



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**IMPORTANCIA DEL MUESTREO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA
PARA ASEGURAR LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS**

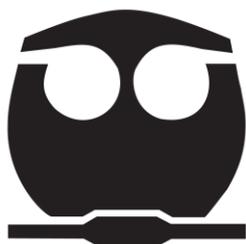
**TRABAJO ESCRITO
VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINÚA**

**T E S I N A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

ABRAHAM DÍAZ ROSALES



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO:

**PRESIDENTE: MARÍA DE LOS ÁNGELES PATRICIA OLVERA
TREVIÑO**

VOCAL: SILVIA REYES SALINAS

SECRETARIO: MARTHA CRAVIOTO RUELAS

1er. SUPLENTE: ELVIA SOSA ZAVALA

2° SUPLENTE: JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE

ASESOR DEL TEMA:

MARTHA CRAVIOTO RUELAS

SUSTENTANTE:

ABRAHAM DIAZ ROSALES

D E D I C A T O R I A

Este trabajo quiero dedicarlo especialmente a mi familia ya que sin el apoyo de ellos no podría haberlo logrado.

A mi padre y madre por apoyarme con sus consejos durante toda mi vida estudiantil, ustedes han sido para mí piezas clave para continuar cosechando éxitos y así poder concluir una etapa más en mi vida profesional. El apoyarme económicamente sin duda alguna es algo que no podre reponer, ya que no es solo es valor monetario, sino el valor y el esfuerzo con el que lo obtuvieron para que yo pudiese continuar mis estudios. El compartir conmigo desvelos y angustias me dieron la fortaleza para no abandonar el camino de mi carrera profesional.

A mi hermana y hermano, por darme un buen ejemplo a seguir como hermanos mayores, gracias por crear en mí un ejemplo de responsabilidad y dedicación.

Agradecido con todos ustedes
Abraham Díaz Rosales

Í N D I C E

2. Introducción.....	1
2.1 Objetivo.....	2
3. Metodología.....	2
4. Información general.....	4
4.1 Antecedentes.....	4
4.2 Tipos de muestreo.....	4
4.2.1 Muestreo probabilístico.....	5
4.2.1.1 Muestreo aleatorio simple.....	5
4.2.1.2 Muestreo aleatorio sistemático.....	6
4.2.1.3 Muestreo aleatorio estratificado.....	6
4.2.1.4 Muestreo aleatorio por conglomerados.....	7
4.2.2 Métodos de muestreo no probabilísticos.....	9
4.2.2.1 Muestreo por cuotas.....	9
4.2.2.2 Muestreo intencional o de conveniencia.....	10
4.3 Tipos de inspección por muestreo.....	10
4.3.1 Inspección por variables.....	10
4.3.2 Inspección por atributos.....	10
4.3.2.1 Muestreo sencillo.....	11
4.3.2.2 Curvas de operación características (COC).....	11
4.3.2.3 Clasificación de los defectos.....	12
4.3.2.4 Defectos críticos.....	14

4.3.2.5 Suspensión de la inspección.....	14
4.3.2.6 Disposición de los lotes rechazados.....	15
4.3.2.7 Muestreo doble.....	16
4.3.2.8 Muestreo múltiple.....	16
4.3.2.9 Comparación de muestreo sencillo, doble y múltiple.....	16
4.3.2.10 Extracción de muestras.....	17
4.3.2.11 Planes y esquemas de muestreo.....	18
4.3.2.12 Calidad promedio de salida (CPS) y su límite (LCPS).....	19
4.3.2.13 Niveles de inspección.....	24
4.3.2.14 Tipos de inspección.....	24
4.3.2.15 Reglas de cambio de tipo de plan de muestreo.....	25
4.3.2.16 Procedimiento para la selección de un plan de muestreo.....	25
4.3.3 Características y similitudes del MIL STD 105E y de la ISO 2859-1.....	26
4.4 Muestreo e inspección en la industria farmacéutica.....	27
4.4.1 Recepción de insumos y materiales.....	27
4.4.2 Producción.....	31
4.4.3 Acondicionamiento.....	34
4.4.5 Muestras de retención.....	37
4.4.6 Errores en el muestreo e inspección. <i>Recalls</i>	37
5. Discusión.....	39
6. Conclusión.....	40
7. Bibliografía.....	42

2.-INTRODUCCIÓN

Asegurar la calidad de un medicamento durante su manufactura es el resultado de la atención cuidadosa a numerosos factores como son selección de materias primas, capacitación del personal, monitoreo y control de parámetros críticos, condiciones ambientales, análisis de producto terminado, etc. El principio básico de la calidad en la industria farmacéutica tiene como objetivo la producción de medicamentos seguros y efectivos para su uso.

El muestreo es un proceso o actividad más de la cadena productiva que podemos utilizar como herramienta para poder asegurar que este objetivo, de aseguramiento de la calidad, se cumpla y es a través de un cuidadoso y control que se lleva a cabo.

En México se utilizan diferentes procedimientos y tablas de muestreo para la inspección por atributos y variables, destinadas a la aceptación de lotes de materias primas y productos terminados, los fines de la inspección de calidad pueden tener una inconsistente validez a consecuencia de la relativa incompatibilidad para poder compararlos entre sí. Asimismo, la falta de unificación en los procedimientos y la terminología de inspección provocan errores y problemas de entendimiento entre inspectores e inspeccionados.

En ocasiones en que no es posible o conveniente realizar un censo (analizar a todos los elementos de una población), se selecciona una muestra, entendiendo por tal una parte representativa de la población. El muestreo es por lo tanto una herramienta de la industria farmacéutica cuya función básica es determinar que parte de una población debe examinarse, con la finalidad de hacer inferencias sobre dicha población. La muestra debe lograr una representación adecuada de la población, en la que se reproduzca de la mejor manera los rasgos esenciales de dicha población que son importantes para la industria. Para que una muestra sea representativa, y por lo tanto útil, debe de reflejar las similitudes y diferencias encontradas en la población, es decir ejemplificar las características de ésta.

Los errores más comunes que se pueden cometer son:

- Error de muestreo, es decir, hacer conclusiones muy generales a partir de la observación de sólo una parte de la población y,
- Error de inferencia, cuando se hacen conclusiones hacia una población mucho más grande de la que originalmente se tomó la muestra.

En la estadística se usa la palabra población para referirse no sólo a personas sino a todos los elementos que han sido escogidos para su estudio y el término muestra, se usa para describir una porción escogida de la población¹⁸

Actualmente la industria farmacéutica presenta múltiples retos con respecto al muestreo, ya que en ocasiones no se realiza de manera exitosa lo que conlleva a errores que van desde la recepción de los insumos o bien hasta la liberación del producto terminado. Tales problemas hacen que los productores de medicamentos retiren sus productos del mercado.

2.1. Objetivo

Con este trabajo se pretende dar a conocer la importancia sobre los principios y/o procedimientos en los que la industria farmacéutica se basa para realizar un muestreo en el proceso de inspección en sus procesos que van desde la recepción de los insumos hasta la liberación del producto terminado, así mismo dar una revisión de situaciones en las cuales se ha involucrado la industria farmacéutica por realizar un muestreo inadecuado.

3.- METODOLOGÍA

En este trabajo monográfico se plantea la búsqueda de información bibliográfica por diferentes medios de reciente publicación para describir el importante papel que juega el muestreo en la etapa de inspección de los procesos.

La primera etapa fue la búsqueda de la información, por lo que se dividió el tema en los siguientes cuatro bloques principales: muestreo, inspección, regulación sanitaria farmacéutica y casos de estudio en la industria farmacéutica. Para el bloque de muestreo se recopiló información de libros acerca de teorías sobre el muestreo, tipos y puntos de vista desde el enfoque de la estadística y probabilidad.

Posteriormente se buscó información sobre el rol que juega la inspección en el muestreo, por ejemplo, posibles errores, técnicas de inspección, perfiles de las personas que se encargan de la inspección, entre otras cosas, esta búsqueda se basó en guías y normas que se publican de acuerdo a un enfoque o gremio en específico, por ejemplo las guías ICH (*International Conference on Harmonisation*), Normas Mexicanas y Normas ISO (*International Standardization Organization*).

Con respecto al bloque de regulación sanitaria farmacéutica se recolectó información que relacionara temas de muestreo e inspección, así mismo se analizaron artículos de revistas, libros de divulgación científica, memorias de congresos y lo más importante, analizar los principales puntos que contienen las normas que rigen la fabricación de medicamentos, como la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, COFEPRIS (*Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios*) por parte de México, FDA (*Food and Drug Administration*) por los Estados Unidos; EMEA (*Agencia Europea de Medicamentos*) por Europa; INVIMA (*Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*) por parte de Colombia, ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*) por parte de Argentina; entre otros.

Finalmente con base a las disposiciones oficiales que rigen la fabricación de medicamentos, se realizó la búsqueda de problemas que se hayan enfrentado las compañías por fallas en las etapas de muestreo e inspección, esta información se obtuvo principalmente de artículos de revistas, notas

periodísticas, páginas de internet propias de las compañías, publicaciones en los diarios de las entidades regulatorias que rigen cada país.

4.- INFORMACIÓN GENERAL

4.1 Antecedentes

El Military Standard 105 (MIL-STD-105E (1989), fue desarrollado durante la II Guerra Mundial ante la necesidad de garantizar la calidad de pertrechos militares (municiones), durante su producción en lotes. Esta norma es el sistema de inspección por aceptación más difundido a nivel mundial^{1,14}. Es un sistema de inspección basado en la aceptación o rechazo por atributos porque es una colección de esquemas de muestreo que a su vez comprenden planes de muestreo. Su amplia aceptación en el control de calidad motivó que fuera adoptado por la ISO (*International Organization for Standardization– Organización Internacional de Estandarización*) en la norma ISO 2859 (*Sampling procedures for inspection by attributes Part 1, 2 y 3*), existiendo además normas concordantes con la ISO en muchos países (con igual número aunque con códigos literales específicos de cada país) y la norma ANSI/ASQC Z1.4 (American National Standards Institute – Estados Unidos) y la BS 6001 (*Sampling procedures for inspection by attributes*) por parte del Reino Unido. Estas normas son la contraparte civil del MIL-STD-105 y su adopción llevó en definitiva a la cancelación del MIL-STD-105E el 27 de febrero de 1995. En específico en la ISO 2859 se encuentran pequeñas diferencias con el estándar militar, como la terminología de no conformidad y porcentaje no conforme, ligeras modificaciones de las reglas de cambio, etc. pero, en esencia, la norma es similar al MIL-STD-105E. Por ello la comparación es para ambas normas.

4.2 Tipos de muestreo

Existen diferentes criterios de clasificación de los diferentes tipos de muestreo, aunque en general pueden dividirse en dos grandes grupos: métodos de muestreo probabilísticos y métodos de muestreo no probabilísticos^{15,16}

4.2.1 Muestreo probabilístico

Los métodos de muestreo probabilísticos son aquellos que se basan en el principio de equiprobabilidad. Es decir, aquellos en los que todos los individuos tienen la misma probabilidad de ser elegidos para formar parte de una muestra y, consiguientemente, todas las posibles muestras de tamaño n tienen la misma probabilidad de ser seleccionadas. Sólo estos métodos de muestreo probabilísticos nos aseguran la representatividad de la muestra extraída y son, por tanto, los más recomendables (Tabla 1). Dentro de los métodos de muestreo probabilísticos encontramos los siguientes tipos:

4.2.1.1 Muestreo aleatorio simple

Este método de muestreo proporciona un punto de partida para una exposición de los métodos de muestreo probabilístico no porque sea uno de los métodos de muestreo más utilizados sino porque constituyen la base de métodos de muestreo más complejos. Dependiendo si el muestreo es con reposición o sin reposición, podemos hablar de muestreo aleatorio simple con reposición o sin reposición respectivamente.

“Si se selecciona un tamaño de muestra n de una población de tamaño N de tal manera que cada muestra posible de tamaño n tenga la misma probabilidad de ser seleccionada, el procedimiento de muestreo se denomina muestreo aleatorio simple. A la muestra así obtenida se le denomina muestra aleatoria simple”

Considerando muestreo aleatorio sin reposición, se obtiene la muestra unidad a unidad de forma aleatoria sin reposición a la población de las unidades previamente seleccionadas, teniendo presente además que el orden de colocación de los elementos en las muestras no interviene, es decir, muestras con los mismos elementos colocados en orden distinto se consideran iguales. De esta forma, las muestras con elementos repetidos son imposibles. Bajo muestreo aleatorio con reposición, las unidades seleccionadas son devueltas de nuevo a la población.

Las ventajas que tiene este procedimiento de muestreo son las siguientes:

- Sencillo y de fácil comprensión.
- Cálculo rápido de medias y varianzas.
- Existen paquetes informáticos para analizar los datos

Por otra parte, las desventajas de este procedimiento de muestreo son:

- Requiere que se posea de antemano un listado completo de toda la población.
- Si trabajamos con muestras pequeñas, es posible que no representen a la población adecuadamente.

4.2.1.2 Muestreo aleatorio sistemático

Este procedimiento exige, como el anterior, numerar todos los elementos de la población, pero en lugar de extraer n números aleatorios sólo se extrae uno. Se parte de ese número aleatorio i , que es un número elegido al azar, y los elementos que integran la muestra son los que ocupa los lugares $i, i+k, i+2k, i+3k, \dots, i+(n-1)k$, es decir se toman los individuos de k en k , siendo k el resultado de dividir el tamaño de la población entre el tamaño de la muestra: $k = N/n$. El número i que empleamos como punto de partida será un número al azar entre 1 y k .

El riesgo de este tipo de muestreo está en los casos en que se dan periodicidades en la población, ya que al elegir a los miembros de la muestra con una periodicidad constante (k) podemos introducir una homogeneidad que no se da en la población. Imaginemos que estamos seleccionando una muestra sobre listas de 10 individuos en los que los 5 primeros son varones y los 5 últimos mujeres, si empleamos un muestreo aleatorio sistemático con $k=10$ siempre seleccionaríamos o sólo hombres o sólo mujeres, no podría haber una representación de los dos sexos.

4.2.1.3 Muestreo aleatorio estratificado

Este muestreo trata de obviar las dificultades que presentan los anteriores ya que simplifican los procesos y suelen reducir el error muestral para un tamaño dado de la muestra. Consiste en considerar categorías típicas diferentes entre

sí (estratos) que poseen gran homogeneidad respecto a alguna característica (se puede estratificar, por ejemplo, según la profesión, el municipio de residencia, el sexo, el estado civil, etc.). Lo que se pretende con este tipo de muestreo es asegurarse de que todos los estratos de interés estarán representados adecuadamente en la muestra. Cada estrato funciona independientemente, pudiendo aplicarse dentro de ellos el muestreo aleatorio simple o el estratificado para elegir los elementos concretos que formarán parte de la muestra. En ocasiones las dificultades que plantean son demasiado grandes, pues exige un conocimiento detallado de la población. (Tamaño geográfico, sexos, edades, etc.).

La distribución de la muestra en función de los diferentes estratos se denomina afijación, y puede ser de diferentes tipos:

- **Afijación Simple:** A cada estrato le corresponde igual número de elementos muestrales.
- **Afijación Proporcional:** La distribución se hace de acuerdo con el peso (tamaño) de la población en cada estrato.
- **Afijación Óptima:** Se tiene en cuenta la previsible dispersión de los resultados, de modo que se considera la proporción y la desviación típica. Tiene poca aplicación ya que no se suele conocer la desviación.

4.2.1.4 Muestreo aleatorio por conglomerados

En el muestreo por conglomerados la unidad muestral es un grupo de elementos de la población que forman una unidad, a la que llamamos conglomerado. Las unidades hospitalarias, los departamentos universitarios, una caja de determinado producto, etc., son conglomerados naturales. En otras ocasiones se pueden utilizar conglomerados no naturales como, por ejemplo, las urnas electorales. Cuando los conglomerados son áreas geográficas suele hablarse de "muestreo por áreas".

El muestreo por conglomerados consiste en seleccionar aleatoriamente un cierto número de conglomerados (el necesario para alcanzar el tamaño muestral establecido) y en investigar después todos los elementos pertenecientes a los conglomerados elegidos.

En muestreo aleatorio estratificado primero se particiona la población en estratos, y entonces se selecciona una muestra aleatoria de cada estrato. El procedimiento en el muestreo por conglomerados es al revés. Después de dividir la población en conglomerados se selecciona al azar algunos de ellos. Dentro de cada conglomerado escogido, se registran todos los elementos muestrales. En el muestreo aleatorio estratificado las unidades muestrales son los elementos individuales de la población, mientras que en el muestreo por conglomerados las unidades muestrales son conglomerados de los elementos.

	Características	Ventajas	Inconvenientes
Aleatorio simple	Se selecciona una muestra de tamaño n de una población de N unidades, cada elemento tiene una probabilidad de inclusión igual y conocida de n/N	<p>Sencillo y de fácil comprensión.</p> <p>Cálculo rápido de medias y varianzas.</p> <p>Se basa en la teoría estadística, y por tanto existen paquetes informáticos para analizar los datos</p>	Requiere que se posea de antemano un listado completo de toda la población. Cuando se trabaja con muestras pequeñas es posible que no represente a la población adecuadamente.
Sistemático	<p>Conseguir un listado de los N elementos de la población</p> <p>Determinar tamaño muestral n.</p> <p>Definir un intervalo $k = N/n$.</p> <p>Elegir un número aleatorio, r, entre 1 y k ($r =$ arranque aleatorio).</p> <p>Seleccionar los elementos de la lista</p>	<p>Fácil de aplicar.</p> <p>No siempre es necesario tener un listado de toda la población.</p> <p>Cuando la población está ordenada siguiendo una tendencia conocida, asegura una cobertura de unidades de todos los tipos.</p>	Si la constante de muestreo está asociada con el fenómeno de interés, las estimaciones obtenidas a partir de la muestra pueden contener sesgo de selección.
Estratificado	<p>En ciertas ocasiones resultara conveniente estratificar la muestra según ciertas variables de interés. Por ello debemos conocer la composición estratificada de la población objetivo a hacer un muestreo. Una vez calculado el tamaño muestral apropiado, este se reparte de manera proporcional entre los distintos estratos definidos en la población usando una simple regla de tres.</p>	<p>Tiende a asegurar que la muestra represente adecuadamente a la población en función de unas variables seleccionadas.</p> <p>Se obtienen estimaciones más precisas.</p> <p>Su objetivo es conseguir una muestra lo mas semejante posible a la población en lo que a la o las variables estratificadoras se refiere</p>	Se ha de conocer la distribución la población de las variables utilizadas para la estratificación.

<p>Conglomerados</p>	<p>Se realizan varias fases de muestreo sucesivas (polietápico).</p> <p>La necesidad de listados de las unidades de una etapa se limita a aquellas unidades de muestreo seleccionadas en la etapa anterior.</p>	<p>Es muy eficiente cuando la población es muy grande y dispersa.</p> <p>No es preciso tener un listado de toda la población, solo de las unidades primarias de muestreo</p>	<p>El error estándar es mayor que en el muestreo aleatorio simple o estratificado.</p> <p>El cálculo del valor estándar es complejo.</p>
-----------------------------	---	--	--

Tabla 1. Características de los muestreos probabilísticos

4.2.2 Métodos de muestreo no probabilísticos

A veces, para estudios exploratorios, el muestreo probabilístico resulta excesivamente costoso y se acude a métodos no probabilísticos, aun siendo conscientes de que no sirven para realizar generalizaciones (estimaciones inferenciales sobre la población), pues no se tiene certeza de que la muestra extraída sea representativa, ya que no todos los sujetos de la población tienen la misma probabilidad de ser elegidos. En general se seleccionan a los sujetos siguiendo determinados criterios, procurando, en la medida de lo posible, que la muestra sea representativa.

En algunas circunstancias los métodos estadísticos y epidemiológicos permiten resolver los problemas de representatividad aun en situaciones de muestreo no probabilístico, por ejemplo los estudios de caso-control, donde los casos no son seleccionados aleatoriamente en la población.

Entre los métodos de muestreo no probabilísticos más utilizados en investigación encontramos:

4.2.2.1 Muestreo por cuotas

También denominado en ocasiones "accidental". Se asienta generalmente sobre la base de un buen conocimiento de los estratos de la población y/o de los individuos más "representativos" o "adecuados" para los fines de la investigación. Mantiene, por tanto, semejanzas con el muestreo aleatorio estratificado, pero no tiene el carácter de aleatoriedad de aquél.

En este tipo de muestreo se fijan unas "cuotas" que consisten en un número de individuos que reúnen unas determinadas condiciones, por ejemplo: 20 individuos de 25 a 40 años, de sexo femenino y residentes en Gijón. Una vez determinada la cuota se eligen los primeros que se encuentren que cumplan esas características. Este método se utiliza mucho en las encuestas de opinión.

4.2.2.2 Muestreo intencional o de conveniencia

Este tipo de muestreo se caracteriza por un esfuerzo deliberado de obtener muestras "representativas" mediante la inclusión en la muestra de grupos supuestamente típicos. Es muy frecuente su utilización en sondeos preelectorales de zonas que en anteriores votaciones han marcado tendencias de voto.

También puede ser que el investigador seleccione directa e intencionadamente los individuos de la población. El caso más frecuente de este procedimiento es utilizar como muestra los individuos a los que se tienen fácil acceso.

4.3 Tipos de Inspección por Muestreo^{1,14,18}

4.3.1 Inspección por Variables

El método por **variables** consiste en realizar una o más mediciones sobre el artículo de tal manera que la información disponible indique cuando una medición. La decisión se toma sobre la base de cálculos realizados con las mediciones.

El método por **variables** tiene la desventaja de que, siempre que sean verdaderas ciertas suposiciones requiere un tamaño de muestra menor que el método por atributos para obtener un cierto grado de protección contra decisiones incorrectas.

4.3.2 Inspección por Atributos

El método de inspección por **atributos** consiste en examinar una unidad de producto o una característica y clasificarla como "buena" o "defectuosa", la acción a tomar se decide contando el número de defectuosas encontradas.

El método por **atributos** tiene la ventaja de que, es mucho más libre de suposiciones y también es más simple de usar. Su tamaño de muestra mayor puede quedar justificado por estas razones.

Al usar inspección por atributos, es necesario contar cosas como: el tamaño del lote, tamaño de la muestra, número de defectuosas, etc. Este conteo se hace en términos de la unidad de productos. Usualmente la unidad de producto será un artículo simple (del lote que está siendo inspeccionado) y cuando sea un “artículo” puede usarse si se desea en lugar de “unidad de producto”

Un defecto es cualquier discrepancia o inconformidad con el producto con respecto a requisitos especificados, mientras que una defectuosa (o un defectivo) es una unidad con uno o más defectos.

4.3.2.1 Muestreo sencillo

Un plan de muestreo sencillo se describe por tres números: el tamaño de la muestra, el número de aceptación y el número de rechazo, la forma de operar del plan es extraer del lote, al azar, el número de unidades de producto requerido para completar el tamaño de muestra. La muestra se inspecciona y se cuenta el número de defectuosos encontrados. Si el número de defectuosos es menor que, o igual al número de aceptación, se acepta el lote completo, a excepción de cualquier unidad de la muestra que al encontrarse defectuosa, podría ser rechazada. Por el otro lado, si el número de defectuosos es mayor que, o igual al número de rechazo, se rechaza el lote por completo. Puesto que, en un plan de muestreo sencillo, el número de rechazo es siempre una unidad más que el número de aceptación. Siempre se obtiene una decisión de aceptación o rechazo del lote.

4.3.2.2 Curvas de operación características (COC)¹⁸

Son gráficos que muestran lo que se espera que haga cualquier plan de muestreo en términos de aceptación y rechazo de lotes¹⁸. Esto se aplica no solo a muestreo sencillo, sino también a planes de muestreo más complicados como muestro doble y múltiple. Cada posible plan tiene su propia curva única, y es la comparación de las COC lo que permite que un plan de muestreo sea comparado con otro. Para un plan de muestreo particular, cada punto sobre la

curva muestra un valor de porcentaje de defectuosas en la escala horizontal, y en la escala vertical el porcentaje de lotes que se espera sean aceptados (Figura 1).

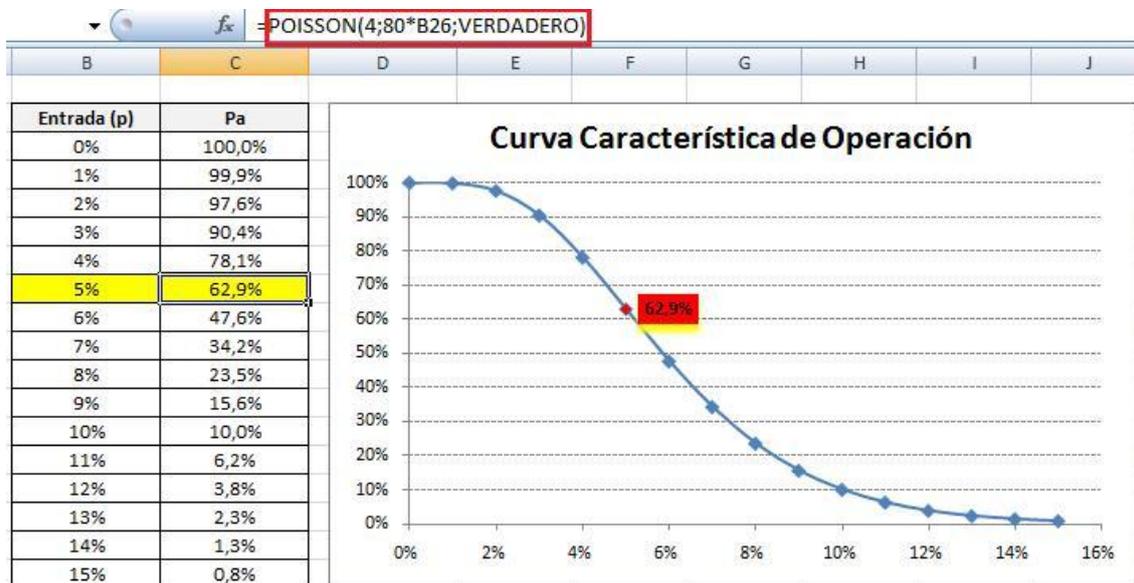


Figura 1. Curva de Operación Características (COC)¹⁹

Las curvas de operación características para NCA mayores de 10.0 se basan en la distribución de Poisson y son aplicables para la inspección de defectos por cien unidades; aquellas para NCA de 10.0 o menor y tamaños de muestras de 80 o menor, se basan en la distribución binominal y son aplicables para inspección de porcentaje de defectuosas; aquellas para NCA de 10 o menor y tamaños de muestras mayores de 80 se basan en la distribución de Poisson y son aplicables, ya sea para la inspección de defectos por cien unidades, o para la inspección de porcentaje de defectuosas (la distribución de Poisson es una aproximación adecuada a la distribución binominal bajo estas condiciones).

4.3.2.3 Clasificación de los defectos^{12,18}

Si un artículo puede ser defectivo en más de una forma, los diferentes posibles defectos son de igual importancia. Es luego posible determinar por el conteo de los defectivos. Por ejemplo si hay tres dimensiones (A, B y C) a verificar y en una muestra de 3 artículos son defectivos solo en la dimensión A, 3 solo en B, 1 artículo solo en C y un artículo en A y B, esto da un total de 8 defectivos, que es el número a comparar con los números de aceptación y rechazo. Pero este procedimiento de sumar defectivos de diferentes tipos es razonable solo si los

defectos son de igual importancia. Cuando no es así, es necesario clasificar los posibles defectos en grupos de tal manera que los defectos en diferentes grupos sean de diferente orden de importancia pero todos los defectos dentro de un mismo grupo sean de aproximadamente el mismo orden de importancia.

Para muchos propósitos, son suficientes dos grupos, nombrados defectos mayores que vuelven inútil el artículo, o prácticamente inútil, y defectos menores que hacen el artículo menos útil de lo que debería ser pero no necesariamente. Algunas veces es necesario introducir clases adicionales o subclases dentro de estas clases. La clase más importante de todas contiene los defectos críticos que vuelven al artículo no solamente inútil sino peligroso. Debe de notarse que estas clases se refieren a la importancia relativa de diferentes defectos en un producto dado y puesto que los productos mismos varían en importancia, las clases no corresponden a algún patrón en absoluto de importancia. No hay, por lo tanto, un plan particular de muestreo que normalmente vaya con alguna clase. Si un artículo tiene más de un defecto y los defectos corresponden a diferentes clases, se cuenta con un defectivo de la clase más seria, no obstante, la inspección está en términos de defectos más que en términos de defectivos, todos los defectos de la muestra contarán en sus clases apropiadas.

Es importante que la clasificación de defectos sea hecha adecuadamente, es claro que debe tomarse, cuidando de no subclasificar, por ejemplo: clasificar como un defecto menor uno que debería ser mayor, puesto que esto conduciría a un plan más relajado para las características en cuestión que lo que realmente requiere. Asimismo a menudo no se comprende, que es también importante no “sobre clasificar”, por ejemplo: clasificar como mayor una característica que debe ser menor; hacer esto conduciría a un plan de muestreo más estricto que lo necesario, con un incremento consecuente en las dificultades de la producción. Esto significa que el consumidor recibirá sus primeros suministros en una fecha posterior, entregados a ritmos más lentos y costando más si otro fuera el caso. Cuando se adopte el sistema de clasificación de defectos, es necesario designar diferentes planes a cada clase para asegurarse que los defectos de mayor importancia son sujetos a inspección más estricta que los defectos menores que son por definición de

menor importancia. Esto es una medida económica y una ayuda a la producción.

4.3.2.4 Defectos críticos

Un defecto crítico es un defecto que probablemente cause peligro o condiciones inseguras para los individuos que usen, mantengan o dependan del producto^{8,9,10,18}. La clasificación crítica es también apropiada para un defecto que es probable evite el funcionamiento de la función práctica de un artículo final mayor. Generalmente la solución adoptada donde está involucrada la inspección no destructiva, es establecer que las características críticas sean inspeccionadas usando un tamaño de muestra igual al número de lote y un número de aceptación igual a cero. Esta es la inspección 100% pero debe notarse que no es la clasificación tradicional al 100%. Aquí no se intenta clasificar los artículos en buenos y malos sino se intenta verificar que no hay artículos malos. Si se encuentra un artículo malo, esto no significa solamente que dicho artículo se pone en una caja diferente y se continúa la inspección; significa que el lote es rechazado.

4.3.2.5 Suspensión de la inspección

La suspensión no es permisible solo porque un cierto resultado parece poco probable, pero si es permisible, si antes de que la muestra sea completamente inspeccionada, se tiene la certeza de cierto resultado. Por ejemplo, si el tamaño de muestra es de 80, el número de aceptación 10, el número de rechazo 11, el encontrar solamente 3 defectivos en las primeras 73 unidades de la muestra significa aceptación aun si todas las 7 unidades restantes son defectivas, mientras que el encontrar 11 defectivas de las primeras 20 unidades de la muestra significa rechazo aun si las 60 unidades restantes de la muestra sean todas perfectas. Si se van a usar los resultados del muestreo para estimar la calidad promedio del proceso así como para decidir sobre la aceptación o rechazo, la suspensión puede conducir a resultados desviados y es mejor evitarla por estas razones.

4.3.2.6 Disposición de los lotes rechazados

Una parte importante de cualquier inspección por muestreo es mantener un control de los lotes rechazados. No es bueno regresarlos al fabricante y olvidarse de ellos, porque podrían ser ofrecidos otra vez como lotes nuevos, y su calidad ser tal que hubiera la posibilidad de aceptación, si dichos lotes se ofrecieran suficientemente, probablemente estas posibilidades serían tales que eventualmente serían aceptados. Algún fabricante que hizo esto incidentalmente, estaría perjudicándose el mismo, pues si el lote que se ofreciera como lote nuevo varias veces, conduciría a pensar que la calidad era peor que la que era en realidad. Esto podría conducir a un cambio a un plan de inspección más riguroso, seguido por la discontinuación de la inspección pendiente del mejoramiento de la calidad.

El rechazo no necesariamente significa desecho. De acuerdo a las circunstancias del caso particular, puede indicar desecho o puede indicar inspección 100% con rectificación o reemplazo de defectivos encontrados, o puede aun indicar aceptación a un precio reducido. Si se permite la inspección 100% con rectificación o reemplazo de defectivos, el lote será eventualmente reenviado a inspección. El inspector necesita conocer que este es un lote reenviado de tal manera que pueda dar atención especial a las características por las cuales fue rechazado. Los resultados de inspeccionar los lotes reenviados deben ser registrados separadamente de los registros de los lotes ofrecidos para la inspección original, de tal manera que no confundan cualquier cálculo de calidad de la producción que pueda requerirse. Si hay que inspeccionar todas las clases de características de una partida reenviada, o solamente las clases de características que causaron el rechazo, es principalmente una decisión administrativa dependiendo de las condiciones del caso en particular. Debe estar claro que si, una clase incluye tres dimensiones, digamos A, B y C y la partida fue rechazada, debido a una gran cantidad de defectos C, deber ser r inspeccionada para A y B así como para C.

4.3.2.7 Muestreo doble

El muestreo doble es un sistema en el cual se toma una primera muestra que es menor que la que podría ser tomada para un muestreo sencillo. Si la cantidad de la primera muestra es suficientemente buena o suficientemente mala, el lote puede ser aceptado o rechazado inmediatamente. Solamente en el caso intermedio se toma una segunda muestra y se examina para decidir si se acepta o rechaza el lote.

4.3.2.8 Muestreo múltiple

El principio del muestreo múltiple es el mismo que el del muestreo doble excepto que pueden necesitarse más de dos muestras. Es importante recordar que los números de aceptación y rechazo refieren a la muestra total, no a la última muestra individual. Como en el muestreo doble, no es esencial que todos los tamaños de muestra sean iguales uno a otro. Una forma particular de muestreo múltiple es conocida como muestreo secuencial el cual usa muestras sucesivas de una unidad solamente^{18,20}

4.3.2.9 Comparación de muestreo sencillo, doble y múltiple

Cuando se disponga de los tres tipos de planes para condiciones dadas, es necesario decidir cual tipo utilizar. No puede decidirse que uno de los tipos sea siempre superior a los otros desde todos los puntos de vista; si así fuera, ese sería el único tipo que se mencionaría. Algunos de los aspectos que podríamos mencionar con respecto a los planes de muestreo son:

- Simplicidad: el muestreo sencillo es obviamente el más difícil en entender y administrar, el muestreo doble es más complicado y el muestreo múltiple es aun más complicado.
- Tamaño promedio de muestra: el tamaño de muestra del muestreo sencillo es fijo, para los otros tipos de muestreo varía de acuerdo a la cantidad de muestras a inspeccionarse, por consiguiente para estos otros tipos, el tamaño de la muestra tiene que ser considerado como un promedio y este depende de la calidad de los lotes presentados, en virtud de que se necesitaran mas muestras para algunas calidades que para otras.

- Variabilidad en el tamaño de muestra: mientras más se reduzca el tamaño de muestra promedio de muestra mayor es la variabilidad. El muestreo sencillo no da variabilidad, el muestreo múltiple da máxima variabilidad. La variabilidad puede ser causa de dificultades en aspectos como la estimulación de la mano de obra necesaria para la inspección y en el caso de inspección destructiva de la cantidad a disponer para asegurar una cantidad dada después de las pruebas.
- Facilidad de extraer unidades de muestra: algunas veces extraer una segunda muestra es perfectamente simple y extraer dos muestras no tiene más problemas que extraer una muestra de tamaño combinado. En otras ocasiones, se presenta el caso donde la extracción de las unidades de la muestra forma una parte importante de las labores de inspección y que habiendo desordenado el lote para extraer la muestra, es difícil desordenarlo otra vez para extraer una segunda muestra. En estos casos el muestreo sencillo es el mejor plan.
- Defectos múltiples: mientras más complicado sea el producto en términos del número de defectos posibles y del número de clases de defectos, resulta más conveniente el mismo uso del muestreo doble o múltiple. Es difícil el uso eficiente del equipo de trabajo y de inspección si se tienen que inspeccionar todas las características en la primera muestra, una segunda muestra solo para algunas características, y posiblemente una tercera para algunas de estas¹⁸.

4.3.2.10 Extracción de muestras²

Algunas veces es posible dar a cada artículo del lote un número, físicamente o escribiendo un número en él o en un lado, o mentalmente mediante algún artificio como al nombrar el “artículo 124” signifique “1ª fila, 2ª caja y 4º artículo dentro de la caja”. Si esto se puede hacer, es posible extraer una muestra aleatoria usando una tabla de números aleatorios.

No hay realmente dificultad al usar números aleatorios, siempre que los artículos puedan ser numerados, pero se argumenta a menudo que su uso no justifica el problema, y que una muestra aleatoria intuitiva es también buena. En muchos casos puede ser esto cierto pero una muestra aleatoria intuitiva

esta a menudo lejos de ser realmente aleatoria. Por ejemplo, las personas que extraen artículos supuestamente al azar, de una caja tomaran demasiados del centro y las esquinas no estarán adecuadamente representadas. Cuando se les hace notar que están tomando muy poquitos de las esquinas, empiezan a tomar a menudo muchos de las esquinas y la probabilidad es muy fugaz.

Debe reconocerse, que el uso de números aleatorios no es siempre fácil. Si el lote consiste de una caja grande de pequeños artículos, puede ser bastante impráctico dar a cada uno un número. En tales circunstancias, probablemente todo lo que pueda hacerse es un muestreo intuitivamente aleatorio, pero si esta intuición es modificada por el conocimiento de lo que debería hacerse, si fuera posible, esto ayudaría a tener mejores resultados. Sabiendo que todas las combinaciones deben tener igual posibilidad, es claro que todos los artículos deben de sacarse de la caja antes que se tome la muestra para hacer que todos estén igualmente disponibles, y también ignorar cualquier aparente buena o mala calidad.

Cuando se usa el muestreo doble o múltiple, es ocasionalmente conveniente extraer la primera muestra al azar e inspeccionarla, luego extraer la segunda muestra si se requiere y así sucesivamente. En este caso las técnicas de muestreo aleatorio no presentan problemas adicionales, pero algunas veces es más conveniente extraer la máxima muestra, que pudiera requerirse y dividirla en primera muestra, segunda muestra, etc. antes de la inspección. En este caso, lo más importante es que además de extraer una muestra al azar del lote para completar la máxima muestra, la primera, la segunda, etc., las muestras sean extraídas al azar de la máxima muestra².

4.3.2.11 Planes y esquemas de muestreo^{1,14,18}

Un plan de muestreo significa reglas particulares por medio de los cuales un lote se va a inspeccionar y a dictaminar

Por ejemplo:

Muestreo sencillo

Tamaño de la muestra	125
Numero de aceptación	5
Numero de rechazo	6

Un esquema de muestreo significa una estrategia completa, que define que planes de muestreo se van a usar y bajo qué circunstancias.

El diseño de un plan de muestreo y el cálculo de los resultados que dará son ejercicios matemáticos, y existen tablas de muestreo que solamente dan las características matemáticas, sin sugerir algún esquema particular con cual usarse. Otras tablas publicadas dan un esquema de muestreo junto con los planes que son necesarios para operarlos. El diseño de un esquema de muestreo también tiene sus características matemáticas pero estos no son suficientes por sí mismos y deben ser vinculadas con el arte, intuición y cierta cantidad de ingenio para que el esquema sea exitoso. Al diseñar un plan de muestreo se han encontrado útiles dos características que son conocidas como los valores de LCPS (límite de la calidad promedio de salida) y CPS (calidad promedio de salida).

4.3.2.12 Calidad promedio de salida (CPS) y su límite (LCPS)

La idea de la calidad promedio de salida supone que todos los lotes rechazados son eficientemente clasificados y que todos los defectivos de ellos y todos los defectivos encontrados en los lotes aceptados son reparados o reemplazados por artículos buenos. Si estos lotes clasificados, perfectos son ahora aceptados y adicionados a los aceptados por el plan de muestreo, entonces para cualquier valor dado a la calidad de entrada (es decir la calidad ofrecida por el fabricante), la calidad promedio de los artículos de salida (es decir aquellos recibidos por el consumidor) puede determinarse como lo indica el diagrama 1 puesto que la clasificación 100% no es siempre perfecta, el resultado de esta determinación debe considerarse como precaución (Figura 2).

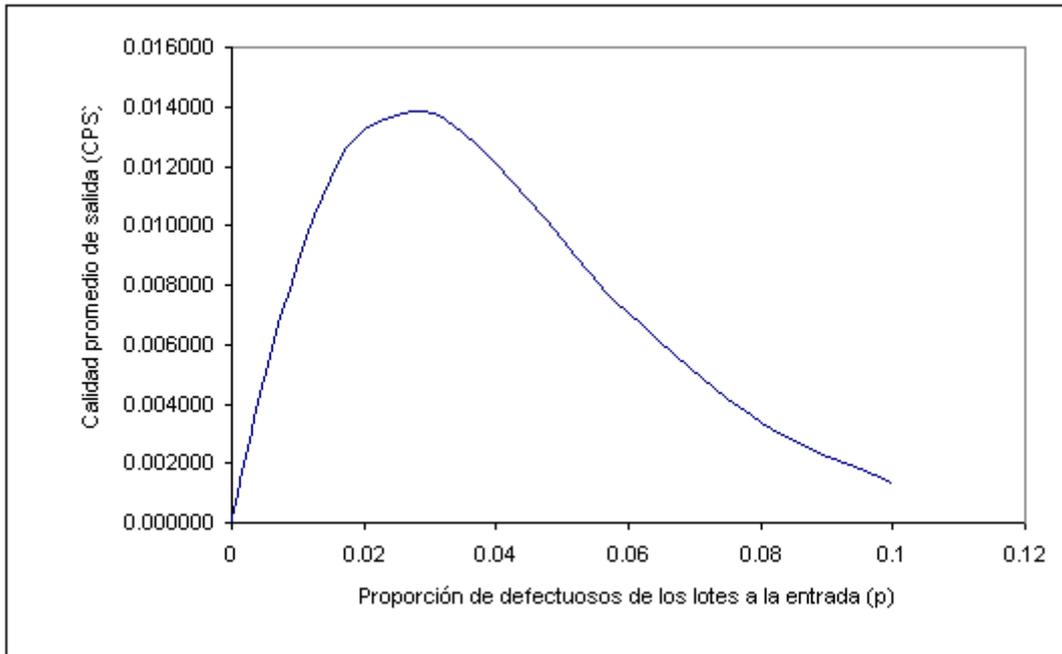


Figura 2. Calidad promedio de salida en función de la calidad de entrada¹⁹.

Si se calcula una serie de CPS para un plan determinado bajo las condiciones mencionadas antes, para una sucesión de posibles valores de la calidad de entrada, se encontrara que la CPS tiene un valor bajo en porcentaje defectivo, cuando la calidad de entrada es muy buena, por haber pocos defectivos que encontrar, y también cuando la calidad de entrada es muy buena, por haber pocos defectivos que encontrar, y también cuando la calidad es muy pobre, pues muchos de los lotes están sujetos a inspección 100% y los defectivos son sustituidos por artículos buenos; pero entre estos dos extremos se eleva el valor de la CPS, alcanzando un máximo cuando la calidad de entrada es algo peor que el NCA (*Nivel de Calidad Aceptable*). A este valor máximo se le conoce como el límite de la calidad promedio de salida (LCPS) pues cualquiera que sea la calidad promedio de salida (LCPS) pues cualquiera que sea la calidad de entrada, la calidad promedio de salida no excederá esta valor a la larga.

a) Calidad límite

Un valor de calidad limite, o CL, define un valor de la calidad tal que la producción a un nivel mas malo tiene solo la posibilidad de aceptación, usualmente elegida como un riesgo del consumidor del 10% (la calidad asociada siendo CL10) o del 5% (la calidad asociada siendo CL5)^{9,10,13}

b) Promedio del proceso

El promedio del proceso es la calidad promedio presentada en una serie de lotes, excluyendo los lotes reenviados. Es particularmente importante que esto no es algo, como el LCPS, o un valor de la CL que puede calcularse para un plan particular de muestreo, sino que se relaciona con lo que realmente se produce, independientemente de la inspección realizada. Generalmente, el cálculo de un promedio de proceso estimado no es una parte esencial de un esquema de muestreo. Sin embargo, el promedio del proceso es importante por sí mismo. Tanto el inspector como el productor están interesados no solo en las decisiones lote a lote, sino también en el cuadro a largo plazo de la calidad de producción.

Por consiguiente es deseable mantener un registro del promedio global del proceso que está siendo alcanzado porque éste da una medida excelente de la calidad y es también información muy valiosa para aquellos que tengan que decidir qué planes de muestreo deberán adoptarse cuando se diseñen y fabriquen productos similares en el futuro.

El promedio de proceso estimado se encuentra dividiendo el número total de defectivos observados en las muestras de los últimos cinco lotes por el número de unidades de las mismas cinco muestras, multiplicado por 100. El número total de unidades será menor si el examen de algunas de las muestras ha sido cortado; por lo que, el corte de la inspección debe evitarse cuando se requiera un registro del promedio del proceso. El número recomendado de lotes si se requiere información actualizada acerca de lo que sucede en un momento dado es cinco. Se pueden usar más de cinco lotes si se desea información para el cálculo del promedio de un periodo más largo^{9,10,13}

Ocasionalmente se hace la recomendación de que deben de excluirse los resultados anormales. Esta es una práctica peligrosa que debe ser usada muy cautelosamente. El único caso en que esta práctica puede ser adoptada con seguridad es si se conoce que los resultados anormales son debidos a una causa específica que se sabe se ha eliminado. Aún entonces, es necesario citar ambas cifras para indicar que esos defectivos existieron.

c) Nivel de calidad aceptable (NCA)

El nivel de calidad aceptable, o NCA se usa como un índice en diversos esquemas de muestreo, incluyendo las tablas de esta norma. Es importante no confundir el NCA con el LCPS. El NCA es el máximo porcentaje defectivo (o el número máximo de defectos por cada cien unidades), que para propósitos de inspección por muestreo, puede considerarse satisfactorio como una calidad promedio del proceso. Es una línea límite escogida entre lo que será considerado aceptable como una calidad promedio del proceso, y lo que no será. Como tal, no describe en forma alguna un plan de muestreo, sino que es un requisito de lo que debiera ser la producción, y es una cantidad útil a considerar cuando se está diseñando un esquema de muestreo. Será preferible, por supuesto, que cada lote producido sea mejor que el NCA, pero el NCA se define en términos del promedio. Si la calidad promedio que está siendo producida es tan buena por lo menos como el NCA, el producto puede ser considerado como satisfactorio. Siempre es mejor no tener defectivos que tener alguna porción cualquiera que esta sea; y entre mayor se reduzca esta proporción por abajo del NCA, es mejor^{9,10,13}

d) NCA referentes

La tabla (Figura 3) proporciona 26 valores de NCA comprendidos entre 0.010 (una defectuosa por 10 000 unidades de producto) y 1000 (1000 defectos por 100 unidades del producto o un promedio de 10 defectos por unidad). Se seleccionaron estos 26 valores de forma tal, que cada uno de ellos es aproximadamente una y media veces mayor que el anterior (la relación es de hecho la raíz quinta de 10 ó sea 1.585).

Table II-A—Single sampling plans for normal inspection (Master table)

(See 9.4 and 9.5)

Sample size code letter	Sample size	Acceptance Quality Limits, AQLs, in Percent Nonconforming Items and Nonconformities per 100 Items (Normal Inspection)																											
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
Q	1250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
R	2000	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		

↓ = Use the first sampling plan below the arrow. If sample size equals, or exceeds, lot size, carry out 100 percent inspection.
 ↑ = Use the first sampling plan above the arrow.
 Ac = Acceptance number.
 Re = Rejection number.

Figura 3. Niveles de calidad aceptables¹⁹

Al especificar un NCA, debe recordarse que éste constituye una indicación de la calidad que requiere el consumidor y con ello se le pide al fabricante que produzca lotes con una calidad promedio superior al NCA. Por una parte, debe lograrse esta calidad en forma razonable en la fabricación y desde el punto de vista del consumidor. Casi invariablemente esto significa un compromiso entre la calidad que quisiera el consumidor y la calidad que está dispuesto a pagar, puesto que entre más rigurosa sea este requisito, la producción será más costosa con el objeto de ajustarse a él, y por tanto la inspección será también más costosa. La principal consideración debe ser los requisitos que establezca el consumidor, pero es necesario asegurarse que este está comportándose en forma realista y de que no exige algo más riguroso de lo que en realidad requiere. Debe tomarse en cuenta cómo van utilizarse los artículos en cuestión y cuáles serían las consecuencias de una falla. Si pueden conseguirse los artículos en grandes cantidades y la falla consiste simplemente en una falla para el ensamble, de tal manera que el artículo defectuoso puede descartarse pudiendo utilizarse otro en su lugar, puede ser tolerable un NCA relativamente poco riguroso. Si por el contrario, el defecto va a ocasionar una falla en el funcionamiento de una pieza importante y costosa de un equipo en un

momento y lugar en que no es posible reemplazar el artículo defectuoso, se requerirá un NCA más riguroso^{9,10,13}

4.3.2.13 Nivel de inspección

Define la relación del tamaño del lote y el tamaño de la muestra. Con mayores tamaños de lote se establecen mayores tamaños de muestra aunque no en proporción directa. El tamaño de la muestra se codifica por letras (Figura 4).

Existen tres niveles generales: I, II, III.

Se utiliza el Nivel II a menos que se indique otro nivel. El Nivel I se usa cuando se busca reducir desechos en la producción y el nivel III cuando se puede desechar una mayor cantidad de producto. Hay además cuatro niveles especiales S1, S2, S3 y S4. El objetivo de estos niveles es poder reducir el tamaño de muestra cuando esto es necesario.

Table I—Sample size code letters
(See 9.2 and 9.3)

Lot or batch size	Special inspection levels				General inspection levels		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 to 8	A	A	A	A	A	A	B
9 to 15	A	A	A	A	A	B	C
16 to 25	A	A	B	B	B	C	D
26 to 50	A	B	B	C	C	D	E
51 to 90	B	B	C	C	C	E	F
91 to 150	B	B	C	D	D	F	G
151 to 280	B	C	D	E	E	G	H
281 to 500	B	C	D	E	F	H	J
501 to 1200	C	C	E	F	G	J	K
1201 to 3200	C	D	E	G	H	K	L
3201 to 10000	C	D	F	G	J	L	M
10001 to 35000	C	D	F	H	K	M	N
35001 to 150000	D	E	G	J	L	N	P
150001 to 500000	D	E	G	J	M	P	Q
500001 and over	D	E	H	K	N	Q	R

Figura 4. Niveles de inspección¹⁹

4.3.2.14 Tipos de inspección^{19,20}

- **Normal:** Se usa para asegurar una alta probabilidad de aceptación cuando la calidad del proceso es superior al NCA y no hay porque sospechar que el proceso no tiene un nivel aceptable.

- **Rigurosa:** Se usa cuando el criterio de aceptación es más estricto que en la inspección normal. Se determina este, cuando la inspección de lotes anteriores consecutivos indica que la calidad del proceso es inferior al NCA.
- **Reducida:** Cuando existe evidencia de que la calidad de la producción es mejor que el NCA en forma consistente se pueden utilizar un plan de muestreo cuyo tamaño de muestra es de 2/5 partes del correspondiente a inspección normal. En el momento de encontrar un lote rechazado se vuelve a la inspección normal.

4.3.2.15 Reglas de cambio de tipos de plan^{2,19,20}

Las reglas de cambio del tipo de plan deben utilizarse pues se sabe que cuando se está usando muestreo por atributos y el proveedor está produciendo una calidad más mala que el NCA, un plan de muestreo bien elegido debe rechazar suficientes lotes para que se justifique el mejoramiento de la calidad sin demora alguna. Además cuando la producción está bajo control se puede esperar una calidad mejor que el NCA. Ahora bien, el establecer el NCA no garantiza que el comprador no acepte lotes de baja calidad. Si la calidad de los lotes es ligeramente peor que el NCA, algunos lotes de baja calidad serán aceptados antes de cambiar a inspección rigurosa. Los cambios de tipo de plan son los siguientes:

- **Normal a riguroso:** cuando se rechazan 2 de 5 lotes, o menos de 5 lotes consecutivos.
- **Riguroso a normal:** cuando 5 lotes consecutivos son aceptados.
- **Normal a reducido:** cuando se considera que la producción se encuentra controlada (estado estacionario)
- **Reducido a normal:** cuando se rechaza un lote.
- **Suspensión de la inspección:** cuando se rechazan 5 lotes consecutivos bajo inspección rigurosa.

4.3.2.16 Procedimiento para la selección de un plan de muestreo²

- Seleccionar el NCA
- Seleccionar el nivel de inspección.

- Determinar el tamaño de lote.
- Hallar la letra que corresponde de acuerdo al nivel.
- Determinar el tipo de plan (sencillo, doble o múltiple).
- Seleccionar la tabla a utilizar.
- Determinar el plan de inspección normal.
- Utilizar las reglas de cambio cuando se requiera.

4.3.3 Características y Similitudes del MIL-STD-105E y de la ISO 2859-1^{1,2}

Es un sistema de muestreo de aceptación por atributos, basado en el NCA y su objetivo es inducir al proveedor a mantener un promedio del proceso al menos igual que el NCA de aceptación, manteniendo al mismo tiempo un límite para el riesgo del cliente de aceptar ocasionalmente un lote de poca calidad. Se aplica a productos finales, materias primas, operaciones, mantenimiento y procedimientos administrativos.

El NCA se define como el peor promedio tolerable del proceso cuando se remiten series continuas de lotes para el muestreo de aceptación. Se establece claramente que el NCA no es un nivel deseable, pues la ISO 2859 estimula a los proveedores a tener promedios del proceso mejores consistentemente que el NCA. El NCA no implica que el proveedor suministre conscientemente unidades no conformes. La no conformidad se define como el incumplimiento de un requisito específico¹. Se clasifican de acuerdo a su severidad. A las inconformidades más severas se le asignan NCA muy pequeños mientras que a las menos severas se le asignan NCA mayores. El NCA no debe ser mayor al 10%.

El muestreo por el MIL-STD-105E y las normas afines se utiliza para series continuas de lotes lo que permite la aplicación de reglas de cambio de tipo de plan. Estas reglas proveen una protección al cliente ante un deterioro de la calidad y un incentivo al proveedor para reducir costos de inspección al alcanzar una buena calidad de manera consistente. Puede utilizarse para lotes aislados.

4.4 Muestreo e Inspección en la Industria Farmacéutica

4.4.1 Recepción de Insumos y materiales^{6,21}

La fabricación de medicamentos consta de varios pasos que pueden ser decisivos para decidir si un producto cumple o no con las especificaciones requeridas, pasos que deben de ser determinados y evaluados en puntos intermedios o bien durante el proceso completo; de tal manera que estos pasos se deben de monitorear mediante un muestreo.

Elaborar un medicamento inicia desde la emisión de la orden de fabricación, en la cual podemos encontrar el nombre del medicamento a elaborar y su concentración, hasta las cantidades a utilizar para su elaboración; posteriormente damos paso a la solicitud de las materias primas. Dichas materias primas deben estar aprobadas previamente por personal de aseguramiento de calidad antes del surtido de estas, esta aprobación resulta de un muestreo que se realizó para tomar las cantidades necesarias y así poder realizar los análisis correspondientes para su liberación.

El requisito de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de que los contenedores de materias primas “sean abiertos, muestreados y vueltos a cerrar de un modo que haya sido diseñado para evitar la contaminación de su contenido”, debe verse desde la óptica de que todo depende de las características de calidad que se pretendan para cada tipo de material que se esté muestreando, y de las condiciones ambientales del almacén.

La estrategia fundamental se basa en preservar siempre ambos requisitos: el criterio de “adecuado para el uso previsto” (*fitness for use*) para el material restante y la integridad de su calidad para la muestra extraída. Con este criterio, el muestreo de contenedores y cierres que deban ser para materiales estériles o despirogenados, debe hacerse bajo condiciones equivalentes a la calidad pretendida para el material, por lo que, si luego han de ser examinados microbiológicamente, el ambiente del almacén no da suficiente seguridad.

El requisito mínimo es que todo muestreo se realice limitando la exposición al medio ambiente, tanto durante la extracción de la muestra, como luego de finalizada la operación (por ejemplo, limpiando las superficies exteriores,

limitando el tiempo de apertura de los envases originales y volviendo a cerrar correctamente el embalaje original). Evidentemente, el contar con PNO's (*Procedimientos Normalizados de Operación*) bien escritos y respetados es un elemento esencial.

En algunas ocasiones el laboratorio farmacéutico se evita el proceso de muestrear las materias primas o materiales debido a que las BPF's permiten al laboratorio farmacéutico, liberar un envío de materias primas, contenedores y materiales, basándose en el certificado de análisis del proveedor, y en una inspección visual de los materiales. Una vez que se haya establecido la fiabilidad del proveedor mediante la validación de los resultados de sus controles, el laboratorio puede realizar la inspección visual totalmente en el almacén. Cabe mencionar que la aprobación de materias primas y/o materiales con el certificado de análisis que emite el proveedor es únicamente para proveedores que son validados y certificados por el laboratorio farmacéutico previamente, ya estos requisitos tienen como finalidad disponer de un proveedor de confianza que pueda facilitar al laboratorio farmacéutico unas materias primas de la calidad acordada de una manera consistente.

Unas de las preguntas más frecuentes que hacen muchos laboratorios, están relacionadas con la identificación de principios activos y excipientes.

¿Cuántos contenedores, de cada componente de un envío, se deben muestrear y controlar para cumplir con el requisito BPF's del ensayo de identificación?

¿Se puede hacer el ensayo de identificación sobre una muestra formada por la mezcla de múltiples contenedores?

Los requisitos regulatorios de BPF's de la FDA (*Food and Drug Administration*) no especifican el número de contenedores de los que deben tomarse muestras, sin embargo, una toma de muestras correcta debe cumplir los siguientes requisitos^(f)

- Las muestras deben ser representativas
- El número de contenedores de los que deben tomarse muestras y las cantidades a muestrear deben basarse en criterios estadísticos,

teniendo en cuenta la variabilidad de los materiales, los intervalos de confianza y el nivel de precisión necesario.

- Los planes de muestreo deben tener en cuenta la historia de calidad del proveedor.
- La cantidad de material a tomar debe ser suficiente para realizar los análisis y conservar una contramuestra.

Cada laboratorio debe desarrollar un programa que garantice, con un alto nivel de confianza, que cada contenedor contiene exactamente el material indicado en la etiqueta.

Las BPF's permiten al laboratorio tomar sus propias decisiones sobre cuantas muestras son necesarias para realizar el ensayo de identidad, teniendo en cuenta que, en el caso de materiales comprados a una empresa distribuidora, es aconsejable tomar una muestra de cada contenedor individual.

También establecen que las muestras deben tomarse luego de la recepción del material, por lo que muestras tomadas antes del envío de la mercancía (las llamadas "*piggyback*" samples) no son generalmente aceptables.

El combinar muestras de varios contenedores se considera posible, ya que no existe una prohibición general de unificar muestras de diferentes contenedores.

Sin embargo existen casos en los que, además del control analítico reducido aplicable al proveedor validado, el laboratorio farmacéutico también puede realizar un muestreo y una identificación del contenido sobre una parte de los envases de un mismo lote recibidos en cada suministro al laboratorio. Habitualmente el número de envases que se toman para hacer estos controles es $\sqrt{n} + 1$, donde n es el número de envases recibidos de un lote determinado⁶

Los puntos clave para el muestreo son²¹

- El plan de muestreo se debe basar en métodos estadísticos.
- El procedimiento de muestreo debe describir la selección y el retiro de muestras representativas.

- Localización del muestreo y procedimiento, la persona que muestrea y cualquiera la otra información relevante sobre la localización del muestreo debe ser registrada.
- El muestreo debe ser realizado según el plan de muestreo, y todos los detalles de muestra debe ser documentados.
- Las muestras deben ser identificadas individualmente y la integridad de la muestra deber ser protegida durante el transporte y almacenaje.
- El transporte de la muestra, recibo, manejo, protección, almacenaje, retención y/o disposición debe seguir procedimientos documentados.
- Los procedimientos deben prevenir la deterioración y la contaminación cruzada de la muestra durante almacenaje y transporte.
- La calidad de los resultados debe ser supervisada.
- Los informes de las pruebas deben incluir resultados de la prueba así como una estimación de la incertidumbre total de la medición. El informe debe también incluir cualquiera información detallada de la condiciones de la muestra y de la prueba, o de referencia a algún documento.
- Los registros/expedientes deben ser mantenidos correctamente para asegurar integridad y disponibilidad de datos.

Por su parte la NOM 059 indica las siguientes consideraciones para la realización del muestreo²¹:

- Los recipientes, tapas y otras partes del material de envase que estén en contacto con los insumos y producto en sus diferentes etapas no deben alterar la calidad de los mismos.
- Los envases de insumos muestreados, deben indicarlo en su identificación.
- Deben existir PNO's para el muestreo de insumos, producto granel, en proceso y terminado (sistemas críticos).
- Registrar el tamaño de la muestra tomada, lugar de muestreo y el envase del que fue tomada.

- Referencia al plan y método de muestreo.
- Indicar el nombre del inspector.
- Registrar la fecha de muestreo y la fecha/hora de recepción de la muestra en el laboratorio (este último solo es para evaluar la eficiencia del área, excepto en muestras inestables).
- Si llega materia prima del mismo lote en diferentes ocasiones, deben conservarse muestras de cada recepción.

4.4.2 Producción

Una vez que las materias primas se han solicitado y se surten, se procede a la verificación completa de estas, identificando que los datos y cantidades correspondan a los que se solicitan en la orden de fabricación ya que una vez verificadas estas entran a las áreas de fabricación.

Durante el proceso de fabricación de un producto farmacéutico podemos tener diferentes técnicas, maneras y/o procedimientos para realizar un control en proceso, esto dependerá de los siguientes criterios:

- Forma farmacéutica del medicamento que se está fabricando.
- Etapa del proceso de fabricación.
- Tiempo de proceso de fabricación.

Además de los puntos anteriores, se debe mencionar que el muestreo y las cantidades a tomar de este, se deben adoptar a lo estipulado en el manual de calidad, al plan maestro de validación y a los procedimientos de fabricación; por lo tanto, cada laboratorio farmacéutico puede realizar un muestreo diferente a lo que hace otro laboratorio aunque se trate de una misma forma farmacéutica de igual concentración.

Depender de la forma farmacéutica para realizar un muestreo es un punto clave y específico de cada proceso; la FEUM (*Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*) y la USP (*United States Pharmacopeia*) nos presentan métodos generales para la toma de la muestra de las formas farmacéuticas y así poder construir un control el proceso^{3,5,23}. Por ejemplo, para formas

farmacéuticas sólidas como tabletas nos indican las siguientes cantidades a tomar:

- 20 tabletas para determinar el peso.
- 10 tabletas para la prueba de friabilidad.
- 10 tabletas para la prueba de dureza, espesor y diámetro.
- 6 tabletas para la prueba de desintegración.

El determinar en qué momento se deberán de tomar estas cantidades dependerá del tiempo que dure el proceso, o bien, de la etapa en la que se encuentre, por ejemplo, si un proceso de compresión dura menos de tres horas, lo que se opta es por tomar las muestras al inicio, mitad y final del proceso; si el proceso demanda más de 4 horas, la toma de las muestras se recomienda hacer cada 30 o 60 minutos. Ahora bien, si el proceso de compresión lo comparamos con un proceso de llenado de un líquido, por ejemplo un jarabe, la toma de las muestras son completamente diferentes, ya que para estas formas farmacéuticas se nos recomienda las siguientes cantidades:

- 20 envases para prueba de hermeticidad.
- 10 envases para la prueba de variación de volumen.

Como podemos observar, la toma de las muestras y de las cantidades difiere de la forma farmacéutica asimismo la técnica para la toma de estas puede variar. Algunos procedimientos de la industria farmacéutica indican para el proceso de compresión, tomar un “pool” de 20 g de tabletas y de este “pool” tomar las cantidades que se requieren para la realización de las pruebas correspondientes; otros procedimientos indican tomar solo las cantidades necesarias para las pruebas correspondientes, mismas que se deberán tomar directamente de la boquilla de salida de la máquina.

Para conocer la manera en cómo se comporta un proceso de fabricación y así poder determinar si cumple o no con las especificaciones requeridas se necesita llevar a cabo un “control en proceso” el cual será diseñado de acuerdo a la información que se recopile del proceso. Comúnmente los controles en proceso se construyen con medidas de tendencia central como: la media,

mediana y moda, ya que estas medidas nos sirven para localizar donde se encuentra el centro de la distribución; además de estas medidas podemos encontrar medidas de dispersión como: el rango, la varianza y la desviación estándar pues estas medidas cuantifican la variabilidad o dispersión presente en el conjunto de datos que obtuvimos durante el proceso^{8,17}

Cabe mencionar que cuando aplicamos estadística a los datos de una muestra estamos hablando de “estimadores” pues estos son valores característicos de la muestra usados para la estimación de un parámetro, además de que los estadísticos muestrales (valores observados) se simbolizan con letras latinas minúsculas en itálicas (\bar{x} , s^2 , s). Por otro lado cuando hablamos de aplicar estadística a los valores de la población hablamos de “parámetros poblacionales” ya que estos valores numéricos caracterizan a una población y se representan con letras griegas minúsculas en itálicas (μ , σ^2 , σ).

Otras herramientas estadísticas o métodos que podemos agregar al control en proceso son el estudio de la capacidad del proceso y las cartas o gráficos de control. El determinar la capacidad del proceso y capacidad real de proceso (C_p y C_{pk}) lo utilizamos para demostrar que el proceso se comporta de manera estable y que es capaz de reproducirse consistentemente para cumplir con las especificaciones, por otro lado, los gráficos de control los usamos para monitorear continuamente todo el proceso y asegurar un estado de control, dichos gráficos se construyen mediante una línea central y un límite de control superior (LCS) y un límite de control inferior (LCI) (Figura 5). Complementar un control en proceso con una grafica de control tiene las siguientes ventajas:

- Mostrar el comportamiento de un proceso.
- Identificar la existencia de causas de variación especiales (proceso fuera de control).
- Monitorear las variables claves en un proceso de manera preventiva.
- Indicar cambios fundamentales en el proceso.
- Resume varios aspectos de la calidad del producto; es decir si es aceptable o no.
- Son fáciles de entender
- Prevé evidencia de problemas de calidad.

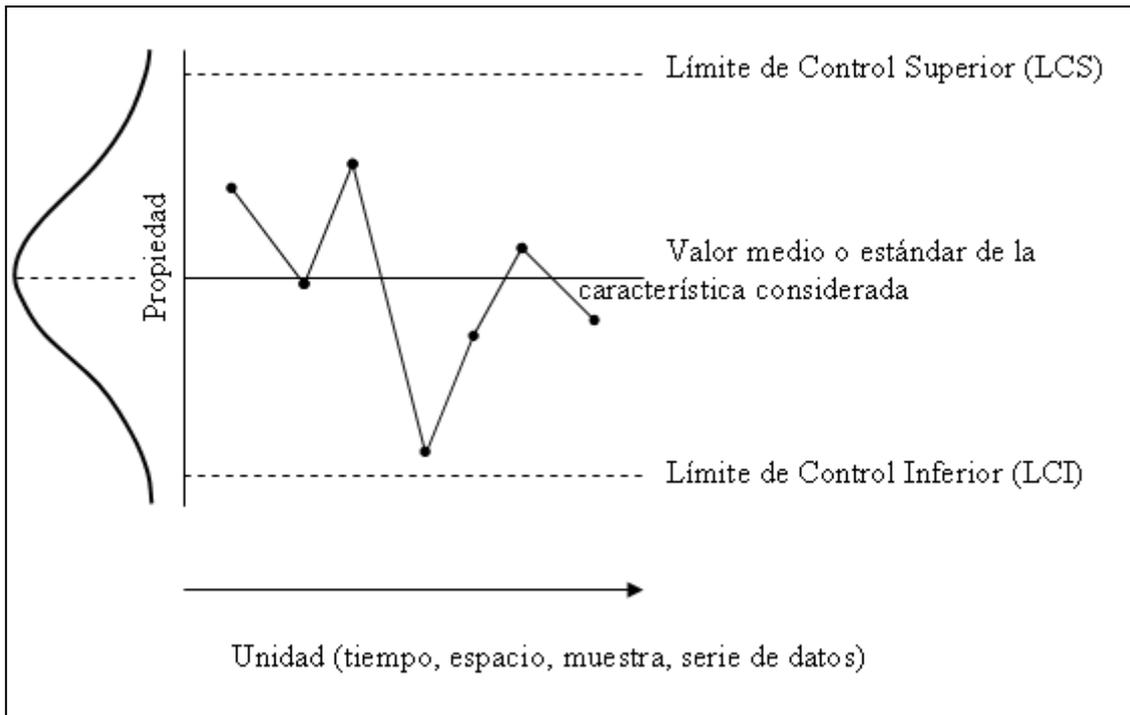


Figura 5. Carta o Grafico de control.

4.4.3 Acondicionamiento.

La siguiente etapa que procede es pasar el granel que se fabricó a un producto acondicionado (producto terminado), para ello podemos encontrar diferentes tipos de materiales y empaques, los cuales se utilizaran dependiendo de alguna característica o presentación del medicamento.

Entre algunas presentaciones y empaques que podemos encontrar están los siguientes:

- Cápsulas en blíster.
- Cápsulas en frasco.
- Cápsulas en encelofanado.
- Semisólidos en tubo.
- Semisólidos en frasco.
- Tabletas en blíster.
- Tabletas en frasco.
- Tabletas en encelofanado.
- Líquidos en frasco.
- Polvos en sobres.

- Polvos en frasco.
- Entre otros.

Al igual que en los procesos de fabricación, realizar un muestreo durante el proceso de acondicionado es esencial para asegurar la calidad del producto. Comúnmente el muestreo se puede realizar directamente desde la línea de fabricación, es decir, desde el momento en que se inicia hasta que se termina el acondicionado del medicamento, o bien, hasta el final del acondicionado. La mayoría de las industrias farmacéuticas optan por que los inspectores verifiquen el acondicionado desde el inicio, por ejemplo, si se está realizando un emblistado, verificar el proceso desde que las cápsulas o tabletas entren a la alimentadora de la maquina, pasen por las placas de sellado entre el PVC/PVDC y el aluminio hasta finalmente quedar en el empaque secundario.

El por qué las industrias prefieren la inspección del proceso completo es que para ellas, cada etapa del proceso es un punto crítico; retomando el proceso de emblistado tenemos varias etapas en las cuales muestrear es de suma importancia, por ejemplo, desde la alimentadora observar que ninguna tableta o cápsula falte en algunos de los alveolos del blíster, aunque la mayoría de las maquinas tienen cámaras que detectan el faltante de granel en algunos alveolos algunas veces no lo logran detectar a tiempo y por lo tanto se tiene que proceder a realizar un ajuste en la maquina y realizar “pruebas reto” mas constantemente; con lo que respecta del sellado entre el PVC/PVDC y el aluminio, en esta etapa debemos realizar pruebas que indiquen que el sellado se ha realizado de manera satisfactoria, por lo tanto se realizan pruebas de hermeticidad en las cuales se someten los blisters a una cámara de vacío que contiene un colorante, los blisters se sumergen y se genera una cierta presión de vacío (aproximadamente 50 mmHg) durante un minuto, el que la prueba cumpla o no cumpla dependerá si los blisters no se vieron afectados por la penetración del colorante en los alveolos donde se encuentran las cápsulas o tabletas.

Otro punto crítico es la impresión del material (estampados en el aluminio), algunas de las maquinas emblistadoras realizan la impresión en línea, otras no, por lo que el laboratorio solicita a su proveedor aluminio impreso; dichos

estampados pueden verse afectados en la calidad de impresión, ya que algunas veces pueden ser más tenues o más altos en tonalidad, cuando alguno de los dos factores prevalece, los criterios que se deben tomar para que pueda ser aceptada la impresión son las siguientes:

- El nombre del principio activo o de los principios activos deben de ser legibles completamente.
- La concentración del principio activo o de los principios activos deben ser legibles completamente.
- La fecha de caducidad debe ser legible.
- El número de lote debe ser legible.

Finalmente el verificar que los blisters no presenten daños por parte de la maquina es el siguiente punto a evaluar, debido a que los blisters se incorporaran a lo que es el empaque secundario (cajas plegadizas). Las cajas plegadizas deben también cumplir con un cierto criterio de aceptación ya que comúnmente proveedores se encargan de fabricar este tipo de empaques, algunos de los puntos a verificar de este empaque son que no se encuentren maltratadas, ya que algunas veces las maquinas pueden maltratar al momento de entrar a los rieles de alimentación de la máquina para introducir los blisters, posteriormente verificar que el precio, lote y fecha de caducidad sean legibles y no presenten alguna alteración por parte de la codificadora de la maquina.

Diferentes criterios nos podemos encontrar para determinar si el producto terminado cumple o no cumple con las especificaciones; esto dependerá del Nivel de Calidad Aceptable (NCA) que se fije la empresa para cada producto, ya que también esto dependerá del impacto que pueda causar el producto al consumidor. Entre algunos criterios que podemos encontrar para designar el NCA son los siguientes:

- Blíster maltratados.
- Blíster perforados.
- Impresión poco legible.
- Lote incorrecto.
- Caducidad incorrecta.

- Cajas plegadizas maltratadas.
- Etiquetado incorrecto.
- Sellado del frasco incorrecto.
- Bandas de garantía o seguridad defectuosas.
- Frascos con residuos de producto (sucios).
- Entre otros.

4.4.5 Muestras de retención

Se deben conservar las muestras de retención representativas de cada lote de producto y de los fármacos; almacenarlas bajo las condiciones indicadas en la etiqueta y retenerlas cuando menos un año después de la fecha de caducidad del medicamento (o del último análisis en fármacos). A su vez, se debe de contar con un PNO para el manejo y conservación de muestras de retención. La muestra de retención que se tome debe ser suficiente para realizar dos análisis completos excepto esterilidad y pirógenos (u otra prueba de límite bacteriológico). Es recomendable una inspección física anual (no destructiva) de todas las muestras de retención de productos.

4.4.6 Errores en el muestreo e Inspección. *Recalls*

La industria farmacéutica es una de las industrias mas controlada está, en cuestión de las entidades regulatorias de los países en donde se encuentran, muchos han sido los errores en los cuales la industria farmacéutica se ha visto involucrada, sin embargo, algunos de los problemas que más preocupan a las industrias es la retirada de sus productos del mercado (Recalls) ocasionados por errores en la fabricación de sus productos. A lo largo del 2009 y del 2010, algunos de los fabricantes más confiables y bien calificados fueron forzados a emitir recalls mayores y explicar una serie de pobres controles^{4,22}

Cuando se presenta un Recall, la FDA espera que la compañía retire voluntariamente el producto que tiene algún defecto, si éste puede ser peligroso para la salud humana. Por ejemplo la FDA tiene autoridad legal para obligar la retirada de mercado de un medicamento si se demuestra que no cumple con los criterios de calidad o representa un riesgo de seguridad para el paciente, además puede tomar acciones legales contra un fabricante que

persista en comercializar un producto defectuoso, tales como la confiscación o la intimación entre otras.

Si el laboratorio reúsa retirar el producto del mercado, si hay razones suficientes para suponer que la retirada no ha sido efectiva, o si se descubre que el incumplimiento continúa, la FDA puede ordenar la confiscación, el embargo, la incautación u otras acciones legales oportunas.

La FDA también espera que los laboratorios investiguen tanto los lotes ya liberados como los rechazados, en busca de potenciales defectos que justifiquen una eventual retirada de mercado. Los fabricantes deben establecer y seguir procedimientos escritos para revisar periódicamente las reclamaciones, retiradas, devoluciones o productos recuperados, e investigar las posibles discrepancias que puedan encontrarse.

También deben revisar una cantidad apropiada de lotes, tanto aprobados como rechazados, y si es necesario, los registros asociados con ellos, para asegurar que cualquier producto potencialmente defectuoso se investiga en profundidad y se toman las adecuadas acciones de seguimiento.

A lo largo del 2009 y del 2010, algunos de los fabricantes más confiables y bien calificados fueron forzados a emitir recalls mayores y explicar una serie de pobres elecciones. Johnson & Johnson (New Brunswick, NJ) y su unidad de Cuidado de Salud para el Consumidor McNeil, por ejemplo, recuperaron del mercado cientos de millones de frascos de productos populares para el dolor y el resfriado y alergia de libre venta, incluyendo muchos medicamentos para niños, debido a que los ingredientes activos estaban contaminados o comprometidos de alguna otra forma. La compañía también presuntamente contrató a terceros para comprar y sacar los productos de los anaqueles antes de emitir un recall formal. Amgen (Thousand Oaks, CA) recuperó ciertos productos inyectables para el tratamiento de la anemia debido a que los viales de vidrio presentaban delaminación^{4,6,7,22}

El pasado 20 de septiembre del 2010 en donde el laboratorio farmacéutico Abbott en su planta de Michigan informa de manera voluntaria a FDA la retirada de su producto Similac, el cual consiste en formulas lácteas en polvo para

infantes. El problema consistió en que durante el proceso de inspección del producto terminado se encontraron larvas, adultos y trozos de escarabajos. FDA determinó que la fórmula que contiene estos escarabajos no plantea ningún riesgo de salud inmediato, pero hay una posibilidad de que los niños que consumen la fórmula contaminada podrían experimentar síntomas de incomodidad gastrointestinal y respuesta negativa de comer a consecuencia de las pequeñas partes del insecto que irritan el tracto gastrointestinal. Si estos síntomas persisten para más que unos días, deberían consultar a un médico^{4,6,7,22}

Otro caso es el de la farmacéutica American Regents la cual el 16 de marzo del 2011 inicia un retiro voluntario de sus productos de solución inyectable de fosfato sódico de dexametasona en varias presentaciones, dosis únicas y dosis múltiples. El reporte indicó que algunos viales de estos lotes contenían partículas o tenían el potencial de formar partículas antes de sus fechas de caducidad. Los acontecimientos adversos después de la administración intravenosa de las soluciones que contienen partículas, pueden inducir a la interrupción del flujo de sangre dentro de los pequeños vasos sanguíneos en el pulmón, inflamación localizada (hinchazón debido a la acumulación de células inflamatorias), y formación de granuloma. Como toda practica y como lo indican los paquetes que contienen soluciones inyectables: todos los productos parenterales deben someterse a inspección visual para descartar la presencia de partículas y cambios de color antes de la administración. Si se observan partículas o cambios de color, la solución reconstituida debe desecharse^{4,6,7,22}

5.- DISCUSIÓN

La evaluación continua, rutinaria, del desempeño del proceso y la calidad del producto es crucial para asegurar que lleguen al paciente medicamentos de alta calidad de manera oportuna. En la manufactura farmacéutica tradicional, los datos del proceso se analizan rutinariamente en dos puntos en el tiempo para evaluar la estabilidad y capacidad del proceso. Durante la producción de cada lote, los operadores del proceso y el departamento de control de calidad colectan datos para asegurar la estabilidad y la capacidad y toman acciones apropiadas de resolución cuando es necesario.

La industria y el enfoque regulatorio pone un énfasis aún mayor sobre la calidad de los productos farmacéuticos y el comportamiento de los procesos para la manufactura farmacéutica. El control del proceso y del producto son los bloques de construcción más importantes para cualquier sistema de producción, la estabilidad y capacidad del proceso dependerá de que con el tiempo produzcan consistentemente producto que está dentro de especificaciones y por lo tanto no causen daño a los pacientes debido a un producto no conforme.

El rol del muestreo y de la inspección para detectar de manera oportuna cuando un producto sale de los parámetros establecidos es de gran importancia para decidir si el producto farmacéutico cumple o no con los parámetros de calidad, es por eso que han sido publicados guías, técnicas y manuales de muestreo, el principal objetivo es que la efectividad de este rol sea cada vez más asertiva y que los productos que se ofrecen al consumidor cuenten con la calidad debe presentar el producto. Pero no solamente podemos decir que la inspección o el muestreo juegan un papel importante, sino que es necesario conocer de manera profunda y adecuada un proceso, monitorearlo y llevar un control periódico de los errores que se han presentado, para así poder detectar futuros problemas de una manera más rápida y sencilla; además de mantener en perfecto estado todas las áreas y equipos que se utilicen para la elaboración de los medicamentos; ya que de esto dependerá el obtener los parámetros y/o especificaciones adecuadas que necesita el producto para obtener la calidad adecuada.

6.- CONCLUSIONES

De acuerdo a lo previamente comentado en este trabajo monográfico de revisión se comprueba que el muestreo es, y seguirá siendo una parte fundamental de los controles necesarios en la industria farmacéutica ya que este nos sirve para monitorear los procesos y conocer los puntos clave de este, además de que posteriormente podremos proponer mejoras y así ofrecer un producto de mejor calidad.

El incremento de los recalls, junto con una serie de eventos de contaminación y adulteración causados por eslabones débiles en la cadena de suministro

farmacéutica, han colocado un reflector sobre el manejo de la industria farmacéutica, sus controles y sus sistemas de calidad. Las entidades regulatorias en gran parte del mundo han empezado a cuestionarse más intensamente la responsabilidad de la industria. Por su parte, la industria está poniendo atención a la gestión de la cadena de suministro, incluyendo la manera en que audita a los proveedores y comparte información. Para evitar recalls, la industria también parece estar buscando maneras de fortalecer su manejo de los sistemas de calidad y de las desviaciones de manufactura. Las compañías están explorando mejores formas de detectar problemas durante la manufactura y están buscando mejores prácticas para el manejo de situaciones cuando alguna situación está fuera de control. Por ejemplo, algunas compañías de fármacos están identificando cuestiones adicionales en sus procesos para monitorearlos, estas cuestiones incluyen:

- Armonización de los procesos clave de operación a través de las plantas, por ejemplo: acción correctiva y preventiva (sistema CAPA), revisión del manejo, investigaciones, manejo del proveedor y control de cambios.
- Mejora de la comunicación a través de las instalaciones, por ejemplo: revisiones periódicas de instalaciones cruzadas e intercambio de personal clave para además fomentar al intercambio de conocimiento y la armonización.
- Adopción de indicadores de desempeño
- Inversión en herramientas de nivel empresa para facilitar la comunicación y el intercambio global de información.
- Analizar la variación de lote a lote con base en los parámetros del producto para evaluar la estabilidad a largo plazo y la capacidad del proceso.

7. – BIBLIOGRAFÍA

1. American National Standards sampling, *Procedures and tables for inspection by attributes*, ANSI/ASQ Z1.4-2003
2. ANTEPROY-NMX-CH-8550-1-IMNC-2006, *Guía para la selección y uso de los sistemas de muestreo de aceptación para la inspección de artículos discretos en lotes – Parte 1: Guía general para el muestreo de aceptación.*
3. *British Pharmacopeia, Supplements 6.1 al 6.5, 6ª Edición, 2010. London.*
4. Drakulich, Angie, “*Reporte Especial: Manejo de desviaciones Prevención y resolución de problemas en las desviaciones de manufactura*”, en *Pharmaceutical Technology*, N° 1, v. 9, (2011), Marzo-Abril, pp. 44.
5. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaria de Salud, Comision Permanente De La Farmacopea De Los Estados Unidos Mexicanos, 10ª Edición, v. 1, 2011, pp. 293 – 299, 367, 368, 435 – 448, 466, 467, 487, 488. México.*
6. <http://www.fda.gov/>
7. Hoffman, Michelle, “*Inspeccion Automatizada de los Productos Farmacéuticos*”, en *Pharmaceutical Technology*, N° 6, v. 8, (2011), Enero-Febrero, pp. 15.
8. ICH, *Pharmaceutical Quality Systems. 2008.*
<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3917.pdf>
9. ISO 2859-1:1999, *Sampling procedures for inspection by attributes – Part 1: Sampling plans indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot by lot inspection.*
10. ISO 2859-2:1985, *Sampling procedures for inspection by attributes – Part 2: Sampling plans indexed by limiting quality (LQ) for isolated lot inspection.*
11. ISO 2859-3:2005, *Sampling procedures for inspection by attributes – Part 3: Skip – lot sampling procedures.*
12. ISO 2859-4:2002, *Sampling procedures for inspection by attributes – Part 4: Procedures for assessment of declared quality levels.*

13. ISO 2859-5:1995, *Sampling procedures for inspection by attributes – Part 5: Sequential sampling plans indexed by acceptance quality limit (AQL) for inspection by attribute.*
14. ISO 2859-10:2006, *Sampling procedures for inspection by attributes – Part 10: Introduction to the ISO 2859 series of attributes sampling standards.*
15. Mendenhall, W., *Introducción a la Probabilidad y Estadística*, Editorial Thompson Learning and Latín América, 12^a Edición, 2007, pp. 8-50, México.
16. Mendenhall, W., Scheaffer R., y Lyman R., *Elementos de muestreo*, Editorial Paraninfo, 1^a Edición, 2006, pp. 20-100. México.
17. Montgomery D., *Control Estadístico de la Calidad*, Editorial Limusa-Wiley, 3^a Edición, 2004, pp. 84, México.
18. NMX-Z-012-1-1987, *Muestreo para la inspección por atributos – Parte 1: Información general y aplicaciones.*
19. NMX-Z-012-1-1987, *Muestreo para la inspección por atributos – Parte 2: Métodos de muestreo tablas y graficas.*
20. NMX-Z-012-1-1987, *Muestreo para la inspección por atributos – Parte 3: Regla de cálculo para la determinación de planes de muestreo.*
21. NOM-059-SSA1-2006, *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la Industria químico farmacéutica dedicados a la fabricacion de medicamentos.*
22. Ronald D. Snee, “Control de Calidad Consideraciones cruciales en el monitoreo del desempeño del proceso y la calidad del producto”, en *Pharmaceutical Technology*, N° 1, v. 9, (2011), Marzo-Abril, pp. 21.
23. *United States Pharmacopeia National Formulary, USPNT29*, v. 1, 2011, pp. 276, 277, 329, 330, 403 – 406, 769 – 772, Baltimore, Estados Unidos.