PRODUCTO:	mg/ml.
Operadora	Número de Orden		Hora inicio	
Responsable			Hora terminó	
Supervisor	Número de Lote		Firma responsable	
Turno				

LAVAR

(cantidad) de canastas entregadas en el Area de Lavado _____

Identificación correcta _____

Tinas vacias antes colocar las ampollas _____

Hora de llenar las canastas _____

Hora de sacar las canastas _____

Número (cantidad) de canastas después de azular _____

Canastas antes de lavar _____

Identificación correcta _____

Tinas vacias antes de colocar las ampollas _____

Hora inicial de lavar _____

Hora final de lavar _____

Cajas/baldes después de lavar _____ y secar _____ (cantidad)

Identificación correcta _____

Cantidad de ampollas quebradas durante el lavado _____ ampollas

Cantidad de ampollas mal selladas _____ ampollas.

FECHA	AMPOLLAS	9	PRODUCTO:	_____ mg/ml.
Operadora	Número de Orden			_____ ml
Responsable			Hora inicio	
Supervisor	Número de Lote		Hora terminó	
Turno			Firma responsable	

INSPECCION

Número de cajas/baldes _____ Cantidad de ampollas _____

Identificación de los baldes/las cajas _____

Número de baldes/cajas vacías de recepción _____ Identificación _____

Número de baldes/cajas después de revisar _____ . Cantidad de ampollas aprobadas ± _____

Cantidad de ampollas rechazadas _____

Total _____

Punto Negro _____

Pelusa _____

Vidrio _____

RENDIMIENTO

Cantidad programada: _____ ampollas

Cantidad entregada a Cuarentena _____ ampollas

Pérdida: Preparación y filtración _____ ml= _____ ampollas

llenar _____ ml= _____ ampollas

autoclavear _____ ampollas

asular _____ ampollas

lavarse _____ ampollas

verificar _____ ampollas

control de presión _____ ampollas

Control de calidad _____ ml= _____ ampollas

otros _____ ml= _____ ampollas

total _____ ampollas

$\% \text{ pérdida} = 100 - \frac{\text{ampollas malas/quebradas}}{\text{programado}}$

$\% \text{ rendimiento} = \frac{\text{ampollas aprobadas}}{\text{programada}}$

Firma Superior _____

Fecha _____

FECHA	AMPOLLAS	10	PRODUCTO:	mg/ml.
Operadora	Número de Orden			ml.
Responsable			Hora inicio	
Supervisor	Número de Lote		Hora termino	
Turno			Firma responsable	

CUARENTENA

Número de baldes/cajas entregadas _____ . Identificación intacta _____

Entregado por: _____

Recibido por: _____

Fecha : _____

Número de cajas/balder. despachado _____ . Identificación intacta _____

Despachado por: _____

Recibido por : _____

Fecha : _____

FECHA	AMPOLLAS	11	PRODUCTO:	mg/ml.		
Operadora	Número de Orden			ml.		
Responsable			Hora inicio			
Supervisor	Número de Lote		Hora termino			
Turno			Firma responsable			
Código	Empaque	Lote K	Cantidad	Contado	Control	Firma
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
Entregado por:						
Recibido Por:		Fecha:				

FECHA	AMPOLLAS 112	PRODUCTO:	<u> </u> mg/ml.
Operadora	Número de Orden		<u> </u> ml.
Responsable		Hora inicio	
Supervisor	Número de Lote	Hora termino	
Turno		Firma responsable	

EMPAQUE

Tipo empaque		Cantidad
cárquillas:	No. 1 (1:10)	1050
	No. 2 (1:10)	4200
	No. 3 (1:100)	1890
etiquetas :	No.1 (1:10)	10500
	No.2 (1:10)	1050
	No.2 (1:100)	105
cajas	(1:10)	1050
	(1:100)	105

Pegamento: _____ g FULLER 1112/3555

Tape _____ Scotch 810.

Número de cajas inicial _____ Cantidad ampollas ± _____

Cantidad de ampollas por unidad de empaque _____

Número de unidades de empaque teórica _____

Número de unidades de empaque efectiva _____

FECHA	AMPOLLAS	13	PRODUCTO:	_ng/ml
Operadora	Número de Orden			_ml.
Responsable			Hora inicio	
Supervisor	Número de Lote		Hora termino	
Turno			Firma responsable	

CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LAS AREAS

Número B	Cajas	Ubicación	Límite	Tiempo inicio	Tiempo termino	Número - colonias		Observaciones
						B	H	
		<u>Preparación</u> mesa	< 10					
		<u>Filtración</u> mesa izq. mesa der.	< 10 < 10					
		<u>Strunok.</u> mesa máquina.	< 10 < 10					
		<u>Vestidor</u> piso	< 10					

Hecho Por: _____
Supervisado Por: _____

CAPITULO V

PROGRAMAS REGULARES DE CAPACITACION EN EL SERVICIO
PARA PERSONAL NACIONAL EN TODOS LOS NIVELES

Aproveché todas las oportunidades durante mi labor para enseñar y capacitar al personal en todos los niveles (científicos, técnicos y trabajadores). Cuando observé que no poseían los conocimientos suficientes les di explicaciones, por ejemplo:

1. Se tomaron medidas para que los empleados de la sala de granulación aumentasen la producción cada vez más. Vieron que podían ahorrar tiempo si hacían pasar todos los granulados de un solo color por el granulador sin limpiarlo. Solo limpiaban el granulador cuando el color de la granulación era diferente del que había pasado anteriormente.

La causa del error era el desconocimiento de los objetivos de producción y una capacitación y supervisión insuficientes.

Expliqué que esta situación producirá una contaminación cruzada del producto y les aconsejé que incluso cuando la granulación siguiente sea del mismo producto hay que limpiar todo el equipo que desean utilizar.

2. En el departamento de parenterales, se utilizaba siempre un filtro de membrana para la solución parenteral. Ví que utilizaban el filtro sin efectuar el ensayo de punto de burbujeo. Este ensayo sirve para determinar la integridad del filtro y cerciorarse de que no ha sido dañado durante la preparación y esterilización del aparato y durante la filtración del producto. Expliqué el significado del ensayo del punto de burbujeo y cómo funciona de la siguiente manera:

Un filtro de membrana saturado con líquido impide el paso del aire o de otro gas a presiones que normalmente permitirían su paso a través del filtro. Sin embargo, con el aumento de la presión se alcanza un punto en el que la tensión superficial del líquido presente en los poros más grandes es insuficiente y el líquido es expulsado de estos poros.

Si se conecta un tubo a la salida de un sostenedor de filtro que contenga este filtro saturado y si el extremo libre de este tubo se sumerge en el líquido, se formarán súbitamente burbujas a la salida del tubo cuando se alcance dicha presión. Por eso el término de punto de burbujeo. La presión del gas necesaria para conseguir este punto de burbujeo puede relacionarse directamente con el tamaño de los poros, utilizando la misma relación que para los datos de intrusión de mercurio.

El tamaño de los poros viene determinado aplicando la ecuación de la fuerza de capilaridad:

$$\text{Radio del poro} = \frac{2 \gamma \cos \theta}{P}$$

- γ - tensión superficial del líquido en filtración
- θ - ángulo de contacto del líquido con la membrana
- P - presión

Cuando se utiliza un líquido acuoso para llenar los poros de la membrana por acción capilar se produce un ángulo de contacto de cero grados. Como el coseno de θ es 1, la ecuación se simplifica a:

$$\text{Radio del poro} = \frac{2 \gamma}{P}$$

De esta manera, el punto de burbujeo, expresado en libras por pulgada cuadrada (psi), en la presión requerida para hacer pasar el aire por los poros de un filtro de membrana humedecida con agua.

Presenté también los puntos de burbujeo para diferentes filtros como se indica a continuación:

<u>Agente humectante</u>	<u>Tipo de filtro</u>	<u>Tamaño medio del poro</u> <u>um</u>	<u>Punto de burbujeo</u> <u>(psi)</u>
Agua	Celulosa mixta ester	1,2	12
"	"	0,45	33
"	"	0,22	55
Alcohol	Resistente a los solventes	0,25	18

Igualmente, expliqué cómo hacerlo:

- A baja presión hacer pasar un pequeño volumen de solución a un recipiente, mojando por completo el filtro y sumergiendo el extremo del tubo de salida del filtro.
- Cerrar la corriente del líquido y dar una presión a la entrada del filtro con nitrógeno gaseoso a 15 psi por debajo del punto de burbujeo esperado.
- Aumentar la presión 2 psi cada 30 segundos. Observar el burbujeo continuo a la salida del tubo (ensayo de burbujeo inicial).
- Al terminar el ensayo, cerrar el gas y proseguir la filtración. Sangrar todo el aire del sostenedor del filtro utilizando una válvula de alivio. Una vez filtrado todo el líquido, el flujo se interrumpirá bruscamente cuando el gas alcance la membrana.
- Aumentar la presión a 15 psi del punto de burbujeo esperado y observar un nuevo burbujeo a la salida del tubo (ensayo de burbujeo final).

Deseo mencionar que el desconocimiento de la finalidad del ensayo de punto de burbujeo fue una de las principales razones de la contaminación mecánica de las soluciones parenterales. Igualmente, observé que el papel de filtro de membrana está siempre dañado en el punto de contacto de la empaquetadura debido a que el filtro está mal montado. Este problema, puesto de manifiesto por el ensayo de burbujeo, está resuelto ahora y dicho ensayo se efectúa antes y después de la filtración, siendo considerado como una de las etapas de control del proceso indispensables.

3. Durante mi labor en el departamento de tabletas y líquidos observé que los profesionales y los coordinadores necesitaban conocer algunos principios básicos de la fabricación farmacéutica. Ví que se repetían diariamente los problemas de encapsulación, dureza y desintegración. Igualmente, en el departamento de líquidos, lo mismo que el 90% en la forma en suspensión, predominaban los problemas de formación de tortas y desfloculación.

Ví que lo mejor era recoger todos estos principios fundamentales en un folleto y distribuirlo al personal encargado de la producción. Estos principios fundamentales son los siguientes:

Para las tabletas:

- a. Métodos de preparación de las tabletas.
- b. Etapas en la fabricación de tabletas.
- c. Comportamiento del polvo durante su mezcla.
- d. " " " " el llenado de los troqueles.
- e. " " " " la compactación.
- f. " " " " la relajación de la presión.
- g. Angulo de deslizamiento.
- h. Efecto de la composición de las partículas y de su tamaño sobre la dureza de la tableta.
- i. Efecto de la mezcla de partículas de diferentes tamaños sobre la dureza de la tableta.
- j. Efecto del tipo de partículas y grado de compresión en la resistencia de la tableta.
- k. Relajación de los polvos comprimidos.
- l. Relación entre la dureza de la tableta y la presión de compactación.

- m. Relación entre el tiempo de desintegración y la presión de compactación.
- n. Relación entre la presión de fabricación de la tableta, espesor y dureza de las tabletas.

Para líquidos:

- a. Consideraciones generales
 - introducción
 - consideraciones físicas en la formulación
 - tamaño de las partículas
 - floculación y defloculación - floculación controlada
 - humectación
 - aditivos
 - estabilidad
 - b. Formulación de la suspensión
 - tecnología - directrices
 - fórmula de suspensión típica
 - formulación de la suspensión - el producto médico
 - formulación de la suspensión - el vehículo
 - proceso
 - evaluación
 - suspensión especial - polvo para la reconstitución
 - c. Problemas de las suspensiones y su solución
 - d. Características y propiedades de los agentes de suspensión utilizados normalmente
 - e. Excipientes de suspensiones
 - funciones
 - problemas
4. Observé que las cápsulas se pulían manualmente. Este proceso es engorroso y aumenta las pérdidas de cápsulas. Hice una demostración en el laboratorio técnico para enseñarles a emplear la plancha de revestimiento para pulir las cápsulas.
5. El departamento de planificación entró en servicio el 1 de julio de 1983. El administrador de este departamento es un economista y no había trabajado antes en la planificación. Empecé a elaborar un plan mensual con él y a establecer un sistema para seguir la producción diaria y mensual. Igualmente, con los supervisores de la producción, preparé un programa diario y otro semanal. También les enseñé a calcular la capacidad práctica de la máquina, y a efectuar estudios en función del tiempo y de las operaciones para los procesos de producción.

6. Discutí con la jefa del departamento de personal la elaboración de un futuro programa de capacitación destinado a todos los funcionarios de SOLKA en todos los niveles. Le entregué el libro "Basic Fundamentals of Pharmaceutical Technology" para preparar el material del programa de capacitación que se supone empezará a final de año.

CAPITULO VI

PROGRAMA PARA LA FUTURA AMPLIACION DE LOS
LABORATORIOS SOLKA

Los laboratorios SOLKA pueden considerarse como el núcleo de la actividad farmacéutica de Nicaragua. Están ubicados en un terreno de unos 18 000 m² y todos los edificios ocupan una superficie de unos 2 000 m². Por tanto, las posibilidades de ampliación son prometedoras.

El total de ventas anuales de la compañía de forma dosificadas acabadas, según el plan de 1983, se cree que será de unos 7,2 millones de dólares de los Estados Unidos. Teniendo en cuenta que SOLKA funciona a alrededor del 50% de su capacidad instalada, esto significa que podría duplicarse este total con las mismas máquinas instaladas y con los mismos productos farmacéuticos.

En 1980 SOLKA satisfacía únicamente el 15% de las necesidades del Ministerio de Salud y las importaciones de productos farmacéuticos se estimaban en 25 millones de dólares de los Estados Unidos. En 1983, este 15% pasó a un 25% debido a un aumento de la productividad de 4 millones de dólares de los Estados Unidos a 7 millones de dólares de los Estados Unidos. Por tanto, si SOLKA desea satisfacer la demanda de medicamentos del Ministerio de Salud, sugiero que la productividad se aumente en dos veces más con respecto a la actual (según mis cálculos de la capacidad instalada). Igualmente, teniendo en cuenta que el 30% de la producción de SOLKA se vende al sector privado y la ampliación para los próximos años, podemos estimar que hay que ampliar en tres veces la actual capacidad instalada de SOLKA.

Actualmente, los siguientes datos indican la capacidad de producción horaria de las diferentes formas dosificadas, teniendo en cuenta, por ejemplo, que tres máquinas llenadoras del departamento de líquidos no puedan trabajar simultáneamente.

	<u>Capacidad/h</u>
1. Tabletas	20 000-40 000 tabletas
2. Cápsulas	5 400-10 500 cápsulas
3. Suspensiones secas	15 kg.
4. Polvos	5 kg.
5. Líquidos	1 500 botellas
6. Gotas	1 200 botellas
7. Pomadas	1 200 tubos
8. Supositorios	3 600 supositorios
9. Parenterales	1 200- 2 000 ampollas
	1 000 viales (polvo)
	700 viales (líquido)

SOLKA ha encargado ya nuevo equipo y la siguiente lista indica la situación:

1. Para las tabletas, un mezclador, un granulador y secador, CALMIC ENGINEERING, de una capacidad de 60-80 kg por ciclo (ya en el emplazamiento)

2. Para las cápsulas, una llenadora, MACOFAR, de capacidad de hasta 35 000 cápsulas por hora (en el emplazamiento ya).
3. Para las suspensiones secas, una máquina de macrollenado y taponado, MAR, de capacidad de hasta 3 600 botellas por hora. Igualmente, una etiquetadora totalmente automática, TECHNIPAC, Inc., de una capacidad de 3 600 etiquetas por hora y una sopladora, MAR, de una capacidad de 12 000 piezas por hora.
4. Para líquidos, una etiquetadora semiautomática NORTH AMERICA, de una capacidad de 1 500 etiquetas por hora.
5. Para parenterales, máquinas de microdosado y encapsulamiento para viales de polvo, MACOFAR, de una capacidad de 1 400-4 200 viales por hora (en el emplazamiento). Igualmente, una línea compacta para lavado, secado, esterilización, llenado y sellado de las ampollas, STRUNCK, de una capacidad de 9 000 ampollas de 1-5 ml. por hora.

A fin de ampliar y desarrollar la capacidad de formulación de los laboratorios SOLKA para que alcancen un nivel adecuado, sugiero lo siguiente:

1. Para la fabricación de tabletas
 - a. Especificar la máquina triple ya en el emplazamiento para la preparación de gránulos.
 - b. Comprar una máquina de compresión KILIAN, tipo RT 224, 24 estaciones de capacidad teórica de 43 000-120 000 tabletas por hora con diferentes juegos de troqueles de un diámetro de 6 mm, 10 mm, 13 mm, 16 mm y 18 mm, con repuestos suficientes por dos años.
 - c. Utilizar la actual máquina HANDEATE para un estudio piloto.
 - d. Comprar una máquina de empaquetado UHLMAN UPS 200, de una capacidad de 60 000 tabletas por hora, a fin de mejorar los empaques y reducir a un mínimo el número de contenedores de vidrio.

El costo del nuevo equipo es de unos 400 000 D.M.

2. Para la fabricación de cápsulas
 - a. Comprar una máquina tipo PHARMA COMPACTOR de BAPEX HUTTE, Alemania Occidental, de una capacidad de 50 kg/h, para hacer la granulación en seco. La máquina es muy necesaria para los antibióticos que tienen siempre una elevada densidad aparente y facilita también la fabricación de gránulos para tabletas y suspensiones secas.
 - b. El equipo utilizado hoy día para las tabletas servirá más adelante para las cápsulas después de la construcción de la máquina triple.
 - c. Comprar una máquina de pulido para las cápsulas llenas.

- d. Comprar una máquina para triturar los productos rechazados de las cápsulas a fin de volverlos a utilizar como materia prima.

El costo del nuevo equipo es de unos 100 000 D.M.

3. Para las suspensiones secas

La capacidad actual es suficiente.

4. Para polvos

Comprar una nueva empacadora de cinta UHLMAN tipo HS III, de una capacidad de 2 000 bolsas/h. Su costo es de unos 80 000 D.M.

5. Para líquidos

a. Comprar un nuevo tanque de preparación, de acero inoxidable, capaz de trabajar a presión, con un revestimiento suficiente para el vapor y un agitador de palas eficaz, con o sin homogeneizador, que se utilizará para las suspensiones. La capacidad del tanque será de 800-1 000 litros.

b. Comprar una línea completa de lavado, llenado, encapsulamiento y etiquetado de una capacidad de 4 600 botellas por hora. Prefiero la línea Strunck.

El nuevo equipo cuesta alrededor de 700 000 D.M.

6. Gotas, pomadas y supositorios

La actual capacidad es suficiente, no siendo necesaria ninguna adquisición.

7. Para parenterales

a. Comprar nuevas máquinas para el lavado de viales, de una capacidad de 6 000 viales por hora.

b. Comprar una nueva máquina para el llenado de viales con líquido, de una capacidad de 2 000 viales por hora.

c. Comprar un nuevo tanque de preparación, de una capacidad de 50-100 litros, de acero inoxidable, con un revestimiento resistente al vapor.

d. Comprar filtros de membrana para soluciones, gases, agua blanda y agua destilada.

e. Comprar unidades de flujo laminar aptas para máquinas y mesas.

Las nuevas máquinas costarán alrededor de 250 000 D.M.

SOLKA consiguió un préstamo de Francia y quiere ahora financiar una nueva planta para soluciones de infusión de una capacidad de 2 millones de botellas anuales.

CAPITULO VII

ASISTENCIA A LA DIRECCION EN DIFERENTES ASPECTOS
RELACIONADOS CON LA PRODUCCION

I. PERSONAL

Los laboratorios SOLKA, S.A. fueron creados en 1931, siendo propiedad y explotados por el sector privado, propiedad que fue transferida al Estado en 1977. La plantilla total asciende hoy día a unas 350 personas, de las cuales 180 trabajan en la producción. Cabe señalar que el 20% de los trabajadores en la producción son gente de edad, especialmente los coordinadores. Los restantes son nuevos trabajadores que necesitan tiempo para adquirir experiencia.

Según ciertos estudios se ha estimado que alrededor de un cuarto de todos los errores en la planta, causa de productos defectuosos, son atribuibles a factores personales, por lo que decidí ayudar a la dirección de SOLKA sobre el particular facilitándoles el siguiente asesoramiento en relación con las necesidades de buenas prácticas de fabricación.

- A. Todas las personas asignadas a cada una de las operaciones esenciales en el proceso de materiales no acabados, fabricación, empaquetado y control de productos médicos deben poseer conocimientos suficientes para desempeñar con competencia sus funciones.
1. El personal científico debe estar calificado gracias a estudios académicos reconocidos.
 2. Los funciones de los técnicos no son las mismas que las de un científico profesional.
 3. Los trabajadores de producción pueden ser competentes sin necesidad de título académico, si la capacitación y la experiencia son suficientes para asegurar su competencia.
 4. Diferentes niveles de gestión requieren diferentes proporciones y un volumen total de educación académica, capacitación y experiencia.
 5. Según sus funciones, gracias a una combinación de educación y experiencia, cada persona debe demostrar su competencia para el cargo que ocupa.
- B. Cuando se demuestre que una persona en un momento cualquiera (después de un reconocimiento médico o de un examen por el supervisor) está enferma o tiene lesiones abiertas que puedan afectar negativamente la inocuidad o la calidad de los productos médicos quedará excluida de su contacto directo con dichos productos hasta que su situación sea normal. Se darán instrucciones a todos los empleados para que comuniquen al personal supervisor cualesquiera circunstancias que puedan producir este efecto negativo sobre los productos médicos.

Las medidas de control de personal incluyen:

1. Reconocimiento médico antes de la contratación para todos los empleados, que comprenderá:
 - a. Examen de los pulmones por rayos X
 - b. Ensayo de Wasserman
 - c. Ensayo de tuberculosis
2. Reconocimiento médico periódico, anual como mínimo.
3. Registros de licencia por enfermedad.
4. Necesidad de un certificado de buena salud expedido por un médico, ya sea de la compañía o privado, en el que se indique la aptitud para el trabajo después de una licencia por enfermedad superior a una semana.
5. Registros de reconocimiento médico y examen anual del historial médico.

C. Los programas de seguridad desempeñan un papel importante en el control de calidad ya que las condiciones peligrosas disminuyen la moral y el rendimiento de los empleados. Observé que la dirección de SOLKA no presta atención a las medidas de seguridad. Por consiguiente, les expliqué la necesidad de implantar programas de seguridad integrados por las siguientes medidas:

1. Una campaña activa de seguridad continua en toda la planta compuesta por los siguientes elementos:
 - a. carteles expuestos en lugares muy visibles y cambiados con frecuencia.
 - b. un letrero permanente que diga "días transcurridos desde el último accidente".
 - c. boletines murales de seguridad enumerando los últimos accidentes en la planta y métodos de prevención.
 - d. grupos de inspección de seguridad integrados por personal de distintos departamentos para verificar las zonas de trabajo periódicamente.
 - e. conferencias y películas.
 - f. equipo de seguridad suministrado gratuitamente a los empleados.
 - g. duchas y lavados oculares a los fines de seguridad en las zonas peligrosas.
2. Inspeccionar correcta y continuamente todas las tuberías, determinando en particular la dirección de la corriente:

- | | |
|-----------------|--------------------------|
| a. agua potable | b. agua para inyecciones |
| c. gas | d. vacío |
| e. desechos | f. productos en curso |
| g. vapor | h. electricidad |
| i. comunicación | |

3. Colocar extintores para todos los tipos de incendio en todos los departamentos o zonas. Colocarlos en sitios bien visibles.
4. Dispositivos de alarma en la planta colocados en sitios visibles.
5. Teléfonos.
6. Salidas para casos de incendio bien marcadas y bien situadas.
7. Generadores de emergencia.
8. Repetición regular de ejercicios para casos de incendio.
9. Grupos de emergencia que comprendan primeros auxilios para casos de incendio, cuyo personal esté capacitado y fácilmente disponible durante todas las horas de trabajo.

II. EQUIPO

A. Adquisición de nuevo equipo

1. Para aumentar la capacidad de producción de soluciones parenterales en SOLKA se precisan nuevas máquinas. Participé en un estudio y escogí una nueva línea completa y compacta de STRUNCK Company, Alemania Occidental. Está compuesta de una unidad de lavado de las ampollas de vidrio, un túnel para el secado y esterilización de las mismas, una unidad de llenado y sellado en condiciones estériles y otra de inspección visual. La capacidad de esta línea es de unas 8 000 unidades por hora para ampollas de volumen comprendido entre 1 y 5 ml (cuatro veces la capacidad instalada).
2. En el departamento de líquidos, los líquidos producidos están contaminados por partículas extrañas debido a la ausencia de una unidad de filtración. El filtro Sietz piloto Z 20/17 no se utilizaba debido a la falta de repuestos. Examiné el filtro y determiné la necesidad de repuestos. Igualmente, especificué el tipo de bomba requerido, determiné la viscosidad y el pH de todos los líquidos a filtrar y pedí una oferta a la compañía Sietz. Recibida la oferta, SOLKA hizo un pedido y obtendrá el equipo. Esto mejorará la calidad de producción de los líquidos.

3. SOLKA tiene dos lavadoras para las botellas de infusiones y ampollas de vidrio. Estas máquinas trabajan en buenas condiciones, excepto que necesitan filtros para el aire, agua blanda y agua destilada; asimismo, la lavadora para ampollas trabaja al 50% de su capacidad debido a la falta de boquillas de acero inoxidable. Igualmente, los tres filtros de membrana de la zona parenteral no tienen empaquetaduras de caucho de sílice y otros reemplazos. Determiné todas las necesidades, preparé las especificaciones y las cantidades necesarias durante dos años y pedí una oferta por télex a la Compañía Sartorius, pero hasta ahora no he tenido contestación.

B. Asesoramiento.

Presté asesoramiento a fin de poder garantizar la calidad de los productos médicos en todos los lotes.

1. Hay que elaborar perfiles maquinaria-productos.
2. Según las prácticas de buena fabricación hay que llevar un registro de limpieza para cada una de las piezas de equipo utilizadas durante la fabricación de productos farmacéuticos. Conveniría preparar un registro para el equipo a granel.

N.B.

Este asesoramiento se ha puesto ya en práctica con respecto a la fórmula patrón y al registro para material a granel.

3. El equipo que ha de adquirirse debe ser tal que las sustancias requeridas para su funcionamiento, por ejemplo, lubricantes o refrigerantes, no entre en contacto con los productos médicos. Asimismo, habrá de ser instalado de modo que sea fácil su ajuste, desmontaje, limpieza y entretenimiento a fin de garantizar la fiabilidad de las técnicas de control, la uniformidad de la producción y la exclusión en los productos médicos de contaminantes procedentes de las precedentes y actuales operaciones de fabricación.
4. A continuación figura una lista de comprobación parcial para la limpieza de los recipientes y bombas.

i. Recipientes

- a. se dispone de agua a presión.
- b. se dispone de vapor.
- c. todos los recipientes se limpian inmediatamente después de su empleo.
- d. se etiquetan y se expide un certificado con firma y fecha para todos los recipientes limpios.
- e. los recipientes limpios se almacenan en un lugar cubierto situado en un espacio separado y especialmente designado para esta finalidad.

ii. Bombas

- a. todas las bombas utilizadas en las líneas de producción se pueden limpiar (normalmente se utilizan bombas centrífugas en las que puede limpiarse la placa delantera);
- b. todas las líneas de manipulación de los productos pueden desmontarse fácilmente para su limpieza.
- c. se lleva un registro de la limpieza de las bombas y las líneas.
- d. este registro está certificado con firma y fecha.

III. COMPONENTES

Por componentes nos referimos a todos los materiales utilizados en la fabricación, proceso y empaqueo de productos médicos y los materiales necesarios para el entretenimiento del equipo y edificio. De estos componentes las materias primas se consideran uno de los artículos más importantes.

SOLKA no tiene su propia especificación y ha encargado siempre las materias primas según la especificación USP. La farmacopea contiene siempre los requisitos mínimos, existiendo muchos criterios no escritos. Por ejemplo, en la farmacopea no se dice nada acerca del tamaño de las partículas o de la forma de los cristales, pero al mismo tiempo este criterio es muy importante en la fabricación de formas sólidas dosificadas. En la actualidad la mayoría de los problemas que se han planteado en el departamento de comprimidos son atribuibles a la falta de conocimientos de las personas que trabajan en el control de calidad. No conocen la diferencia entre polvo y gránulos, por ejemplo, en el caso de la ampicilina trihidrato. Este material se utiliza en la producción de cápsulas y suspensiones secas y la mayoría de los vendedores lo suministran en forma granular ahora. Basta mezclarlos con otros ingredientes para elaborar la forma dosificada. Debido a la falta de experiencia, quieren seguir granulándolo utilizando pladone oral. Expliqué, hice demostraciones y fabriqué tres lotes de ampliopen cápsulas de 250 mg sin granulación. Al mismo tiempo les aconsejé que utilizarasen estas especificaciones iniciales cuando encarguen nuevas materias primas:

1. Descripción del material:
 - a. nombre químico
 - b. grado de hidratación o solvación
 - c. forma cristalina
 - d. forma estereoisómera.
2. Descripción del uso perseguido y adecuación.
3. Declaración según la cual todo el material que posea un número único de control procede de la misma serie de producción.
4. Aspecto.
5. Densidad aparente.

6. Tamaño de las partículas (para sólidos).
7. Ensayos de identificación.
8. Potencia (ensayo). Debería efectuarse un ensayo oficial o estándar cuando fuese posible.
9. Pureza (ensayo y límites de las impurezas específicas).
10. Requisitos para el empaçado:
 - a. los contenedores deben ser satisfactorios para su envío.
 - b. los contenedores a utilizar deben ser de forma y satisfactorios para su manipulación en la planta.
11. Identificación y etiquetado de los contenedores de componentes:
 - a. nombre del producto
 - b. grado o calidad
 - c. nombre del proveedor
 - d. dirección correcta para el envío al comprador
 - e. número código o lote del proveedor
 - f. número de identificación del comprador
12. Una cláusula que permita la revisión de la especificación si el comprador lo estima conveniente.
13. Garantía de que todos los materiales serán conformes a las normas de las especificaciones.

Igualmente les aconsejé que pidiesen una muestra de las materias primas antes de firmar el contrato. La cantidad de la muestra debería ser suficiente para su análisis y ensayo en escala piloto de su proceso a los fines de fabricación. Observé que las fuentes de materias primas cambian con frecuencia y originan dificultades durante la fabricación, por ejemplo ha habido muchos lotes de tabletas de glisamina en forma granular cuyo proceso no está terminado desde hace mucho tiempo debido a que los gránulos no son comprimibles. Para remediar esta situación les aconsejé ensayar las materias primas a su llegada al almacén y antes de utilizarlas, haciendo un ensayo piloto y modificando la tecnología aplicada según los resultados obtenidos.

IV. ESTABILIDAD

Los estudios de estabilidad demuestran que las características críticas necesarias en el momento de producción y puesta en circulación existirán probablemente en la forma dosificada. Se trata de una función muy importante que necesita grandes esfuerzos en SOLKA debido a que todos los productos no han sido examinados desde el punto de vista de la estabilidad.

V. AMPLIACION Y REMODELACION DE LOS DEPARTAMENTOS DE COMPRIMIDOS Y DE PARENTELARES

A. Departamento de comprimidos

Como he mencionado antes, SOLKA ha encargado nuevo equipo, parte del cual está ya en el emplazamiento, por ejemplo, una macroosificadora para llenar suspensiones secas, encapsuladora para llenar cápsulas y una máquina triple para el mezclado, granulación y secado de los polvos. No había ningún plan para utilizar este equipo y al mismo tiempo, como he dicho antes, el departamento de ingeniería necesita apoyo. Aproveché la oportunidad y preparé un nuevo esquema teniendo en cuenta los siguientes puntos:

1. El esquema debería cumplir los requisitos de las buenas prácticas de fabricación.
2. El nuevo esquema se pondrá en uso en dos etapas, de modo que la producción sea continua sin interrupciones.
3. Utilizar la superficie disponible con un mínimo de cambios para disminuir los costos y ahorrar tiempo.
4. El esquema se utilizará durante los próximos cinco años, podrá aceptar las máquinas encargadas y las nuevas máquinas sugeridas en mis recomendaciones.

Ejecución del nuevo esquema (plan de trabajo)

Refiriéndome al esquema actual del edificio según se ve en el dibujo:

Etapa I.

1. Dejar libres las salas 2, 9 y 10 según el nuevo esquema e instalar en ellas el molino y el equipo de Benzal Pulvo.
2. Utilizar la sala 12 para almacenar las materias primas, en lugar de la 13.
3. Remodelar las salas 11, 13, 14, 16 y 17 según el nuevo esquema y suministrar los servicios técnicos requeridos.
4. Instalar el equipo y proceder a su ensayo de funcionamiento.

Etapa II.

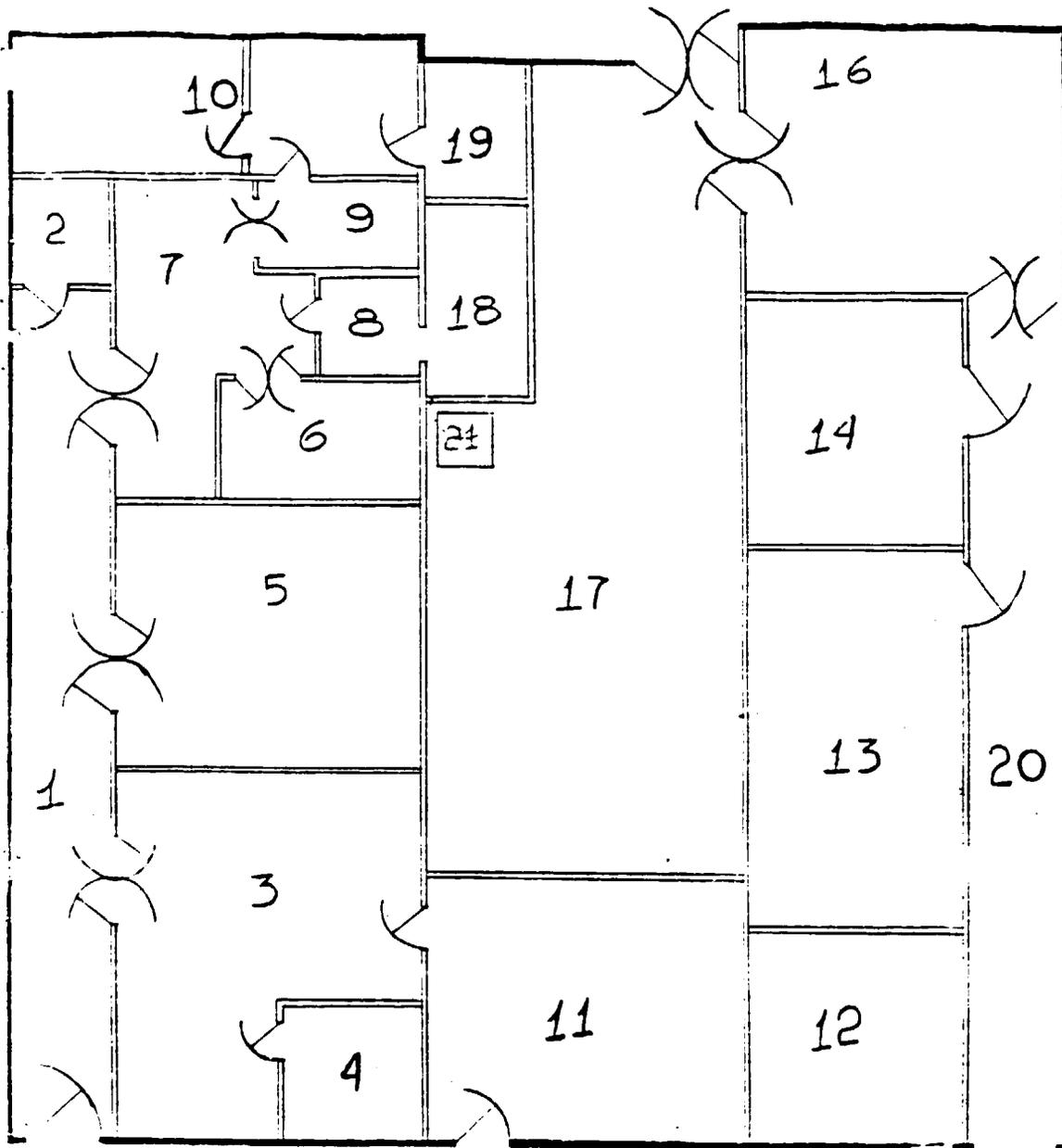
1. Dejar libre la sala 5, instalar las máquinas y hacer un ensayo de funcionamiento.
2. Dejar libre la sala 6, instalar las máquinas y hacer un ensayo de funcionamiento.

B. Departamento de parenterales

Igualmente, se preparó un nuevo esquema con los siguientes objetivos:

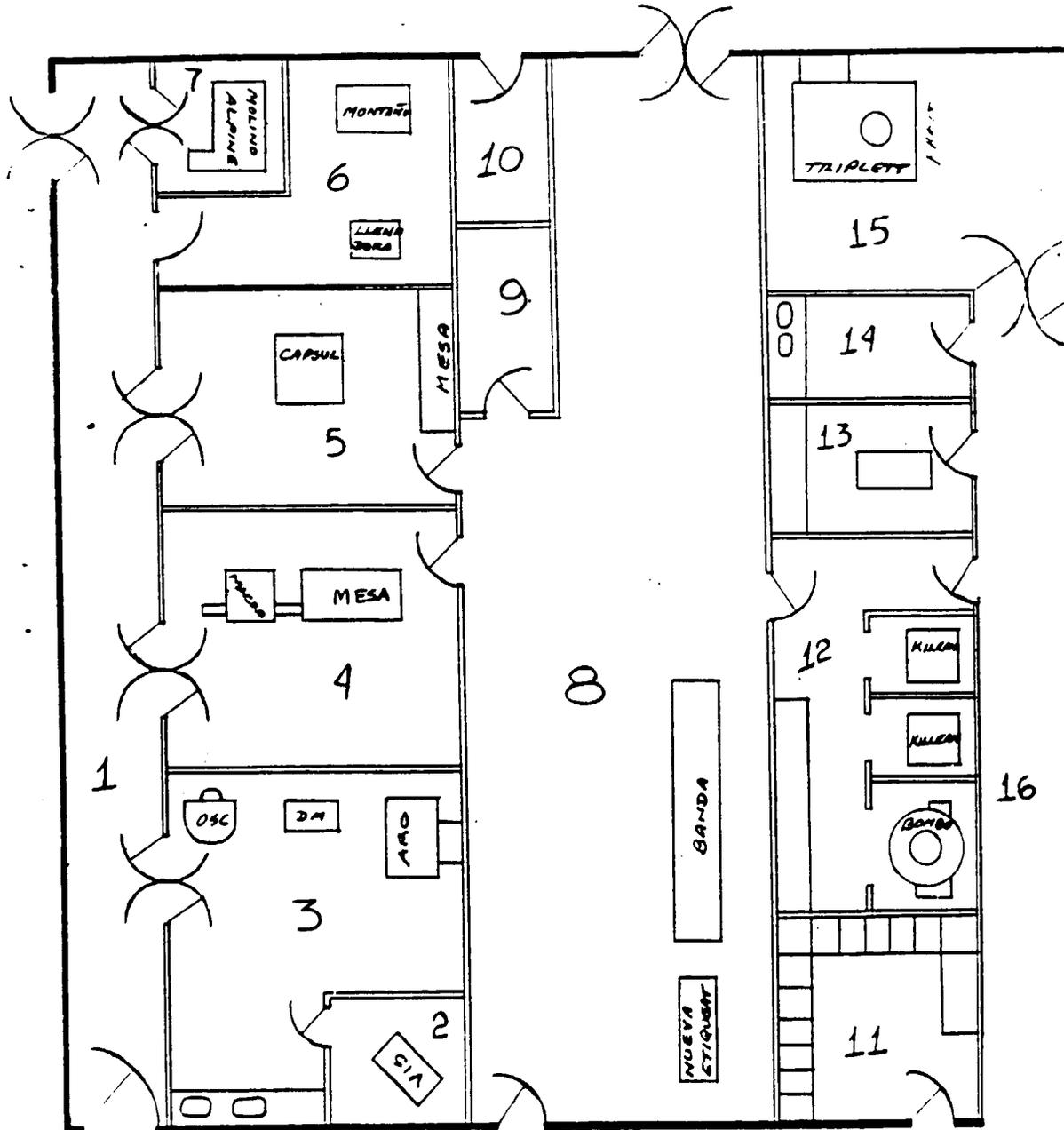
1. Reglamentación de las buenas prácticas de fabricación
2. Instalar filtros HEPA de modo que la zona pueda utilizarse para la fabricación de productos asépticos.
3. Instalar las nuevas máquinas, por ejemplo, la microdosificadora para llenar los viales con polvo y la línea STRUNCK compacta.

Escala 1 : 100



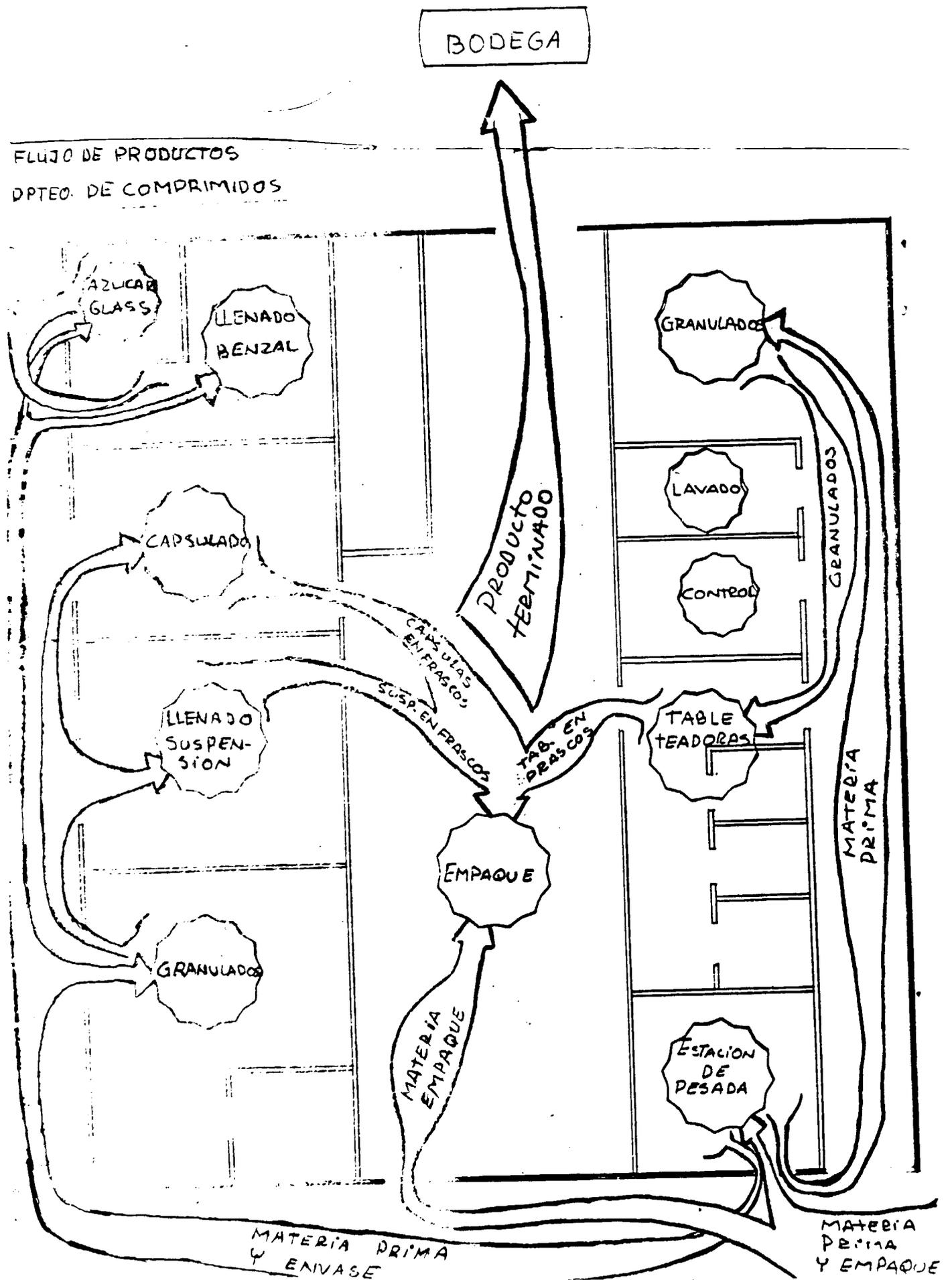
ESQUEMA ACTUAL
DEPARTAMENTO DE COMPRIMIDOS
15 de agosto de 1983

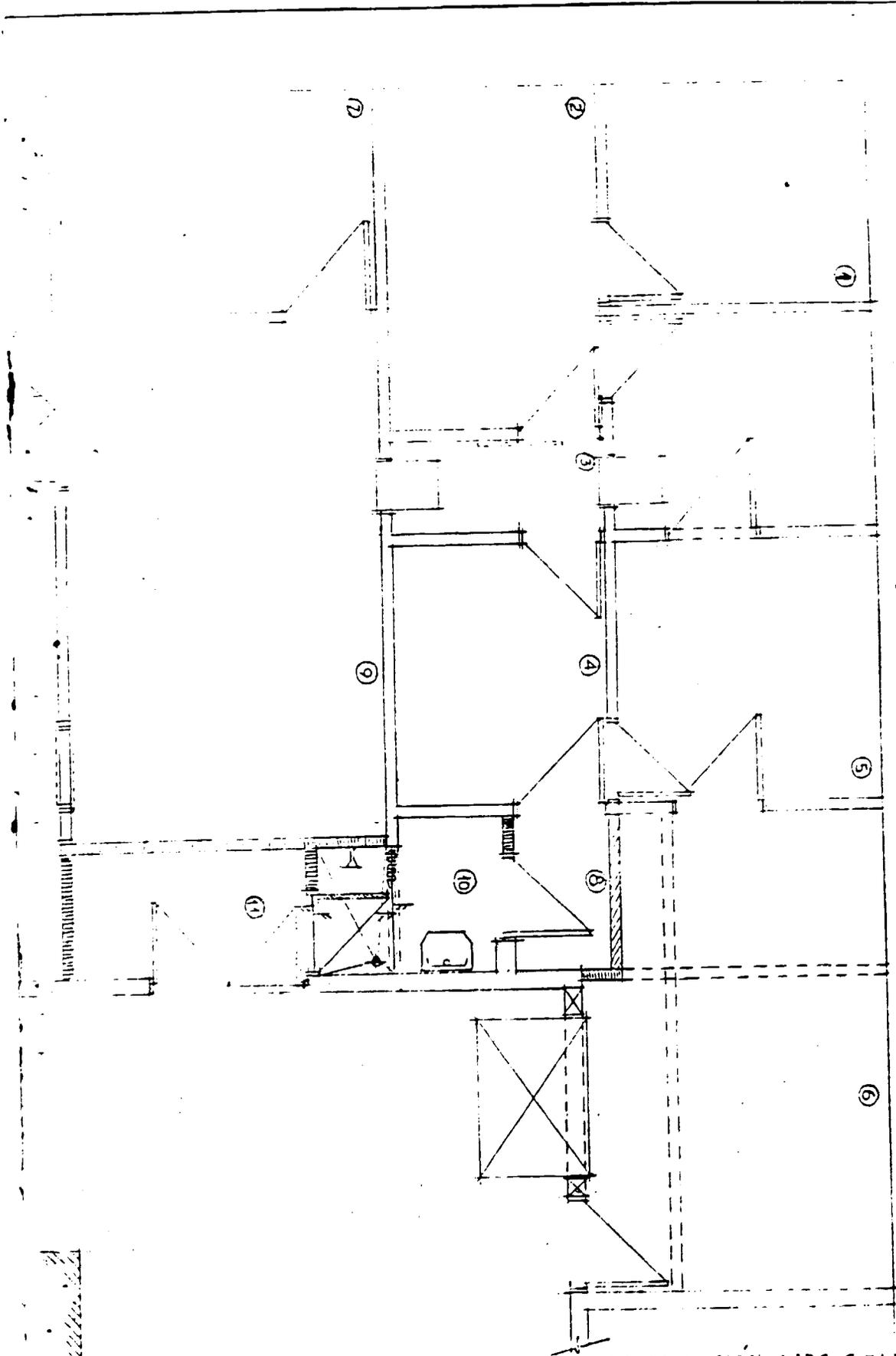
- 1- CORREDOR 43m²
- 2- MEZCLADORA V/S 4m²
- 3- AREA DE PREPARACION 42m², OSCILANTE DAY MIXER AROMATIZ
- 4- SUSPENSION - MACRODOSIFICADORA. 30m²
- 5- CAPSULADORA. 24m²
- 6- LLENADORA - BENZAL PUEVO, 20.75m², MONTAJE LLENADORA SUPRES
- 7- MOLINO PARA AZUCAR GLASS 6.25m² ALPINE
- 8- AREA DE EMPAQUE 105m², NUEVA ETIQUETERA BANDA
- 9- UNIDAD DE AIRE ACONDICIONADO
- 10- UNIDAD DE AIRE ACONDICIONADO.
- 11- ESTACION DE PESADA 16m²
- 12- TABLETADORAS - BOMBO 28m² DOS KILEAN
- 13- LABORATORIO 10m².
- 14- LAVADO 8m².
- 15- PREPARACION TRIPLETT. 30m².
- 16- CORREDOR.



AMPLIACION DEL DEPTO. DE COMPRIMIDOS

FLUJO DE PRODUCTOS
DPTO. DE COMPRIMIDOS

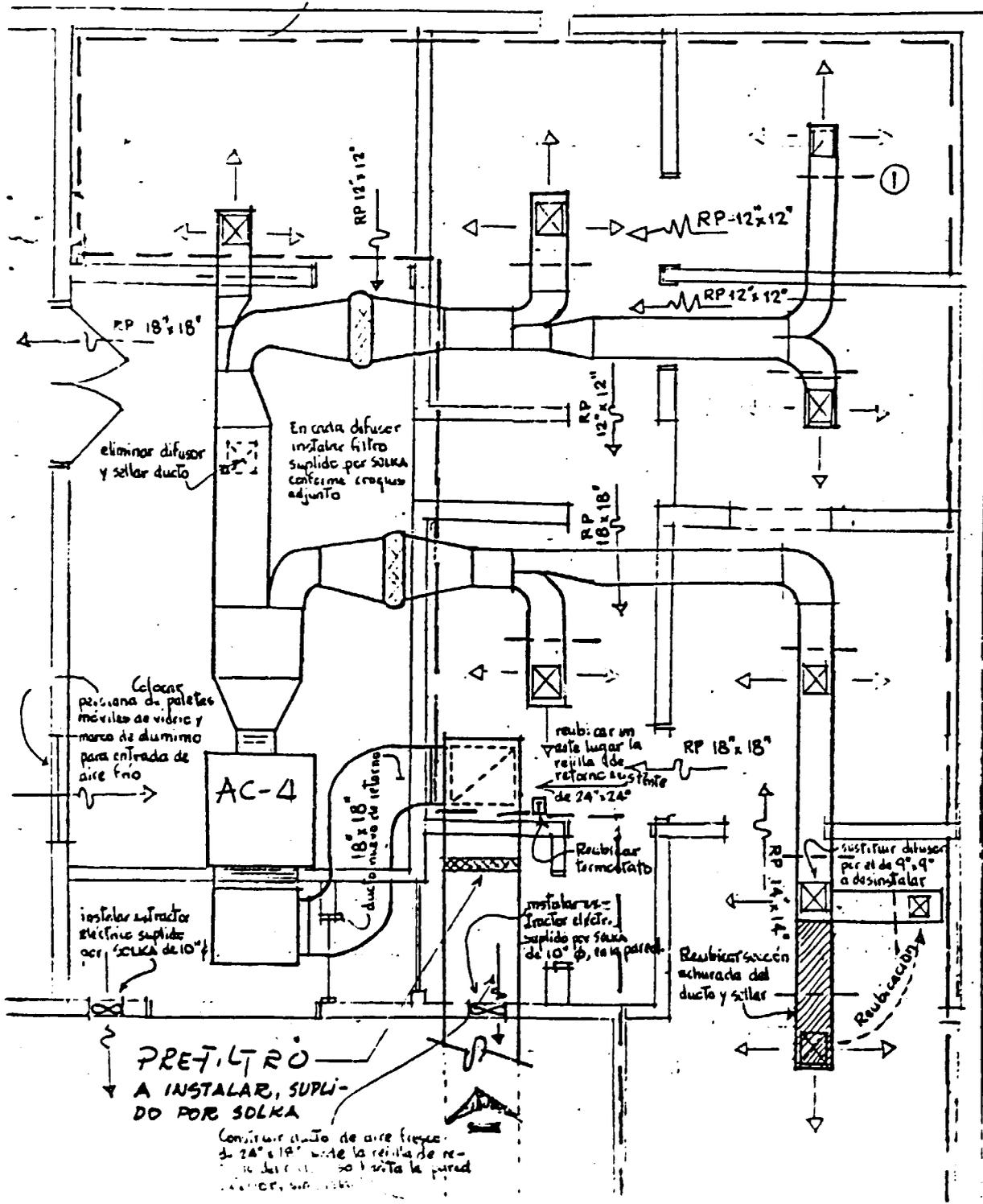




REMEDIACIÓN LABS. SOLKA
DEPTO. DE PARENTERALES. 1960

DEPTO. DE PARENTERALES - SOLKA

NOTA: LOS CORTES PUNTEADOS INDICAN LA POSICIÓN APROXIMADA DE LOS FILTROS.



- SIMBOLOGÍA**
- Difusor
 - RP Retorno de paleta o de p...
 - Termostato o reubicar
 - Filtros e juntas a desinstalar y sellar ducto

PRE-FILTRO
A INSTALAR, SUPLENDO POR SOLKA

Construir ducto de aire fresco de 24" x 18" sobre la rejilla de retorno del sistema en la pared exterior, ya sea...

mas

