

36  
20j



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

GUIA PARA LA CERTIFICACION DE  
PROVEEDORES DE MATERIA PRIMA  
EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

# **TRABAJO ESCRITO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
INGENIERO QUIMICO  
P R E S E N T A  
ANTONIO A. GARCIA MONTERO

México, D. F.

1991

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **I N D I C E**

	<b>Página</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>CAPITULO I</b> <b>Relación con el proveedor de Materias Primas</b>	<b>4</b>
<b>CAPITULO II</b> <b>Investigación de Alternativas</b>	<b>10</b>
<b>CAPITULO III</b> <b>Clasificación de Proveedores</b>	<b>20</b>
<b>CAPITULO IV</b> <b>Análisis Estadístico</b>	<b>25</b>
<b>CAPITULO V</b> <b>Certificación de Proveedores</b>	<b>34</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>49</b>

## I N T R O D U C C I O N

Antes de realizar éste trabajo, se pensó en los problemas por los que actualmente atraviesa la Industria Farmacéutica en México.

Sin duda alguna, uno de los más importantes es el abasto de materias primas de alta calidad que nos puedan asegurar un proceso de transformación sin problemas ó sin desviaciones de calidad.

Hasta hace poco tiempo los fabricantes de estos importantes productos, no habían sido controlados debidamente, ya que sólo mediante un análisis de su materia prima, se tomaba la decisión si se aprobaba ó rechazaba, si cumplía ó no con determinadas especificaciones. En realidad, los proveedores no conocen muy a fondo el trabajo que realiza un laboratorio farmacéutico. Por tal motivo, es muy importante llevar a cabo relaciones estrechas con ellos para que tengan el conocimiento preciso de las necesidades existentes.

Esta relación nos va a indicar hasta que grado de calidad pueden llegar, mediante el conocimiento de sus instalaciones, métodos de fabricación, control de sus procesos, personal calificado, sistemas de almacenamiento, control de calidad, etc...

La comunicación debe ser recíproca y abierta, con la finalidad de conocer ambos los problemas que se tienen. Esto va a dar como resultado un desarrollo sobre bases sólidas, en el cual las dos partes serán beneficiadas.

Es necesario señalar que tanto las autoridades internacionales como las nacionales, han aumentado notablemente sus exigencias en la calidad de los medicamentos, para que éstos cumplan con su efecto terapéutico, preventivo ó rehabilitativo, eficacia

y seguridad. Al conseguir éstas mejoras en calidad, el beneficio será de un valor incalculable, debido a que su competitividad en el mercado farmacéutico habrá aumentado considerablemente.

Para determinar cómo un fabricante de materias primas se ve involucrado en la elaboración de un producto farmacéutico, es necesario mencionar los siguientes pasos fundamentales:

-Encontrar exactamente el medicamento que el paciente necesita

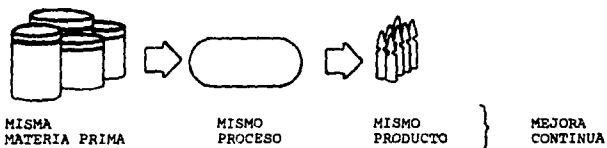
-Fabricar el medicamento como el paciente lo requiere

-Continuar fabricando y mejorando siempre el mismo medicamento

Se puede observar en el segundo y tercer paso, que el proveedor queda involucrado directamente.

Como se sabe, no se pueden producir dos cosas iguales, así que la palabra "mismo" significa una pequeña diferencia con respecto a lo que se ha hecho en el pasado. Por lo consiguiente se debe realizar un gran esfuerzo para conservar ésas mínimas diferencias bajo control.

Para fabricar siempre el mismo producto debemos, lote tras lote, empezar siempre con las mismas materias primas y materiales y mantener el proceso siempre bajo control buscando siempre la mejora continua.



Ahora se ve claramente la importancia que tienen los proveedores de materias primas; pues si queremos ofrecer al paciente siempre el mismo medicamento ó mejorado, debemos controlar siempre, de

la misma manera, nuestro proceso (mejorándolo continuamente), utilizando siempre las mismas materias primas y materiales, buscando siempre su calidad mejorada. Bajo éste razonamiento se puede deducir, que el proveedor tendrá que seguir éstos pasos para abastecer a la Industria Farmacéutica con materias primas que tengan siempre la misma calidad ó mejorada.

La certificación de proveedores no es tarea fácil, sobretodo tomando en cuenta las diferencias que existen entre la fabricación de un medicamento y una materia prima. Al inicio de un plan de desarrollo de proveedores se encontrarán muchas dificultades, pero lo importante es empezar con una nueva forma de relación y exigencias que posteriormente darán los resultados deseados: Productos de alta calidad, fabricados con Materias Primas también de alta calidad, para satisfacer las necesidades de los pacientes.

Finalmente, cuando el objetivo se haya cumplido, ambos fabricantes estarán satisfechos de haber cumplido con un asunto de interés de salud pública.

## CAPITULO I

### RELACION CON EL PROVEEDOR DE MATERIAS PRIMAS

La finalidad principal de iniciar, desarrollar y mantener relaciones sanas con un proveedor de materias primas, es la de adquirir sus productos con una "misma calidad" ó "mejorada", dentro de un período de tiempo acordado y a un precio competitivo en el mercado de la Industria Farmacéutica.

El comprador debe estar convencido de que no es adecuado tratar de controlar la calidad de las materias primas mediante un solo análisis, debido a que los resultados así obtenidos únicamente representan el estado de una observación, más no el estado de todo un lote.

Dentro de un laboratorio de productos farmacéuticos se realizan acciones de mejoramiento de calidad, en donde se observan cuidadosamente todas las causas que puedan afectarla, como son: La mano de obra, los materiales y materias primas, la maquinaria, los métodos utilizados y el medio ambiente.

Para que la mano de obra evolucione hacia la excelencia se deben incrementar los conocimientos del personal, mediante una adecuada y actualizada capacitación. Se deben procurar condiciones de trabajo confortables y tratar de eliminar la negligencia y apatía.

Las materias primas y materiales deben ser de una calidad homogénea, uniforme y consistente, de acuerdo a las especificaciones requeridas. Es recomendable tener un sólo proveedor, aunque, en algunos casos, ésto es imposible debido a otras causas ajenas a la calidad, como son el precio y los tiempos de entrega.

Para que la calidad del producto no sea afectada durante su fabricación por el equipo, es necesario cuidar estrechamente su apro-

piada limpieza, mantenimiento preventivo, su buen uso evitando ajustes innecesarios. Se debe de contar con un programa de calibración y validación del equipo.

Los métodos de fabricación que se utilicen, serán los más exactos, recientes y que hayan sido validados; evitando confusiones durante su manejo.

El medio ambiente también influye en la calidad en algunos procesos. Tanto el aire como el agua que se utiliza en la manufactura de los medicamentos juega un papel muy importante. Así que es necesario día con día, mejorar la calidad de ambos sistemas.

Ya se ha hablado sobre los factores que afectan la calidad, pero que se entiende por calidad. Esta se ha definido, como el grado de bondad que debe de tener un producto para que sea útil; ó como la propiedad ó conjunto de propiedades inherentes a una cosa que permitan apreciarla igual, mejor ó peor que las restantes. También se ha definido, como la ausencia de defectos, los cuales con más frecuencia son causados por contaminación, mezclas y errores. Crosby, en su primer principio clave dice que calidad es cumplir con los requisitos. Un producto ó servicio que cumple con los requisitos es un producto ó un servicio, que tiene calidad.

Al iniciar relaciones con un proveedor de materias primas se presentan varios problemas que se tendrán que ir resolviendo mediante una buena comunicación.

Cuando se comparan las especificaciones de un producto, de determinado proveedor, con las que nosotros requerimos, en algunos casos se nota que éste realiza menos pruebas y en otros casos sus límites son más amplios, lo cual indica que sería muy difícil que cumpliera con los requisitos. Sin embargo, si éste proveedor es único



se tendría que realizar un trabajo en conjunto para llegar al cumplimiento de nuestras demandas.

En otras ocasiones se reciben certificados analíticos incompletos, sin la información necesaria que garanticen la calidad requerida de la materia prima. Como ejemplos se tienen, la falta de número de lote, lo cual hace dudar de un control riguroso sobre lo que producen. La falta de fecha de fabricación en su certificado es común, que por lo mismo no nos muestra una idea clara de su antigüedad. Se dan casos de recibir alguna materia prima con un determinado número de lote, y después de varias entregas con diferentes números de lote se vuelve a recibir el primero. Esto significa que no se respeta el sistema de primeras entradas-primeras salidas.

Un problema grave se presenta cuando un lote de materia prima que tuvo que ser rechazado, es recibido meses después y no se tiene la importante información de si fué o no reprocesado, y bajo que circunstancias.

La ausencia de certificados de análisis es otro problema común, para lo cual es indispensable que se le comunique inmediatamente al proveedor, para que sea enviado junto con el producto en futuras entregas.

En el caso de distribuidores de materias primas, la situación es más crítica. Por lo regular se recibe el producto sin el certificado analítico original, ó el certificado incompleto, sin la información del proveedor original ó también la falta de etiquetas de identificación originales. Se llega a dar el caso, en donde sólo aparece una etiqueta con el nombre de la materia prima y el nombre de la agencia aduanal, en el caso de que ésta sea de importación. Todo éste tipo de problemas nos conduce a realizar una serie de investigaciones que nos causa gran pérdida de tiempo y por lo tanto se pueden presentar

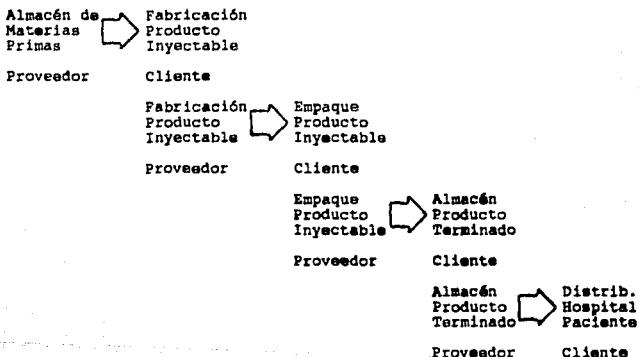
problemas en el cumplimiento del programa de fabricación y abasto del medicamento en el mercado.

#### Relación Proveedor-Cliente

En cada etapa del proceso de manufactura de un producto, existe una relación directa entre cada uno de los departamentos involucrados, donde el objetivo final es tener un producto terminado que cumpla con especificaciones definidas de antemano.

De acuerdo a lo anterior, se puede establecer que en cada etapa de una fabricación, un departamento llega a ser el proveedor del siguiente, siendo éste último el cliente. Posteriormente en la siguiente etapa el que era el cliente, se convierte ahora en proveedor del próximo departamento y así sucesivamente hasta llegar al final del proceso. Para tener una idea más clara, tomemos como ejemplo la fabricación de un producto inyectable.

#### Proceso de Fabricación de un Producto Inyectable



En el diagrama se puede observar el proceso de fabricación de un producto inyectable. En la primera etapa, el proveedor es el almacén de materias primas y el departamento de inyectables es el cliente y como tal, éste requiere de materias primas aprobadas. Esto quiere decir que hayan cumplido con las especificaciones requeridas, con la finalidad de que éstas no causen algún problema, ya sea durante la fabricación del producto, o posteriormente, durante su aplicación. En el primer caso podría ser que se haya utilizado una materia prima con un tamaño de grano inadecuado, lo cual podría causar problemas al momento de disolverla. En el segundo caso, un ejemplo sería el uso de una sustancia activa con productos secundarios fuera de límites, que podría afectar la actividad de la sustancia, y por lo consiguiente el producto no cumpliría con su finalidad.

En la siguiente etapa, el departamento de inyectables pasa a ser el proveedor del departamento de acondicionamiento, que ahora es el cliente. En éste caso, el proveedor deberá enviar ampollitas de tamaño especificado, impresas y limpias para que el cliente no tenga dificultades durante su acondicionado. Aquí el manejo del envase secundario es sencillo, pero en el caso de comprimidos, cápsulas, supositorios etc... el manejo es mucho más delicado, ya que se trata del envase primario. En las siguientes etapas, el mecanismo funciona de igual manera, hasta que el producto llega al paciente que es el último cliente.

Durante todo el proceso de fabricación existen eslabones que unen todas sus etapas, y cuando uno de ellos se rompe, surgen problemas inmediatamente. En éste momento la reacción es inmediata y se pueden solucionar en un período de tiempo razonable. Dentro de una empresa la comunicación es continua y si todos desarrollan su trabajo de acuerdo a los métodos de fabricación, los procedimientos

de operación, las buenas prácticas de manufactura, etc... la cadena es bastante fuerte y muy difícil de romper.

Esta cadena se debe ampliar en el inicio, es decir, con los proveedores de materias primas. La calidad de un producto es afectada directamente con las materias primas, de tal manera que si éstas son de alta calidad, el medicamento también lo será. Se debe considerar y convencer al proveedor, de que él, es parte de nuestra empresa, que es el primer eslabón de una larga cadena y que su participación es muy importante, ya que si el problema se encuentra en sus productos, aparecerán rechazos, retrasos, reprocesos y desperdicios que afectan tanto a la productividad de ellos como a la de su cliente. Por lo tanto es importante que el proveedor de materias primas entregue siempre el mismo producto, la misma calidad ó mejor, y en el tiempo acordado.

Para lograr los objetivos mencionados es necesario llevar a cabo una serie de actividades, que a continuación se enlistan.

- Establecer al proveedor una política de calidad
- Realizar juntas planeadas de calidad, de acuerdo a responsabilidades
- Establecer la comunicación en ambos sentidos
- Detectar y corregir desviaciones de calidad
- Observar la conducta del proveedor
- Emprender programas de mejora, bajo una ayuda mutua
- Utilizar la clasificación del proveedor de acuerdo a su calidad

## CAPITULO II

### INVESTIGACION DE ALTERNATIVAS

En el medio farmacéutico existen proveedores de materias primas que ofrecen sus productos con diferentes niveles de calidad. Para fabricar medicamentos de alta calidad, sin duda es necesario conocer que tipo de proveedores existen en el mercado, para poder elegir el más adecuado a nuestras necesidades. Lo primero por hacer, es una investigación de las diferentes alternativas que puedan existir.

Para realizar un análisis profundo al respecto se ha seguido un procedimiento denominado "El Método Dialéctico Estructural".

Este método se basa en que todo el sector concreto de la realidad, ya sea que manifieste en forma aparentemente estática ó con carácter dinámico, puede estudiarse partiendo de un sistema adecuado a él, lo que por definición exige que ese sistema se configure con elementos de la realidad y que las interrelaciones entre éstos que - den definidos por la estructura del sistema propuesto. Este sistema se ha considerado como un conjunto de elementos con sus interrelaciones y a éste conjunto se le ha llamado estructura del sistema.

El Método Dialéctico Estructural es un método cualitativo de análisis global del sistema cuya finalidad es, en primer término, dar a conocer los elementos que revelan el modelo estructural que viene siendo el generador del método, como resultado de la detección de los opuestos internos propios de los parámetros que determinan, en última instancia, al sistema en estudio. Y en segundo término, plantear las alternativas que ponen de manifiesto el mismo modelo estructural cuando se relacionan los opuestos internos de los parámetros categóricos del sistema.

El mecanismo del método comienza proponiendo el sistema analizado en la concurrencia de tres conjuntos de factores que definen al

sistema. Estos conjuntos que agrupan a todos los factores que determinan al sistema se denominan, Parámetros Categóricos del Sistema. El primero es el Genético (A), en el cual están incluidos los factores que originan, definen ó le dan vida al sistema. El segundo, es el Operacional (B) que reúne los parámetros que definen las características de extensión o el desarrollo de aquel sistema. El tercero, es el Limitante (C), que asocia a todos los factores que plantean las condiciones que limitan ésa extensión ó desarrollo del sistema en estudio.

Se trata de un sistema dinámico y su estructura es una estructura dialéctica. Esto quiere decir que su carácter dinámico se manifiesta en la presencia de conflictos internos dentro de sus propios límites y la interrelación de los elementos del sistema, descubre nuevas cualidades de éste.

Con la finalidad de establecer las relaciones entre los elementos del sistema analizado de una manera global, se aprovechan las propiedades matemáticas del cubo, considerando a los parámetros categóricos coincidentes con los tres ejes que, al ser perpendiculares entre sí, cortan central y perpendicularmente a las caras del cubo, como se puede apreciar en la figura 1.

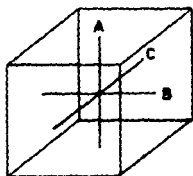


Figura 1

Mediante la dialectización investigamos las contradicciones internas de cada parámetro, describiendo sus opuestos internos naturales de esos parámetros, como se puede ver en la figura 2. La dialectización es el proceso de análisis que nos permite detectar las contradicciones internas de un sistema dinámico. Esto significa encontrar los elementos opuestos internos, antagónicos ó no, que le asignan a cada uno de los parámetros el carácter de proceso.

En consecuencia, de ésta operación resultan dos nuevos elementos por parámetro, que son:  $A_1$  y  $A_2$  ;  $B_1$  y  $B_2$  ;  $C_1$  y  $C_2$  .

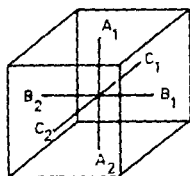


Figura 2. Los parámetros y sus opuestos

Ya definidos cada uno de los seis elementos primarios ó propiedades elementales del sistema, que son representados por las seis caras del cubo, van a dar lugar de una manera natural, a los restantes elementos. Los binarios serían:  $A_1 B_1$  ,  $A_1 B_2$  ,  $A_1 C_1$  ,  $A_1 C_2$  ,

$A_2 B_1$  ,  $A_2 B_2$  ,  $A_2 C_1$  ,  $A_2 C_2$  ,  $B_1 C_1$  ,  $B_1 C_2$  ,  $B_2 C_1$  y  $B_2 C_2$  .

Finalmente los terciarios serían:  $A_1 B_1 C_1$  ,  $A_1 B_1 C_2$  ,  $A_1 B_2 C_1$  ,

$A_1 B_2 C_2$  ,  $A_2 B_1 C_1$  ,  $A_2 B_1 C_2$  ,  $A_2 B_2 C_1$  y  $A_2 B_2 C_2$  .

En el cubo, los elementos binarios quedan representados por sus aristas, mientras que los terciarios corresponden a los vértices, como se puede observar en la figura 3.

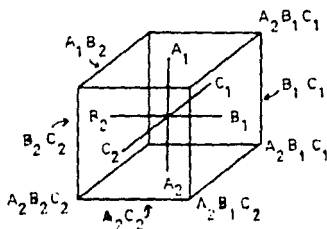


Figura 3. Elementos binarios y terciarios

Este modelo se ha tomado para investigar las diferentes alternativas que existen de proveedores de materias primas en el medio farmacéutico.

Conforme a lo expuesto anteriormente se puede realizar una adecuación del método a la materia prima. Es necesario tener el suficiente conocimiento del comportamiento de los proveedores en el mercado para así poder seleccionar los parámetros con certeza. Se tiene que saber por ejemplo, bajo que especificaciones fabrican sus productos, como manejan sus certificados analíticos etc...

El sistema se puede definir de siguiente manera:

**MATERIA PRIMA PARA LA INDUSTRIA FARMACEUTICA**

- (A) Genético : Especificaciones de la materia prima
- (B) Operacional : Pruebas de laboratorio
- (C) Limitante : Abasto, precio, accesibilidad



El parámetro genético nos indica que la materia prima es fabricada bajo ciertas especificaciones desarrolladas por el mismo proveedor o propuestas por el comprador.

El parámetro operacional nos indica que el fabricante debe realizar pruebas de laboratorio a su producto para poderlo enviar al mercado. De igual manera el comprador debe analizarla para comprobar la calidad del producto adquirido.

El parámetro limitante indica hasta donde puede desarrollarse o puede llegar el sistema. Así tanto la falta de calidad como la falta de abasto o los precios demasiados altos, son limitantes para la adquisición del producto.

El modelo se presenta de la siguiente manera:

			De acuerdo a las mínimas requeridas por la Farmacopea Nacional
	A	Bajo especificaciones seleccionadas por el proveedor	1
(A) Parámetro Genético			2 No están de acuerdo a las mínimas requeridas por la farmacopea Nac.
Especificaciones de Materia Prima			
	A	Bajo especificaciones exigidas por el comprador	1 De acuerdo a las mínimas requeridas por la Farmacopea Nacional
			2 De acuerdo a su propia metodología
	B	Pasa las pruebas de laboratorio del comprador	1 Sin desviaciones de calidad
(B) Parámetro Operacional			2 Con ligeras desviaciones que no afecta la calidad
Pruebas de laboratorio			
	B	No pasa las pruebas de laboratorio del comprador	1 Con ligeras desviaciones que podrían afectar la calidad
			2 Con una desviación importante que afecta la calidad
	C	Fabricación nacional	1 Con certificado analítico
(C) Parámetro Limitante		1 (en el mercado)	2 Sin certificado analítico o sin datos del proveedor
Abasto ,precio accesibilidad			
		Importación (pedido, tránsito, tiempo de entrega)	1 Con certificado original del fabricante
	C		2 Sin certificado analítico

En el modelo propuesto, se pueden observar los parámetros categóricos del sistema y en cada uno de ellos sus opuestos internos naturales, que en este caso resultan antagónicos.

Conforme a las propiedades matemáticas del cubo, podemos realizar todas las combinaciones posibles, obteniendo las siguientes alternativas.

- A B C -Producto en el mercado nacional, fabricado bajo especificaciones seleccionadas por el proveedor que pasa las pruebas de laboratorio del comprador.  
1 1 1
- A B C -Producto en el mercado nacional, fabricado bajo especificaciones seleccionadas por el proveedor que no pasa las pruebas de laboratorio del comprador.  
1 2 1
- A B C -Producto en el mercado nacional, fabricado bajo especificaciones exigidas por el comprador, que pasa las pruebas de laboratorio del comprador.  
2 1 1
- A B C -Producto en el mercado nacional, fabricado bajo especificaciones exigidas por el comprador, que no pasa las pruebas de laboratorio del comprador.  
2 2 1
- A B C -Producto de importación, fabricado bajo especificaciones seleccionadas por el proveedor, que pasa las pruebas de laboratorio del comprador.  
1 1 2
- A B C -Producto de importación, fabricado bajo especificaciones seleccionadas por el proveedor, que no pasa las pruebas de laboratorio del comprador.  
1 2 2
- A B C -Producto de importación, fabricado bajo especificaciones exigidas por el comprador, que no pasa las pruebas de laboratorio del comprador.  
2 1 2

El cubo podría también representarse por un Modelo Factorial <sup>3</sup> 2 en la siguiente forma:

		A					
		A <sub>1</sub>			A <sub>2</sub>		
		B			B		
		B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>	B <sub>1</sub>		B <sub>2</sub>
C		A	B	C	A	B	C
1		1	1	1	1	2	1
C		A	B	C	A	B	C
2		1	1	2	1	2	2

Donde A B C , A B C , etc...son combinaciones tratamiento.  
 $\begin{matrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 2 & 1 \end{matrix}$

Como se puede observar, las alternativas ideales son:

A B C y A B C . La primera es preferible debido a que cumple con la calidad deseada, su adquisición normalmente es inmediata y el precio debe ser accesible. En el segundo caso también cumple con la calidad requerida, pero el tiempo de entrega es mucho mayor; además de realizar cierto tipo de trámites.

Las alternativas  $\begin{matrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 2 \end{matrix}$  y  $\begin{matrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 2 \end{matrix}$  , se pueden considerar confiables ya que aunque el proveedor fabrica el producto bajo sus especificaciones, éstas cumplen con las exigidas por el comprador. Generalmente el fabricante realiza menos pruebas de laboratorio que las que realiza el comprador, sin embargo se puede dar el caso de que éstas resulten dentro de los límites que pide el cliente. El problema se presenta cuando éstas no cumplen con los valores especificados. La reposición de la mercancía puede ser inmediata en la primera alternativa, pero en la segunda el problema pasa a ser crítico debido a que es un producto de importación.

Hasta el momento se han encontrado ocho diferentes alternativas de proveedores. Sin embargo, al proponer una ampliación en los elementos A A<sub>1 2</sub>, B B<sub>1 2</sub> y C C<sub>1 2</sub> de acuerdo a ciertas características de proveedores existentes en el mercado farmacéutico, como se puede apreciar en el modelo expuesto, las alternativas se multiplican.

Las ampliaciones propuestas son las siguientes:

- A<sub>1 1</sub> -Están de acuerdo a las mínimas requeridas por la Farmacopea Nacional.
- A<sub>1 2</sub> -No están de acuerdo a las mínimas requeridas por la Farmacopea Nacional.
- A<sub>2 1</sub> -Están de acuerdo a las mínimas requeridas por la Farmacopea Nacional.
- A<sub>2 2</sub> -Están de acuerdo a su propia metodología.
- B<sub>1 1</sub> -Sin desviaciones de calidad.
- B<sub>1 2</sub> -Con ligeras desviaciones que no afecta la calidad.
- B<sub>2 1</sub> -Con ligeras desviaciones que podrían afectar la calidad.
- B<sub>2 2</sub> -Con una desviación importante que afecta la calidad.
- C<sub>1 1</sub> -Con certificado analítico.
- C<sub>1 2</sub> -Sin certificado analítico ó sin datos del proveedor.
- C<sub>2 1</sub> -Con certificado original del fabricante.
- C<sub>2 2</sub> -Sin certificado analítico.

Al realizar todas las combinaciones posibles entre los paráme -

tros y sus ampliaciones, se pueden encontrar alternativas muy interesantes que en realidad existen actualmente en el medio farmacéutico.

En el siguiente capítulo, se detallarán todas éstas combinaciones, y se darán algunos ejemplos de ellas.

## CAPITULO III

### CLASIFICACION DE PROVEEDORES

El iniciar una clasificación de proveedores es una tarea hasta cierto punto difícil. Esto se debe a que no se cuenta con una estadística de su comportamiento en calidad y tiempos de entrega. Sin embargo, mediante pruebas de laboratorio de sus materias primas, visitas a sus instalaciones y auditorías en sus procesos para conocer sus sistemas de control, equipos, etc... se puede realizar una clasificación preparatoria. Conforme se vaya teniendo más información estadística, se van situando a los proveedores en el nivel que les corresponde. Esta clasificación es tan importante, que en el momento en que la calidad de alguno de ellos presente desviaciones anormales se puede realizar el cambio a un proveedor con calidad similar como mínimo. Por lo tanto, el medicamento que se pretende fabricar no sufrirá alteración alguna.

Para obtener una clasificación muy completa, es necesario realizar todas las combinaciones posibles entre los parámetros categóricos propuestos, según se vió en el capítulo anterior. Como resultado se obtiene una serie de definiciones de proveedores con la cual se pueden formar varios grupos de acuerdo a ciertas características que en realidad existen.

Para hacer más fácil las combinaciones, mediante un número se identifica a cada uno de los parámetros con la subdivisión correspondiente. Los parámetros quedan de la siguiente manera:

Parámetro Genético	Parámetro Operacional	Parámetro Limitante
1 A	5 B	9 C
1 1 1	1 1	1 1
2 A	6 B	10 C
1 2	1 2	1 2
3 A	7 B	11 C
2 1	2 1	2 1
4 A	8 B	12 C
2 2	2 2	2 2

Ahora se combinan todos los números, y se obtienen un total de sesenta y cuatro alternativas:

1 5 9	2 5 9	3 5 9	4 5 9
1 5 10	2 5 10	3 5 10	4 5 10
1 5 11	2 5 11	3 5 11	4 5 11
1 5 12	2 5 12	3 5 12	4 5 12
1 6 9	2 6 9	3 6 9	4 6 9
1 6 10	2 6 10	3 6 10	4 6 10
1 6 11	2 6 11	3 6 11	4 6 11
1 6 12	2 6 12	3 6 12	4 6 12
1 7 9	2 7 9	3 7 9	4 7 9
1 7 10	2 7 10	3 7 10	4 7 10
1 7 11	2 7 11	3 7 11	4 7 11
1 7 12	2 7 12	3 7 12	4 7 12
1 8 9	2 8 9	3 8 9	4 8 9
1 8 10	2 8 10	3 8 10	4 8 10
1 8 11	2 8 11	3 8 11	4 8 11
1 8 12	2 8 12	3 8 12	4 8 12

Cada una de las sesenta y cuatro combinaciones, nos indica un proveedor con ciertas características individuales que los hacen diferentes entre sí. Esto no quiere decir que necesariamente existan sesenta y cuatro tipos de proveedores, sin embargo alguno de ellos pueden caer dentro de éstas combinaciones.

En seguida se elaboran las definiciones de acuerdo a las combinaciones señaladas. Veamos algunos ejemplos.

Ejemplo No.1

4 5 9    A    ,    B    ,    C  
           2 2    1 1    1 1

Proveedor nacional de materia prima, que entrega su produc-



to amparado por un certificado analítico, que ha sido fabricado bajo especificaciones exigidas por el comprador de acuerdo a sus propias especificaciones y que pasan las pruebas de laboratorio del comprador, sin desviación alguna de calidad.

Este proveedor se considera como excelente, ya que el producto cumple con las especificaciones del comprador y por ser fabricante nacional, su adquisición es fácil, además de entregar su certificado analítico.

#### Ejemplo No.2

2 6 10    A    ,    B    ,    C  
          1 2    ,    1 2    ,    1 2

Proveedor nacional de materia prima que entrega su producto sin certificado analítico, fabricado bajo sus propias especificaciones que no están de acuerdo a la Farmacopea Nacional; pero pasa las pruebas de laboratorio del comprador con ligeras desviaciones que no afecta a la calidad del producto terminado.

Con este tipo de proveedor, se corre el riesgo de que en cualquier momento se genere un rechazo debido a las desviaciones que presenta su producto. Además, no queda amparado por un certificado analítico. Este es el caso del proveedor único, que posiblemente el mayor porcentaje de sus ventas sea para otro tipo de industria que no requiere de una calidad farmacéutica.

#### Ejemplo No.3

2 6 11    A    ,    B    ,    C  
          1 2    ,    1 2    ,    2 1

Producto de importación, amparado por un certificado analítico.

co, fabricado bajo especificaciones seleccionadas por el proveedor y que no están de acuerdo a la Farmacopea Nacional; pero pasan las pruebas de laboratorio del comprador, con ligera ó ligeras desviaciones que no afectan la calidad del producto terminado.

Aquí se observa que aunque sus especificaciones no van de acuerdo a las requeridas por la Farmacopea Nacional, la materia prima pasa las pruebas de laboratorio del comprador, con ligera desviación que no afecta la calidad del producto terminado. En este caso se tiene que analizar a fondo si ésta desviación no va a causar problemas, ya sea durante la fabricación ó en el producto final. Si así sucede hay que tener en cuenta el tiempo de reposición, debido a que es una materia prima de importación.

Finalmente, después de conocer todas las posibilidades existentes, se llega a la clasificación general de proveedores, formando cuatro grupos de acuerdo al nivel de calidad de cada uno de ellos.

#### Clasificación General

- 1 Excelente
- 2 Bueno
- 3 Mínimo
- 4 Rechazado

Al analizar detenidamente todas las definiciones, se encuentra que en todas las combinaciones en donde aparecen los números siete y ocho, que corresponden al parámetro operacional B<sup>2</sup>, se trata de un proveedor cuya materia prima no pasa las pruebas de laboratorio, por lo consiguiente, queda como proveedor rechazado. La cantidad de combinaciones se reduce entonces a treinta y dos.

La clasificación de proveedores queda de la manera siguiente:

Excelente	Bueno	Mínimo		Rechazado
3 5 9	3 5 10	1 6 9	3 6 9	El resto de las combinaciones
3 5 11	3 5 12	1 6 10	3 6 10	
4 5 9	4 5 10	1 6 11	3 6 11	
4 5 11	4 5 12	1 6 12	3 6 12	
1 5 9	1 5 10	2 5 10	4 6 9	
1 5 11	1 5 12	2 5 12	4 6 10	
	2 5 9	2 6 9	4 6 11	
	2 5 11	2 6 10	4 6 12	
		2 6 11	2 6 12	

En la clasificación presentada se observa que pueden existir solamente seis proveedores excelentes y quizás alguno de ellos no se pueda encontrar en el mercado. Esto nos indica que es difícil contar continuamente con materias primas de alta calidad. Se puede trabajar con seguridad con proveedores clasificados como buenos, siempre y cuando se pueda llegar a un compromiso por ambas partes, para desarrollar la calidad de las materias primas y pasar de categoría "buena" a "excelente". Lo mismo sucede con el proveedor catalogado como "mínimo". En éste caso, se requiere de un período de tiempo mucho más largo y de un trabajo muy intenso. En México se encuentran muchos proveedores de éste tipo. Esto es debido a que producen sus materias primas para la industria química, en donde las especificaciones son mucho menos estrictas ó simplemente realizan muy pocas determinaciones analíticas. En resumen, el objetivo es dirigir los esfuerzos hacia la "Calidad Total".

## CAPITULO IV

### ANALISIS ESTADISTICO

Es frecuente que, lote a lote, de una determinada materia prima, sea aprobada sin tener alguna determinación fuera de los límites de especificación. Sin embargo, el siguiente lote resulta rechazado y quizás otro presente una ligera desviación en una de las pruebas. En este momento, la situación se vuelve crítica debido a que el fabricante está demostrando que su proceso no está bajo control.

Es necesario llevar una estadística de las materias primas adquiridas, no solo de los lotes, sino de cada una de las pruebas analíticas que se realizan, con la finalidad de detectar y posiblemente prever algún problema en la fábrica del proveedor. Con los resultados generados por la estadística se pueden tabular y graficar para realizar el análisis y su interpretación. Es necesario que éstos resultados se le hagan saber al fabricante para que inmediatamente lleva a cabo las acciones correctivas para eliminar el problema. Es claro que éste control estadístico lo debe tener implementado el mismo fabricante, ya que él debe de ser el más interesado en presentar su producto en el mercado con una calidad homogénea. El problema es que, actualmente, son pocos los proveedores que han implantado el control estadístico. Ante ésta situación, el cliente no debe de esperar el momento en que el fabricante cambie su manera de hacer las cosas; así que él puede controlarlo mediante la estadística.

Generalmente se realiza una sola determinación a las especificaciones de la materia prima adquirida, y sólo en ocasiones especiales se repite éste. Por tal motivo y porque el producto se recibe después de un período razonable de tiempo, se recomienda utilizar la Carta de Control de Individuos (X-R) y la Carta de Promedios y Rangos  $\bar{M}\bar{R}$  -viles.

El Diagrama de Control es un método estadístico por el cual se obtiene la representación de las variaciones que van apareciendo durante la fabricación de un producto, para comprobar continuamente si el proceso se encuentra bajo control; o si la variación ha aumentado debido a una causa asignable.

Es importante señalar que el Control Estadístico no es natural para un proceso productivo, mas bien es un logro alcanzado por la eliminación de las causas de variación, una por una. Más que el cumplimiento con las especificaciones, debe usarse para alcanzar la mejora continua de los procesos; y ésta se deriva del uso permanente de los diagramas de control, de su adecuada interpretación y del uso de la información que de ellos se deriva, para instituir los controles de proceso necesarios.

A continuación se presenta un ejemplo real dentro de la industria farmacéutica. Se trata del análisis estadístico de una materia prima (celulosa microcristalina), a través de una serie de lotes recibidos en un laboratorio farmacéutico. Las características que se investigan, son: El valor del Contenido (pureza) en por ciento, y el valor del pH. El número de datos que se tienen, es de veinticinco valores, que son producto del análisis realizado en el laboratorio de Control de Calidad del comprador.

Los límites de especificación acordados con el proveedor son los siguientes:

Valor del Contenido (pureza) en por ciento

Límite Inferior de Especificación (LIE) : 97.0 %

Límite Superior de Especificación (LSE) : 102.0 %

Valor del pH

Límite Inferior de Especificación (LIE) : 5.5

Límite Superior de Especificación (LSE) : 7.0

En este caso, como ya se mencionó, se va a utilizar una combinación de una carta de Control de Individuos y una carta de Rangos Móviles.

Para obtener las gráficas, se toman los valores individuales (X) y entre cada dos valores sucesivos se toma la diferencia de resultados (R). Para la línea central, se toma la media general de las observaciones y la media de los rangos móviles.

Límites de Control

$$\text{Límite Superior de Control (X)} = \bar{X} + E \frac{\bar{R}}{2}$$

$$\text{Límite Inferior de Control (X)} = \bar{X} - E \frac{\bar{R}}{2}$$

$$\text{Límite Superior de Control (R)} = D \frac{\bar{R}}{4}$$

$$\text{Límite Inferior de Control (R)} = D \frac{\bar{R}}{3}$$

Para una muestra de n=2, según Tablas de  $E \frac{\bar{R}}{2}$  y  $D \frac{\bar{R}}{3}$  del ASTM Manual on Quality Control of Materials:

$$E \frac{\bar{R}}{2} = 2.660 \qquad D \frac{\bar{R}}{4} = 3.267 \qquad D \frac{\bar{R}}{3} = 0$$

La primera característica que se va a analizar es el Contenido en por ciento. Los valores obtenidos se colocan en la primera línea (X), y en la segunda se colocan las diferencias, esto es, el valor de la amplitud o rango (R).

X	98.4	98.6	99.0	98.3	98.3	100.6	100.6	97.2	99.4
R	0.0	0.2	0.4	0.7	0.0	2.3	0.0	3.4	2.2
X	96.9	100.9	98.5	97.6	101.8	101.0	100.2	97.4	98.5
R	2.5	4.0	2.4	0.9	4.2	0.8	0.8	2.8	1.1
X	100.1	97.2	98.1	98.2	98.6	99.7	101.4	$\bar{X} = 99.06$	
R	1.6	2.9	0.9	0.1	0.4	1.1	1.7	$\bar{R} = 1.56$	

Con estos resultados se calculan los Límites de Control, utilizando las fórmulas señaladas.

Límite Superior de Control X

$$\begin{aligned}LSC_x &= \bar{X} + E \frac{\bar{R}}{2} \\ &= 99.06 + 2.66 (1.56) \\ LSC_x &= 103.2\end{aligned}$$

Límite Inferior de Control X

$$\begin{aligned}LIC_x &= \bar{X} - E \frac{\bar{R}}{2} \\ &= 99.06 - 2.66 (1.56) \\ LIC_x &= 94.9\end{aligned}$$

Límite Superior de Control R

$$\begin{aligned}LSC_r &= D \frac{\bar{R}}{4} \\ &= 3.267 (1.56) \\ LSC_r &= 5.1\end{aligned}$$

Límite Inferior de Control R

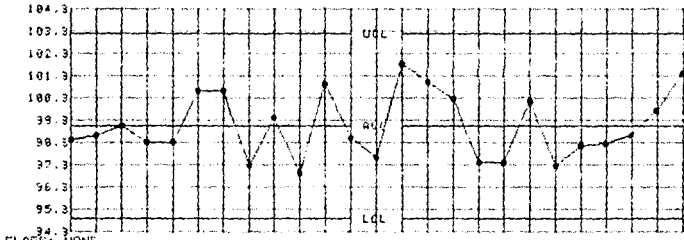
$$\begin{aligned}LIC_r &= D \frac{\bar{R}}{3} \\ &= 0 (1.56) \\ LIC_r &= 0\end{aligned}$$

Con los valores individuales y los de rangos, se elaboran las gráficas de Control, colocando además los Límites de Control para llevar a cabo el análisis de su comportamiento.

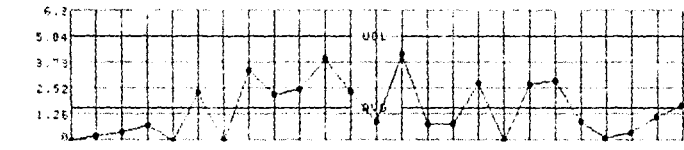
## PROCESS CONTROL

**FILE NAME:** CELULOSE **DATE:** 09-26-1981  
**PLANT/DEPARTMENT:** **PART NAME/NUMBER:** **EDPT. OF OPERATION:**  
**ASEGURAMIENTO DE CALIDAD:** **CELULOSA MICROCRISTALINA** **FABRICACION PROVEEDOR**  
**CHARACTERISTIC:** **ENGINEERING SPECIFICATION:**  
**CONTENIDO EN POCPIENIO:** **77.0 TO 102.0**

$\bar{x}$  avg = 99.016 UCL = 103.16 LCL = 94.872 CP = .49 CP ratio = 1.652 CP index = .6  
**AVERAGES**



**FLAGS:** NONE **RANGE** Sigma-hat = 1.279 52% IN NIC 1/3  
 $R$  avg = 1.958 UCL = 5.095 L.L. = 0



SUBGROUP #	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
DATE-	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408	408
TIME-	1447	1445	1447	1447	1445	1444	1444	1444	1444	1445	1445	1445	1446	1446	1446	1446	1446	1447	1447	1447	1447	1447	1448	1448	1448
SMP I	984	986	989	992	985	1026	1004	972	974	969	1009	985	976	1018	1010	1002	974	974	1001	972	981	982	986	997	1014
AVG	984	986	990	983	985	1006	1006	972	974	969	1009	985	976	1018	1010	1002	974	974	1001	972	981	982	986	997	1014
TOTAL	984	986	990	983	985	1006	1006	972	974	969	1009	985	976	1018	1010	1002	974	974	1001	972	981	982	986	997	1014
RANGE	0	2	4	3	0	23	0	34	22	25	40	24	9	42	8	8	28	0	27	29	9	1	4	11	17

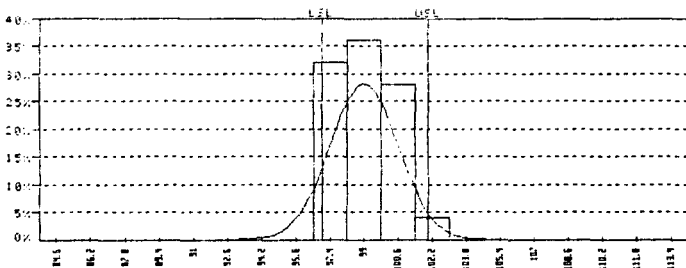
NOTE: TABLE VALUES HAVE BEEN MULTIPLIED BY 10 AND ROUNDED TO THE NEAREST INTEGER THEN TRUNCATED TO THE 4 RIGHTMOST DIGITS.



## CAPABILITY REPORT

DATE: 09-30-1991

PLANT/DEPT ASES/FABRILETO DE CALIDAD	PART NAME/NUMBER CELULOSA MICROCF/STALINA	EQPT OR OPERATION FABRICACION PROVEEDOR
CHARACTERISTIC CONTENIDO EN PORCIENTO	ENGINEERING SPECIFICATIONS 97.0 TO 102.0	
<b>PROCESS CAPABILITY PARAMETERS</b>		
SAMPLE SIZE 25	SPECIFICATION LIMITS 97.0 TO 102.0	
MEAN 99.016	1 BELOW USL 8.38	Lower Z = 1.38
STANDARD DEVIATION 1.457	1 ABOVE LSL 2.67	Upper Z = 2.05
SKEWNESS .231	CAPABILITY Cp = .46	CPRatio = 174.81
KURTOSIS -1.242	DISTRIBUTION TYPE NORMAL	CPIndex = .57
3-SIGMA LIMITS 94.645 TO 102.387	4-SIGMA LIMITS 93.188 TO 104.844	



En la gráfica de medias se puede observar que el proceso se encuentra bajo control, ya que todos los puntos se encuentran dentro de los límites de control superior e inferior; además no existen siete puntos consecutivos ya sea por arriba o por debajo de la media ni diez de once ó doce de catorce consecutivos, se encuentran de un solo lado de la línea central. Sin embargo, se puede observar que quizás pueda existir una tendencia ascendente a partir del punto veinte al veinticinco. Se considera tendencia, cuando existen siete puntos consecutivos, ya sea en forma ascendente ó descendente. En éste caso existen sólo seis puntos. Sin embargo se tendría que esperar al siguiente dato, para comprobar la existencia de ésa tendencia.

En la gráfica de rangos, se observa a partir del punto ocho, un desplazamiento hacia arriba, lo cual indica un aumento en la dispersión del proceso, lo cual es perjudicial al mismo. En cambio un desplazamiento hacia abajo, indica una reducción en la variabilidad y por lo mismo un mejoramiento en el proceso. Esto sucede al principio y al final de la gráfica.

En conclusión, se puede decir que el proveedor tiene bajo control su proceso. Esto, en lo que se refiere al contenido en por ciento de sustancia activa.

Pasando a la gráfica de capacidad de proceso, en donde se han colocado los límites de especificación superior e inferior, se observa que existe una distribución de valores, fuera de éstos límites, lo que significa que la capacidad de proceso del fabricante es insuficiente para las especificaciones requeridas.

Esta información es necesario que se le comunique al proveedor para que inmediatamente corrija su proceso.

### Análisis de Capacidad de Proceso

Cuando se lleva a cabo el estudio estadístico de un proceso, surge la pregunta de si el proceso es capaz de obtener lo que se quiere hacer. Es posible calcular un valor llamado Índice de Capacidad ( $C_p$ ) que nos dice cual es la capacidad de un proceso. De una manera sencilla, el  $C_p$  es la comparación entre los requerimientos de ingeniería y los requerimientos estadísticos, que se puede representar de la manera siguiente:

$$C_p = \frac{\text{Requerimientos de Ingeniería}}{\text{Requerimientos Estadísticos}}$$

Los requerimientos de ingeniería se establecen usualmente en términos de Límite Superior de Especificación (LSE) y Límite Inferior de Especificación (LIE). Una manera de expresar los requerimientos de Ingeniería, es calculando el rango de tolerancia, tomando la diferencia entre el Límite Superior de Especificación y el Límite inferior de Especificación.

Para expresar los requerimientos estadísticos, se debe recordar que un proceso produce datos que siguen una distribución normal, y que el 99.7 % de los datos deberá estar dentro de + 3 y - 3 desviaciones estándar de la media.

Al combinar éstas dos ideas, se llega a la ecuación siguiente:

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma}$$

El valor de la desviación estándar ( $\sigma$ ), se calcula en base a la media de rangos ( $\bar{R}$ ), que nos dice acerca de la variabilidad en las cartas de control. Para estimar  $\sigma$ , se usa la ecuación

$$\sigma = \frac{\bar{R}}{d_2}$$

Cuando el Índice de Capacidad de Proceso es igual a 1, significa que los límites de especificación coinciden con la curva normal. Se podría deducir que el fabricante cumple con las especificaciones requeridas; sin embargo cuando esto sucede, en cualquier momento ésta curva se puede salir de los límites superior ó inferior. Se ha establecido que el mínimo requerido para fabricar un producto de calidad, es de un Cp de 1.33, lo que equivale a una desviación estandar más.

La manera como se presentó el cálculo de la capacidad del proceso no es correcta, salvo en algunos casos. El camino correcto es el siguiente:

$$Cp_s = \frac{LSE - \bar{X}}{3\sigma}$$

$$Cp_i = \frac{\bar{X} - LIE}{3\sigma}$$

Después de calcular éstas capacidades, se toma la menor para poder deducir que es lo que realmente está sucediendo en el proceso.

La segunda característica seleccionada que se va analizar es el valor del pH. Los valores obtenidos son los siguientes:

X	6.5	5.7	6.5	6.8	6.6	6.0	6.3	6.1	6.3	5.9	6.1	5.9
R	0.0	0.8	0.8	0.3	0.2	0.6	0.3	0.2	0.2	0.4	0.3	0.2

X	6.1	6.1	6.5	6.5	6.3	6.5	6.1	6.7	6.5	6.3	6.1	6.4
R	0.2	0.0	0.4	0.0	0.2	0.2	0.4	0.6	0.2	0.2	0.2	0.3

X	6.0		$\bar{X} = 6.27$
R	0.4		$\bar{R} = 0.31$

Límite Superior de Control X

$$\begin{aligned} LSC_x &= \bar{X} + E \frac{\bar{R}}{2} \\ &= 6.27 + 2.66 (0.31) \end{aligned}$$

$$LSC_x = 7.09$$

Límite Inferior de Control X

$$\begin{aligned} LIC_x &= \bar{X} - E \frac{\bar{R}}{2} \\ &= 6.27 - 2.66 (0.31) \end{aligned}$$

$$LIC_x = 5.45$$

Límite Superior de Control R

$$\begin{aligned} LSC_r &= D \frac{\bar{R}}{4} \\ &= 3.267 (0.31) \end{aligned}$$

$$LSC_r = 1.01$$

Límite Inferior de Control R

$$\begin{aligned} LIC_r &= D \frac{\bar{R}}{3} \\ &= 0 (0.31) \end{aligned}$$

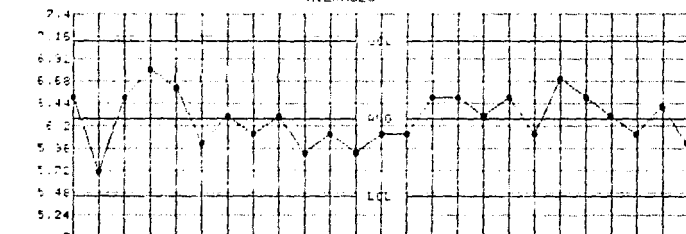
$$LIC_r = 0$$

## PROCESS CONTROL

FILE NAME: CE-101-F DATE: 05-30-1971  
 PLAN: DEPARTMENT PART NAME/NUMBER SPT or OPERATION  
 ASESORAMIENTO DE CALIDAD CELULOSA MICROFISTALINA FABRICACION/PROVEEDOR  
 CARACTERISTIC ENGINEERING SPECIFICATION  
 VALOR REL en 5.5 TO 7.0

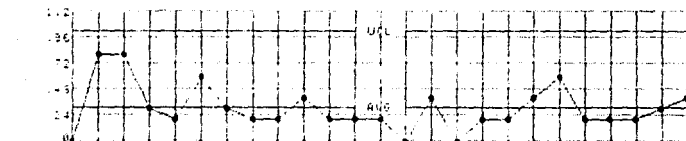
$\bar{X} = 6.272$  UCL = 7.162 LCL = 5.442 Cpk = .88 CP ratio = 1.01 CP index = .9

AVERAGES



FLIGHT: NONE

Range: 1.712 UCL = 1.102 LCL = 0 RANGE: Spec: max = .27% % of IN MID 1/3



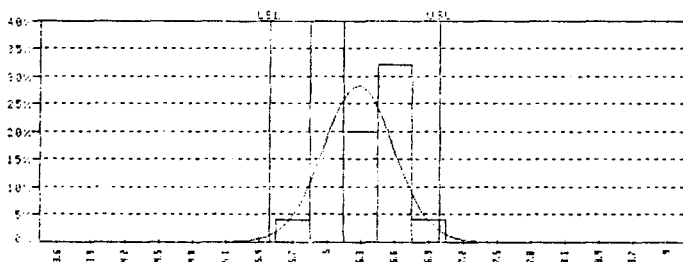
SUBGROUP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
DATE	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	4/8	
TIME	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	1451	
SAMP	1	5	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
AVG	65	57	65	68	66	60	63	61	67	59	61	59	61	61	65	65	63	63	63	61	67	65	63	61	64	60
TOTAL	65	57	65	58	66	57	67	61	65	59	61	59	61	61	65	65	63	65	61	67	65	63	61	64	60	
RANGE	0	8	8	3	2	6	3	2	2	4	2	2	2	2	4	0	2	2	2	4	6	2	2	2	3	4

NOTES: TABLE VALUES HAVE BEEN MULTIPLIED BY 10 AND ROUNDED TO THE NEAREST INTEGER THEN TRUNCATED TO THE 4 RIGHTMOST DIGITS.

## CAPABILITY REPORT

DATE: 09-30-1991

PLANT/DEPT ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	PART NAME/NUMBER CELULOSA MICROCRISTALINA	EPT. OF OPERATION FABRICACION/PROVEEDOR			
CHARACTERISTIC VALOR DEL M.	ENGINEERING SPECIFICATIONS 5.5 TO 7.1				
PROCESS CAPABILITY PARAMETERS					
SAMPLE SIZE	25	SPECIFICATION LIMITS			
MEAN	6.272	5.5 TO 7.1			
STANDARD DEVIATION	.276	1 BELOW USL	-.26	Lower Z <sub>s</sub>	2.8
SKEWNESS	-1.05	1 ABOVE USL	.42	Upper Z <sub>s</sub>	2.67
KURTOSIS	-1.92	CAPABILITY: C <sub>pk</sub>	.60	C <sub>pk</sub> INDEX	1.01
3-SIGMA LIMITS	5.444 TO 7.1	DISTRIBUTION TYPE	NORMAL		
		4-SIGMA LIMITS	5.168 TO 7.076		



En la gráfica de medias se observa, que todos los puntos se encuentran dentro de los límites de control superior e inferior, lo que significa que el proceso se encuentra controlado por el fabricante.

En la gráfica de rangos se observa que el punto 14, en el cual su valor es cero; está precedido por una tendencia a la reducción en la variabilidad a partir del punto 10. Sin embargo se encuentran varios puntos que se alejan de cero a lo largo de la gráfica, lo cual indica aumento en la variabilidad.

En la gráfica de capacidad de proceso, se observa que la curva normal rebasa los límites superior e inferior, lo cual es indicativo de que el proveedor no tiene capacidad en su proceso para cumplir con las especificaciones que el cliente requiere. Esto se puede comprobar con el resultado obtenido del índice del  $C_p$  que es igual a 0.9, que es menor a 1.33 .

Se puede concluir que el proveedor de la celulosa microcristalina, en las condiciones en las que se fabrica ésta materia prima, no puede cumplir con las especificaciones requeridas para el contenido de sustancia activa y el valor del pH.

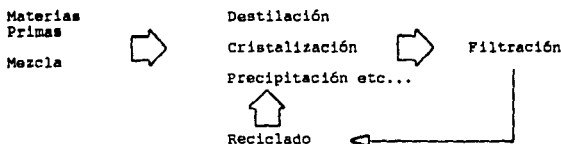


## CAPITULO V

### CERTIFICACION DE PROVEEDORES

Las materias primas se producen generalmente, por medio de síntesis orgánica o mediante procesos de extracción. Su purificación se realiza por procesos químicos y físicos. Al final la calidad de la materia prima se comprueba, analizándola física, química y microbiológicamente.

Todos los procesos de manufactura de los farmoquímicos son diferentes; pero tratando de elaborar un diagrama de proceso en una forma muy general, se podría representar de la siguiente manera:



Desde el inicio y conforme el proceso avanza, deben de existir procedimientos de manufactura por escrito, registros de la producción y registro de las materias primas aprobadas que se utilizan.

En las etapas finales, se debe de manejar la materia prima bajo condiciones adecuadas para evitar cualquier tipo de contaminación cruzada, asegurando que se cumpla con las características de calidad requeridas.

Es necesario conocer el proceso de manufactura del proveedor, para realizar una adecuada certificación del mismo; ya que durante éste proceso existen puntos críticos, donde es necesario llevar un control muy estricto.

El fabricante de materias primas debe convencer a su cliente que el producto lo fabrica bajo condiciones adecuadas que aseguren la calidad del mismo. Por otro lado, el cliente debe comprobar durante una auditoría, ésa calidad que ha sido acordada desde el inicio de la relación con el proveedor.

Para realizar la certificación, se han elaborado unas guías que se pueden utilizar durante la visita ó la auditoría a las instalaciones del fabricante. En estas guías que han sido planteadas como preguntas, se contemplan todas las fases de un proceso de manufactura de farmoquímicos.

## **ORGANIZACION Y PERSONAL**

- Se cuenta con un organigrama actualizado ?
- A quien reporta el responsable de la fabricación y el responsable de control de calidad ?
- Existe por escrito, una descripción adecuada para cada puesto ?
- Existen métodos y procedimientos por escrito en los departamentos de Fabricación, Control de Calidad, Almacenes y Mantenimiento ?
- Se actualizan periódicamente ?
- El personal que labora en esos departamentos conoce perfectamente los métodos y procedimientos ?
- Se cuenta con especificaciones propias y de los clientes de cada producto que fabrican ?
- Se tiene conocimiento de las Prácticas Adecuadas de Manufactura?
- Se aplican en las áreas de Fabricación y Almacenes ?
- Se cuenta con un procedimiento por escrito de limpieza de las áreas y la higiene del personal ?
- Existe un programa documentado para la capacitación y entrenamiento del personal ?
- El personal usa ropa limpia y adecuada para evitar alguna contaminación durante la fabricación de los productos ?
- Se cuenta con un programa documentado de revisiones médicas al personal ?
- Con que frecuencia se realizan éstas revisiones ?

## **INSTALACIONES**

- Se cuenta con instalaciones de tamaño adecuado a la capacidad de producción ?
- Los locales están diseñados y construidos para su fácil limpieza y mantenimiento ?
- Existen áreas específicas para las diferentes etapas de fabricación ?
- Existe una separación física entre las áreas de fabricación, almacenes y laboratorios de análisis ?
- Existe el riesgo de una contaminación cruzada de materias primas ?
- Existe una adecuada iluminación y ventilación en los locales ?
- Los sistemas de ventilación y extracción son adecuados para evitar una posible contaminación por polvos externos ?
- Se mantiene un orden y limpieza de los locales de las diferentes áreas de acuerdo a procedimiento por escrito ?
- Se cuenta con almacenes de materia prima y producto terminado de capacidad de almacenamiento adecuado ?
- Se colocan las materias primas y productos en tarimas, para evitar su contacto con el piso ?
- Existen áreas definidas de recepción, muestreo y cuarentena, y se encuentran identificadas como tal ?
- Existe una zona especial para el surtido de materias primas ?
- Existen áreas definidas e identificadas para productos aprobados, rechazados y en cuarentena ?
- El área de rechazos se encuentra perfectamente aislada ?
- Se cuenta con un sistema de seguridad para el manejo de productos rechazados ?
- Se cuenta con una zona de devoluciones aislada ?
- Se cuenta con un almacén para muestras de retención ?

## CONTROL DE CALIDAD

- Se cuenta con personal entrenado y capacitado para realizar los ensayos analíticos ?
- Se cuenta con espacio suficiente y adecuado para realizar los análisis ?
- Las mesas de trabajo se encuentran limpias y ordenadas ?
- Se realizan todos los análisis en el laboratorio ?
- Se cuenta con el equipo adecuado ?
- Existe un programa de calibración por aparato ?
- Se documentan las calibraciones ?
- Se cuenta con servicio técnico para los aparatos ?
- Existen métodos analíticos por escrito y están actualizados ?
- El personal consulta siempre el método analítico durante el análisis ?
- Quedan registrados todos los cálculos de un análisis en una bitácora ?
- Se encuentran validados los métodos analíticos ?
- Se cuenta con la historia completa de cada lote de cada producto fabricado ?
- Se tienen por escrito las instrucciones de muestreo ?
- Se revisa toda la documentación de manufactura de todos los productos que se fabrican y precisamente al final de la fabricación ?
- El muestreo de materias primas es realizado por personal de Control de Calidad ?
- Se envían consistentemente al cliente los certificados analíticos de las materias primas fabricadas ?
- Se investigan cuidadosamente las quejas de los clientes, respecto a los productos que se fabrican ?

- Se cuenta con un programa permanente y documentado de auditorías internas ?
- Todos los reactivos y las soluciones valoradas se encuentran debidamente identificadas, incluyendo su fecha de caducidad ?
- Se cuenta con calibradores para control de precisión ?
- Se controlan las materias primas que se utilizan para la fabricación de sus productos ?
- Se realizan auditorías a sus proveedores ?
- Se realizan pruebas de estabilidad a todos los productos que se fabrican ?

## **EQUIPO**

- Se cuenta con equipo y capacidad adecuados para la fabricación de materias primas ?
- Se cuenta con utensilios auxiliares fabricados con material que no interacciones con la materia prima ?
- Está el equipo diseñado de tal manera, que los lubricantes del mismo no lleguen a estar en contacto con la materia prima que se fabrica ?
- Existen procedimientos por escrito para la limpieza y desinfección de los equipos ?
- El equipo está diseñado de tal forma que se facilite su limpieza ?
- Se cuenta con instrucciones por escrito, para el manejo de los equipos ?
- Existe un programa documentado para la calibración de los equipos?
- Se cuenta con un programa de cambio de filtros ?
- Todo equipo empleado se encuentra localizado de tal forma que se asegure orden durante el proceso ?

#### **CONTROL DE MATERIAS PRIMAS**

- Existen procedimientos por escrito para la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo y análisis de las materias primas ?
- El muestreo de las materias primas se realiza bajo un sistema estadístico ?
- Se le asigna un número de lote a las materias primas recibidas ?
- Se almacenan muestras de retención de las materias primas de sus proveedores ?
- Para la fabricación, se utilizan materias primas surtidas bajo el sistema de primeras entradas - primeras salidas.



## CONTROL DE LA FABRICACION

- Se utilizan métodos de fabricación por escrito ?
- Se lleva un Control Estadístico del proceso en cada materia prima que se fabrica ?
- Existen gráficas de control que demuestren que el proceso se encuentra bajo control ?
- Se analizan las gráficas cuidadosamente y se toman acciones correctivas inmediatas en el caso de una desviación, para mantener el proceso bajo control ?
- Se seleccionan las variables críticas, para realizar el estudio estadístico ?
- El Control Estadístico del proceso es llevado a cabo en forma permanente ?
- Existe una orden de producción, en la cual se documente cualquier tipo de desviación durante la fabricación ?
- La materia prima fabricada se identifica adecuadamente en todos sus envases ?
- Se revisa el equipo y el área, antes de iniciar una fabricación ?
- Se lleva un control del proceso sistemáticamente durante la fabricación ?
- Quedan documentadas las observaciones realizadas durante el proceso ?
- Se identifica el equipo con el nombre del producto y número de lote durante la fabricación ?
- Se lleva un control de rendimientos ?
- Existe un procedimiento por escrito, en el cual se indique la prevención de una contaminación cruzada ?
- Están validados los procesos de fabricación ?
- Cuando se realiza un cambio de proceso, se le avisa al cliente ?

- Se documenta todo reproceso que se haya realizado ?
- Se documentan todas las validaciones realizadas ?
- Es adecuado el No.de lote que se le asigna a las materias primas ?

## **DISTRIBUCION Y DEVOLUCIONES**

- Se toman las precauciones necesarias para que la materia prima llegue al cliente, conservando su integridad e identificación ?
- Se indica en las etiquetas de identificación de cada envase, las condiciones de manejo y almacenaje ?
- Se utiliza el medio de transporte adecuado ?
- Las devoluciones se almacenan en una zona aislada ?
- Se documenta toda devolución ?
- Existe un procedimiento por escrito para el manejo y toma de decisión de las devoluciones ?
- Se le indica al cliente cuando se le envía una materia prima reprocesada, producto de una devolución ?

## DOCUMENTACION

- Se cuenta con registros de fabricación y control de calidad de cada lote de cada materia prima fabricada ?
- Existe un archivo ordenado y de fácil disponibilidad de éstos registros ?
- Durante cuanto tiempo se archivan éstos registros ?
- Los registros son firmados por personal responsable de cada una de las etapas de fabricación ?

Como se puede observar, éstas guías están diseñadas para detectar cualquier desviación de calidad o prácticas inadecuadas durante el proceso de manufactura.

Después de realizar la visita a las instalaciones, se le tiene que comunicar al proveedor, mediante un informe por escrito, el resultado de la auditoría, para que corrija, si es necesario algún problema detectado que pudiera afectar a la calidad del producto terminado.

## CONCLUSIONES

La selección de proveedores no es tarea fácil, sobretodo por que existen muchos de ellos; lo que significa gran cantidad de trabajo por parte del cliente durante un periodo largo de tiempo. Sin embargo utilizando éstas guías adecuadamente y en cada uno de los proveedores, se va adquiriendo experiencia y el tiempo se reduce notoriamente.

Es difícil encontrar proveedores que cumplan con todos los requerimientos que demandan los laboratorios farmacéuticos. En algunas ocasiones, la materia prima es rechazada y en varias resultan con desviaciones de calidad. Otras veces sus gráficas de control estadístico, si es que las tienen, demuestran que su proceso no se encuentra bajo control, ó en cualquier momento se puede salir del mismo. En este momento, se requiere que el cliente inicie un programa de desarrollo de proveedores, que consiste en trabajar mutuamente en la solución de problemas. Es un programa por parte del cliente hacia el proveedor, de educación y asesoramiento.

Como se puede observar, no sólo se requiere de una clasificación y certificación, eso es únicamente el inicio. La ardua tarea terminaría, cuando el proveedor maneje sistemáticamente los conceptos de las prácticas adecuadas de manufactura, cuando su personal y equipo sean capaces de producir materias primas de calidad que cumplan con las especificaciones acordadas con el cliente, sin desviación alguna. Cuando el proveedor demuestre con sus gráficas de control estadístico que su proceso tiene capacidad, y sus procesos son repetitivos, sinónimo de validación. Cuando el cliente logre disminuir el número de pruebas que normalmente tiene que realizar durante el análisis de la materia prima, lo cual significaría que éste provee

dor entrega su producto con una calidad homogénea, uniforme y consistente. Y finalmente, cuando el fabricante cumple constantemente con los tiempos de entrega acordados a un precio razonable.

Al lograr el objetivo, ambos proveedor y cliente abran crecido, serán más competitivos en el mercado farmacéutico y estarán completamente satisfechos, al saber que el paciente podrá tener disponible un producto de alta calidad.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA.

## BIBLIOGRAFIA

J.M. Juran  
Quality Control Handbook Third Edition  
Mc Graw-Hill Handbook Company  
USA 1974

E.Villareal Domínguez  
Los Métodos de Epistemología Prospectiva  
(El Método Dialéctico Estructural) En Prensa

E.L. Grant y Leavenworth  
Control Estadístico de Calidad  
Compañía Editorial Continental, SA de CV  
México DF 1988  
Edición autorizada por  
Mc Graw-Hill Book Company Inc  
USA 1980

A.J. Duncan  
Control de Calidad y Estadística Industrial  
Ediciones Alfaomega, SA de CV  
México DF 1989

E.J. González Lara  
Control Estadístico de Calidad  
Asociación Nacional Mexicana de Estadística y  
Control de Calidad, AC  
México DF 4a. Edición

E.J. González Machado  
Filosofía del Control Estadístico de Calidad  
Documento de Discusión 2  
Departamento de Administración Industrial  
Universidad Nacional Autónoma de México  
México DF 1990

Comisión Interinstitucional De Prácticas Adecuadas  
de Manufactura para la Industria Farmacéutica, AC  
Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica  
México, DF 3a. Edición, 1989

Subcomité de Validación de Farmoquímicos  
Prácticas Adecuadas de Manufactura para Fabricación  
de Farmoquímicos  
México DF 1991