



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**Revisión Anual de Producto (RAP),  
causas y efectos**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICO FARMACEÚTICO BIOLÓGO**

**P R E S E N T A:**

**CASTILLO PINTO JOSÉ LUIS**

DIRECTOR DE TESIS:

**MAESTRA MARÍA ISABEL GARDUÑO POZADAS**



CIUDAD DE MÉXICO

2017



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.

## INDICE

Introducción .....	1
1 Marco teórico .....	2
1.1 Revisión anual de producto .....	2
1.2 Elementos de estadística .....	2
1.3 Medidas de tendencia central .....	3
1.4 Medidas de dispersión .....	4
1.5 Control estadístico de procesos .....	6
1.5.1 Gráficos de control .....	6
1.5.2 Criterios si el proceso está fuera de control .....	7
1.5.3 Tipos de gráficos de control .....	10
1.6 Capacidad de procesos .....	11
1.6.1 Índices de capacidad de procesos .....	11
1.6.2 Procesos con doble especificación .....	12
1.6.3 Índice $C_p$ .....	12
1.6.4 Índices de $C_{pk}$ , $C_{pi}$ , $C_{ps}$ .....	14
1.6.5 Índice K .....	15
1.6.6 Procesos con sólo una especificación .....	16
1.6.7 Índice $C_{pm}$ (Índice de Taguchi) .....	16
1.6.8 Índices de capacidad de largo plazo $P_p$ y $P_{pk}$ .....	16
1.6.9 Índice Z .....	18
1.7 Diseños de Tolerancias .....	18
1.8 Estimación de límites naturales de tolerancia de un proceso .....	19
1.9 Habilidad frente a control .....	20
1.10 Gestión de riesgos .....	21
1.10.1 Principios de la gestión de riesgos para la calidad .....	21
1.10.2 Proceso general para la gestión de riesgos para la calidad .....	21
1.10.3 Metodología de gestión de riesgos .....	24
1.10.4 Análisis de efectos y modos de falla (AMEF) .....	24
1.10.5 Análisis de modos de falla, efectos y criticidad (FMECA) .....	25
1.10.6 Herramientas estadísticas de apoyo .....	25
2 Planteamiento del problema .....	26
3 Objetivo .....	27
4 Hipótesis .....	27
5 Material y metodología .....	28
5.1 Materiales .....	28
5.2 Metodología .....	28
5.3 Diagrama de flujo .....	29
6 Resultados .....	30
6.1 Información del producto .....	30
6.2 Lotes fabricados, aprobados y rechazados .....	30
6.3 No conformidades .....	31
6.4 Resultados fuera de especificación .....	31
6.5 Control de cambios .....	32
6.6 Quejas .....	32

6.7	Devoluciones .....	32
6.8	Retiro de producto del mercado .....	33
6.9	Estabilidades .....	33
6.10	Validación de método analítico .....	34
6.11	Validación del proceso .....	34
6.12	Procesos de fabricación .....	34
6.12.1	Proceso de mezclado .....	35
6.12.2	Proceso de encapsulado .....	42
6.12.3	Proceso de acondicionamiento .....	51
6.13	Análisis de producto .....	55
6.13.1	Contenido de principio activo (valoración granel) .....	55
6.13.2	Resultados microbiológicos (granel) .....	59
6.13.3	Contenido de principio activo (valoración producto terminado)..	59
6.13.4	Resultados microbiológicos (producto terminado) .....	63
6.13.5	Disolución .....	63
6.13.6	Uniformidad de dosis .....	65
6.14	Análisis de riesgos .....	67
6.14.1	Identificación de riesgos .....	67
6.14.2	Modos de falla encontrados .....	68
6.14.3	Causas y efectos encontrados .....	69
6.14.4	Análisis de Modo de Falla, Efectos y Criticidad (FMECA) .....	79
7	Análisis de resultados .....	83
8	Conclusiones .....	87
9	Acciones recomendadas .....	88
10	Referencias .....	90

## INTRODUCCIÓN

Los clientes, las empresas y las organizaciones necesitan productos con características que satisfagan sus necesidades y expectativas. Estos productos son resultado de un proceso, el cual es un conjunto de actividades entrelazadas o interrelacionadas que reciben determinados insumos (entradas) que son transformados en un servicio o en un producto (salida). Un proceso está conformado por varias etapas o subprocesos en los que se requiere de insumos que incluyen sustancias, materiales, productos o equipos. Los resultados pueden ser un producto en sí o alguna modificación de los insumos, que a su vez será un insumo para otro proceso.

Una exigencia fundamental de los clientes es que los productos sean de calidad. Para este concepto, existen varias definiciones; como: “Calidad es que un producto sea adecuado para su uso. Así, la calidad consiste en la ausencia de deficiencias en aquellas características que satisfacen al cliente”; En las Normas ISO-9000:2015 se define calidad como “el grado en el que un conjunto de características inherentes cumplen con los requisitos”, entendiéndose por requisito una necesidad o expectativa por lo general implícita u obligatoria. En términos menos formales, la calidad, definida por el cliente, es el juicio que éste tiene acerca de un producto o servicio. Un cliente queda satisfecho cuando se le ofrece todo lo que él esperaba encontrar y más. Por lo tanto, calidad es ante todo la satisfacción del cliente, que está ligada a las expectativas que éste tiene con respecto al producto o servicio. Las expectativas son generadas de acuerdo con las necesidades, los antecedentes, el precio del producto, la publicidad, la tecnología, la imagen de la empresa, etc. Se dice que hay satisfacción cuando el cliente percibe del producto o servicio al menos lo que esperaba.

De aquí se deriva que tanto la competitividad de una empresa como la satisfacción del cliente están determinadas principalmente por tres factores: la calidad del producto, el precio y la calidad del servicio. Una empresa es más competitiva cuando ofrece mejor calidad a bajo precio y un buen servicio. En la calidad se incluye la tecnología del producto, que implica la necesidad de innovar para ser competitivo, ya que un producto puede estar libre de defectos, no obstante, el cliente está esperando que además tenga nuevos y mejores atributos. En lo que respecta al servicio es tener menores tiempos de la entrega porque en la actualidad se requiere que el producto esté justo cuando se le necesita (justo a tiempo).

El tiempo de entrega está relacionado con el tiempo de ciclo, que corresponde al tiempo que transcurre desde que el cliente inicia un pedido, el cual se transforma en requerimientos de materiales, órdenes de producción y de otras tareas, hasta que todo esto se convierte en un producto en las manos del cliente. De esta forma el tiempo de ciclo refleja en buena medida qué tan buena es la logística en la empresa (flujo de mercancías e información) y el tiempo que tardan las diferentes etapas del proceso.

El presente proyecto tiene como propósito implementar un proceso de Revisión Anual de Producto y establecer las causas y los efectos de dicha implementación a fin de mostrar las ventajas en *pro* de proporcionar servicios y productos de calidad.

# 1 MARCO TEÓRICO

## 1.1 Revisión Anual de Producto.

La Revisión Anual de Producto (RAP) es el análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa. Básicamente es la forma de acumular conocimientos y experiencia de manera coherente y consistente con relación al comportamiento de los procesos para estar en condiciones de modificar los factores de entrada, que permitan generar mejoras en procesos y productos progresivamente. La revisión anual de producto debe usarse para alcanzar la mejora continua de los procesos más que para conocer si se realiza el simple cumplimiento con las especificaciones.

Uno de los objetivos principales de la elaboración del Revisión Anual de Producto, es contar con información más importante y significativa para evaluar el desempeño de los productos y lograr la mejora continua para obtener tener procesos controlados, o implementar acciones preventivas y correctivas que nos permitan lograr el control de los procesos.

Los requerimientos legales deberán ser los correspondientes al cumplimiento con la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Numeral 5.9, el cual nos indica lo siguiente:

Debe existir una revisión sistemática anual de la calidad de cada producto. El Responsable Sanitario debe asegurar la implementación del sistema de RAP y designar a la persona responsable de su ejecución y difusión.

Los objetivos de la revisión anual del producto son los de la verificación del desempeño del producto, la consistencia del proceso de fabricación y la determinación de la necesidad de re-validación de los procesos de fabricación.

En la revisión anual del producto se determina la necesidad de llevar a cabo cambios en el proceso de fabricación, en los controles en proceso y en las especificaciones. Estos incluyen la identificación de mejoras al producto y al proceso de fabricación, basados en el análisis de tendencias y evaluación de riesgos.

No se permite la agrupación de productos independientemente de que durante su producción se empleen procesos y equipos similares.

Se debe contar con el reporte de revisión anual de producto para los medicamentos que son de importación, la cual debe incluir la información generada por el fabricante y ser complementada con la información generada por los procesos realizados en territorio nacional.

Debe existir un procedimiento para llevar a cabo la RAP que contenga los objetivos para determinar y justificar las áreas seleccionadas en la revisión así como la posible extensión de la revisión. <sup>(1)</sup>

## 1.2 Elementos de estadística.

La estadística, como muchas otras disciplinas, se auxilia de determinados conceptos o términos que dan forma a un vocablo técnico, Algunos de los conceptos que con mayor frecuencia se utilizan son: <sup>(2), (3)</sup>

- a) **Datos:** Una colección de datos se conoce como un conjunto de datos, una sola observación es un dato puntual. <sup>(2), (3)</sup>

- b) **Población:** Es un conjunto de todos los datos que estamos estudiando. <sup>(2), (3)</sup>
- c) **Muestra:** Es una colección de algunos elementos de la población. <sup>(2), (3)</sup>
- d) **Muestra representativa:** Contiene las características relevantes de la población en las mismas proporciones en que están incluidas en tal población. <sup>(2)</sup>
- e) **Variables cualitativas:** También llamadas nominales o de atributos, son aquellas cuyas características que se estudian no son numéricas. <sup>(4)</sup>
- f) **Variables cuantitativas:** Son aquellas cuyas características pueden registrarse numéricamente. <sup>(4)</sup>

Las variables cuantitativas se clasifican como discretas o continuas, las discretas solo pueden tomar ciertos valores y casi siempre hay brechas entre esos valores, por ejemplo número de clientes atendidos, o número de artículos defectuosos. Las variables continuas pueden tomar cualquier valor dentro de un intervalo específico, por ejemplo el tiempo en que un cliente es atendido, las variables de tipo continuo son aquellas que requieren un instrumento de medición para cuantificarse, como peso, volumen, voltaje, temperatura, humedad, tiempo, dimensiones etc. <sup>(4)</sup>

- g) **Variables de entrada:** También llamadas variables independientes (las X), son variables de control de proceso, como temperatura, velocidad, presión, características de un insumo o material, entre las variables de entrada se consideran aquellas que normalmente no están controladas e influyen en los resultados de un proceso. <sup>(4)</sup>
- h) **Variables de salida:** También llamadas variables de respuesta o dependientes (las Y), son características de calidad del producto, en general en ellas se reflejan los resultados obtenidos por el proceso; a través de los valores que toman estas variables se evalúa la calidad del desempeño del proceso, por lo general tienen especificaciones o tolerancias, porque los valores que se deben de tener están especificados. <sup>(4)</sup>
- i) **Tendencia central:** Punto medio de una distribución. <sup>(2)</sup>
- j) **Dispersión:** Es la separación de los datos en una distribución, es el grado en que las observaciones se separan. <sup>(2)</sup>

### 1.3 Medidas de tendencia central:

El primer paso a investigar consiste en conocer la tendencia central de los datos, es decir, identificar un valor en torno al cual los datos tienden a aglomerarse o concentrarse.

#### a) **Media:**

Media muestral, conocida como la media aritmética o promedio ( $\bar{X}$ ),

Se obtiene sumando todos los datos, el resultado de esta suma se divide entre el número de datos (n). <sup>(4)</sup>

Media poblacional ( $\mu$ )

Es la media de una población, para calcular la media se utilizan todos los elementos de la población. <sup>(4)</sup>

Tabla 1. Fórmulas de media poblacional y muestral <sup>(2)</sup>

Media poblacional	Media muestral
$\mu = \frac{(X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n)}{N} = \frac{\sum X_i}{N}$	$\bar{X} = \frac{(X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n)}{n} = \frac{\sum X_i}{n}$
<p><b>Donde:</b>  <math>\mu</math> = Media aritmética de la población.  <math>\sum</math> = Suma.  <math>N</math> = Número de datos en la población.  <math>X_i</math> = El valor que toma cada uno de los datos.</p>	<p><b>Donde:</b>  <math>\bar{X}</math> = Media aritmética de la muestra.  <math>\sum</math> = Suma.  <math>n</math> = Número de datos incluidos en la muestra.  <math>X_i</math> = El valor que toma cada uno de los datos.</p>

**b) La Mediana o percentil 50**

Otra medida de tendencia central que es igual al valor se encuentra exactamente a la mitad de una serie de datos ordenada de menor a mayor, para calcular la mediana en una serie de datos impar, los datos se ordenan de manera creciente, el valor que queda en medio será la mediana; si el número de datos es par entonces la mediana se calcula dividiendo entre dos la suma de los números que están en el centro del ordenamiento. Así los datos que son menores o, a lo más igual a la mediana constituyen el 50% de los datos, mientras que los que son mayores o iguales son el restante 50% por lo que la mediana se le conoce como percentil 50. <sup>(5)</sup>

**1.4 Medidas de dispersión:**

Si la variación es muy pequeña, las medidas de dispersión también tendrían un valor muy pequeño e indicarían una gran uniformidad de los elementos de una serie. Por el contrario, si se obtiene un valor grande de las medidas de dispersión, señalarían gran dispersión entre los valores de los datos. <sup>(2)</sup>

Existen diversas medidas de dispersión que son utilizadas según la naturaleza del fenómeno que se quiere investigar. Las medidas de dispersión que se ocupan para este trabajo son:

**a) Desviación estándar muestral (S):**

La desviación estándar indica que tan esparcidos están los datos respecto al valor de la media, se denota con S, entre más grande sea en S habrá más variabilidad en los datos. <sup>(2)</sup>

**b) Desviación estándar poblacional o del proceso ( $\sigma$ ):**

La desviación estándar se representa mediante la letra griega  $\sigma$ , se utilizan todos los elementos de la población o proceso. <sup>(2)</sup>

Tabla 2. Fórmulas de desviación estándar poblacional y muestral <sup>(2)</sup>

Desviación estándar poblacional	Desviación estándar muestral
$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \mu)^2}{N}}$	$s = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$
<p><b>Dónde:</b></p> <p><math>\sum (X_i - \mu)^2</math> = Suma de los cuadrados de las desviaciones del valor de cada dato de la serie respecto a la media poblacional.  <math>X_i</math> = El valor de cada dato de la serie.  <math>\mu</math> = La media poblacional.  <math>N</math> = Tamaño de la población.</p>	<p><b>Dónde:</b></p> <p><math>\sum (X_i - \bar{X})^2</math> = Suma de los cuadrados de las desviaciones del valor de cada dato de la serie respecto a la media muestral.  <math>X_i</math> = El valor de cada dato de la serie.  <math>\bar{X}</math> = La media muestral.  <math>n-1</math> = Tamaño de la muestra.</p>

**c) Varianza:**

El cuadrado de la desviación estándar  $S^2$  se conoce como la varianza muestral, del mismo modo  $\sigma^2$  se le conoce como la varianza poblacional.

Tabla 3. Fórmulas de varianza poblacional y muestral <sup>(2)</sup>

Varianza poblacional	Varianza muestral
$\sigma^2 = \frac{\sum (X_i - \mu)^2}{N}$	$s^2 = \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}$
<p><b>Dónde:</b></p> <p><math>\sum (X_i - \mu)^2</math> = Suma de los cuadrados de las desviaciones del valor de cada dato de la serie respecto a la media poblacional.  <math>X_i</math> = El valor de cada dato de la serie.  <math>\mu</math> = La media poblacional.  <math>N</math> = Tamaño de la población.</p>	<p><b>Dónde:</b></p> <p><math>\sum (X_i - \bar{X})^2</math> = Suma de los cuadrados de las desviaciones del valor de cada dato de la serie respecto a la media muestral.  <math>X_i</math> = El valor de cada dato de la serie.  <math>\bar{X}</math> = La media muestral.  <math>n-1</math> = Tamaño de la muestra.</p>

**d) Rango (R):**

También conocido como recorrido, es la diferencia entre el dato mayor y el dato menor de un conjunto de datos. R mide la amplitud de la variación de un grupo de datos. <sup>(4)</sup>

**e) Coeficiente de Variación (CV):**

Es una medida de variación relativa a la magnitud de los datos, que es igual a la desviación estándar entre la media de los datos. <sup>(4)</sup>

Tabla 4. Fórmulas de coeficiente de variación poblacional y muestral <sup>(2)</sup>

Coeficiente de Variación poblacional	Coeficiente de Variación muestral
$CV = \left[ \frac{\sigma}{\mu} \right] 100 \%$	$CV = \left[ \frac{S}{\bar{X}} \right] 100 \%$
<p><b>Dónde:</b></p> <p><b>CV</b> = Coeficiente de Variación.  <b><math>\sigma</math></b> = Desviación estándar de la población  <b><math>\mu</math></b> = Media poblacional.</p>	<p><b>Dónde:</b></p> <p><b>CV</b> = Coeficiente de Variación.  <b><math>S</math></b> = Desviación estándar de la muestra.  <b><math>\bar{X}</math></b> = Media muestral.</p>

**f) Sesgo o asimetría.**

Las curvas que representan los valores puntuales de un conjunto de datos pueden ser simétricas o sesgadas, las curvas sesgadas son debido a que los valores de su distribución de frecuencias se concentran en el extremo inferior o en el superior de la escala de medición del eje horizontal. Estos valores no están igualmente distribuidos. <sup>(3)</sup>

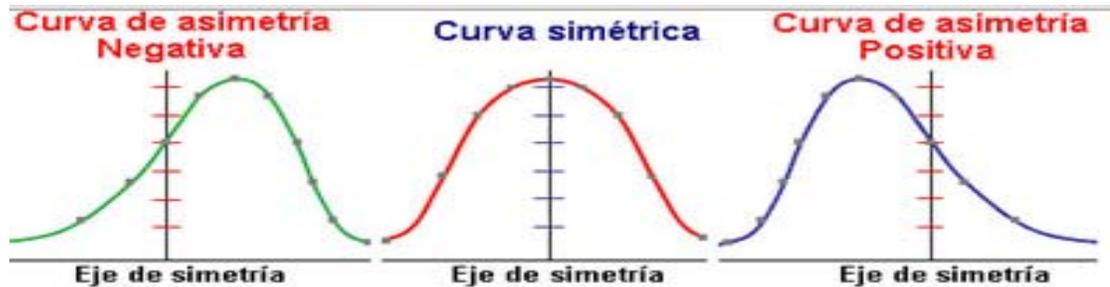


Figura 1: Curvas de asimetría <sup>(6)</sup>

**g) Curtosis.**

El índice de curtosis es una medida de dispersión mediante la cual se conoce que tan concentrados o que tan dispersos se encuentran los datos alrededor de la media; es decir, qué tan puntiaguda o qué tan aplanada es la curva de una distribución. Cuando es muy puntiaguda, se dice que los datos se encuentran muy concentrados alrededor de la media, mientras que si es muy chata o aplanada, se dice que existe una gran dispersión de los datos alrededor de la media. <sup>(2)</sup>

**1.5 Control Estadístico de Procesos.**

**1.5.1 Gráficos de control**

Se dice que los gráficos de control son la voz del proceso, el físico y estadístico Walter A. Shewhart, un investigador de los laboratorios Bell, creó un sistema para registrar la variación e identificar sus causas. En la década de 1920.

Los gráficos de control constituyen una herramienta útil para verificar el control estadístico del proceso y permiten detectar de manera fácil cuando un proceso o una variable sujeta a medición se sale de control. <sup>(7)</sup>

Consisten básicamente en una línea central de control y dos límites de control uno superior y el otro inferior, por medio de procedimientos establecidos para ello. En el gráfico se sitúan los puntos de la variable bajo análisis a fin de identificar si algunos de ellos salen de los límites de control, o si los puntos siguen una tendencia determinada. <sup>(7)</sup>

En todo proceso existe la variación, que puede originarse por dos tipos de causas:

- a) **Comunes:** También conocidas como causas al azar que son atribuibles a algún factor especial y no denotan falta de control de proceso. Son causas inherentes al funcionamiento del proceso mismo. <sup>(4)</sup>
- b) **Especiales:** Se deben a alguna situación particular y atribuible que causan la alteración. <sup>(4)</sup>
- c) **LSE:** Límite superior de especificación, es la especificación superior del producto. <sup>(8)</sup>
- d) **LIE:** Límite inferior de especificación, es la especificación inferior del producto. <sup>(8)</sup>

### 1.5.2 Criterios para decidir si el proceso está fuera de control

**Criterio 1:** Un punto fuera de los límites.

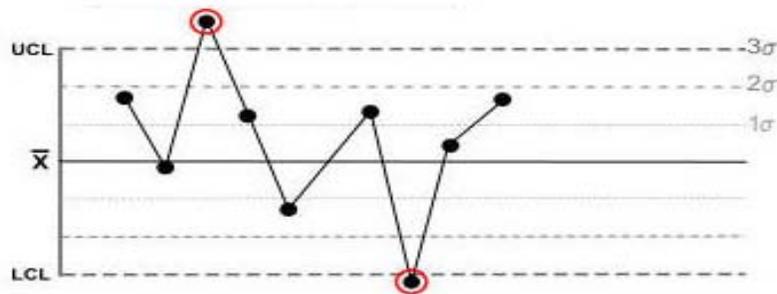


Figura 2: Un punto fuera de los límites <sup>(9)</sup>

**Criterio 2:** Dos puntos de tres quedan a una distancia mayor de dos sigmas (desviación estándar de los puntos) de la línea central, ya sea hacia arriba o hacia abajo.

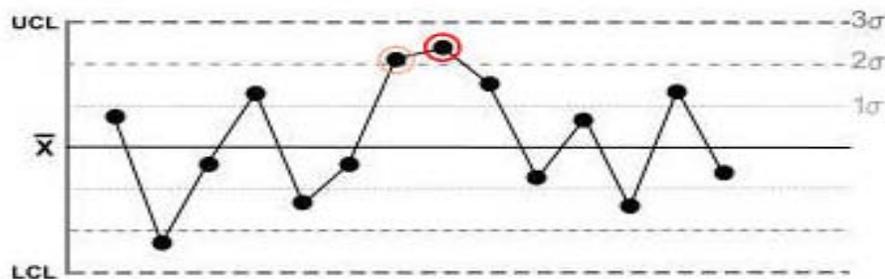


Figura 3: Dos puntos de tres quedan a una distancia mayor de dos sigmas <sup>(9)</sup>

**Criterio 3:** Cuatro de cinco puntos más allá de una sigma y de un mismo lado de la línea central.

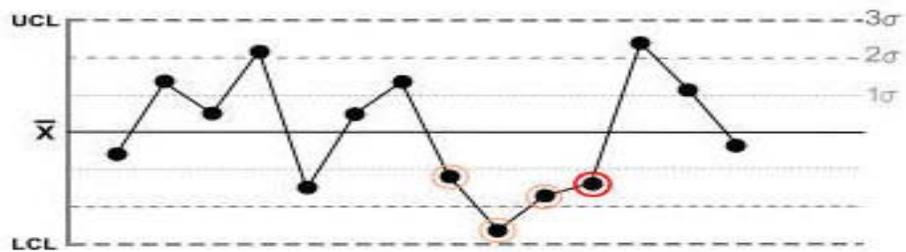


Figura 4: Cuatro de cinco puntos más allá de una sigma <sup>(9)</sup>

**Criterio 4:** Ocho puntos consecutivos con más de una sigma de distancia de la línea central y a ambos lados.

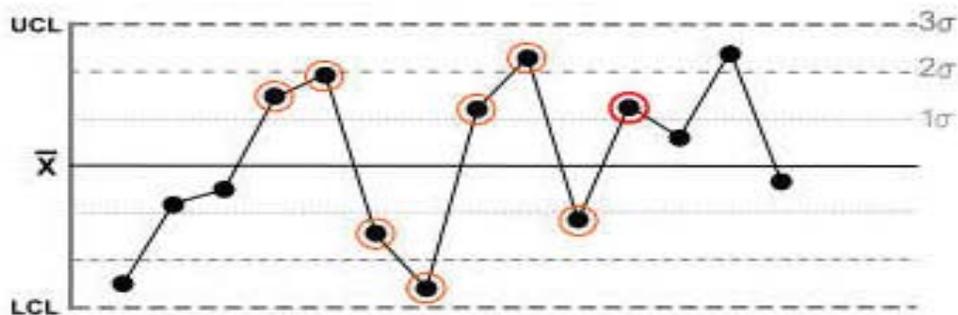


Figura 5: Ocho puntos consecutivos con más de una sigma de distancia de la línea central <sup>(9)</sup>

**Criterio 5:** Quince puntos consecutivos con menos de una sigma de distancia de la línea central y a ambos lados.

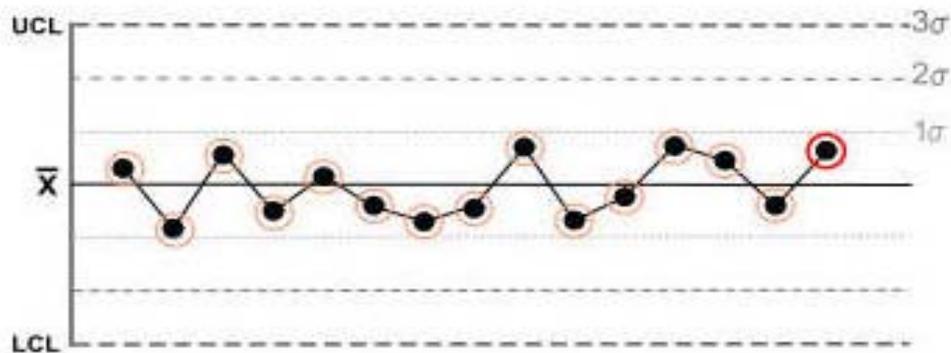


Figura 6: Quince puntos consecutivos con menos de una sigma de distancia <sup>(9)</sup>

**Criterio 6:** Nueve puntos consecutivos por debajo o por encima de la línea central.

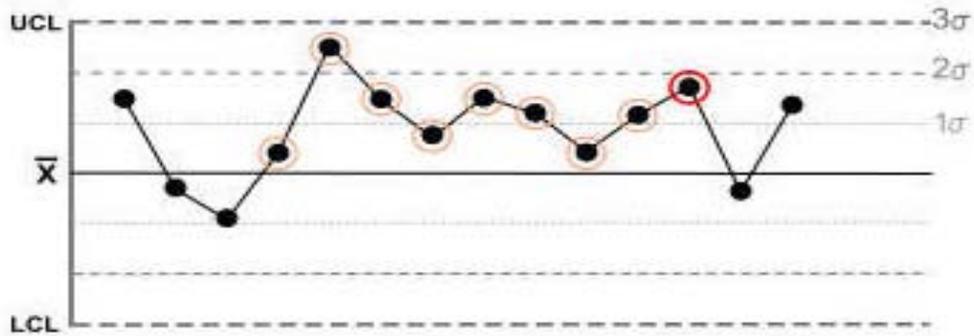


Figura 7: Nueve puntos consecutivos por debajo o por encima de la línea central <sup>(9)</sup>

**Criterio 7:** Catorce puntos consecutivos crecientes y decrecientes alternados.

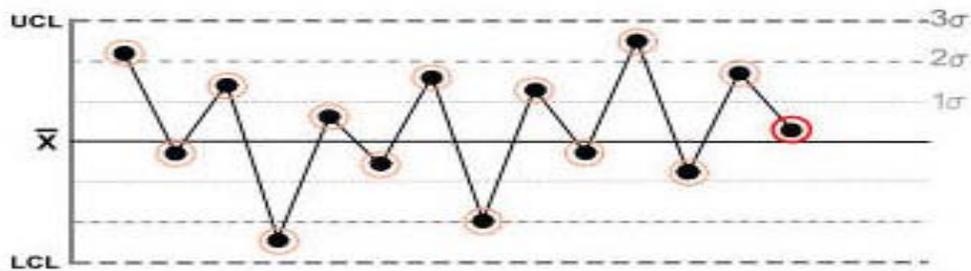


Figura 8: Catorce puntos consecutivos crecientes y decrecientes alternados <sup>(9)</sup>

**Criterio 8:** Seis puntos consecutivos en ascenso o descenso.

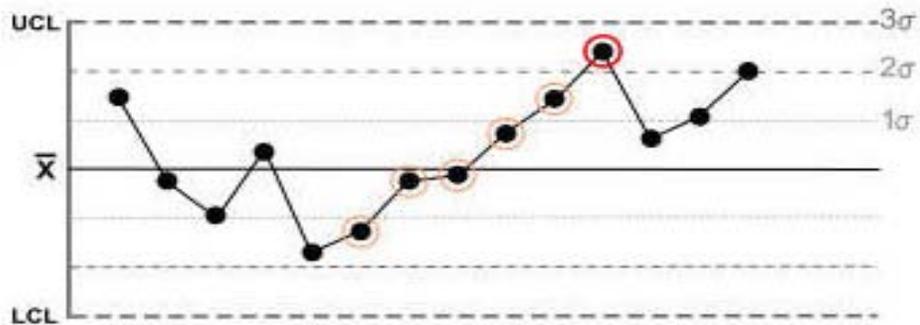


Figura 9: Seis puntos consecutivos en ascenso o descenso <sup>(9)</sup>

### 1.5.3 Tipos de gráficos de control.

Son una herramienta útil para verificar el control estadístico del proceso y permiten detectar de manera fácil cuando un proceso o una variable sujeta a medición se salen de control. <sup>(7)</sup>

Existen diferentes tipos de gráficos.

Tabla 5. Tipos de gráficos de acuerdo a la variable<sup>(7)</sup>

Tipo de variable a medir	Gráfico
Continua	De medias y rangos ( $\bar{X}, R$ )
	De valores de la variable ( $x$ )
Discreta	De unidades defectuosas ( $np$ )
	De porcentaje de unidades defectuosas ( $p$ )
	De número de defectos ( $c$ )
	De número de defectos por unidad ( $u$ )

#### 1.5.3.1 Gráfico de control por variables $\bar{X} - R$ .

Es el tipo de gráfico más conocido y se utiliza cuando se desea analizar una variable continua de algún proceso, como una longitud, el peso, la concentración, la temperatura, la presión, etcétera. <sup>(7)</sup>

Consiste en organizar los subgrupos y situar las medias y los rangos de cada uno de ellos en el gráfico. La media es el promedio de cada subgrupo y el rango es la diferencia entre el valor máximo y el mínimo. Lo usual es hacer un gráfico para medias y otro para rangos. <sup>(7)</sup>

#### 1.5.3.2 Estructura de un gráfico de control.

Un gráfico de control debe contar con los siguientes elementos:

**Medición:** escala donde va registrado los valores de la variable. <sup>(9)</sup>

**Escala horizontal:** escala donde va referenciado los valores de la variable, estos pueden ser tiempo como día, hora turno o de agrupación como lote. <sup>(9)</sup>

**Línea central:** esta es una línea continua la cual es determinada sobre la base del promedio de los datos que nos arroja el proceso durante un periodo de tiempo determinado o sobre la base de un objetivo negociado con el cliente. <sup>(9)</sup>

**Límites inferior y superior de control:** límites establecidos para el control del proceso. <sup>(9)</sup>

**Límites de especificación:** límites definidos por la especificación del cliente. <sup>(9)</sup>



Figura 10: Gráfica de Control<sup>(8)</sup>

## 1.6 Capacidad de proceso.

Consiste en conocer la amplitud de la variación natural del proceso con respecto a sus especificaciones, y su ubicación respecto al valor nominal, para una característica de calidad dada, esto permitirá saber en que medida cumple con los requerimientos. <sup>(5)</sup>

### 1.6.1 Índices de capacidad de proceso

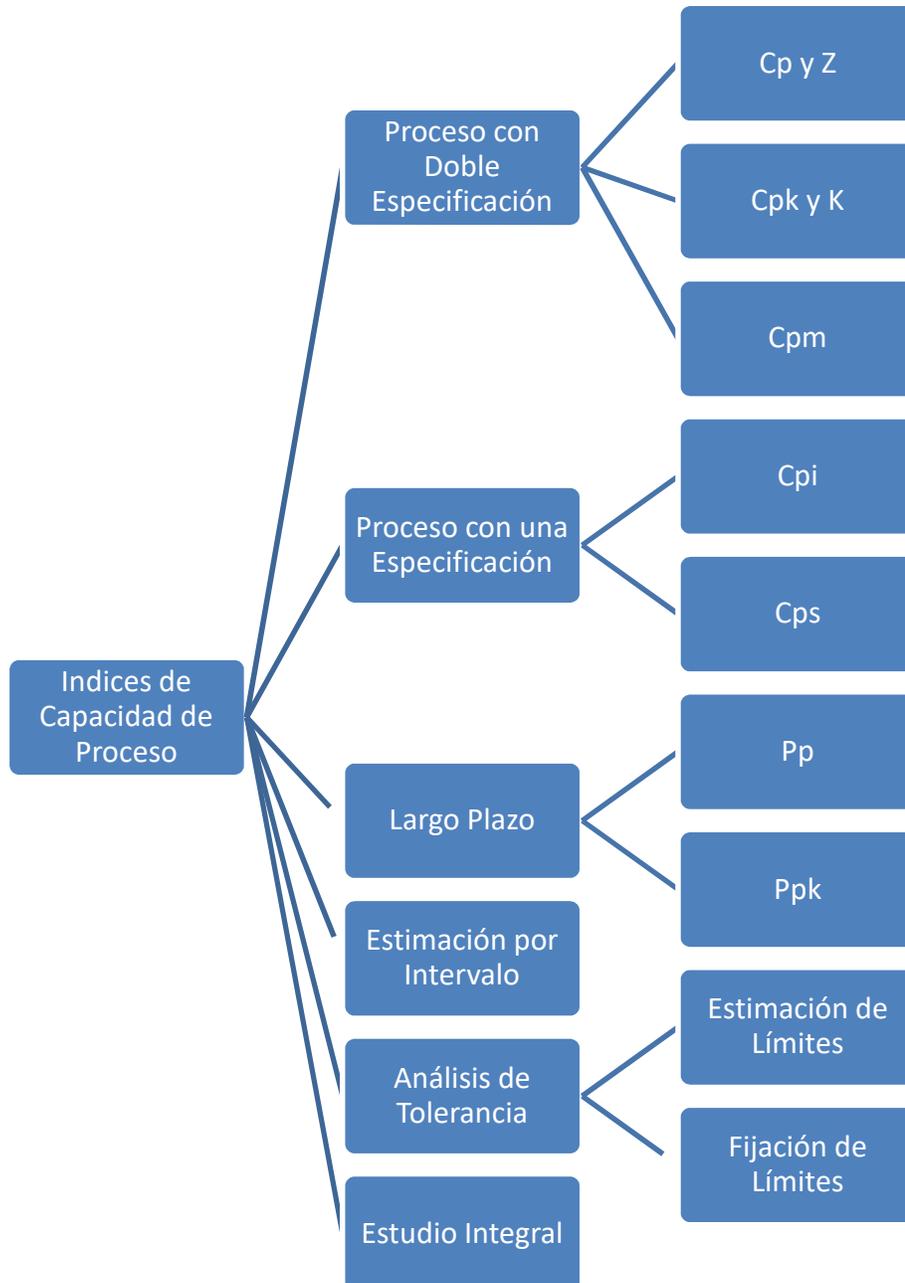


Figura 11: Índices de capacidad de proceso <sup>(5)</sup>

### 1.6.2 Procesos con doble especificación.

Los procesos tienen variables de salida o de respuesta, las cuales deben cumplir con ciertas especificaciones para así considerar que el proceso está funcionando de manera satisfactoria. Evaluar la habilidad o capacidad de un proceso es analizar que tan bien cumplen sus variables de salida con las especificaciones. <sup>(5)</sup>

Se tiene una característica de calidad de un producto o variable de salida de un proceso, del tipo valor nominal es mejor. Esto es que, para considerar que hay calidad las mediciones deben ser iguales a cierto valor nominal o ideal ( $N$ ), o al menos tienen que estar dentro de ciertas especificaciones inferior ( $EI$ ) y superior ( $ES$ ). <sup>(5)</sup>

### 1.6.3 Índice $C_p$ .

El *Índice de capacidad potencial del proceso*,  $C_p$  se define de la siguiente manera:

$$C_p = \frac{ES - EI}{6\sigma} \quad \dots \dots \text{Fórmula 1}$$

**Dónde:**

$\sigma$  = Desviación estándar del proceso.

**ES** = Especificación superior para la característica de calidad.

**EI** = Especificación inferior para la característica de calidad. <sup>(5)</sup>

Como se puede observar, el índice  $C_p$  compara el ancho de las especificaciones o variación tolerada para el proceso con la amplitud de la variación real del proceso:

$$C_p = \frac{\text{Variación tolerada}}{\text{Variación real}}$$

Decimos que  $6\sigma$  (seis veces la desviación estándar) es la variación real, debido a las propiedades de la distribución normal, en las que se afirma que entre  $\mu \pm 3\sigma$  se encuentra 99.73% de los valores de una variable con distribución normal. <sup>(5)</sup>

### Interpretación del índice $C_p$

Para que el proceso pueda considerarse potencialmente capaz de cumplir con especificaciones, se requiere que la variación real (natural) siempre sea menor que la variación tolerada. De aquí que lo deseable es que el índice  $C_p$  sea mayor que 1, y si el valor del índice  $C_p$  es menor que uno, es una evidencia de que no cumple con especificaciones. Para una mayor precisión en la interpretación, la tabla 6 presenta cinco categorías de procesos que dependen del valor del índice  $C_p$ , suponiendo que el proceso está centrado. Ahí se ve que el  $C_p$  debe ser mayor que 1.33, si se quiere tener un proceso bueno, pero debe ser mayor o igual que 2 si se quiere tener un proceso de clase mundial (calidad Seis Sigma). Además, en la tabla 7 se ha traducido el valor del índice en porcentaje de artículos que no cumplirían especificaciones y en la cantidad de artículos o partes defectuosas por cada millón producido (partes por millón, ppm). Una observación que se desprende de la tabla referida es que los valores de  $C_p$  no son directamente iguales a un porcentaje de defectuosos. <sup>(5)</sup>

Tabla 6: Valores de índice de Cp <sup>(5)</sup>

Valor del índice $C_p$	Clase o categoría de proceso	Decisión (si el proceso está centrado)
$C_p \geq 2$	Clase Mundial	Se tiene calidad Seis Sigma.
$C_p > 1.33$	1	Adecuado
$1 < C_p \leq 1.33$	2	Parcialmente adecuado, requiere de un control estricto.
$0.67 < C_p \leq 1$	3	No adecuado para el trabajo. Un análisis del proceso es necesario. Requiere modificaciones serias para alcanzar una calidad satisfactoria.
$C_p \leq 0.67$	4	No adecuado para el trabajo. Requiere modificaciones muy serias.

Tabla 7: Valores de índice de Cp de corto plazo en porcentaje y ppm <sup>(5)</sup>

Valor del Índice (corto plazo)	Proceso con doble especificación (Índice $C_p$ )		Con referencia a una sola especificación ( $C_{pi}$ , $C_{ps}$ , $C_{pk}$ )	
	% fuera de las dos especificaciones	Partes por millón fuera (ppm)	% fuera de una especificación	Partes por millón fuera (ppm)
0.2	54.8506	548506.130	27.4253	274253.065
0.3	36.8120	368120.183	18.4060	184060.092
0.4	23.0139	230139.463	11.5070	115069.732
0.5	13.3614	133614.458	6.6807	66807.229
0.6	7.1861	71860.531	3.5930	35930.266
0.7	3.5729	35728.715	1.7864	17864.357
0.8	1.6395	16395.058	0.8198	8197.529
0.9	0.6934	6934.046	0.3467	3467.023
1.0	0.2700	2699.934	0.1350	1349.967
1.1	0.0967	966.965	0.0483	483.483
1.2	0.0318	318.291	0.0159	159.146
1.3	0.0096	96.231	0.0048	48.116
1.4	0.0027	26.708	0.0013	13.354
1.5	0.0007	6.802	0.0003	3.401
1.6	0.0002	1.589	0.0001	0.794
1.7	0.0000	0.340	0.0000	0.170
1.8	0.0000	0.067	0.0000	0.033
1.9	0.0000	0.012	0.0000	0.006
2.0	0.0000	0.002	0.0000	0.001

Un aspecto a destacar es que la interpretación que se da en las tablas 6 y 7 se fundamenta en tres supuestos:

- 1) Que la característica de calidad se distribuye de modo normal.
- 2) Que el proceso es estable (está en control estadístico).
- 3) Que se conoce la desviación estándar del proceso, es decir, la desviación estándar no es una estimación con base en una muestra.

La violación de alguno de estos supuestos, sobre todo de los últimos dos, afecta sensiblemente la interpretación de los índices.

Si al analizar el proceso se encuentra que su capacidad no es compatible con las tolerancias, existen tres opciones:

- 1) Mejorar el proceso.
- 2) Cambiar las tolerancias.
- 3) Sufrir e inspeccionar 100% de los productos.

Por el contrario, si hay capacidad excesiva, está se puede aprovechar, por ejemplo, reasignando productos a máquinas menos precisas, acelerando el proceso y reduciendo la cantidad de inspección. <sup>(5)</sup>

#### 1.6.4 Índices de $C_{pk}$ , $C_{pi}$ , $C_{ps}$ .

El índice  $C_p$  estima la capacidad potencial del proceso para cumplir con especificaciones, pero una de sus desventajas es que no se toma en cuenta el centrado del proceso, ya que en su fórmula para calcularlo no incluye la medida del proceso  $\mu$ . Una forma de corregir esto es evaluar por separado el cumplimiento de las especificaciones inferior y superior, a través del *índice de capacidad para la especificación inferior* ( $C_{pi}$ ), y el *índice de capacidad para la superior* ( $C_{ps}$ ), que se calculan de la siguiente manera:

$$C_{pi} = \frac{\mu - EI}{3\sigma} \dots \text{Fórmula 2}$$

$$C_{ps} = \frac{ES - \mu}{3\sigma} \dots \text{Fórmula 3}$$

Estos índices sí toman en cuenta  $\mu$  y calculan la distancia de la media del proceso a una de las especificaciones, que representa la variación tolerada para el proceso de un solo lado de la media. A tal distancia se le divide entre  $3\sigma$  porque sólo se está tomando en cuenta la mitad de la variación natural del proceso. Para interpretar los índices unilaterales se puede usar la tabla 7, que señala el porcentaje de producto que no cumple con especificaciones. <sup>(4)</sup>

El *índice de capacidad real del proceso* ( $C_{pk}$ ) se puede ver como una versión corregida del  $C_p$  que sí toma en cuenta el centrado del proceso. Para calcularlo hay varias formas equivalentes, una de las más comunes es la siguiente:

$$C_{pk} = \text{Mínimo} \left( \frac{\mu - EI}{3\sigma} ; \frac{ES - \mu}{3\sigma} \right) \dots \text{Fórmula 4}$$

Como se puede apreciar, el índice  $C_{pk}$  es igual al valor más pequeño de entre  $C_{pi}$  y  $C_{ps}$ , es decir, el índice  $C_{pk}$  es igual al índice unilateral más pequeño, por lo que si el valor

del  $C_{pk}$  es satisfactorio (mayor que 1.25), eso indicará que el proceso en realidad es capaz. Si  $C_{pk} < 1$ , entonces el proceso no cumple con por lo menos una de las especificaciones. <sup>(4)</sup>

Algunos elementos adicionales para la interpretación del índice  $C_{pk}$  son:

- ❖ El índice  $C_{pk}$  siempre será menor o igual que el índice  $C_p$ . Cuando sean muy próximos, eso indicará que la media del proceso está muy cerca del punto medio de las especificaciones, por lo que la capacidad potencial y real son similares.
- ❖ Si el valor del índice  $C_{pk}$  es mucho más pequeño que el  $C_p$ , esto indicará que la media del proceso está alejada del centro de las especificaciones. De esa manera, el índice  $C_{pk}$  estará indicando la capacidad real del proceso, y si se corrige el problema de descentrado, se alcanzará la capacidad potencial indicada por el índice  $C_p$ .
- ❖ Cuando el valor del  $C_{pk}$  sea mayor que 1.25 en un proceso ya existente, se considerará que se tiene un proceso con capacidad satisfactoria. Mientras que para procesos nuevos se pide un  $C_{pk} > 1.45$ .
- ❖ Es posible tener valores del  $C_{pk}$  iguales a cero o negativos, e indicarán que la media del proceso está fuera de las especificaciones. <sup>(4)</sup>

### 1.6.5 Índice K.

Un aspecto importante en el estudio de la capacidad de un proceso es evaluar si la distribución de la característica de calidad está centrada respecto a las especificaciones, por ello es útil calcular *el índice de centrado del proceso (K)*, que se calcula de la siguiente manera:

$$K = \frac{\mu - N}{\frac{1}{2} (ES - EI)} \times 100 \quad \dots \dots \text{Fórmula 5}$$

Como se aprecia, este indicador mide la diferencia entre la media del proceso,  $\mu$ , y el valor objetivo o nominal,  $N$  (o target), para la correspondiente característica de calidad, y a esta diferencia la compara contra la mitad de la amplitud de las especificaciones. El hecho de multiplicar por 100 ayuda a tener una media porcentual. <sup>(4)</sup>

La interpretación usual de los valores de  $K$  es la siguiente:

- ❖ Si el signo del valor de  $K$  es positivo, significa que la media del proceso es mayor que el valor nominal, y será negativo cuando  $\mu < N$ .
- ❖ Valores de  $K$  menores que 20% en términos absolutos se pueden considerar aceptables, pero a medida que el valor absoluto de  $K$  sea más grande que 20%, indica un proceso muy descentrado, lo que puede contribuir de manera significativa a que la capacidad del proceso para cumplir especificaciones sea baja.
- ❖ El valor nominal,  $N$ , es la calidad objetiva y óptima; cualquier desviación respecto a este valor lleva un decremento en la calidad. Por ello, cuando un proceso esté descentrado de manera significativa, se deben hacer esfuerzos serios para centrarlo, lo que regularmente es más fácil que disminuir la variabilidad. <sup>(4)</sup>

### 1.6.6 Procesos con sólo una especificación.

Existen procesos cuyas variables de salida tienen sólo una especificación, ya sean variables del tipo entre más grande mejor, en las que lo que interesa es que sean mayores que cierto valor mínimo ( $EI$ ), o variables del tipo entre más pequeña mejor, en las que lo que se quiere es que nunca excedan un cierto valor máximo ( $ES$ ). Para evaluar la capacidad de estos procesos se utilizan los índices  $C_{pi}$  o  $C_{ps}$  que se vieron antes. <sup>(4)</sup>

### 1.6.7 Índice $C_{pm}$ (Índice de Taguchi).

Los índices  $C_p$  y  $C_{pk}$  están pensados a partir de que lo importante para un proceso es reducir su variabilidad para cumplir con las especificaciones. Sin embargo, desde el punto de vista de G. Taguchi, cumplir con especificaciones no es sinónimo de buena calidad y la reducción de la variabilidad debe darse pero en torno al valor nominal (calidad óptima). Es decir, la mejora de un proceso según Taguchi debe estar orientada a reducir su variabilidad alrededor del valor nominal,  $N$ , y no sólo orientada a cumplir con especificaciones. En consecuencia de lo anterior, Taguchi (1986) propone que la capacidad del proceso se mida con el índice  $C_{pm}$ , que está definido por:

$$C_{pm} = \frac{ES - EI}{6\tau} \quad \dots \dots \text{Fórmula 6}$$

Dónde:  $\tau$  (tau) está dada por:  $\tau = \sqrt{\sigma^2 + (\mu - N)^2}$

$N$  es el valor nominal de la característica de calidad, y  $EI$  y  $ES$  son las especificaciones inferior y superior. El valor de  $N$  generalmente es igual al punto medio de las especificaciones, es decir,  $N = 0.5 (ES + EI)$ . Note que el índice  $C_{pm}$  compara el ancho de las especificaciones con  $6\tau$ , pero  $\tau$  no sólo toma en cuenta la variabilidad del proceso, a través de  $\sigma^2$ , sino que también se preocupa por su centrado a través  $(\mu - N)^2$ . De esta forma, si el proceso está centrado, es decir, si  $\mu = N$ , entonces el  $C_p$  y el  $C_{pm}$  son iguales. <sup>(4)</sup>

#### Interpretación:

Cuando el índice  $C_{pm}$  es menor que 1, eso indica que el proceso no cumple con especificaciones, ya sea por problemas de centrado o por exceso de variabilidad. Por el contrario, cuando el índice  $C_{pm}$  es mayor que uno, entonces eso querrá decir que el proceso cumple con especificaciones y, en particular, que la media del proceso está dentro de la tercera parte media de la banda de las especificaciones. Si  $C_{pm}$  es mayor que 1.33, entonces el proceso cumple con especificaciones, pero además la media del proceso está dentro de la quinta parte media del rango de especificaciones. <sup>(4)</sup>

### 1.6.8 Índices de capacidad de largo plazo: $P_p$ y $P_{pk}$

Cuando hablamos de capacidad podemos tener una perspectiva de corto y largo plazo. La capacidad de corto plazo es calculada a partir de muchos datos tomados durante un periodo suficientemente corto para que no haya influencias externas sobre el proceso (por ejemplo, cambios importantes de temperatura, turnos, operadores, de embarques de

materia prima). Por lo tanto, esta capacidad representa el potencial del proceso, lo mejor que se puede esperar del mismo, mientras que la capacidad de largo plazo se calcula con muchos datos de un periodo de tiempo suficientemente largo para que los factores externos puedan influir en el desempeño del proceso. <sup>(5)</sup>

Para diferenciar entre capacidad de corto y largo plazo se emplean dos diferentes formas de estimar la desviación estándar del proceso

Supongamos que se tienen gran cantidad de datos que se han obtenido a través del muestreo para cartas de control, donde se obtuvieron subgrupos, cada subgrupos e toma en un periodo pequeño, en la primera solo se considera la variación dentro de los subgrupos y refleja la variación a corto plazo a través del rango de los subgrupos, mediante la siguiente expresión:

$$\sigma = \frac{\overline{R}}{d_2} \quad \dots \dots \text{Fórmula 7}$$

Donde  $\overline{R}$  es el promedio de los rangos de los subgrupos, y la constante  $d_2$  depende del tamaño del subgrupo. Esta forma de calcular la desviación estándar no considera los desplazamientos del proceso a través del tiempo que también influyen en la variación total del proceso. <sup>(5)</sup>

Para calcular la desviación estándar de largo plazo se determina de manera directa esta desviación estándar de todos los datos obtenidos, en la cual se consideran los desplazamientos y la variación del proceso a lo largo del tiempo, además se toma en cuenta la variación entre muestras y dentro de muestras. <sup>(5)</sup>

### Índices $P_p$ y $P_{pk}$

Estos índices están enfocados al desempeño del proceso a largo plazo y no solo a su capacidad, el índice de desempeño potencial del proceso (process performance)  $P_p$ , se calcula de la siguiente manera:

$$P_p = \frac{ES - EI}{6\sigma_L} \quad \dots \dots \text{Fórmula 8}$$

Donde  $\sigma_L$  es la desviación estándar de largo plazo. Nótese que el índice  $P_p$  se calcula de forma similar al  $C_p$ , la única diferencia es que  $P_p$  utiliza  $\sigma_L$  y  $C_p$  usualmente se calcula con la desviación estándar de corto plazo. Este índice no toma en cuenta el centrado del proceso por lo que se complementa con  $P_{pk}$

### Índice de desempeño real del proceso $P_{pk}$

Se calcula de la siguiente manera:

$$P_{pk} = \text{Mínimo} \left( \frac{\mu - EI}{3\sigma_L}, \frac{ES - \mu}{3\sigma_L} \right) \quad \dots \dots \text{Fórmula 9}$$

Este índice  $P_{pk}$  se calcula de la misma manera que  $C_{pk}$ , la única diferencia es que  $P_{pk}$  utiliza  $\sigma_L$ . <sup>(5)</sup>

### 1.6.9 índice Z

Otra forma de medir la capacidad del proceso es mediante el índice Z, el cual consiste en calcular la distancia entre las especificaciones y la media  $\mu$  del proceso en unidades de la desviación estándar,  $\sigma$ . De esta manera para un proceso con doble especificación se tiene Z superior y Z inferior, que se definen de la siguiente manera:

$$Z_s = \frac{ES - \mu}{\sigma} \quad \dots \dots \text{Fórmula 10}$$

$$Z_i = \frac{\mu - EI}{\sigma} \quad \dots \dots \text{Fórmula 11}$$

La capacidad de un proceso medida en términos de Z, es igual al valor más pequeño entre  $Z_s$  y  $Z_i$  es decir:

$$Z = \text{mínimo} (Z_s - Z_i)$$

Si la desviación estándar utilizada para calcular el índice Z es de corto plazo, entonces el correspondiente Z también será de corto plazo y se denota como  $Z_C$ , en cambio si la desviación estándar es de largo plazo, entonces el correspondiente Z será de largo plazo y se denota como  $Z_L$ . La diferencia entre la capacidad de corto y largo plazo se conoce como desplazamiento o movimiento del proceso y se mide a través del índice  $Z_m$  de la siguiente manera: <sup>(5)</sup>

$$Z_m = Z_C - Z_L$$

El índice  $Z_m$  representa la habilidad para controlar la tecnología. Hay estudios que ponen de manifiesto que la media de un proceso puede desplazarse a través del tiempo hasta 1.5 sigmas en promedio hasta cualquier lado de su valor actual. Por lo general, este 1.5 se utiliza de la siguiente manera: cuando es posible calcular  $Z_m$  y si este es menor de 1.5, se asumirá que el proceso tiene un mejor control que el promedio de los procesos con un control pobre, y si es mayor a 1.5, entonces el control es muy malo. Si no se conoce  $Z_m$ , entonces se asume un valor de 1.5. <sup>(5)</sup>

### 1.7 Diseño de tolerancias.

Un paso importante en el desarrollo de un producto es la conversión de las peculiaridades del producto a características dimensionales, químicas, eléctricas y otras. Para cada característica del tipo valor nominal, el diseñador debe especificar:

- 1.- El promedio deseado (o valor nominal).
- 2.- Los límites de especificación (o límites de tolerancia) arriba y abajo del valor nominal que deben cumplir los componentes individuales del producto. <sup>(5)</sup>

Para fijar los límites de especificación, se deben tomar en cuenta dos aspectos: las necesidades funcionales del producto y lo que el proceso de producción realmente puede realizar. Estos dos aspectos muchas de las veces son antagónicos, ya que desde la perspectiva de las necesidades funcionales (calidad) del producto, entre más estrechos sean los límites de especificación mejor. Pero desde la perspectiva del proceso de producción, entre más estrechos sean estos límites más difícil será cumplir con tales exigencias. Por tanto, la tarea del diseñador cuando establece los límites de especificaciones será conciliar estas dos perspectivas. <sup>(5)</sup>

Lo ideal sería que el diseñador contara con la información de las necesidades funcionales y sobre la capacidad del proceso. Sin embargo, por lo general los diseñadores no dispondrán de la información sobre la capacidad de los procesos. Su problema será obtener una muestra de los datos de los procesos, calcular los límites que pueden cumplir y comparar éstos con los límites de tolerancia propuestos. <sup>(5)</sup>

Si no tienen idea de los límites de tolerancias, los límites reales calculados a partir de los datos del proceso le pueden proporcionar un conjunto de límites realistas desde el punto de vista del proceso de producción. Estos límites deben evaluarse contra las necesidades funcionales del producto. <sup>(5)</sup>

### 1.8 Estimación de los límites naturales de tolerancia de un proceso.

La capacidad real del proceso es un aspecto a tomar en cuenta cuando se requiere fijar especificaciones para una característica de calidad. De particular interés en estos casos es estimar los límites naturales de tolerancia de un proceso. Por lo general se obtienen de la siguiente manera:

$$\text{Límite Real Inferior (LRI)} = \mu - 3\sigma$$

$$\text{Límite Real Superior (LRS)} = \mu + 3\sigma$$

Donde  $\mu$  y  $\sigma$  son la media y la desviación estándar del proceso, respectivamente. Si la característica de calidad tiene una distribución normal con media  $\mu$  y desviación estándar  $\sigma$ , entonces 99.73% de la distribución se localiza dentro de los límites naturales. <sup>(5)</sup>

En forma más general, los límites naturales de tolerancia de un proceso son aquellos que contienen  $(1 - \alpha) \times 100\%$  de su distribución. Por tanto, si la distribución del proceso es normal ( $\mu, \sigma$ ), entonces los límites naturales están dados por:

$$\mu \pm Z_{\alpha/2}\sigma \quad \dots \dots \text{Fórmula 12}$$

Donde  $Z_{\alpha/2}$  es el  $(1 - \alpha/2) \times 100$  percentil de la distribución normal estándar. Así, si  $\alpha = 0.05$ , entonces  $Z_{0.05/2} = 1.96$ ; si  $\alpha = 0.01$ ,  $Z_{0.01/2} = 2.576$ ; si  $\alpha = 0.0027$ ,  $Z_{0.00125} = 3.0$ . De acuerdo con lo anterior, estimar los límites naturales de un proceso no tiene mayor problema, bajo el supuesto de distribución normal y que se conocen su media,  $\mu$ , y su desviación estándar,  $\sigma$ . El supuesto distribucional se cumple con frecuencia, y el que se conozca la media y desviación estándar es relativamente fácil en un proceso que ya está en operación, ya sea porque actualmente se tiene evidencia del valor de  $\mu$  y  $\sigma$ , o porque es relativamente fácil estimarlos con una buena precisión. <sup>(5)</sup>

### 1.9 Habilidad frente a control

La habilidad de proceso no tiene sentido si el proceso no está bajo control estadístico, debido a que las causas especiales sesgarán la media o la desviación estándar. El control y la habilidad son dos procesos distintos, como se muestra en la figura 12, un proceso puede ser hábil o no serlo, o estar bajo control o fuera de control, independientemente uno del otro. Si un proceso no es hábil ni está bajo control, primero se le debe ubicar en un estado de control al eliminar las causas especiales de variación y después atacar las causas comunes para mejorar su habilidad, si el proceso no es hábil pero está bajo control, se le debe volver a colocar bajo control, por lo tanto se deben usar las gráficas de control para eliminar cualquier causa especial antes de calcular la habilidad del proceso. <sup>(9)</sup>

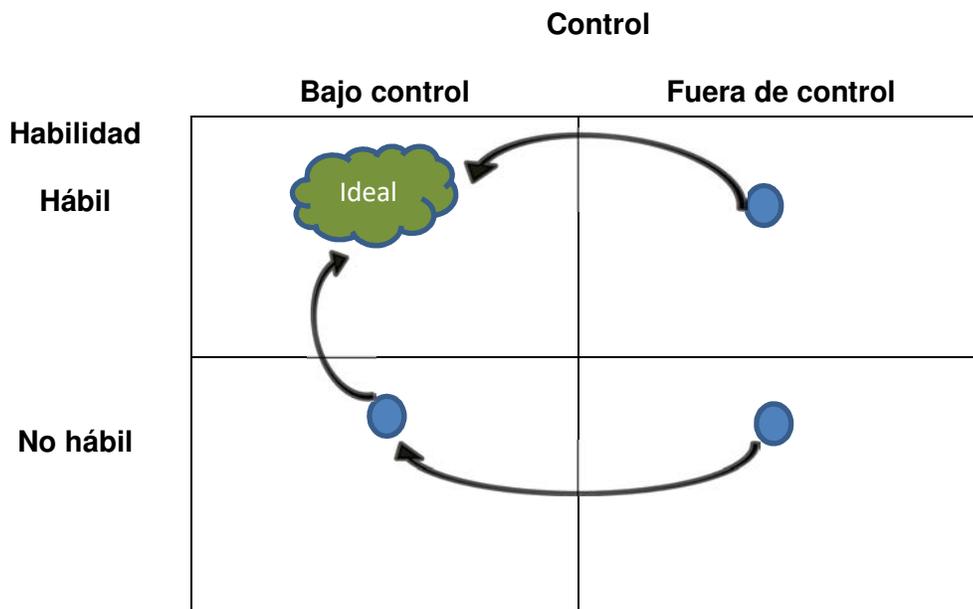


Figura 12: Habilidad frente a control <sup>(8)</sup>

## **1.10 Gestión de riesgos**

Los principios de gestión de riesgos se utilizan en muchas áreas de negocio, incluyendo finanzas, seguridad en el trabajo, salud pública, farmacovigilancia, agencias regulatorias entre muchas otras.

La importancia de los sistemas de calidad ha sido reconocida en la industria farmacéutica y se está haciendo evidente que la gestión de riesgos de calidad es un componente valioso de un sistema de calidad eficaz.

El riesgo se define como la combinación de la probabilidad de ocurra un daño y la gravedad de dicho daño. Sin embargo, el logro de un entendimiento compartido de la aplicación de la gestión de riesgos entre los diversos grupos de interés es difícil porque cada grupo podría percibir diferentes daños potenciales, poniendo una probabilidad diferente atribuyendo diferentes niveles de gravedad a cada daño. En relación a los productos farmacéuticos, aunque hay una gran variedad de partes interesadas, incluyendo los pacientes y los profesionales de la medicina, así como el gobierno y la industria, la protección del paciente mediante la gestión de los riesgos para la calidad debe ser considerada de principal importancia.

La fabricación y uso de un medicamento, incluyendo sus componentes, necesariamente implica un cierto grado de riesgo. El riesgo para su calidad es sólo un componente del riesgo global. Es importante entender que la calidad del producto se debe mantener a lo largo del ciclo de vida del producto de tal manera que los atributos que son importantes para la calidad del medicamento siguen siendo consistentes a los usados en los estudios clínicos. Un enfoque de gestión de riesgos de calidad eficaz, hace posible garantizar la alta calidad del producto al paciente proporcionando un significado proactivo para identificar y controlar los posibles problemas de calidad durante desarrollo y fabricación. Además, el uso de la gestión de riesgos de calidad puede mejorar la toma de decisiones si surge un problema de calidad, puede proveer gran garantía a las agencias regulatorias de que la empresa puede enfrentar riesgos potenciales. <sup>(15)</sup>

### **1.10.1 Principios para la gestión de riesgos para la calidad.**

Los dos principios básicos en la gestión de riesgos para la calidad son:

**1.10.1.1** la evaluación de los riesgos para la calidad debe basarse en conocimientos científicos y ha de estar ligada en última instancia a la protección de los pacientes.

**1.10.1.2** El nivel de esfuerzo, de detalle y el volumen de documentación que suponga el proceso de gestión de riesgos para la calidad ha de estar en relación con el nivel del riesgo.

### **1.10.2 Proceso general para la gestión de riesgos para la calidad.**

La gestión de riesgos para la calidad es un proceso sistemático que consiste en valorar, controlar, comunicar y revisar los riesgos que pueden afectar a la calidad de un medicamento durante toda su vida. En el diagrama de la figura 13 se muestra un modelo de proceso para la gestión de riesgos para la calidad; no obstante, pueden seguirse otros modelos. El énfasis que se haga en cada componente dependerá de cada caso, pero para que un proceso sea robusto deberá tener en cuenta todos los elementos con un nivel de detalle en proporción a su riesgo específico.

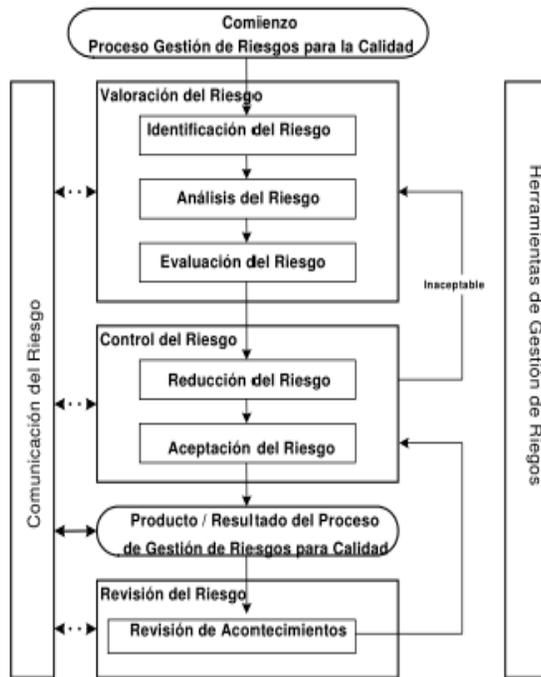


Figura 13: Visión general de un caso típico de un proceso de gestión de un riesgo de calidad. <sup>(16)</sup>

La toma de decisiones puede tener lugar en cualquier fase del proceso, por ello el diagrama superior no señala los puntos de decisión. Algunas de las decisiones que se podrían tomar son volver al paso anterior y buscar más información, ajustar los modelos de riesgo o incluso finalizar el proceso de gestión del riesgo basando esta decisión en la información que la justifique.

Nota: En el diagrama de flujo, “Inaceptable” no solo se refiere a requisitos legales, reguladores o estatutarios sino también a la necesidad de revisar el proceso de valoración del riesgo. <sup>(16)</sup>

### 1.10.2.1 Inicio de un proceso de gestión de riesgos de calidad

La gestión de riesgos de calidad debe incluir procesos sistemáticos diseñados para coordinar facilitar y mejorar la toma de decisiones basada en la ciencia con respecto al riesgo.

### 1.10.2.2 Valoración de riesgos

La valoración de los riesgos consiste en la identificación de los peligros y el análisis y evaluación de los riesgos asociados con la exposición a dichos riesgos. Las Valoraciones de riesgos de calidad comienzan con una descripción bien definida del problema o pregunta del riesgo. Cuando el riesgo está bien definido, se identificará más fácilmente la herramienta de gestión de riesgos adecuada y los tipos de información necesarios para abordar la pregunta del riesgo.

### 1.10.2.3 Identificación de riesgos

La identificación de riesgos es un uso sistemático de información para identificar los peligros que se refieren a la pregunta del riesgo o la descripción del problema. La información puede incluir datos históricos, análisis teórico, opiniones informadas y las preocupaciones de los interesados.

#### **1.10.2.4 Análisis de riesgos**

El análisis de riesgos es la estimación de los riesgos asociados a los riesgos asociados a los peligros identificados. Es el proceso cualitativo o cuantitativo de la vinculación de la probabilidad de ocurrencia y severidad de los daños.

#### **1.10.2.5 Evaluación de riesgo**

La evaluación de riesgo compara el riesgo identificado y analizado contra los criterios de riesgos dados.

El resultado de una evaluación de riesgo es una estimación cuantitativa del riesgo o una descripción cualitativa de una serie de riesgos. Cuando el riesgo se expresa cuantitativamente, se utiliza una probabilidad numérica. Alternativamente, el riesgo se puede expresar utilizando descriptores cualitativos, tales como “alto”, “medio” o “bajo” que deben definirse con el mayor detalle posible.

#### **1.10.2.6 Control de riesgos**

El control de riesgos incluye la toma de decisiones para reducir y/o aceptar riesgos. El propósito del control de riesgos es reducir el riesgo a un nivel aceptable. La cantidad de esfuerzo utilizada para el control de riesgos debe ser proporcional a la importancia del riesgo. <sup>(16)</sup>

El control de riesgos puede centrarse en las siguientes preguntas:

¿El riesgo está por encima de un nivel aceptable?

¿Qué se puede hacer para reducir o eliminar el riesgo?

¿Cuál es el equilibrio adecuado entre los beneficios, riesgos y recursos?

¿Se introducen nuevos riesgos como consecuencia de los riesgos identificados que se están controlando?

#### **1.10.2.7 Reducción del riesgo**

La reducción del riesgo se centra en los procesos de mitigación o prevención de riesgos de calidad cuando se rebasa un nivel determinado (aceptable). La reducción del riesgo podría incluir medidas adoptadas para mitigar la severidad y probabilidad del daño. También pueden utilizarse procesos que mejoren la capacidad de detección de los peligros y riesgos de calidad como parte de una estrategia de control de riesgos. La aplicación de medidas de reducción de riesgos puede introducir nuevos riesgos en el sistema o aumentar la importancia de otros riesgos existentes. Por ende, podría ser adecuado volver a la valoración de riesgos para identificar y evaluar cualquier cambio posible en el riesgo después de la implementación de un proceso de reducción de riesgos.

#### **1.10.2.8 Aceptación de riesgos**

La aceptación de riesgos es la decisión de aceptar el riesgo. La aceptación del riesgo puede ser una decisión formal para aceptar el riesgo residual o puede ser una decisión pasiva en la que no se especifican los riesgos residuales. Para algunos tipos de daños, ni siquiera las mejores prácticas de gestión de riesgos de calidad podrían eliminar el riesgo por completo. En estas circunstancias, se podría acordar que una estrategia adecuada de gestión de riesgos de calidad se ha aplicado y que el riesgo de calidad se reduce a un nivel especificado (aceptable), este nivel dependerá de muchos parámetros y debe decidirse de manera individual.

### **1.10.2.9 Comunicación de riesgos**

La comunicación de riesgos es compartir la información sobre el riesgo y la gestión del riesgo entre los que toman las decisiones y otros, las partes se pueden comunicar en cualquier etapa del proceso de gestión de riesgos. El producto/resultado del proceso de gestión de riesgos de calidad debe comunicarse y documentarse adecuadamente. <sup>(16)</sup>

### **1.10.2.10 Revisión de riesgos**

El producto/resultado del proceso de gestión de riesgos debe revisarse para tener en cuenta los nuevos conocimientos y experiencia. Una vez que el proceso de gestión de riesgos de calidad ha iniciado, el proceso debe continuar siendo utilizado para los eventos que puedan afectar la decisión de gestión de riesgos de calidad original, si estos eventos se planifican (por ejemplo, los resultados de la revisión de productos, inspecciones auditorias, control de cambios) o no se planifican (por ejemplo, la causa raíz de las investigaciones de falla, retiro del mercado). La frecuencia de cualquier revisión debe basarse en el nivel de riesgo. La revisión de riesgos podría incluir la reconsideración de las decisiones de aceptación del riesgo.

### **1.10.3 Metodología de gestión de riesgos**

Tradicionalmente los riesgos de calidad han sido valorados y gestionados en una gran variedad de maneras informales (procedimientos empíricos y/o internos) con base en, por ejemplo, recopilación de observaciones, tendencias y otra información. Tales enfoques siguen proporcionando información útil que podría respaldar temas tales como el manejo de quejas, defectos de calidad, desviaciones y asignación de recursos.

Asimismo, la industria farmacéutica y los reguladores pueden valorar y gestionar el riesgo mediante herramientas y/o procedimientos internos reconocidos de gestión de riesgos (por ejemplo, procedimientos normalizados de operación). A continuación de algunas herramientas:

Método de facilitación de gestión de riesgos básicos (diagramas de flujo, hojas de verificación etc.)

- Análisis de Efectos y Modo de Falla (AMEF)
- Análisis de Modo de Falla, Efectos y Criticidad (FMECA)
- Análisis del Árbol de Fallos (FTA)
- Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (HACCP)
- Análisis de Peligros y Operabilidad (HAZOP)
- Análisis de Peligro Preliminar (PHA)
- Clasificación y filtrado de riesgos
- Herramientas estadísticas de apoyo.

Métodos básicos de facilitación de gestión de riesgos

Algunas de las técnicas simples que se usan comúnmente para la estructura de gestión de riesgos mediante la organización de los datos y facilitar la toma de decisiones son:

- Diagramas de flujo
- Hojas de verificación
- Mapeo de Proceso
- Diagramas de causa y efecto <sup>(16)</sup>

### **1.10.4 Análisis de Efectos y Modo de Falla (AMEF)**

El AMEF Proporciona una evaluación de los modos de fallo potenciales de los procesos y su probable efecto en los resultados y/o desempeño del producto. Una vez establecidos los modos de fallo, la reducción el riesgo se puede utilizar para eliminar, contener, reducir o controlar los posibles fallos. El AMEF se basa en la comprensión de los productos y procesos. El AMEF metódicamente rompe en análisis de procesos complejos

en pasos manejables. Es una herramienta poderosa para resumir los modos importantes de fallo, factores que causan estas fallas y los posibles efectos de las mismas.

El AMEF puede utilizarse para priorizar riesgos y monitorear la efectividad de las actividades de control de riesgos.

El AMEF se puede aplicar a equipos e instalaciones y podría ser utilizado para analizar una operación de fabricación y su efecto sobre el producto o proceso. Identifica elementos/operaciones dentro del sistema que lo hacen vulnerable. El producto/resultado del AMEF se puede utilizar como una base para el diseño o posterior análisis o para guiar el despliegue de recursos.

#### **1.10.5 Análisis de Modo de Falla, Efectos y Criticidad (FMECA)**

El AMEF puede ampliarse para incorporar una investigación sobre el grado de gravedad de las consecuencias, sus perspectivas probabilidades de ocurrencia y su detectabilidad, convirtiéndose así en un Análisis de Modo de Falla, Efectos y Criticidad (FMECA), para que este tipo de análisis se pueda realizar, se deben establecer las especificaciones del producto o de proceso.

El FMECA puede identificar los lugares donde las acciones preventivas adicionales podrían ser apropiadas para minimizar los riesgos.

La aplicación de FMECA en la industria farmacéutica en su mayoría debe utilizar para las fallas y los riesgos asociados a los procesos de fabricación; sin embargo no se limita a esta aplicación.

El resultado de un FMECA es una “puntuación” de riesgo relativo para cada modo de fallo que se utiliza para clasificar los modos en función del riesgo relativo. <sup>(16)</sup>

#### **1.10.6 Herramientas estadísticas de apoyo**

Las herramientas estadísticas pueden apoyar y facilitar la gestión de riesgos de calidad. Pueden permitir la valoración eficaz de los datos, la ayuda en la determinación de la importancia de los conjuntos de datos y facilitar una forma de decisión más confiable. Se proporciona un listado de algunas de las herramientas estadísticas principales que comúnmente se utilizan en la industria farmacéutica:

- (i) Gráficos de control:
  - Gráficos de Control de Aceptación
  - Gráficos de Control con Promedio Aritmético y Límites de Advertencia
  - Gráficos de suma Acumulativa
  - Gráficos de Control Shewhart
  - Promedio Móvil Ponderado
- (ii) Diseño de Experimentos (DOE)
- (iii) Histogramas
- (iv) Gráficas de Pareto
- (v) Análisis de Capacidad de Proceso. <sup>(16)</sup>

## 2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con la normatividad vigente en México, la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, "Buenas prácticas de fabricación de medicamentos", la Revisión Anual de Producto (RAP) tiene importancia relevante, debido a que el punto 5.9, solicita realizar la revisión para cada producto farmacéutico generado en la empresa.

Dicha Revisión, además de cumplir, implica ventajas para una empresa en diferentes aspectos, especialmente en el incremento de la calidad de los productos que se ofrecen.

En el pasado se pensaba que calidad, precio y tiempo de entrega eran objetivos antagónicos, en el sentido de que se podía mejorar cualquiera de los tres sólo en decremento de los otros dos. De hecho, en algunas organizaciones se sigue creyendo que mejorar la calidad implica necesariamente un precio más alto y mayor tiempo de elaboración. Sin embargo, cada día hay más organizaciones en las que se sabe que la calidad en todas las áreas y actividades influye de manera positiva en los tres factores. Cuando se tiene mala calidad en las diferentes actividades hay equivocaciones y fallas de todo tipo; lo que implica más gastos, así como menos producción y ventas. Un proceso de mala calidad es errático, costoso, inestable y no se puede predecir.

Es necesario implementar estrategias de mejora, que al reducir los costos de no calidad e incrementar la productividad, se vuelven atractivas desde el punto de vista económico.

Así, el reto es buscar la mejora continua, ya sea mediante acciones preventivas o correctivas. Las primeras sirven para eliminar la causa de una inconformidad potencial u otra situación indeseable, o sea que se enfoca a prevenir la ocurrencia. Las segundas acciones son para eliminar la causa de la inconformidad detectada y se emplean para prevenir la recurrencia.

En este trabajo se realiza una Revisión Anual de Producto (RAP) para localizar puntos de mejora en los procesos aplicados a un producto en particular, además con ayuda de un análisis de riesgos se podrán detectar riesgos inherentes, con lo cual se podrán tomar acciones correctivas y preventivas, así como poder determinar si el proceso está controlado o requiere un plan de mejora en algún aspecto.

### **3 OBJETIVO**

Evaluar la Revisión Anual de Producto en cápsulas del periodo 2014 - 2015 con base en la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, "Buenas prácticas de fabricación de medicamentos", para establecer un análisis de riesgo. Además de determinar si el proceso está controlado.

### **4 HIPÓTESIS**

Al realizar la Revisión Anual de Producto (RAP) de cápsulas, se comprobará si el producto fue fabricado dentro de los parámetros de calidad establecidos de acuerdo a la normatividad nacional, y se determinará si el proceso es consistente y está bajo control.

## 5 MATERIAL Y METODOLOGIA

### 5.1 Materiales

#### 5.1.1 Software

Windows Office

Minitab

#### 5.1.2 Equipo

PC de escritorio

Lap top

#### 5.1.3 Documentación

5.1.3.1 Documentación de proceso de fabricación

5.1.3.2 Datos históricos de lotes producidos de cápsulas durante un año.

5.1.3.3 Desviaciones, controles de cambio, quejas, devoluciones, retiro de producto del mercado, estabilidades, validaciones.

### 5.2 Metodología

5.2.1 Revisión y cumplimiento de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, punto 5.9 Revisión Anual de Producto.

5.2.2 Obtención de datos históricos de fabricación (operaciones críticas), de todos los lotes fabricados de un producto durante un año.

5.2.3 Búsqueda de información de desviaciones, controles de cambio, quejas, devoluciones, retiro de producto del mercado, estabilidades, validaciones.

5.2.4 Análisis de información de desviaciones, controles de cambio, quejas, devoluciones, retiro de producto del mercado, estabilidades, validaciones.

5.2.5 Análisis estadístico con el paquete estadístico Minitap.

5.2.6 Realización de análisis de riesgos documental y operacional.

5.2.6.1 Determinación de modos de falla

5.2.6.2 Causas y efectos

5.2.6.3 Detección de severidad, ocurrencia, detección y criticidad

5.2.7 Análisis de los resultados obtenidos

5.2.8 Conclusiones de estudio.

5.2.9 Recomendaciones.

### 5.3 Diagrama de flujo

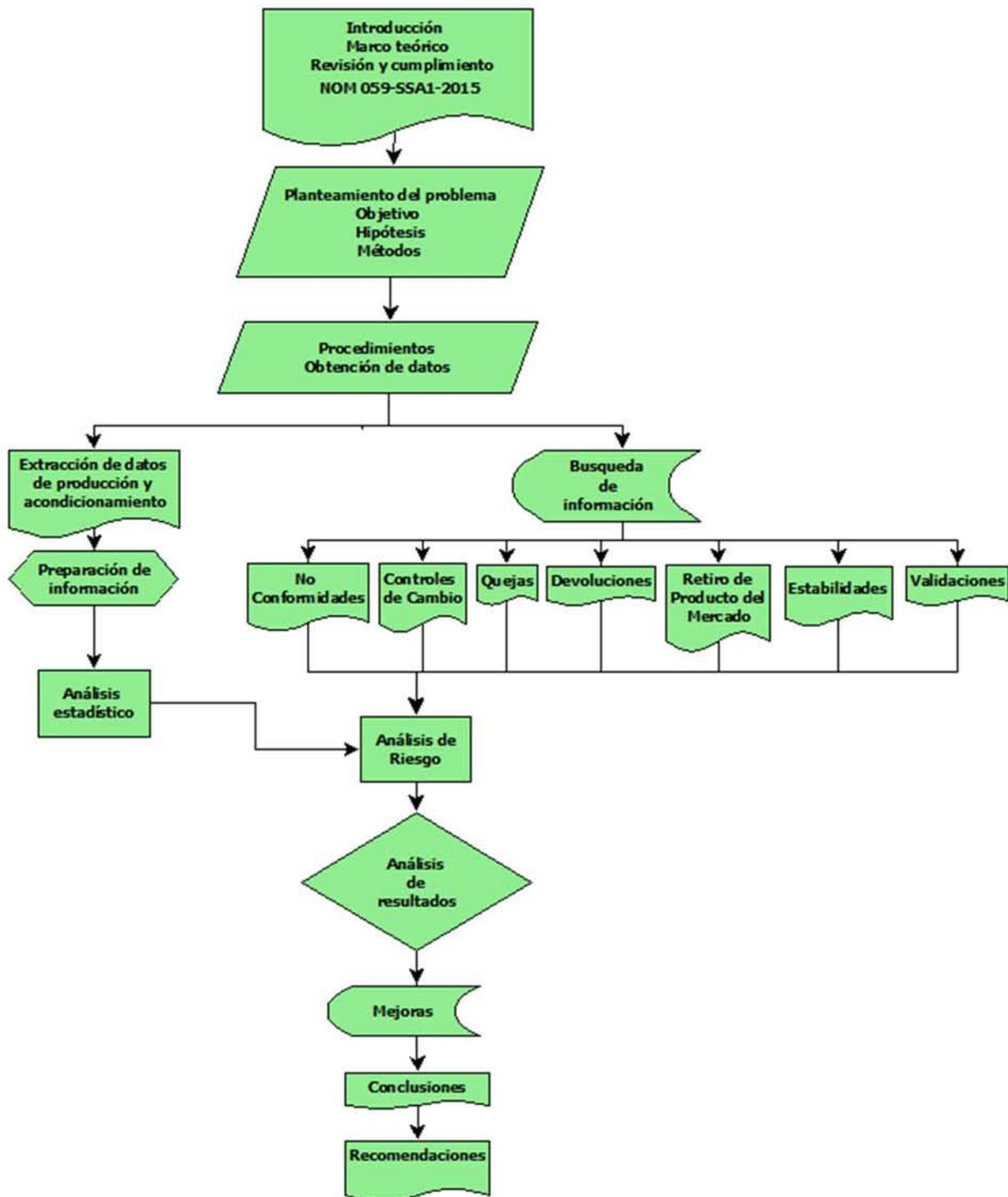


Figura 14: Diagrama de flujo de proceso de revisión anual de cápsulas.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Información del producto

Tabla 8. Características del producto

Forma farmacéutica:	Cápsula
Contenido:	30 mg / cápsula
Presentación:	Caja de cartón con 30 o 60 cápsulas Envase para cápsula: Burbuja de Policloruro de Vinilo/ Policloruro de Vinilideno/Aluminio.
Caducidad:	24 meses
Indicación terapéutica:	Anorexigénico
Descripción del producto:	Cápsula de gelatina dura del No. 2 de tapa roja opaca y cuerpo transparente, que contiene polvo blanco libre de partículas extrañas visibles.
Periodo de estudio	01 Enero 2015 – 31 Diciembre 2015

### 6.2 Lotes fabricados, aprobados y rechazados

Tabla 9. Información de lotes fabricados.

Lotes fabricados	Lotes aprobados	Lotes aprobados con desviación	Lotes rechazados
48	48	1	0

### 6.3 No conformidades

Tabla 10. No conformidades generadas.

No. lote	Desviación No.	Estatus	Resumen	Acciones correctivas	Acciones preventivas
15A0035	NC-15-001	Cerrada	Durante el proceso de encapsulado, lote 15A0035, se presentaron paros constantes cada 20 min. aproximadamente, se realizó la revisión del proceso de encapsulado y el funcionamiento de la encapsuladora; se observó que la maquina estaba botando capsulas sin abrir, sin embargo la maquina no estaba botando todas la capsulas cerradas, esto es lo que hacía que la maquina realizara los paros ya que estas cápsulas se atoraban en los dosificadores y provocan el paro.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El lote de cápsulas vacías se envió a cuarentena.</li> <li>2. Se solicita a proveedor cambio de lote de cápsula por problema de apertura de capsula.</li> </ol>	Se solicita a proveedor realizar prueba de apertura y cierres de capsulas.
Total de No conformidades:				1	
<p>Observaciones o comentarios:</p> <p>Se realizó revisión visual de las cápsulas llenas por cada caja. Cumplen con especificaciones.</p> <p>El producto se liberó debido a que el problema fue de la cápsula antes de llenar, el lote de cápsulas vacías se envió a cuarentena, posteriormente se rechazó.</p>					

### 6.4 Resultados fuera de especificación

Tabla 11. Resultados fuera de especificación reportados.

Número de Lote	No. de RFE	Resumen	Comentarios
NA	NA	NA	NA
Total de resultados fuera de especificación reportados en el periodo:			0
<p>Observaciones o comentarios:</p> <p>No se reportaron resultados fuera de especificaciones en este periodo.</p>			

## 6.5 Control de cambios

Tabla 12. Controles de cambios realizados.

No. Control de cambios	Resumen	Estatus	Comentarios
CC-07-11	Cambio del mezclador en V e instalación de un sistema de alimentación de polvos en el área de mezclado.	Abierto	Estabilidades en progreso
Total de controles de cambio reportados en el periodo:			1
Observaciones o comentarios: El control de cambio está abierto debido a que los lotes de estabilidades del producto que se utilizó para probar este cambio aún están en proceso, hasta el momento se llevan 9 meses de estabilidad, los lotes cumplen con especificaciones.			

## 6.6 Quejas

Tabla 13. Quejas reportadas.

Número de Lote	Descripción	Acciones	Comentarios
14G0304	EL paciente menciona que no puede quitar el sello de garantía, quería cambiar el producto	Se pasó la llamada a aseguramiento de calidad, se indicó como quitar el sello de garantía.	Se revisa sellos de garantía en el lote
14G0307	El paciente dijo que le fue difícil quitar el sello de garantía	Se pasó la llamada a aseguramiento de calidad, se indicó como quitar el sello de garantía.	Se revisa sellos de garantía en el lote
14H0369	La paciente se menciona que rompió la caja al quitar el sello para abrir la caja	Se da aviso a aseguramiento de calidad	Se avisa al proveedor de sellos de garantía del problema
15A0032	Paciente quiere cambiar la caja por no poder abrirla por el sello que tiene	Se da aviso a aseguramiento de calidad	Se habla con proveedor de sellos de garantía del problema
Total de quejas reportadas en el periodo:			4
Observaciones o comentarios: Se reportaron cuatro quejas en este periodo, por sello de garantía difícil de quitar			

## 6.7 Devoluciones

Tabla 14. Devoluciones

No. lote	Cantidad devuelta	Evaluado por calidad	Estatus
14D0134	460	Si	Aprobado
Observaciones o comentarios: El lote de devolución 14D0134 fue devuelto por cajas manchadas y sucias, fue evaluado por calidad, fue aprobado.			

## 6.8 Retiro de producto del mercado

Tabla 15. Retiro de producto del mercado.

Número de lote	Descripción	Acciones	Comentarios
N/A	N/A	N/A	N/A
Retiros del producto del mercado reportados en el periodo:			0
Observaciones o comentarios: No se realizó retiro de producto en este periodo.			

## 6.9 Estabilidades

Tabla 16. Estabilidades del producto.

Lote	Tipo de estabilidad		Motivo	Estatus
15A0032	25°C ± 2°C 60% ± 5%	Anual Zona II	Verificación de la estabilidad del producto	Periodo Inicial, cumple especificaciones.
15A0032	30°C ± 2°C 75% ± 5%	Anual Zona IV	Verificación de la estabilidad del producto	Periodo Inicial, cumple especificaciones.
14D0136 14D0137 14E0189	25°C ± 2°C 60% ± 5%	Largo Plazo Zona II	Cambio de Mezclador	9 Meses, cumple especificaciones.
14D0136 14D0137 14E0189	30°C ± 2°C 75% ± 5%	Largo Plazo Zona IV	Cambio de Mezclador	9 Meses, cumple especificaciones.
13F0253 13F0254 13F0255	25°C ± 2°C 60% ± 5%	Largo Plazo Zona II	Confirmación del periodo de Caducidad	18 Meses, cumple especificaciones.
13F0253 13F0254 13F0255	30°C ± 2°C 75% ± 5%	Largo Plazo Zona IV	Confirmación del periodo de Caducidad	18 Meses, cumple especificaciones.
12D0216	25°C ± 2°C 60% ± 5%	Anual Zona II	Verificación de la estabilidad del producto	24 meses cumple especificaciones.
12D0216	30°C ± 2°C 75% ± 5%	Largo Plazo Zona IV	Confirmación del periodo de Caducidad	24 meses cumple especificaciones.
12D0181	25°C ± 2°C 60% ± 5%	Anual Zona II	Verificación de la estabilidad del producto	24 meses cumple especificaciones.
12D0181	30°C ± 2°C 75% ± 5%	Largo Plazo Zona IV	Confirmación del periodo de Caducidad	24 meses cumple especificaciones.
Observaciones o comentarios: Todas las estabilidades cumplen con especificaciones en el periodo reportado, continúan hasta cumplir 36 meses.				

## 6.10 Validación del método analítico

Tabla 17. Validaciones de los métodos

Nombre	Código de reporte	Fecha
Cuantificación de principio activo en cápsulas 30 mg	PDAF0901	Junio 2009
Disolución de principio activo en cápsulas 30 mg	PDAF0902	Junio 2009
Observaciones o comentarios: La validación del método analítico se realizó en Junio 2009		

## 6.11 Validación de proceso

Tabla 18. Protocolo y reporte de Validación de proceso

Código protocolo	Fecha de inicio	Código de reporte	Fecha de reporte
PVLB130101	Feb 13	RVLG130501	Jul 13
PCLD140401	Abr 14	RCLF140601	Jun 14
Observaciones o comentarios: La Validación del proceso se terminó en Julio 2013 La Calificación del sistema de mezclado y alimentación de polvos se terminó en Junio 2014			

## 6.12 Procesos de fabricación

Tabla 19. Equipos de fabricación

Equipos de producción			
Equipos de fabricación	Mezclado	Mezclador "V"	Sistema de mezclado
		Tamizador Stokes	Molino
	Encapsulado	Encapsuladora	Encapsuladora
		Balanza Mettler Toledo	Vaciadora de polvos
Equipos de acondicionamiento			
Equipos de acondicionamiento	Blisteado	Blisteadora	
		Banda transportadora	
		Encartonadora	
	Encartonado	Etiquetadora	
		Codificadora Alphajet	

## 6.12.1 Proceso de Mezclado

Tabla 20. Tiempos y rendimientos de mezclado

Lote	Tiempos de mezclado								Rendimiento (95% - 105%)	
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Cantidad teórica (300 Kg)	
	15 min		15 min		10 min		5 min		Rendimiento (%)	(kg)
14B0031	19:45	20:00	20:26	20:41	20:47	20:57	21:04	21:09	99.87	299.60
14B0032	16:50	17:05	17:15	17:30	17:35	17:45	17:50	17:55	99.97	299.90
14B0033	19:30	19:45	19:55	20:10	20:25	20:35	21:55	22:00	99.97	299.90
14C0081	17:30	17:45	19:20	19:35	20:35	20:45	20:55	21:00	99.83	299.50
14C0082	13:15	13:30	15:00	15:15	15:25	15:35	15:45	15:50	99.92	299.75
14C0083	16:35	16:50	19:20	19:35	21:10	21:20	21:25	21:30	99.93	299.80
14C0084	17:00	17:15	19:15	19:30	20:40	20:50	21:05	21:10	99.97	299.90
14D0131	17:00	17:15	19:30	19:45	19:55	20:05	20:15	20:20	99.93	299.80
14D0132	07:30	07:45	09:10	09:25	11:00	11:10	11:50	11:55	99.97	299.90
14D0133	10:10	10:25	10:35	10:50	11:00	11:10	11:20	11:25	99.93	299.80
14D0134	11:40	11:55	14:00	14:15	14:40	14:50	15:20	15:25	99.97	299.90
14D0135	13:30	13:45	14:10	14:25	15:05	15:15	15:40	15:45	99.73	299.20
14D0136	20:40	20:55	21:20	21:35	21:47	21:57	22:20	22:25	99.50	298.50
14D0137	16:30	16:45	17:10	17:25	17:30	17:40	19:55	20:00	99.27	297.80
14E0189	15:42	15:57	16:18	16:33	16:45	16:55	17:34	17:39	99.80	299.40
14E0201	19:05	19:20	20:10	20:25	20:35	20:45	20:55	21:00	99.53	298.60
14E0202	09:30	09:45	10:45	11:00	11:25	11:35	11:40	11:45	99.87	299.60
14E0203	09:00	09:15	10:15	10:30	11:10	11:20	11:35	11:40	99.87	299.60
14E0204	17:05	17:20	18:00	18:15	18:30	18:40	18:55	19:00	99.93	299.80
14E0205	23:35	23:50	01:05	01:20	01:42	01:52	02:06	02:11	99.97	299.90
14E0206	05:45	06:00	07:45	08:00	08:30	08:40	09:00	09:05	99.93	299.80
14E0207	10:52	11:07	11:35	11:50	12:05	12:15	12:25	12:30	99.87	299.60
14E0239	12:10	12:25	14:00	14:15	14:30	14:40	14:50	14:55	99.87	299.60
14E0240	20:27	20:42	21:32	21:47	07:30	07:40	07:55	08:00	99.87	299.60
14E0241	12:00	12:15	14:00	14:15	14:25	14:35	14:40	14:45	99.93	299.80
14F0242	12:15	12:30	13:45	14:00	14:05	14:15	14:20	14:25	99.87	299.60
14F0243	16:30	16:45	16:55	17:10	17:15	17:25	17:30	17:35	99.97	299.90
14G0303	10:00	10:15	10:50	11:05	11:25	11:35	12:05	12:10	99.77	299.30
14G0304	15:00	15:15	16:00	16:15	16:20	16:30	16:40	16:45	99.98	299.95
14G0305	16:25	16:40	17:30	17:45	19:00	19:10	19:20	19:25	99.93	299.80
14G0306	21:40	21:55	08:05	08:20	08:30	08:40	08:55	09:00	99.97	299.90
14G0307	14:10	14:25	15:00	15:15	15:30	15:40	16:05	16:10	99.97	299.90
14H0367	01:40	01:55	02:40	02:55	03:20	03:30	03:54	03:59	99.87	299.60
14H0368	09:15	09:30	10:40	10:55	11:15	11:25	12:05	12:10	99.86	299.60
14H0369	17:55	18:10	19:55	20:10	20:30	20:40	01:50	01:55	99.97	299.90
14H0400	19:20	19:35	20:30	20:45	21:00	21:10	21:15	21:20	99.87	299.60

Tabla 20. Tiempos y rendimientos de mezclado (continuación)

Lote	Tiempos de mezclado								Rendimiento (95% - 105%) Cantidad teórica (300 Kg)	
	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Inicio	Final	Rendimiento (%)	(Kg)
	15 min		15 min		10 min		5 min			
14H0401	08:55	09:10	10:00	10:15	10:25	10:35	10:40	10:45	99.83	299.50
14L0598	11:55	12:10	13:25	13:40	13:55	14:05	14:25	14:30	99.67	299.00
15A0032	19:20	19:35	20:10	20:25	20:35	20:45	20:55	21:00	99.87	299.60
15A0033	22:30	22:45	23:20	23:35	23:55	00:05	00:15	00:20	99.93	299.80
15A0034	04:00	04:15	05:00	05:15	05:20	05:30	05:40	05:45	99.93	299.80
15A0035	19:00	19:15	19:55	20:10	20:20	20:30	20:45	20:50	99.93	299.80
15B0065	11:00	11:15	11:25	11:40	11:45	11:55	12:10	12:15	99.77	299.30
15B0066	14:30	14:45	15:30	15:45	16:10	16:20	16:35	16:40	99.92	299.90
15B0067	16:30	16:45	17:45	18:00	19:25	19:35	19:45	19:50	99.97	299.90
15B0068	08:45	09:00	09:30	09:45	10:05	10:15	10:20	10:25	99.87	299.60
15B0071	14:20	14:35	15:10	15:25	15:35	15:45	15:55	16:00	99.93	299.80
15B0072	19:15	19:30	20:05	20:20	20:30	20:40	20:53	20:58	99.97	299.90

Tabla 21. Análisis de los datos de Tiempos de Mezclado

Lote	Tiempos de mezclado utilizados			
	Primer mezclado	Segundo mezclado	Tercer mezclado	Ultimo mezclado
	0:15 Hr	0:15 Hr	0:10 Hr	0:05 Hr
14B0031	0:15	0:15	0:10	0:05
14B0032	0:15	0:15	0:10	0:05
14B0033	0:15	0:15	0:10	0:05
14C0081	0:15	0:15	0:10	0:05
14C0082	0:15	0:15	0:10	0:05
14C0083	0:15	0:15	0:10	0:05
14C0084	0:15	0:15	0:10	0:05
14D0131	0:15	0:15	0:10	0:05
14D0132	0:15	0:15	0:10	0:05
14D0133	0:15	0:15	0:10	0:05
14D0134	0:15	0:15	0:10	0:05
14D0135	0:15	0:15	0:10	0:05
14D0136	0:15	0:15	0:10	0:05
14D0137	0:15	0:15	0:10	0:05
14E0189	0:15	0:15	0:10	0:05
14E0201	0:15	0:15	0:10	0:05
14E0202	0:15	0:15	0:10	0:05
14E0203	0:15	0:15	0:10	0:05
14E0204	0:15	0:15	0:10	0:05
14E0205	0:15	0:15	0:10	0:05
14E0206	0:15	0:15	0:10	0:05

Tabla 21. Análisis de los datos de Tiempos de Mezclado (continuación)

Lote	Tiempos de mezclado utilizados			
	Primer mezclado	Segundo mezclado	Tercer mezclado	Ultimo mezclado
	0:15 Hr	0:15 Hr	0:10 Hr	0:05 Hr
14E0207	0:15	0:15	0:10	0:05
14E0239	0:15	0:15	0:10	0:05
14E0240	0:15	0:15	0:10	0:05
14E0241	0:15	0:15	0:10	0:05
14F0242	0:15	0:15	0:10	0:05
14F0243	0:15	0:15	0:10	0:05
14G0303	0:15	0:15	0:10	0:05
14G0304	0:15	0:15	0:10	0:05
14G0305	0:15	0:15	0:10	0:05
14G0306	0:15	0:15	0:10	0:05
14G0307	0:15	0:15	0:10	0:05
14H0367	0:15	0:15	0:10	0:05
14H0368	0:15	0:15	0:10	0:05
14H0369	0:15	0:15	0:10	0:05
14H0400	0:15	0:15	0:10	0:05
14H0401	0:15	0:15	0:10	0:05
14L0598	0:15	0:15	0:10	0:05
15A0032	0:15	0:15	0:10	0:05
15A0033	0:15	0:15	0:10	0:05
15A0034	0:15	0:15	0:10	0:05
15A0035	0:15	0:15	0:10	0:05
15B0065	0:15	0:15	0:10	0:05
15B0066	0:15	0:15	0:10	0:05
15B0067	0:15	0:15	0:10	0:05
15B0068	0:15	0:15	0:10	0:05
15B0071	0:15	0:15	0:10	0:05
15B0072	0:15	0:15	0:10	0:05

En el proceso de mezclado hay 4 tiempos de mezclado, dos tiempos de 15 minutos, un tiempo de 10 minutos y un tiempo de 5 minutos, se observó que todos los datos reportados para estos tiempos fueron siempre exactos, es decir, para los tiempos de 15 minutos todos los lotes el tiempo medido fue exactamente de 15 minutos, sin excepción, para los tiempos restantes de 10 y 5 minutos fue la misma situación, estos tiempos se toman de manera manual y personal, por lo que hay demasiada exactitud en estas mediciones lo que indicaría una falta de supervisión porque debería haber alguna discrepancia o variación en las tomas de los tiempos.

## Rendimiento de mezclado

Las especificaciones de mezclado son de 95% – 105%

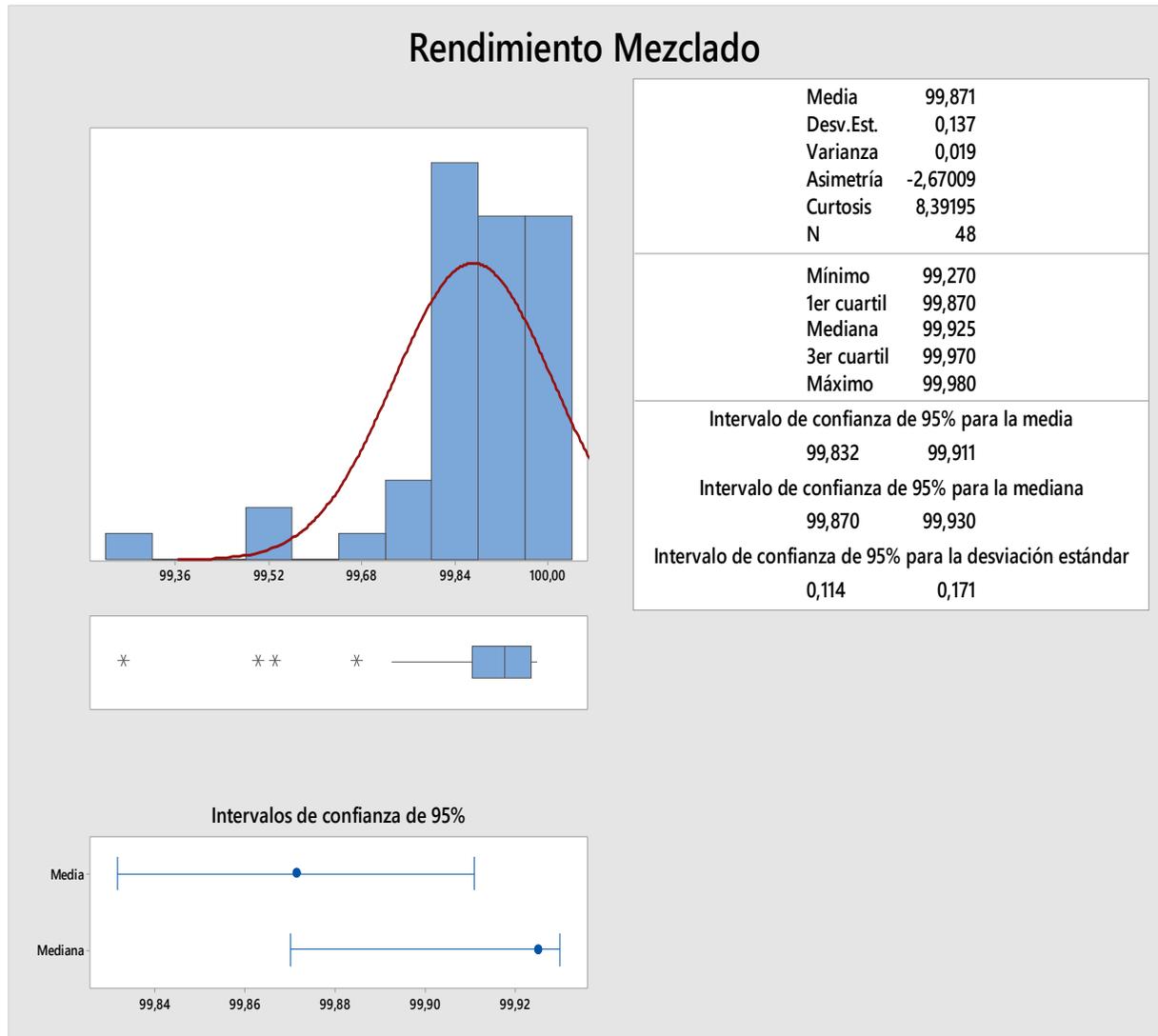
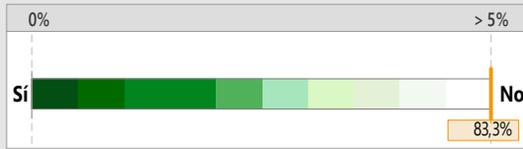


Figura 15. Datos estadísticos de rendimiento de mezclado

De acuerdo a la gráfica se obtiene una media del proceso de 99.871, que está cercana al 100% una desviación estándar de 0.137, que indica poca variabilidad un valor de asimetría de -2.67 que indica valores sesgados con respecto a la media y una curtosis de 8.39195, que indica que una gran dispersión de los datos.

### Datos Individuales y Rangos Móviles Rendimiento Mezclado 95%-105%

¿Es estable la media del proceso?



El proceso es estable

La media puede no ser estable, 0,7% de los puntos pudieran estar fuera de control, con un número reducido de datos, el porcentaje fuera de control puede parecer mucho mas grande.

#### Gráficas de observaciones individuales y rangos móviles

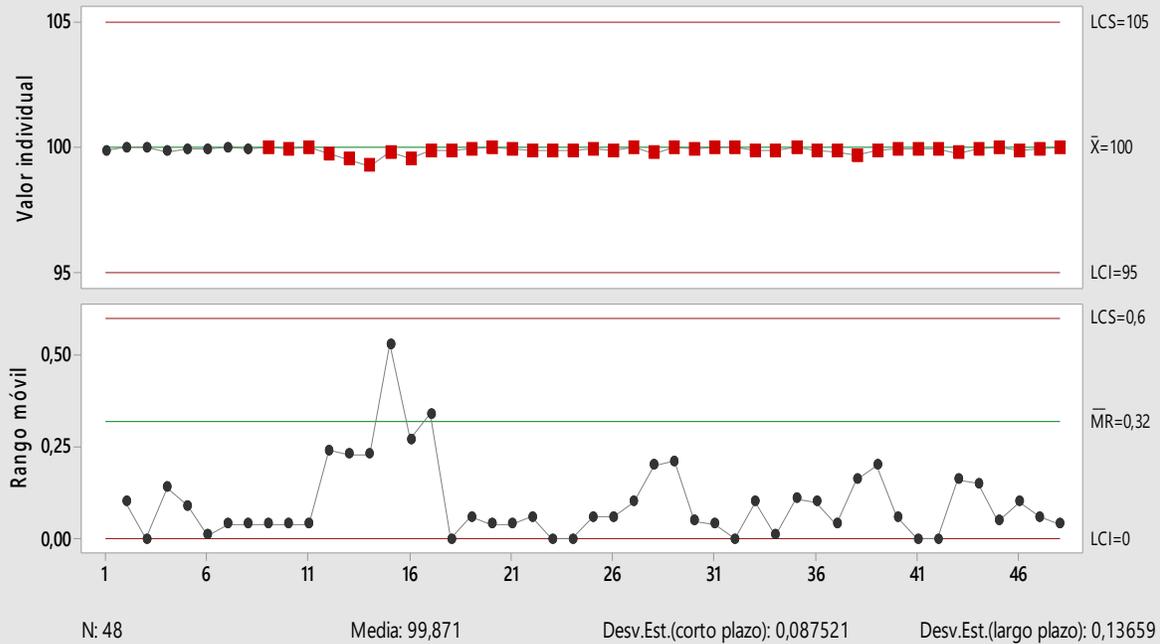


Figura 16. Grafica de observaciones individuales y rangos móviles de rendimiento de mezclado

La gráfica de valores individuales muestra un proceso de mezclado estable, aunque la media puede ser que no sea estable, esto se puede observar en la gráfica de rangos móviles donde se puede ver que si la media cambia el rango se amplía.

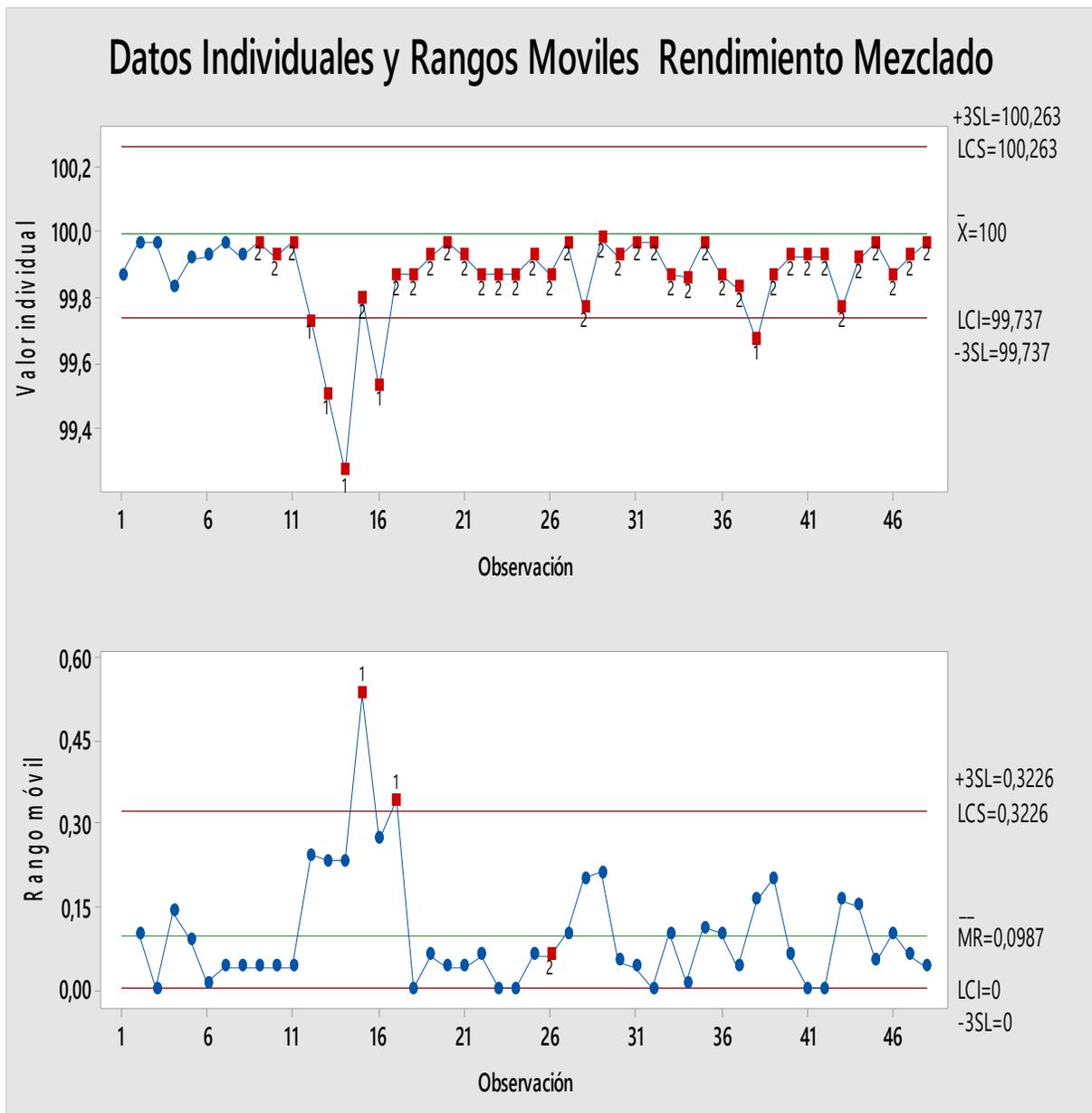


Figura 17. Gráfica de valores individuales para límites de control en rendimiento de mezclado

En la gráfica de valores individuales se obtienen los límites de control ( $\pm 3$  sigma) con lo que se observa que el proceso tiene varios valores fuera de estos límites de control, lo mismo se observa en la gráfica de rangos móviles, se revisaron los datos de estos lotes que están fuera de control, estos lotes se realizaron por el mismo operador en el segundo turno en los días viernes y sábado, por lo que alguna situación personal o laboral pudo afectar al operador para que hubiera un cambio para generar esta situación.

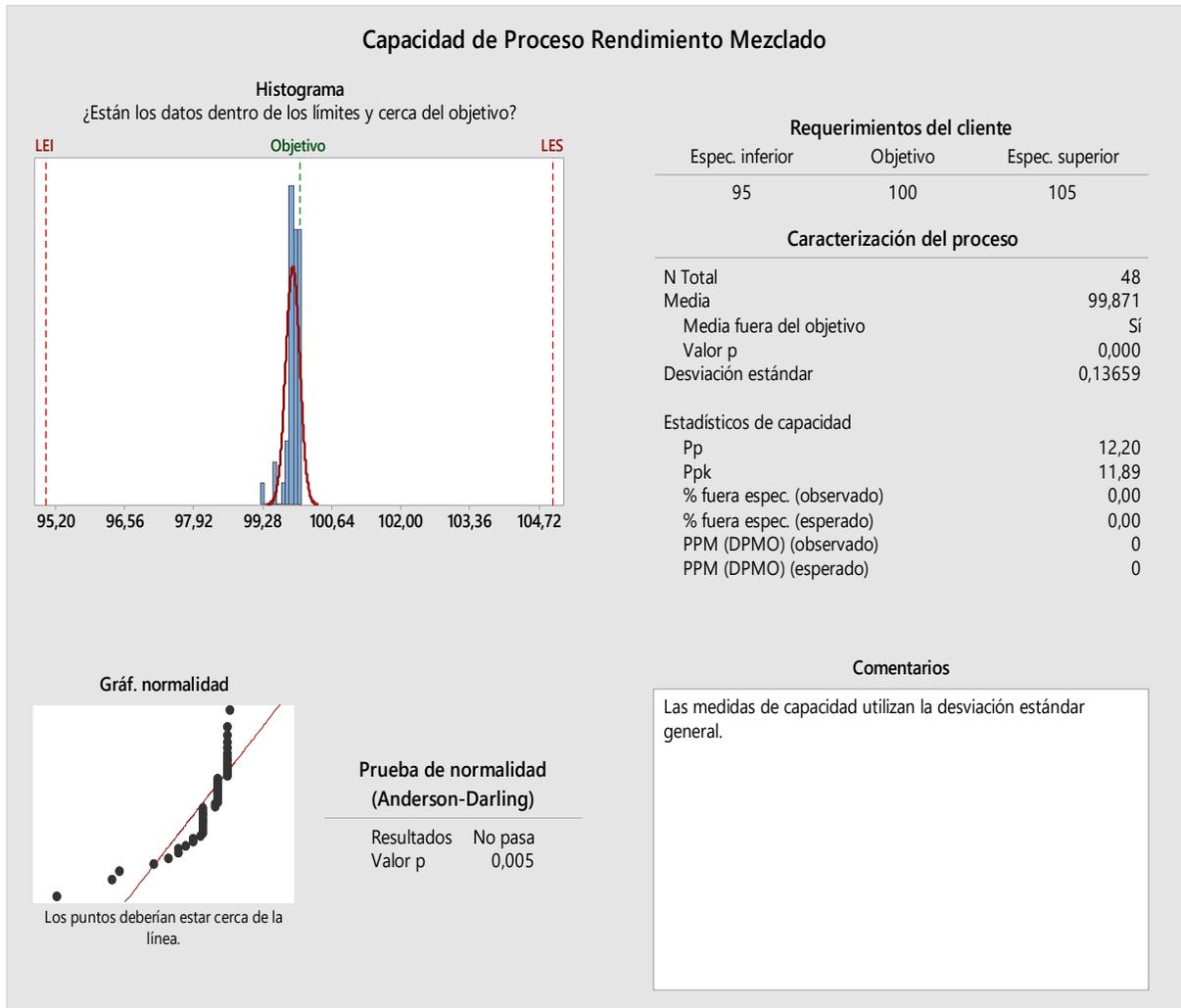


Figura 18. Capacidad de Proceso (Mezclado)

En la capacidad de proceso se muestran datos cercanos al centro, que es lo que se pretende. Los datos de Pp y Ppk son altos lo que indica un proceso estable y capaz aún así se puede mejorar, con la intención de llevar los resultados al centro de la especificación.

## 6.12.2 Proceso de Encapsulado

Tabla 22. Pesos promedios de llenado y rendimiento de encapsulado

Lote	Peso mínimo: 285 mg/cap Peso promedio: 300 mg/cap Peso máximo: 315 mg/cap	Peso promedio aseguramiento	Rendimiento (95 % - 105 %)	Piezas teóricas (piezas)
	Peso promedio fabricación			
14B0031	301.70	301.80	97.48	974831
14B0032	301.78	302.72	97.91	979060
14B0033	301.68	302.00	98.29	982904
14C0081	301.60	302.00	97.89	978942
14C0082	301.76	302.48	98.18	981841
14C0083	301.47	301.85	98.12	981209
14C0084	301.11	302.05	98.48	984763
14D0131	301.48	301.97	98.15	981505
14D0132	301.41	301.80	98.17	981741
14D0133	301.10	300.90	97.70	976983
14D0134	301.38	301.40	97.93	979342
14D0135	301.64	302.00	97.77	977700
14D0136	300.24	300.80	95.82	958226
14D0137	300.11	299.38	96.75	967473
14E0189	300.79	300.40	98.34	983438
14E0201	300.69	300.10	97.09	970909
14E0202	300.43	300.80	97.35	973450
14E0203	300.60	300.80	98.53	985279
14E0204	301.10	301.20	97.54	975360
14E0205	300.55	300.61	97.48	974767
14E0206	300.56	300.50	97.69	976869
14E0207	300.65	301.03	98.65	986541
14E0239	301.07	301.42	97.05	970457
14E0240	300.99	300.97	98.12	981201
14E0241	300.68	301.44	98.51	985080
14F0242	300.56	301.31	97.10	970973
14F0243	300.58	300.20	97.01	970120
14G0303	300.36	299.23	97.65	976549
14G0304	300.52	300.60	98.11	981072
14G0305	300.60	301.30	97.59	975893
14G0306	300.46	300.66	97.89	978923
14G0307	300.54	300.27	98.97	989650
14H0367	300.10	300.40	97.98	979762
14H0368	300.03	299.70	99.99	999917
14H0369	300.70	302.30	99.75	997505
14H0400	300.47	300.61	97.70	977083
14H0401	300.51	301.00	98.56	985624

Tabla 22. Pesos promedios de llenado y rendimiento de encapsulado (continuación)

Lote	Peso Mínimo: 285 mg/cap Peso Promedio: 300 mg/cap Peso Máximo: 315 mg/cap		Rendimiento (95 % - 105 %)	Piezas teóricas (pz)
	Peso promedio fabricación	Peso promedio aseguramiento		
14L0598	300.77	302.50	97.88	978752
15A0032	300.43	300.40	97.80	978035
15A0033	300.43	300.80	97.55	975488
15A0034	301.34	302.20	96.20	962027
15A0035	300.65	299.61	98.10	980970
15B0065	299.91	299.34	98.05	980474
15B0066	300.58	300.10	98.78	987816
15B0067	300.47	300.21	98.51	985070
15B0068	300.12	300.03	97.71	977136
15B0071	300.17	300.10	98.37	983689
15B0072	300.70	299.70	98.55	985531

### Peso promedio

La especificación de peso promedio 285 mg – 315 mg.

El control del peso promedio se hace en el área de aseguramiento de calidad y también se hace en el área de producción cada departamento lo hace por separado.

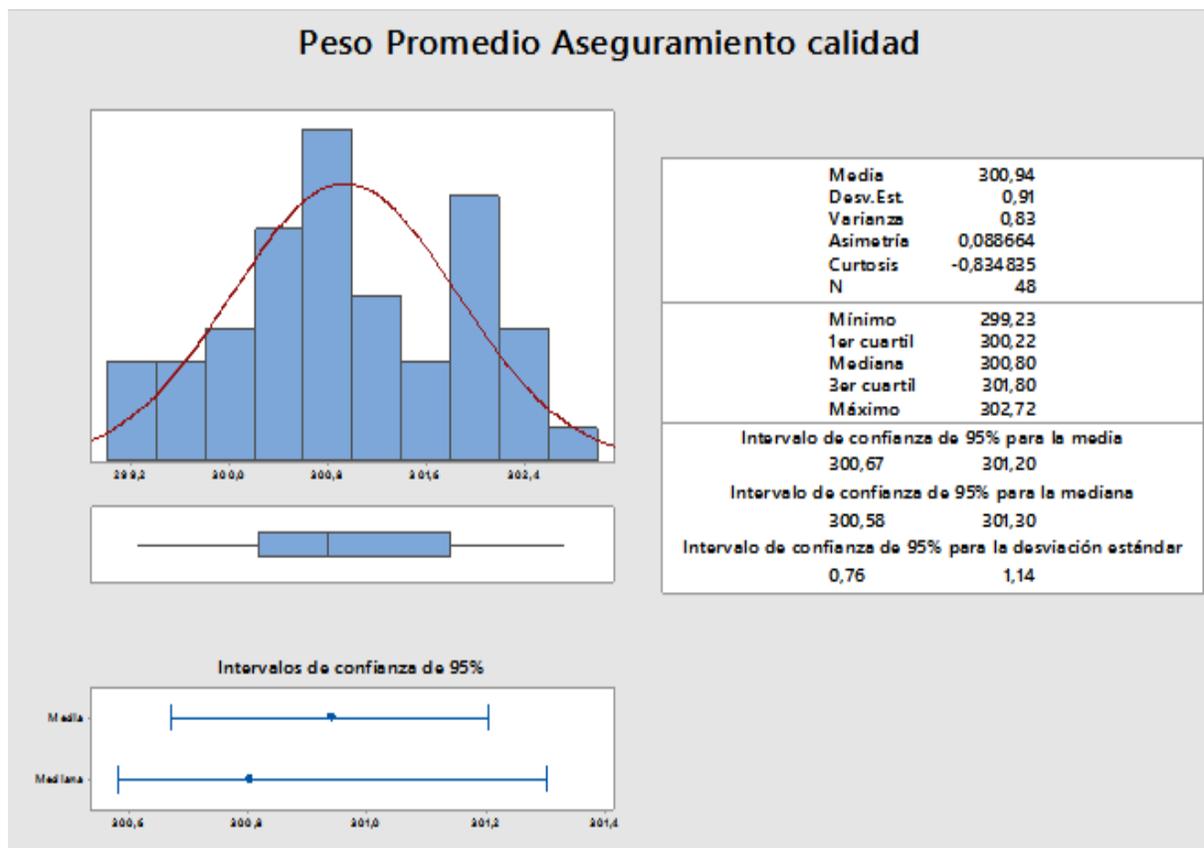


Figura 19. Peso promedio de aseguramiento de calidad

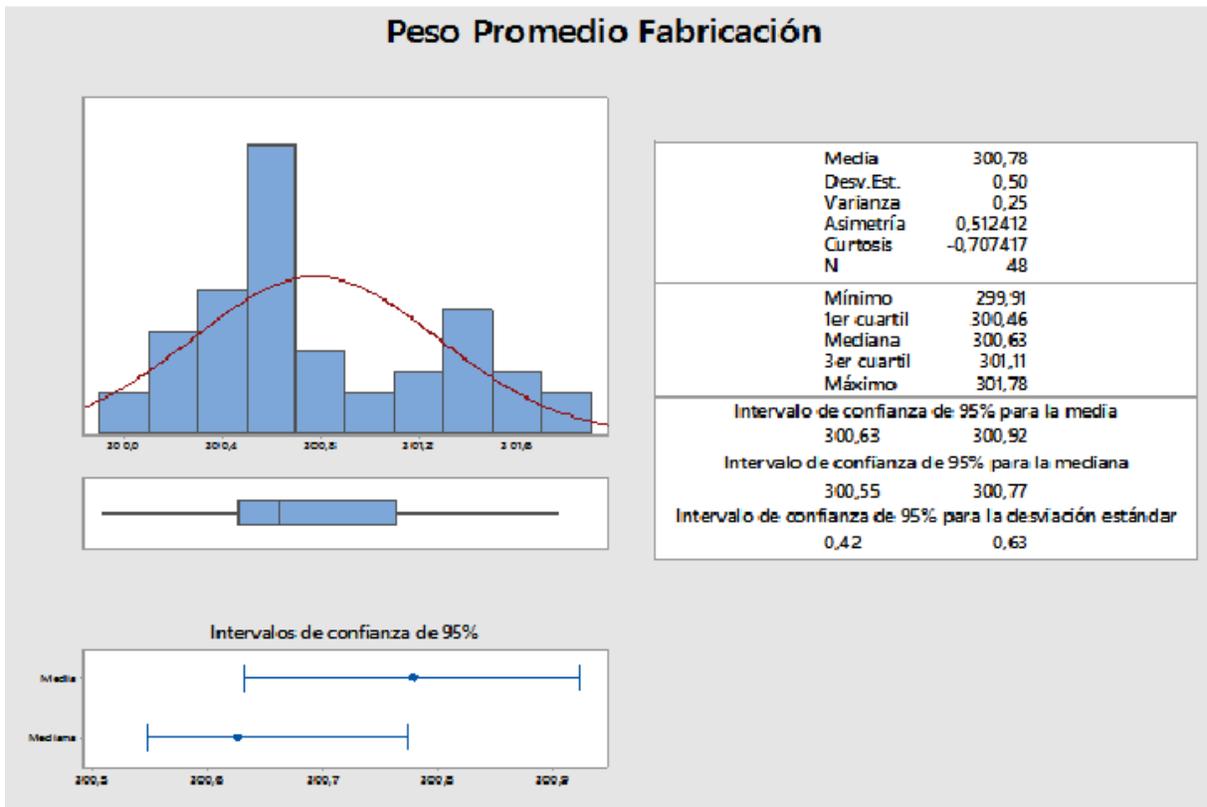


Figura 20. Peso promedio de fabricación

Se observa que la media en las gráficas tanto en la de aseguramiento como en la fabricación están levemente movidas a la derecha como lo indica la de asimetría y una leve dispersión de los datos de acuerdo con la curtosis, esto se puede observar en la siguiente gráfica.

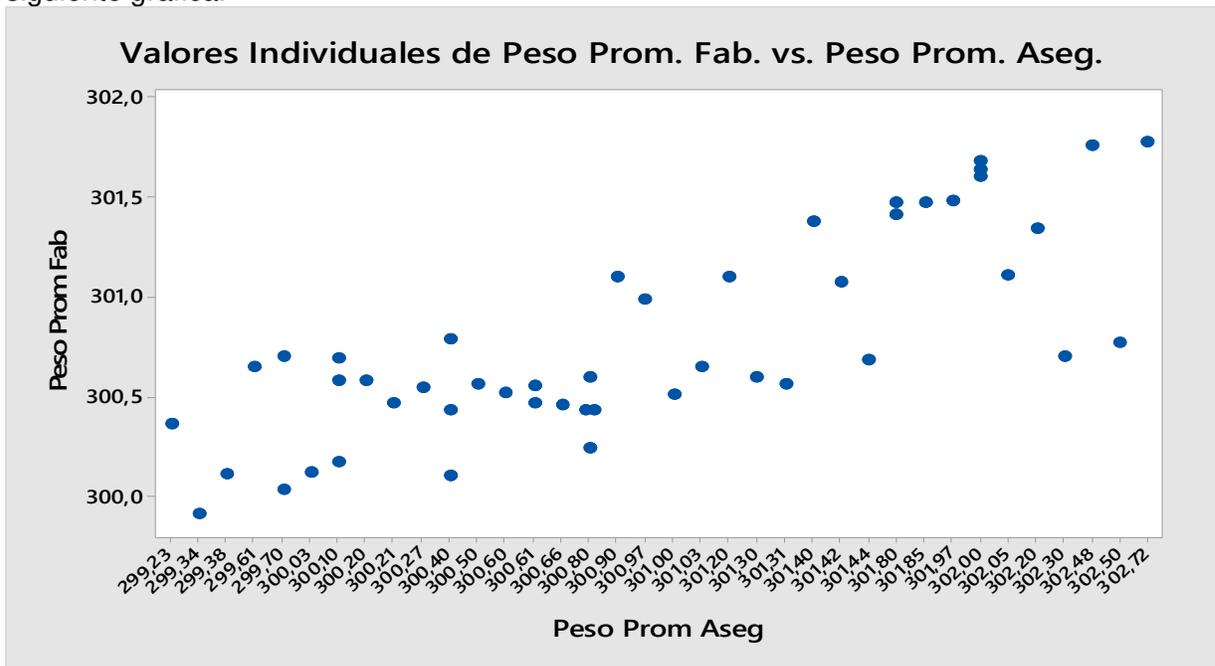


Figura 21. Valores individuales de peso promedio de fabricación

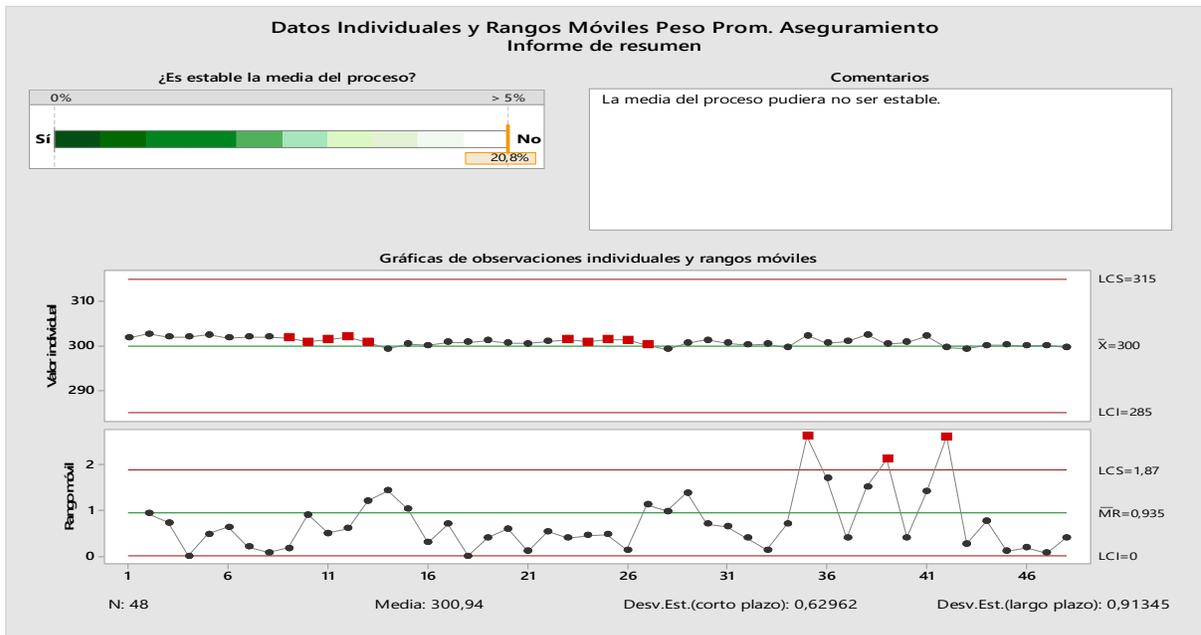


Figura 22. Datos individuales y rangos móviles de peso promedio de aseguramiento

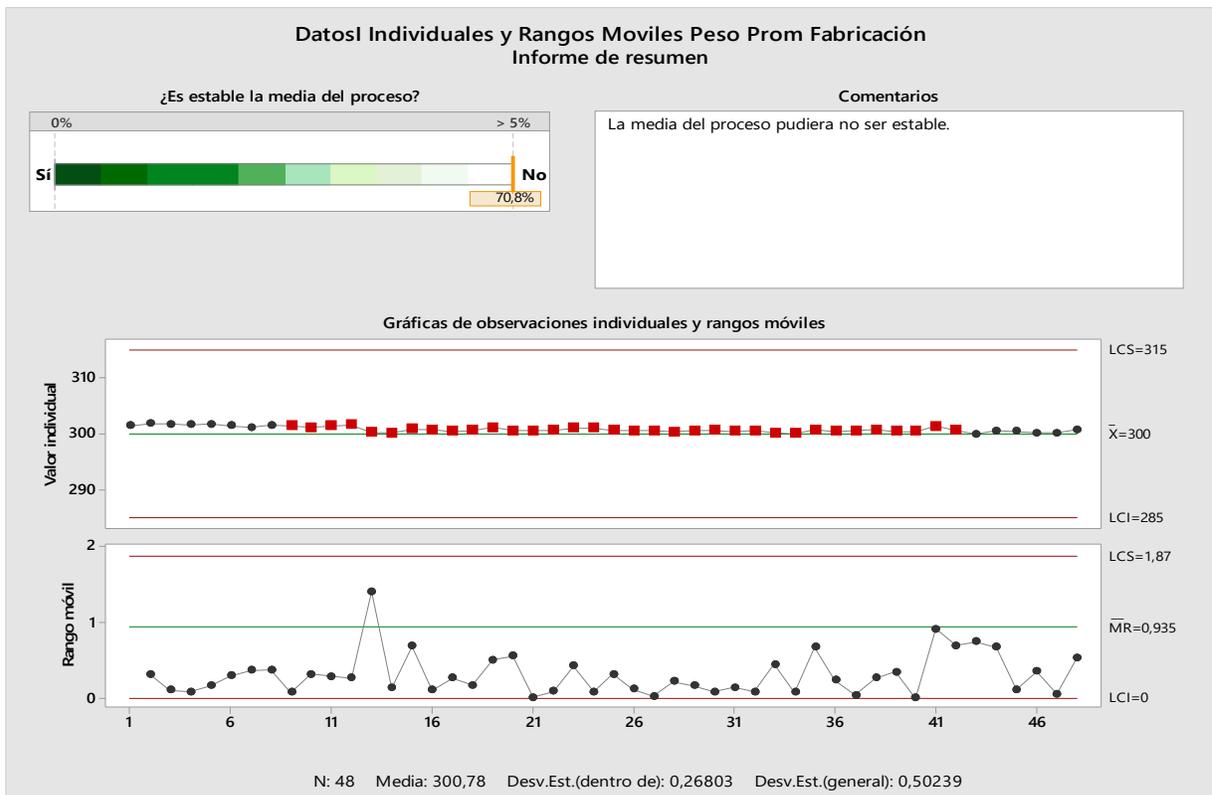


Figura 23. Datos individuales y rangos móviles de peso promedio de fabricación

Se observa en las dos gráficas de valores individuales que con los límites de especificación el proceso es muy estable, y aun así se puede mejorar, ya que la media no es estable, cuando cambia se nota esta variación en la gráfica de rangos móviles.

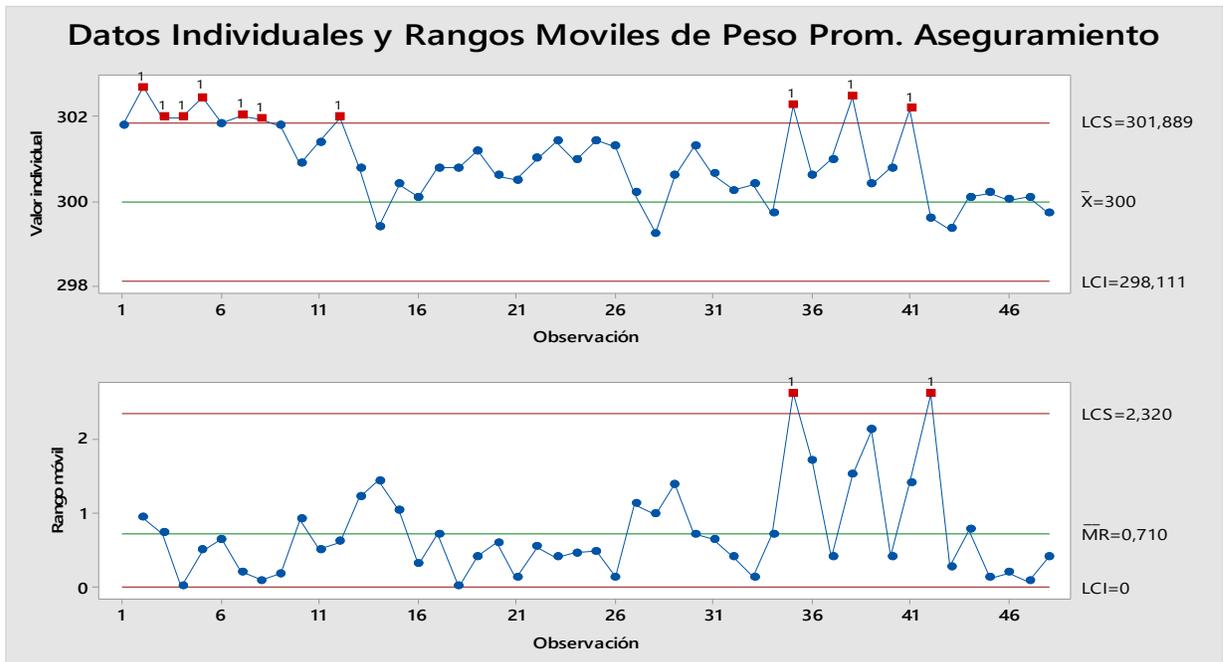


Figura 24. Datos individuales y rangos móviles de peso promedio de aseguramiento con límites de control

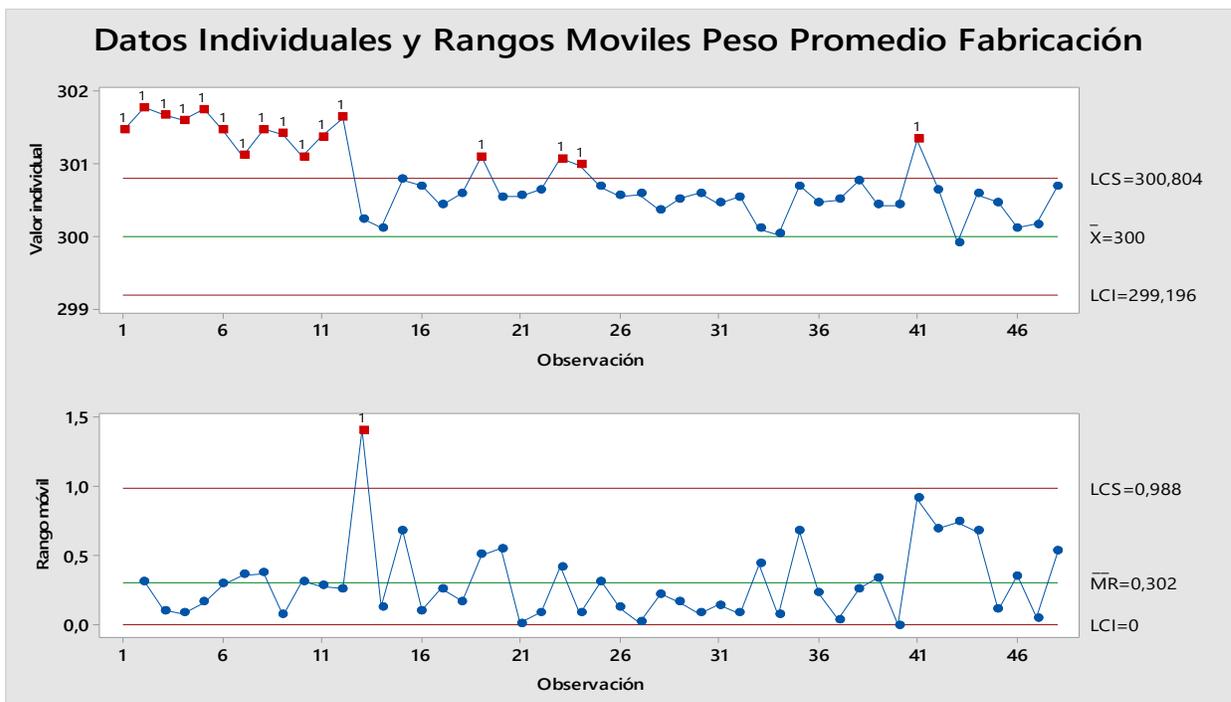


Figura 25. Datos individuales y rangos móviles de peso promedio de fabricación con límites de control

De acuerdo con los límites de control en las dos graficas de datos individuales se observa que hay datos fuera de control, aunque de acuerdo con las especificaciones cumple bien, se puede mejorar el proceso, poniendo atención en el control del peso promedio al momento del llenado de las cápsulas.

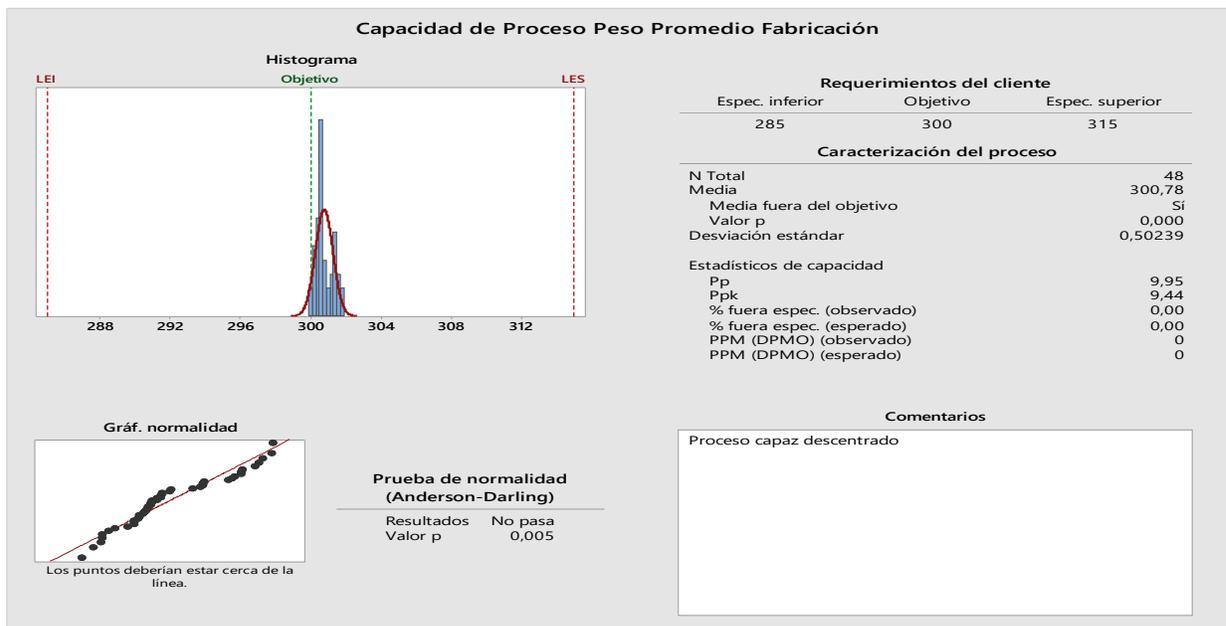


Figura 26. Capacidad de proceso de peso promedio de fabricación

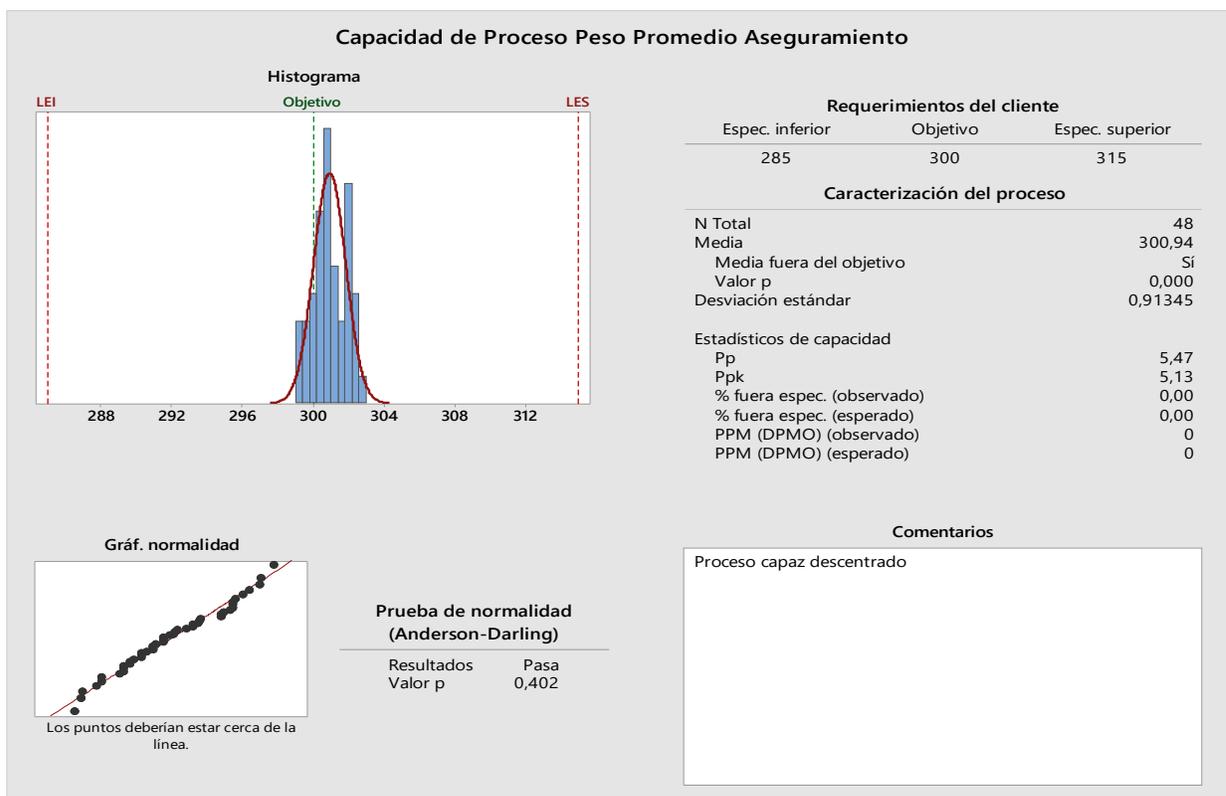


Figura 27. Capacidad de proceso de peso promedio de aseguramiento

En las dos gráficas de capacidad de proceso de peso promedio se observan valores de Pp y Ppk altos, lo que indica que el proceso es capaz y adecuado, se observa que la media está un poco movida hacia la derecha, pero comparando con la especificación está bastante bien el proceso.

Rendimiento de encapsulado:

La especificación es de 95% - 105%

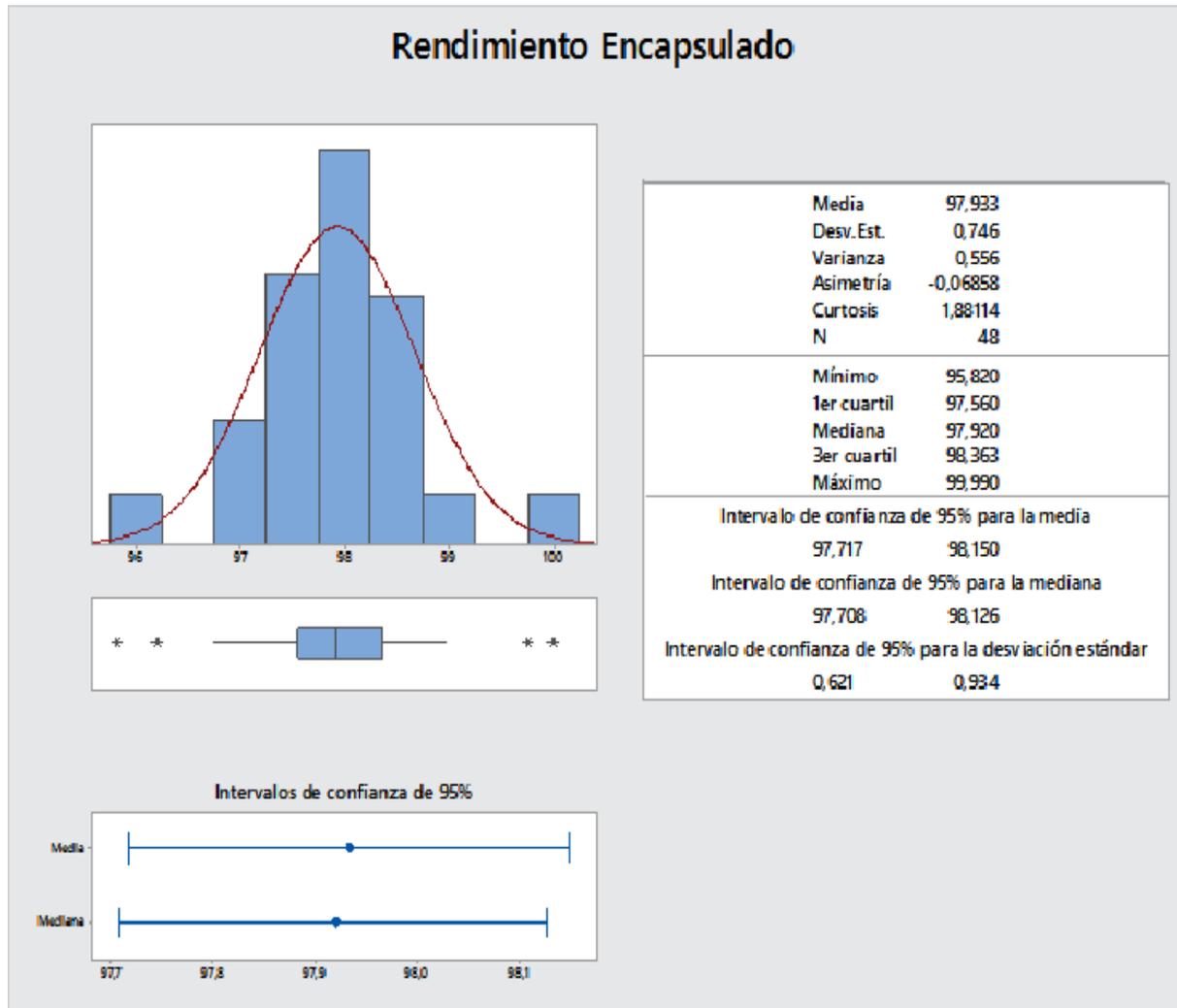


Figura 28. Datos estadísticos de rendimiento de encapsulado

La media es de 97.93%, está un poco alejada del centro, hacia el lado izquierdo, también se observan dispersos los datos.

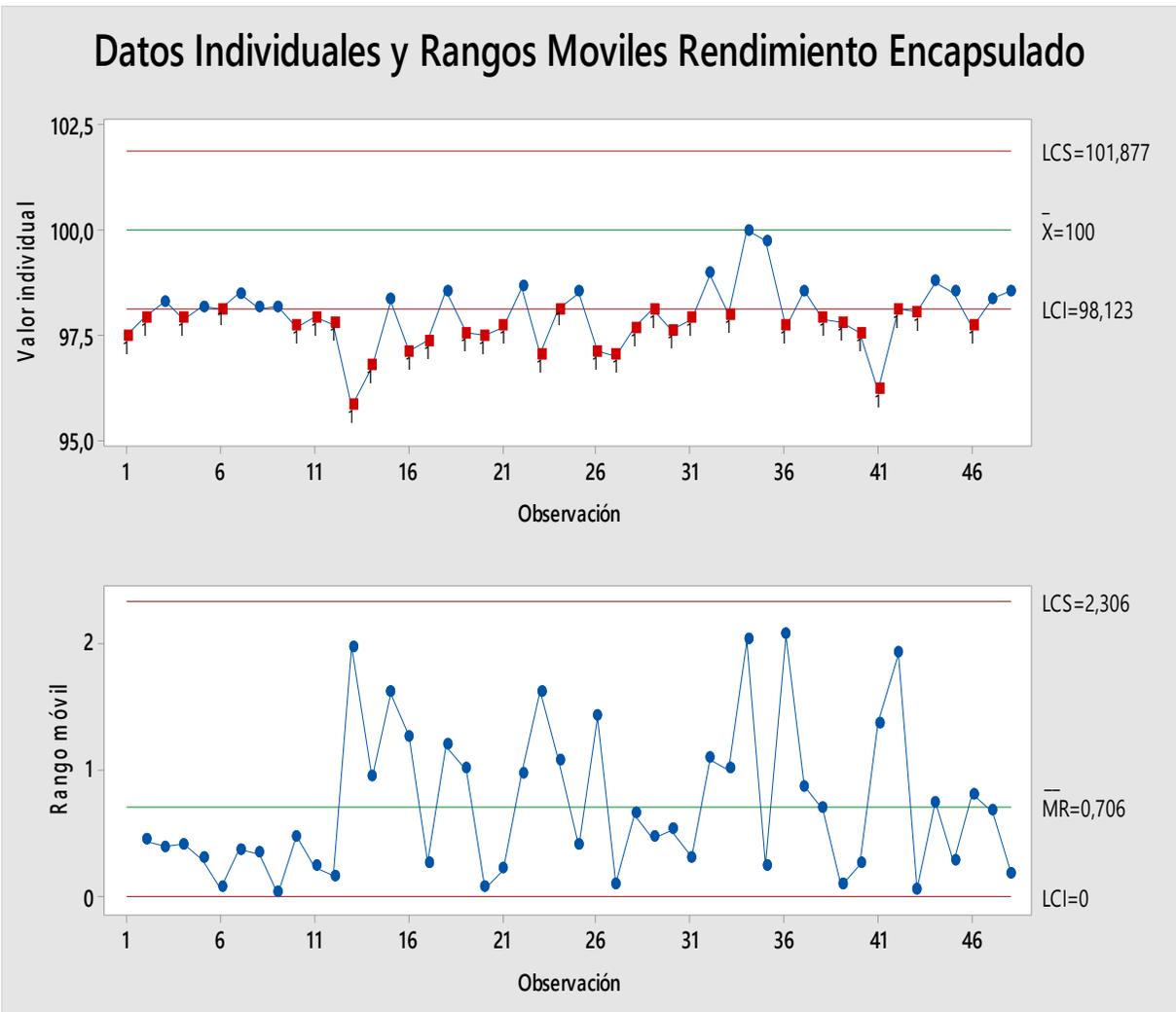


Figura 29. Gráfica de datos individuales y rango móvil de rendimiento de encapsulado

Se observa en la gráfica de valores individuales que la mayoría de datos están entre 96% y 98%, muchos de los datos están fuera de control de acuerdo con los límites de control establecidos en esta gráfica.

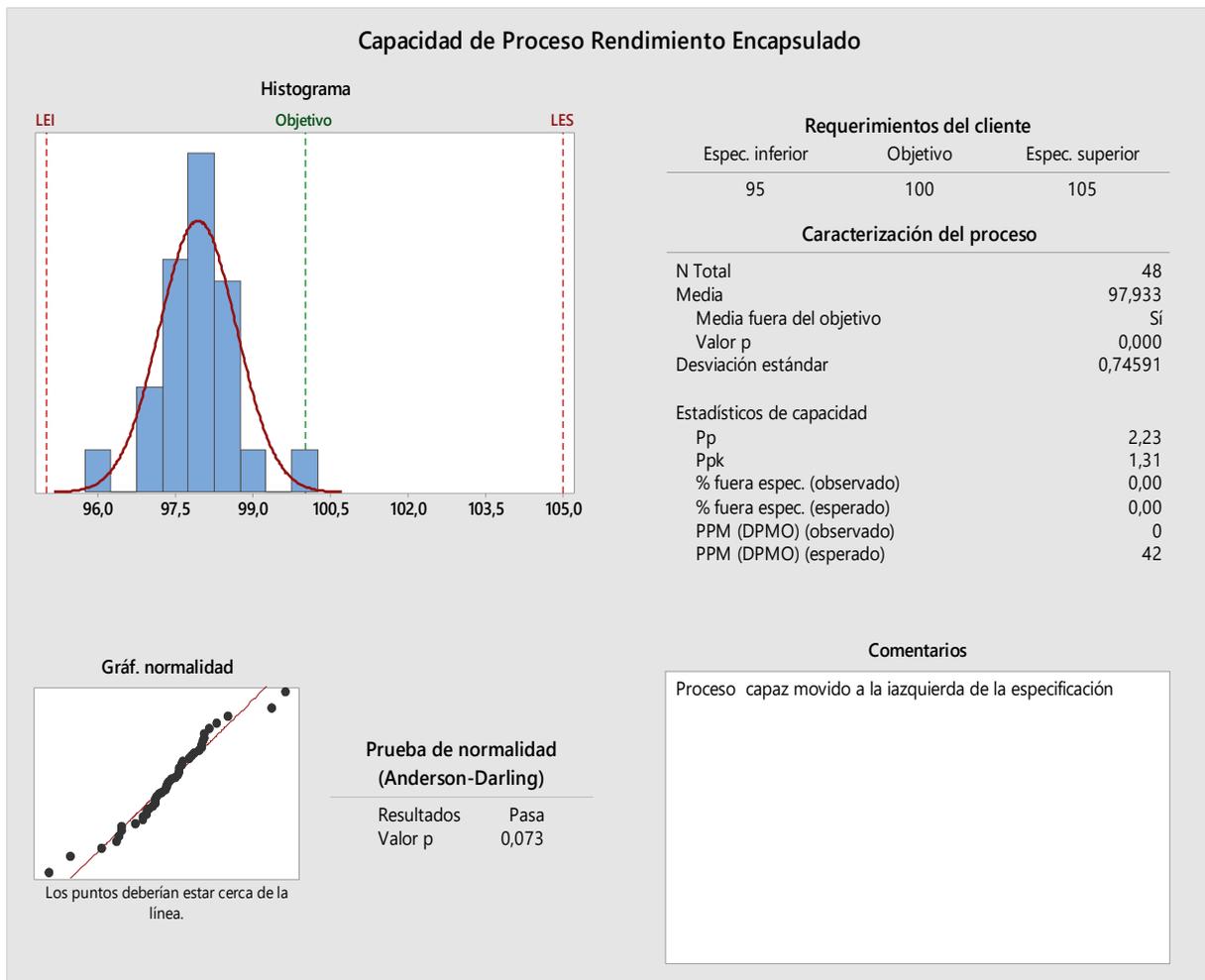


Figura 30. Capacidad de proceso de encapsulado

Se observa que la media esta movida hacia la izquierda de la especificación, el dato de Pp es de 2.23, lo que indica un proceso capaz, el dato de Ppk es de 1.3 que indica que la media esta movida. Por lo que el proceso necesita mejorar.

### 6.12.3 Proceso de acondicionamiento

Las especificaciones son 98% - 100%

Tabla 23. Rendimiento de acondicionamiento

Lote	Tamaño de lote (piezas)	Cantidad entregada (piezas)	Rendimiento (%)
14B0031	16247	16151	99.34
14B0032	16317	16301	99.90
14B0033	16381	16340	99.75
14C0081	16315	16242	99.55
14C0082	16364	16326	99.77
14C0083	16353	16302	99.69
14C0084	16412	16344	99.59
14D0131	16358	16337	99.87
14D0132	16362	16344	99.89
14D0133	16283	16257	99.84
14D0134	15000	14982	99.88
14D0134	1322	1316	99.55
14D0135	16295	16235	99.63
14D0136	15970	15952	99.89
14D0137	16124	16110	99.91
14E0189	16390	16374	99.90
14E0201	16181	16164	99.89
14E0202	16224	16206	99.89
14E0203	16421	16410	99.93
14E0204	16256	16236	99.88
14E0205	16246	16228	99.89
14E0206	16281	16266	99.91
14E0207	16442	16425	99.90
14F0239	16174	16164	99.94
14F0240	16353	16338	99.91
14F0241	16418	16404	99.91
14F0242	16182	16091	99.44
14F0243	16168	16158	99.94
14G0303	16275	16254	99.87
14G0304	16351	16280	99.57
14G0305	16264	16248	99.90
14G0306	16315	16296	99.88
14G0307	16494	16474	99.88
14H0367	32658	32595	99.81
14H0368	16665	16594	99.57
14H0369	16625	16563	99.63
14H0400	16284	16269	99.91
14H0401	16427	16413	99.91
14L0598	32625	32582	99.87
15A0032	16300	16285	99.91
15A0033	16258	16239	99.88
15A0034	16033	16019	99.91
15A0035	16349	16335	99.91
15B0065	16341	16329	99.93

Tabla 23. Rendimiento de acondicionamiento (continuación)

Lote	Tamaño de lote (pz)	Cantidad entregada (piezas)	Rendimiento (%)
15B0066	16463	16443	99.88
15B0067	16417	16395	99.87
15B0068	16285	16266	99.88
15B0071	16394	16374	99.88
15B0072	16425	16413	99.93

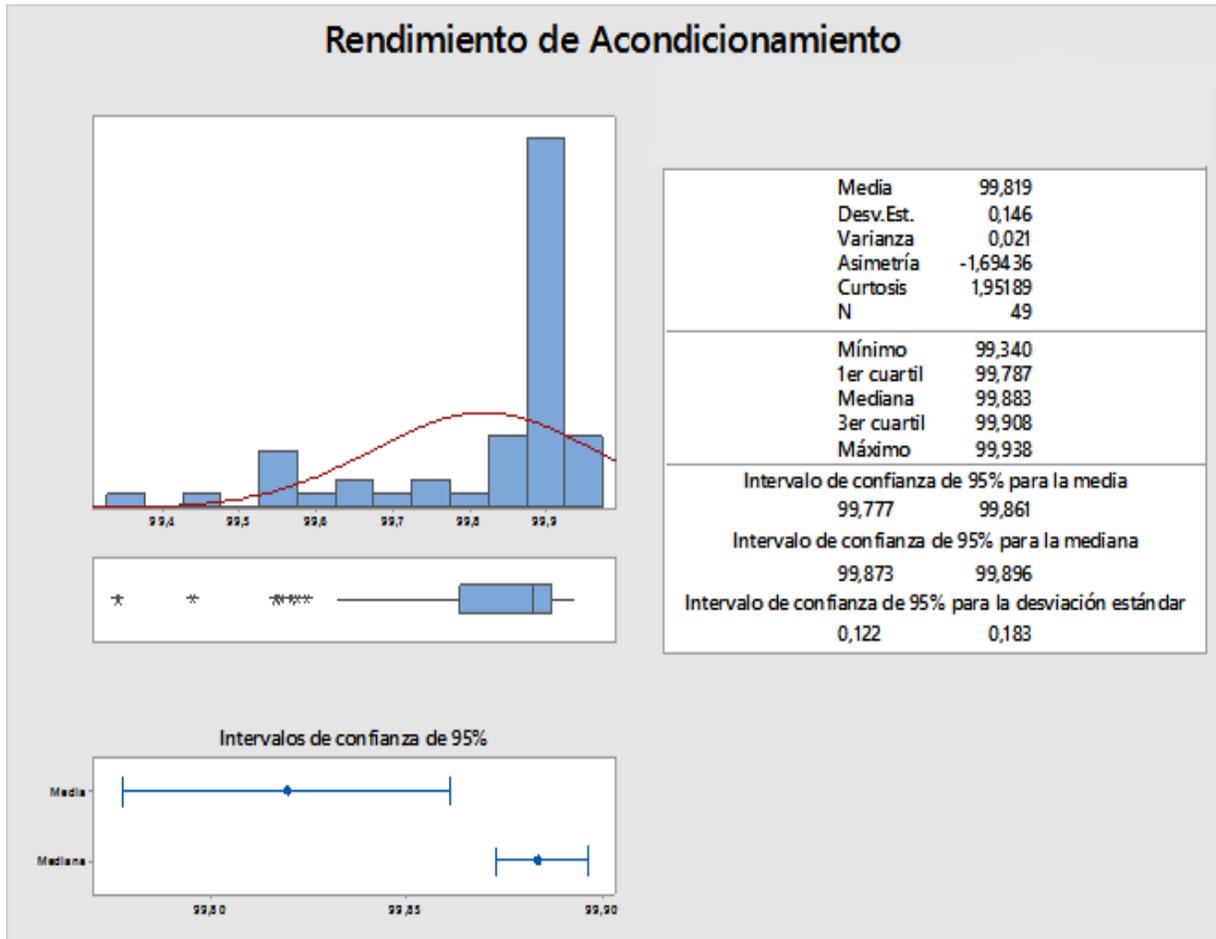


Figura 31. Resultados estadísticos de rendimiento de acondicionamiento

La media obtenida fue de 99.819, con una asimetría de -1.6943 que indica que la curva esta movida a la izquierda y una curtosis de 1.95 que indica dispersión de datos.

## Datos Individuales y Rango Móvil Rendimiento Acondicionamiento.

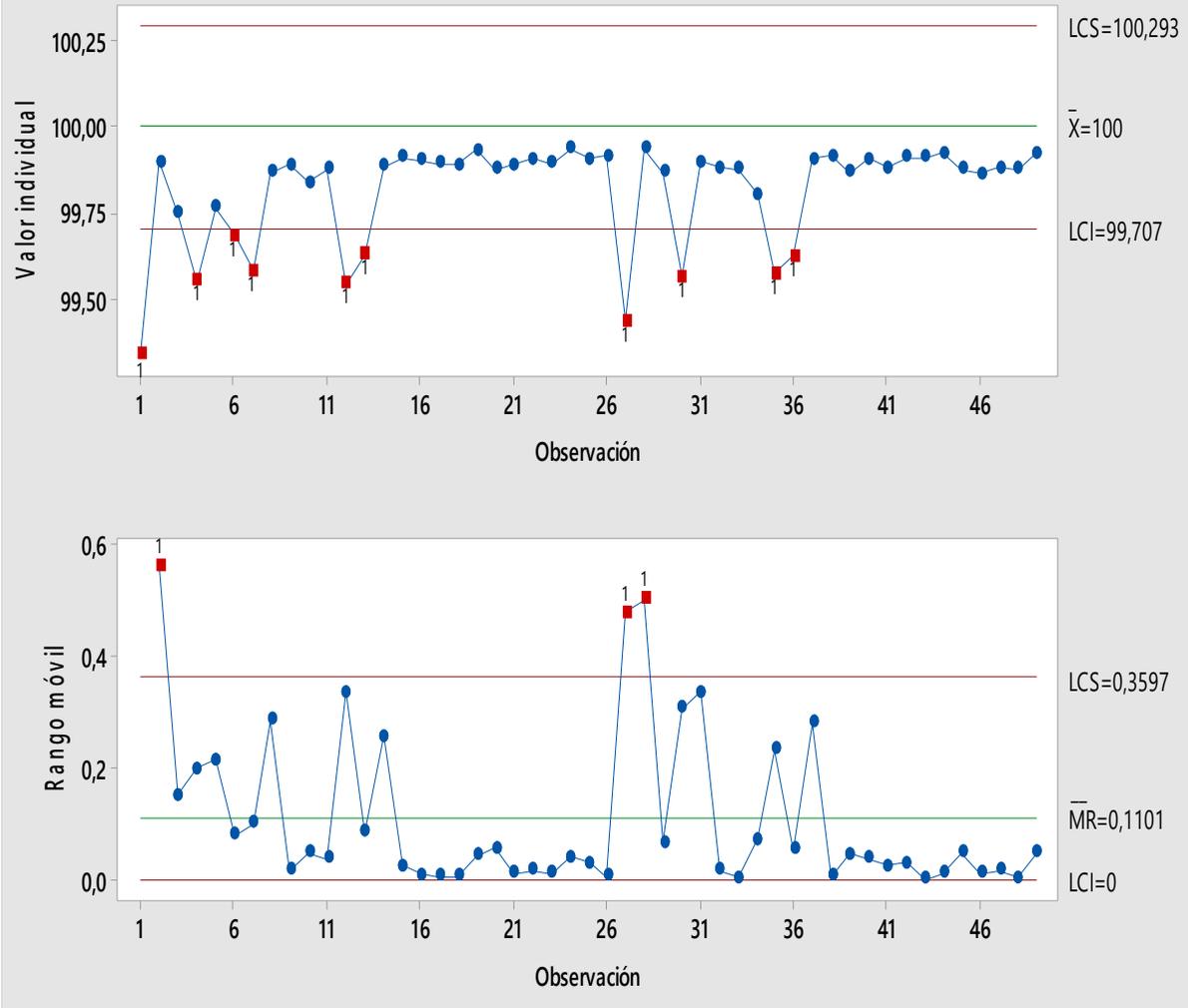


Figura 32. Gráficas de valores individuales y rango móvil de rendimiento de acondicionamiento

De acuerdo a la gráfica se observa que todos los datos están dentro de la especificación, sin embargo, con los límites de control obtenidos hay varios datos que están fuera de estos límites, lo que indica que se puede mejorar el proceso.

## Capacidad de Proceso de Acondicionamiento

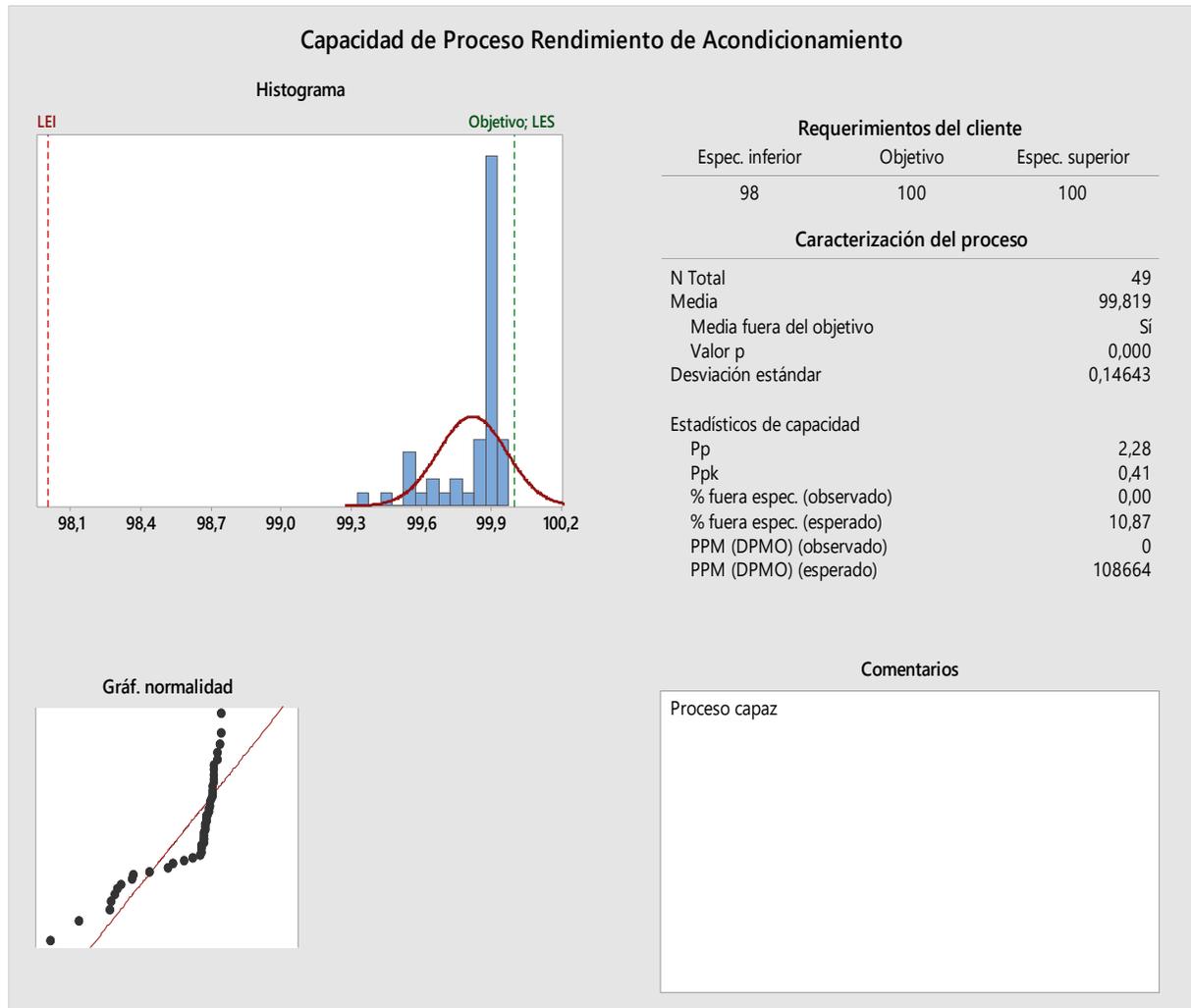


Figura 33. Gráfica de capacidad de proceso del proceso de acondicionamiento

La capacidad de proceso muestra un proceso capaz, con una media de 99.819 que está muy cercano al 100%, el Pp obtenido es de 2.28 lo que indica un proceso capaz y un Ppk de 0.41, que muestra que el proceso está movido a la izquierda, pero realmente se considera bien ya que está muy cercano al 100%.

## 6.13 Análisis de Producto

### 6.13.1 Contenido de Principio activo (Valoración granel)

Tabla 24. Valoración de principio activo (granel)

Lote	Contenido principio activo		Dictamen
	100.00 mg/g	90.00% a 110.00%	
14B0031	97.57	97.57	Aprobado
14B0032	93.38	93.38	Aprobado
14B0033	98.84	93.38	Aprobado
14C0081	99.81	99.81	Aprobado
14C0082	97.54	97.54	Aprobado
14C0083	106.02	106.02	Aprobado
14C0084	102.98	102.98	Aprobado
14D0131	101.22	101.22	Aprobado
14D0132	97.59	97.59	Aprobado
14D0133	96.55	96.55	Aprobado
14D0134	101.74	101.74	Aprobado
14D0135	98.27	98.27	Aprobado
14D0136	92.37	92.37	Aprobado
14D0137	93.22	93.22	Aprobado
14E0189	94.00	94.00	Aprobado
14E0201	97.47	97.47	Aprobado
14E0202	100.29	100.29	Aprobado
14E0203	102.78	102.78	Aprobado
14E0204	103.23	103.23	Aprobado
14E0205	99.84	99.84	Aprobado
14E0206	105.44	105.44	Aprobado
14E0207	94.37	94.37	Aprobado
14E0239	104.54	104.54	Aprobado
14E0240	105.01	105.01	Aprobado
14E0241	102.48	102.48	Aprobado
14F0242	100.36	100.36	Aprobado
14F0243	103.42	103.42	Aprobado
14G0303	103.66	103.66	Aprobado
14G0304	105.87	105.87	Aprobado
14G0305	104.48	104.48	Aprobado
14G0306	104.01	104.01	Aprobado
14G0307	104.51	104.51	Aprobado
14H0367	95.27	95.27	Aprobado
14H0368	95.76	95.76	Aprobado
14H0369	98.96	98.96	Aprobado

Tabla 24. Valoración de principio activo (granel)

Lote	Contenido principio activo		Dictamen
	100.00 mg/g	90.00% a 110.00%	
14H0400	97.99	97.99	Aprobado
14H0401	98.69	98.69	Aprobado
14L0598	98.50	98.50	Aprobado
15A0032	92.97	92.97	Aprobado
15A0033	96.20	96.20	Aprobado
15A0034	94.33	94.33	Aprobado
15A0035	95.50	95.50	Aprobado
15B0065	92.43	92.43	Aprobado
15B0066	94.06	94.06	Aprobado
15B0067	94.18	94.18	Aprobado
15B0068	99.28	99.28	Aprobado
15B0071	101.70	101.70	Aprobado
15B0072	97.06	97.06	Aprobado

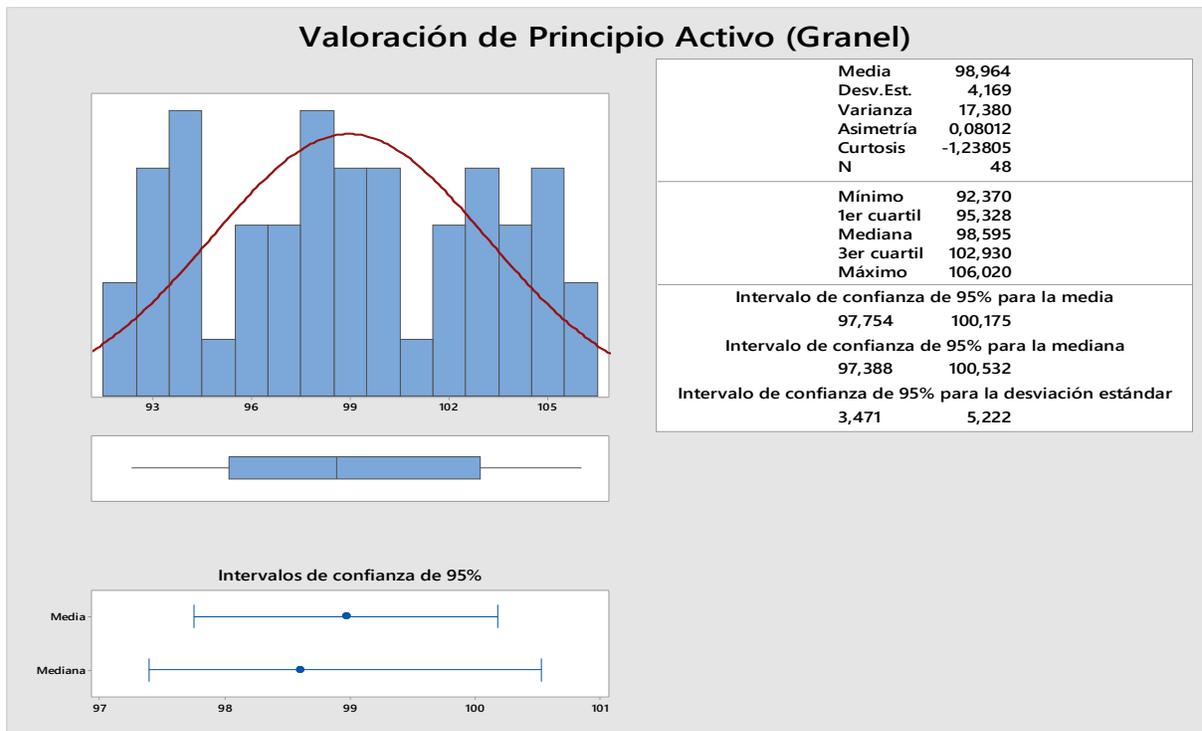


Figura 34. Resultados estadísticos de valoración de principio activo

La media obtenida en la valoración del granel es de 98.964, la desviación estándar es de 4.169 que es alta, el valor de la curtosis es de -1.23 que indica dispersión de los datos, esta dispersión se puede observar en la siguiente gráfica.

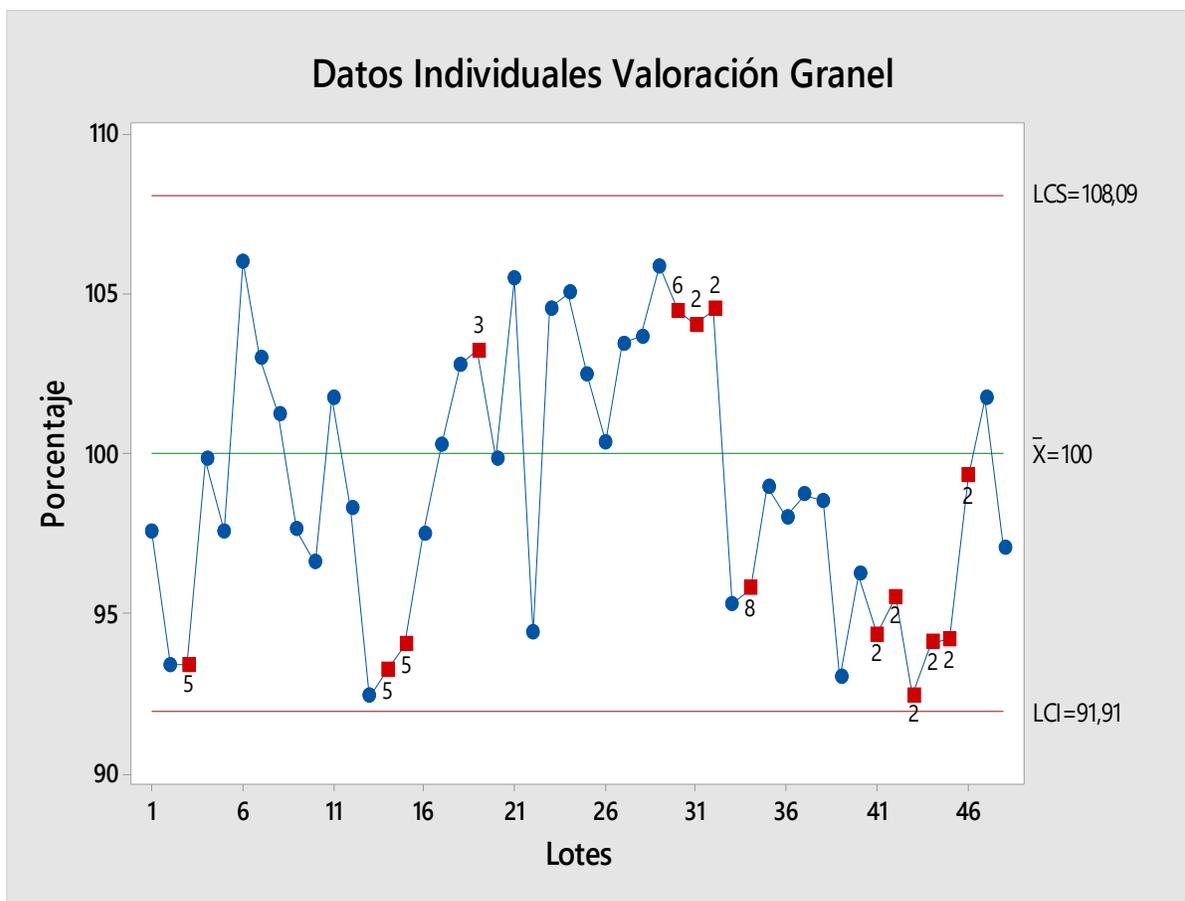


Figura 35. Gráfica de valores individuales de valoración de principio activo (granel)

Todos los resultados están dentro de las especificaciones requeridas, sin embargo hay una gran dispersión de los datos en la gráfica, lo que indica gran variación de los resultados entre lotes.

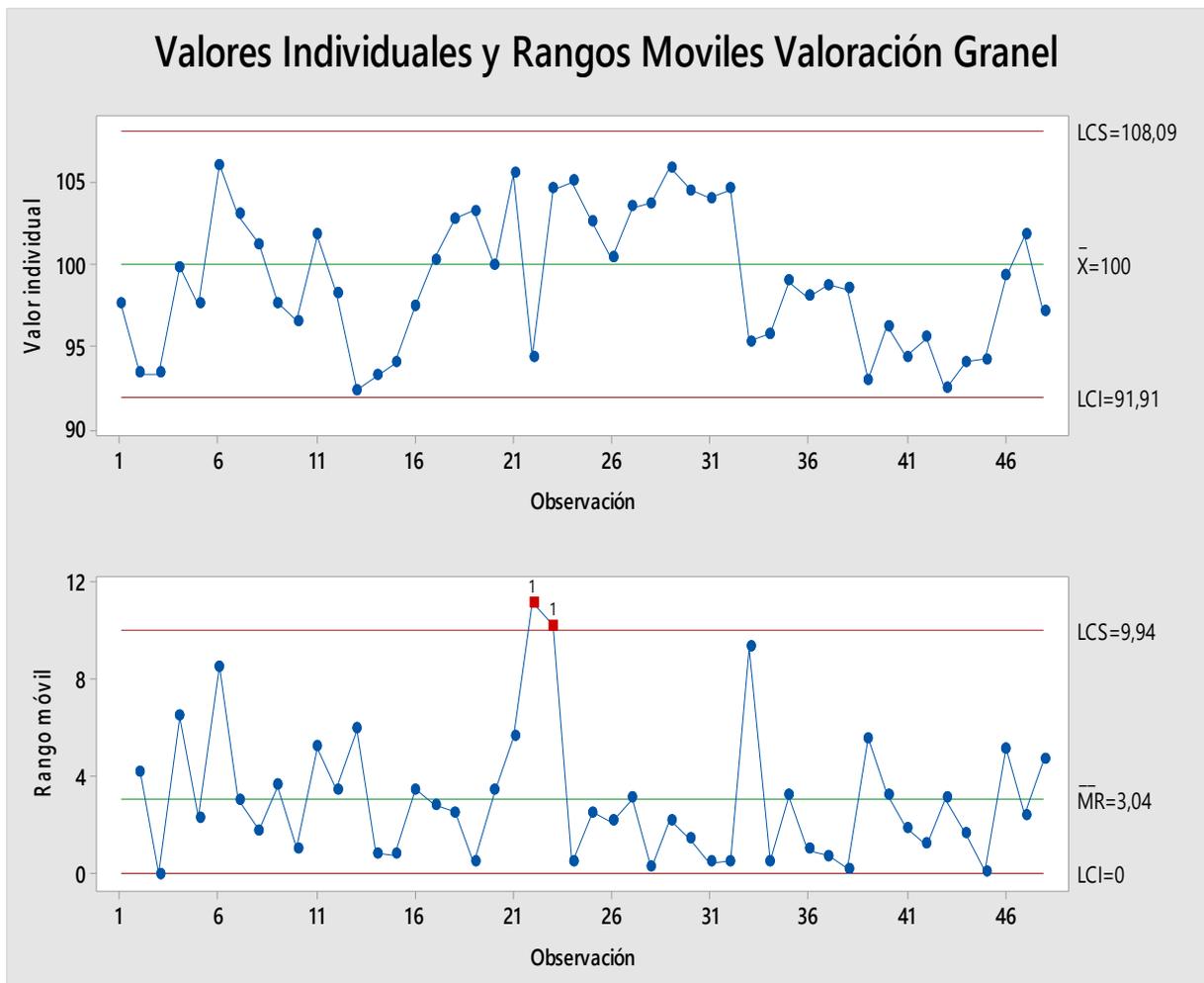


Figura 36. Gráfica de valores individuales y rangos móviles de valoración de principio activo (granel)

De acuerdo con los límites de control se observa en la gráfica de valores individuales que hay puntos muy cercanos a los límites, en la gráfica de rangos móviles hay dos puntos fuera de control lo que indica que cuando la media es más grande los rangos se amplían, es por la gran variación de los resultados, lo que indica un proceso muy inestable.

Los resultados de valoración de este producto están dentro de especificaciones, pero están muy dispersos y variados. Esto puede indicar un proceso de mejora, en capacitación de los analistas, revisar la calibración, calificación de los equipos e instrumentos y la evaluación de la valoración en los procesos de mezclado para determinar si el mezclado es el adecuado.

### 6.13.2 Resultados Microbiológicos Granel

Tabla 25 Resultados Microbiológicos (granel)

Lote	Límites microbianos		Microorganismos objetables			
	Mesófilos aerobios No más de 1000 UFC/g	Hongos y levaduras no más de 100 UFC/g	E.coli ausencia	Salmonella sp ausencia	P. aeruginosa ausencia	S. aureus ausencia
Todos los lotes	Menos de 10UFC/g	Menos de 10UFC/g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Los resultados microbiológicos todos los lotes están dentro de especificaciones.

### 6.13.3 Contenido de Principio activo (Valoración PT)

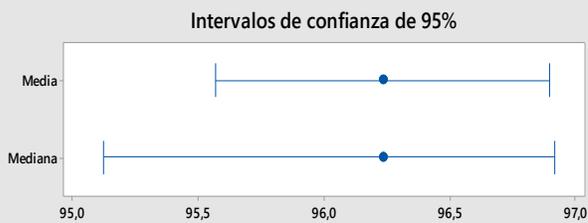
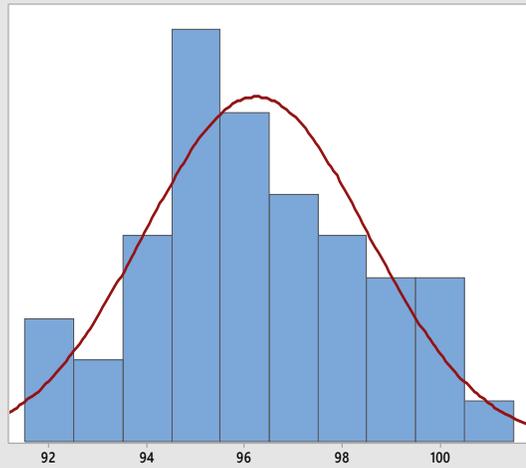
Tabla 26 Resultados de contenido de Principio activo (Valoración PT)

Lote	Peso promedio		Disolución Q> 70.0% 120 minutos	Contenido de principio activo		Uniformidad de dosis		Dictamen
	300.00 mg/cap	90.00% - 110.00%		30.0 mg/cap	90.00 % - 110.00 %	VA ≥ 15	%	
14B0031	303.59	101.20	96.90	28.44	94.80	9.80	95.84	Aprobado
14B0032	300.51	100.17	104.45	29.95	99.83	11.50	104.49	Aprobado
14B0033	299.85	99.95	99.95	27.74	92.47	6.30	98.90	Aprobado
14C0081	301.36	100.45	100.01	28.15	93.83	4.10	97.86	Aprobado
14C0082	301.75	100.58	99.09	28.77	95.90	1.90	98.11	Aprobado
14C0083	301.36	100.45	101.12	28.71	95.70	5.50	98.42	Aprobado
14C0084	304.70	101.57	106.55	29.98	99.93	10.40	101.62	Aprobado
14D0131	302.57	100.86	101.58	29.15	97.17	3.70	98.62	Aprobado
14D0132	302.51	100.84	97.66	28.41	94.70	5.70	98.43	Aprobado
14D0133	301.10	100.37	99.28	28.91	96.37	3.90	99.35	Aprobado
14D0134	301.18	100.39	100.29	29.24	97.47	3.30	99.89	Aprobado
14D0135	301.07	100.36	99.55	30.32	101.07	3.90	98.46	Aprobado
14D0136	301.25	100.42	106.49	28.63	95.43	7.46	98.55	Aprobado
14D0137	299.29	99.76	103.95	28.44	94.80	9.91	95.55	Aprobado
14E0189	299.96	99.99	107.33	28.52	95.07	4.64	97.39	Aprobado
14E0201	299.04	99.63	103.78	29.69	98.97	5.42	101.64	Aprobado
14E0202	297.49	99.16	103.97	29.06	96.87	3.80	97.87	Aprobado
14E0203	299.78	99.93	104.01	28.26	94.20	2.90	101.51	Aprobado
14E0204	299.07	99.69	102.93	28.32	94.40	3.60	99.73	Aprobado
14E0205	299.89	99.93	102.94	28.10	93.67	5.10	98.25	Aprobado
14E0206	299.25	99.75	103.59	27.75	92.50	6.10	96.22	Aprobado
14E0207	301.28	100.43	103.96	27.57	91.90	4.30	99.28	Aprobado
14E0239	300.05	100.02	101.32	29.56	98.53	6.30	101.89	Aprobado
14E0240	301.50	100.50	99.20	29.46	98.20	3.20	101.00	Aprobado
14E0241	296.80	98.93	100.21	28.89	96.30	7.00	100.00	Aprobado
14F0242	300.28	100.09	96.80	29.99	99.97	8.10	103.47	Aprobado

Tabla 26 Resultados de contenido de Principio activo (Valoración PT continuación)

Lote	Peso Promedio		Disolución Q> 70.0% 120 minutos	Contenido de principio activo		Uniformidad de dosis		Dictamen
	300 mg/cap	90.00% - 110.00%		30.0 mg/cap	90.00 % - 110.00 %	VA ≥ 15	%	
14F0243	298.69	99.56	102.17	28.53	95.10	2.90	97.47	Aprobado
14G0303	299.97	99.99	103.11	28.19	93.97	4.50	96.85	Aprobado
14G0304	302.40	100.00	106.83	28.94	96.47	2.20	99.97	Aprobado
14G0305	300.81	100.27	99.48	29.99	99.97	4.20	98.35	Aprobado
14G0306	300.18	100.06	101.55	29.67	98.90	2.90	98.35	Aprobado
14G0307	300.94	100.31	101.06	29.63	98.77	3.20	99.40	Aprobado
14H0367	299.16	99.72	99.50	28.54	95.13	7.00	94.17	Aprobado
14H0368	299.56	99.85	101.22	28.92	96.40	5.20	95.61	Aprobado
14H0369	300.59	100.20	101.34	28.85	96.17	4.50	96.93	Aprobado
14H0400	297.75	99.23	98.44	29.31	97.70	6.90	95.95	Aprobado
14H0401	299.53	99.84	98.10	29.43	98.10	4.20	96.58	Aprobado
14L0598	300.12	100.04	99.12	29.53	98.43	4.30	97.05	Aprobado
15A0032	296.98	98.99	98.26	27.51	91.70	6.40	96.42	Aprobado
15A0033	300.24	100.03	98.05	29.07	96.90	3.90	98.95	Aprobado
15A0034	301.52	100.51	100.11	28.49	94.97	5.10	97.10	Aprobado
15A0035	299.10	99.70	96.74	29.10	97.00	4.70	97.05	Aprobado
15B0065	298.57	99.52	97.44	28.65	95.50	2.90	97.38	Aprobado
15B0066	299.65	99.88	98.38	28.61	95.37	5.20	96.35	Aprobado
15B0067	297.98	99.33	98.27	27.89	92.97	4.40	95.80	Aprobado
15B0068	298.83	99.61	99.93	29.06	96.87	5.60	95.04	Aprobado
15B0071	299.48	99.83	98.96	28.41	94.70	5.10	95.14	Aprobado
15B0072	298.00	99.33	96.57	29.42	98.07	4.50	96.80	Aprobado

## Contenido de Principio Activo



Media	96,234
Desv.Est.	2,287
Varianza	5,232
Asimetría	0,051185
Curtosis	-0,569867
N	48
Mínimo	91,700
1er cuartil	94,725
Mediana	96,235
3er cuartil	98,092
Máximo	101,070
<b>Intervalo de confianza de 95% para la media</b>	
	95,569      96,898
<b>Intervalo de confianza de 95% para la mediana</b>	
	95,124      96,920
<b>Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar</b>	
	1,904      2,865

Figura 37. Resultados estadísticos de valoración de principio activo en producto terminado

La media obtenida es de 96.23, debería estar cercana al 100%, se observa una curva asimétrica, y gran dispersión de los datos de acuerdo con la curtosis obtenida.

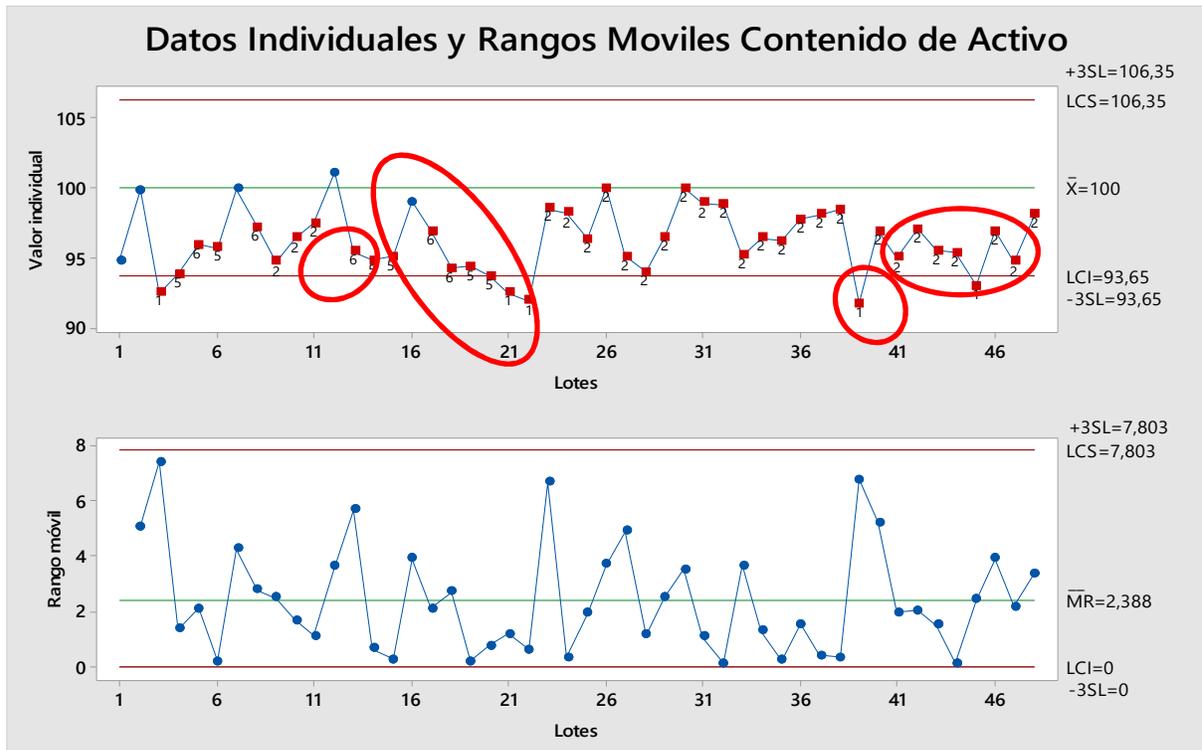


Figura 38. Gráfica de valores individuales y rangos móviles de valoración de principio activo (producto terminado)

Todos los resultados están dentro de las especificaciones establecidas, sin embargo, de acuerdo con la gráfica de valores individuales se observan varias situaciones:

1. La gran mayoría de los datos están por debajo del 100%.
2. De acuerdo a los límites de control hay varios datos fuera lo que indica un proceso muy inestable
3. Se observan puntos muy cercanos al 90% lo que indica que en algún momento los resultados se pueden salir de la especificación.
4. Se observan resultados en grupos con tendencia hacia abajo y se puede observar que los lotes se fabrican en campañas y de igual manera se analizan en campañas, lo que está indicando que puede existir un problema en el análisis o en fabricación

### 6.13.4 Resultados Microbiológicos Producto Terminado

Tabla 27 Resultados microbiológicos de producto terminado

Lote	Límites Microbianos		Microorganismos Objetables			
	Mesófilos aerobios No más de 1000 UFC/g	Hongos y levaduras No más de 100 UFC/g	E.coli Ausencia	Salmonella sp Ausencia	P. aeruginosa Ausencia	S. aureus Ausencia
Todos los lotes	Menos de 10UFC/g	Menos de 10UFC/g	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Todos los resultados microbiológicos están dentro de especificaciones.

### 6.13.5 Disolución

La especificación es no menos de 70%

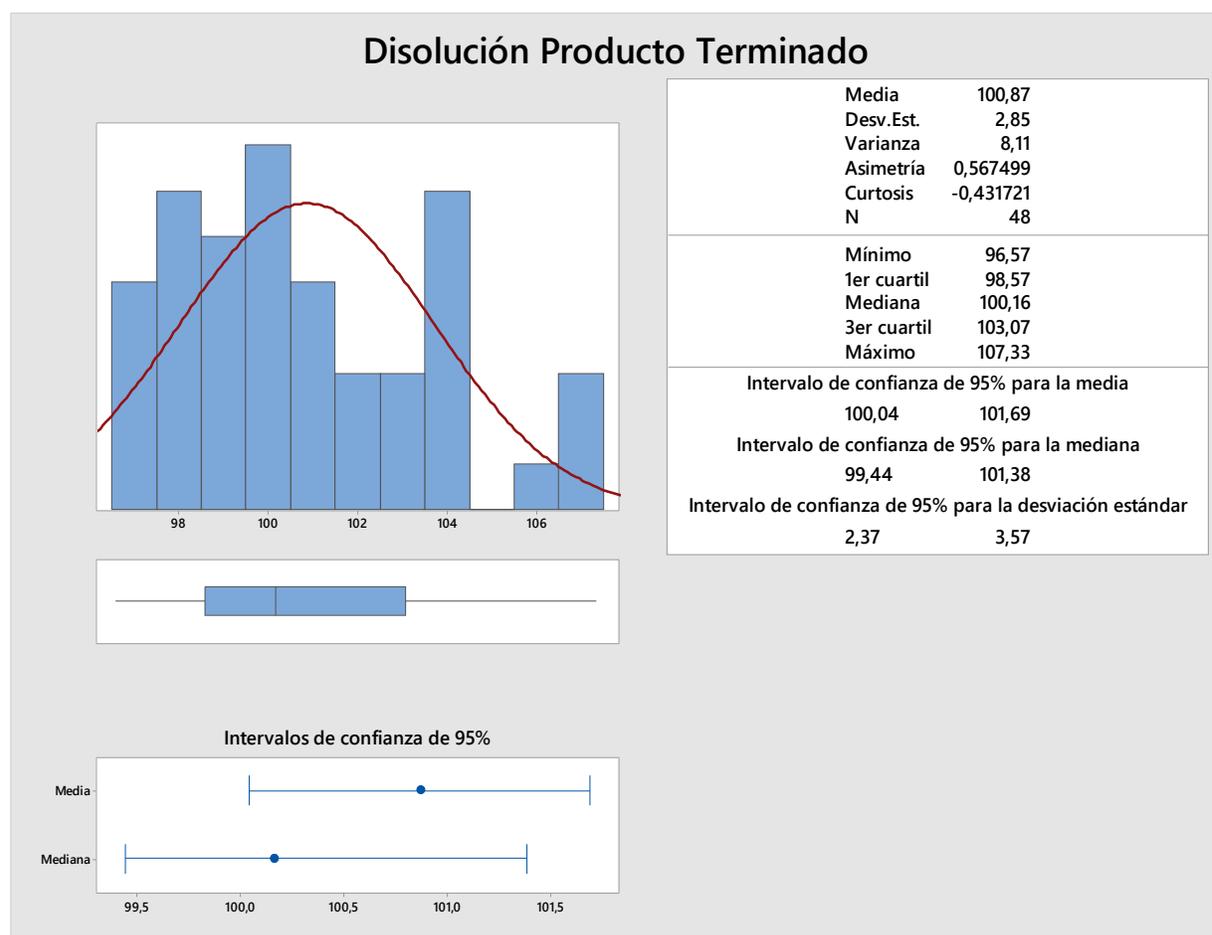


Figura 38. Resultados estadísticos de disolución en producto terminado

La media es de 100.87 con una desviación estándar de 2.85, una asimetría de 0.51 y una curtosis de 0.4317 se puede observar en la gráfica que hay dispersión de los datos.

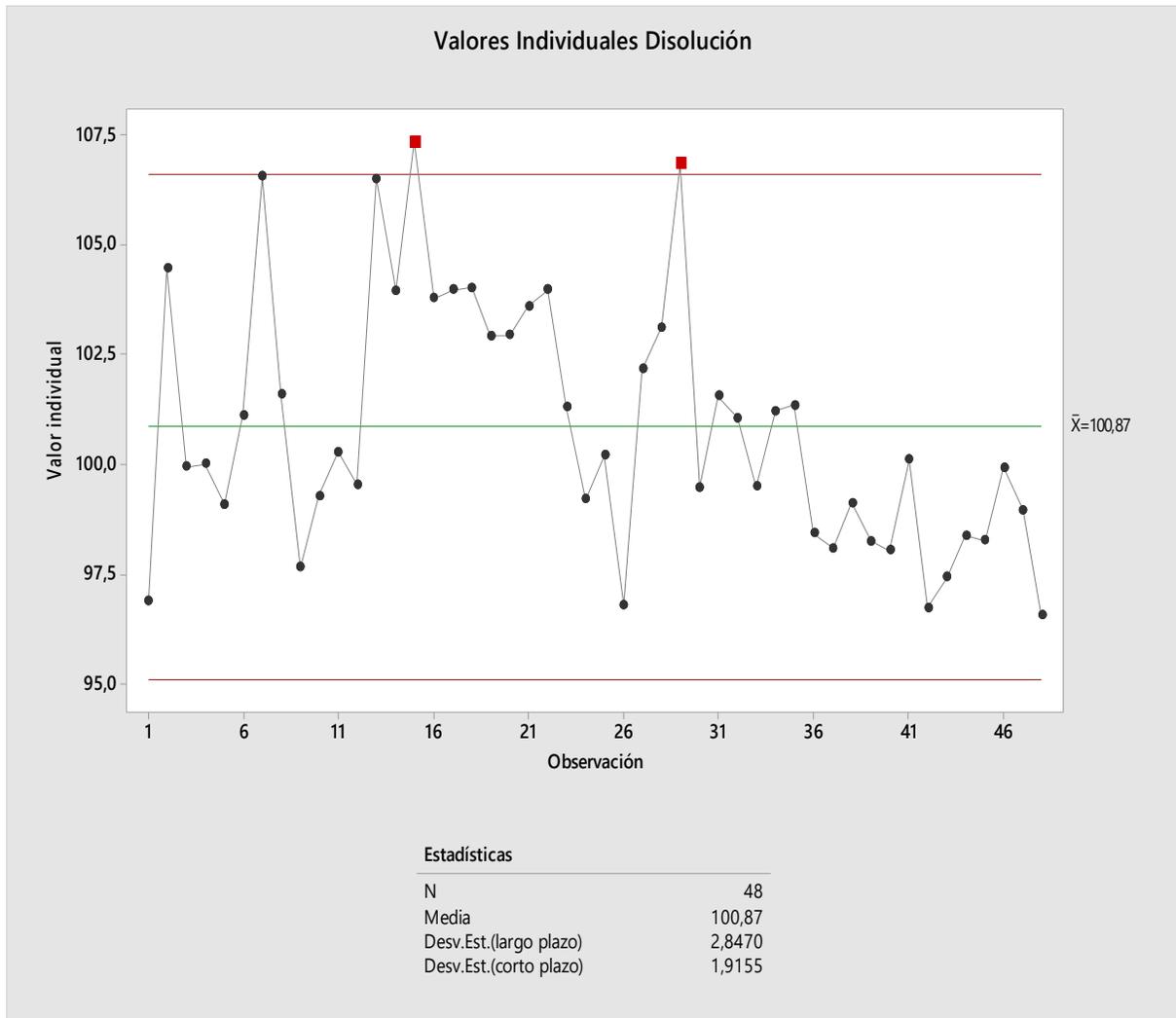


Figura 39. Grafica de valores individuales de disolución en producto terminado

Se observa una gran dispersión de los datos, también se puede ver que muchos de los datos están por arriba del 100%, llegando hasta 107%.

### 6.13.6 Uniformidad de Dosis

La Especificación es 90% - 110%

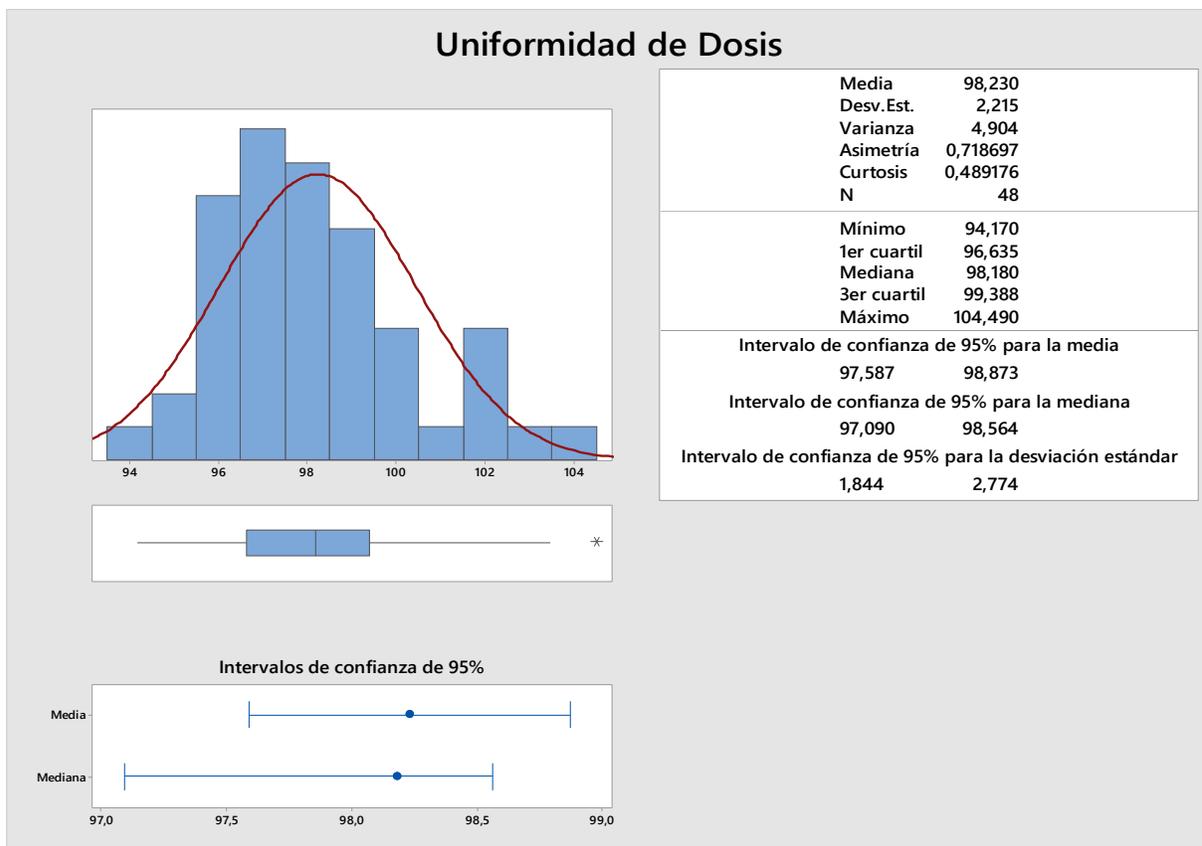


Figura 40. Resultados estadísticos de uniformidad de dosis

Todos los datos están dentro de la especificación.

La media obtenida es de 98.23, con una desviación estándar de 2.215 una asimetría de 0.7186 y una curtosis de 0.4891, se puede observar que la media esta movida a la izquierda y hay dispersión de los datos.

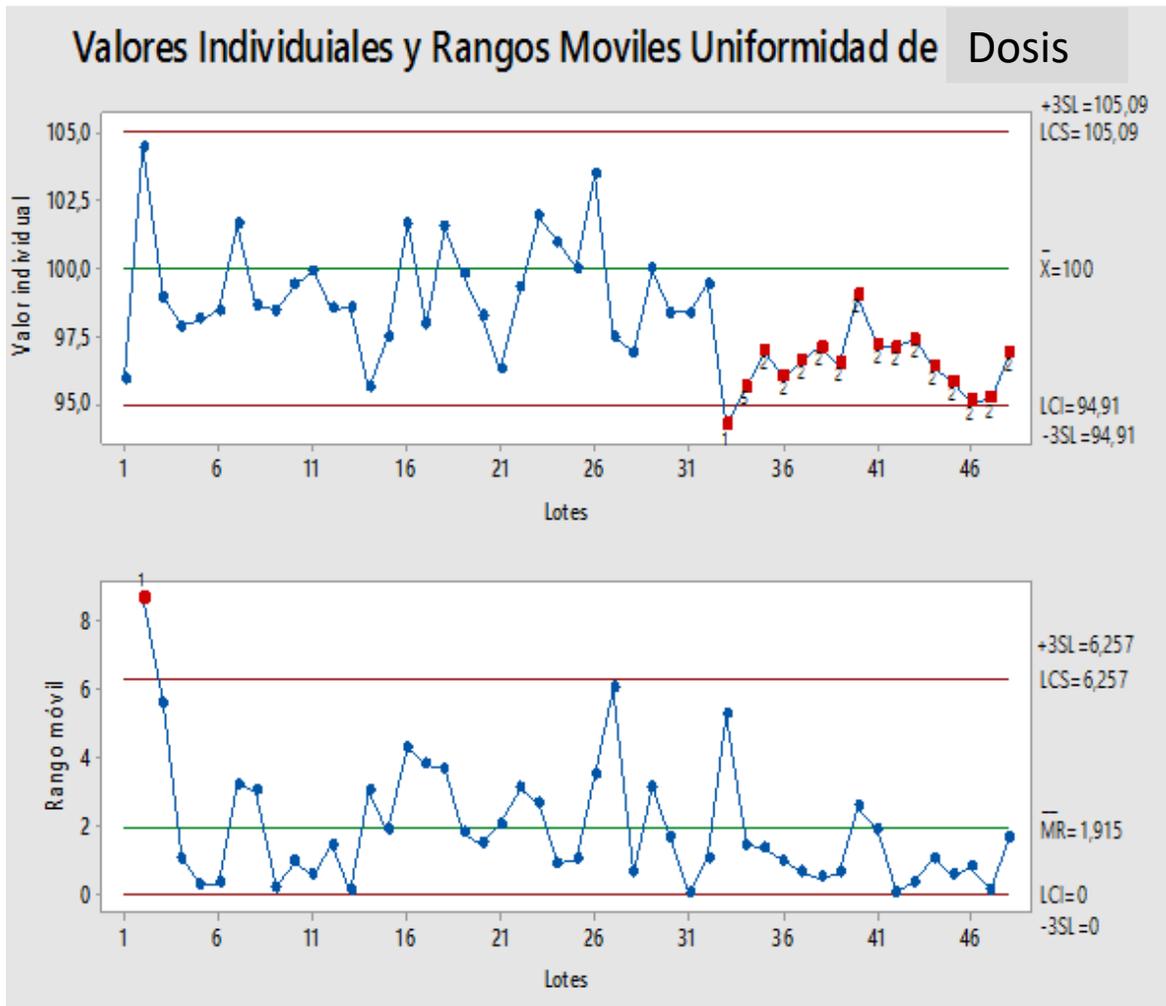


Figura 41. Gráfica de valores individuales y rangos móviles de uniformidad de dosis

Se observa en la gráfica de datos individuales la gran dispersión de los datos, también se puede observar que los últimos resultados la mayoría están debajo del 96%, lo mismo se observa en la valoración.

## 6.14 Análisis de Riesgos.

### 6.14.1 Identificación de Riesgos

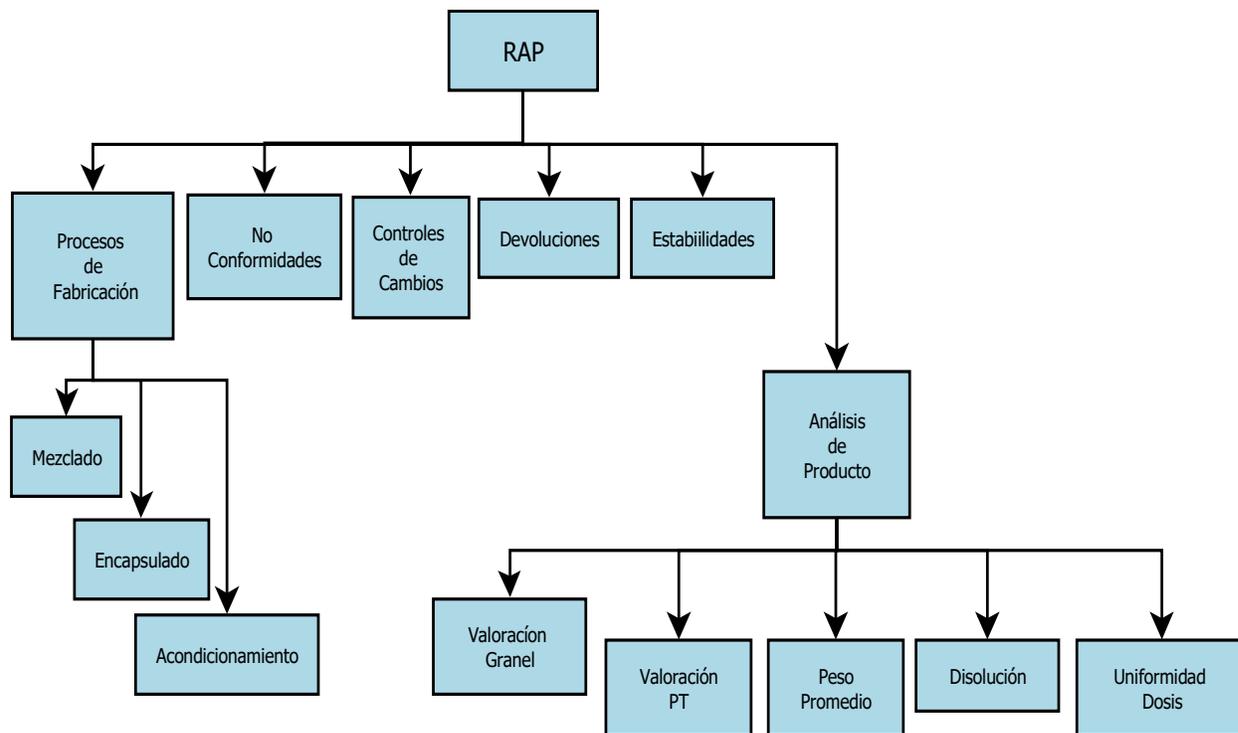


Figura 42 Riesgos en la Revisión Anual de Producto.

## 6.14.2 Modos de falla encontrados

Tabla 27 Modos de falla

Número	Nombre	Función	Modo de Falla Potencial
1	No Conformidades	Informar las situaciones de no conformidad	No reportar las no conformidades existentes en el producto o no encontrar su causa raíz a tiempo.
2	Controles de Cambio	Tener el conocimiento de todos los cambios que existieron en el periodo de estudio.	No reportar a tiempo todos los cambios existentes o terminarlos a tiempo.
3	Devoluciones	Tener el producto que ya no tiene utilidad o presenta defectos por medio de las devoluciones.	Devoluciones por producto con envase o empaque defectuoso
4	Quejas	Recibir las quejas de los pacientes y consumidores del producto	Sello de garantía no se puede quitar
5	Estabilidad	Tener el producto estable en todo su periodo de vida útil	Estabilidades no terminadas
6	Proceso de Mezclado	Realizar el mezclado de los excipientes y activo adecuadamente	Mezclado inadecuado
7	Peso Promedio	Tener el peso especificado de las cápsulas para obtener la dosis correcta	Peso Promedio fuera de especificaciones
8	Proceso de Encapsulado	Realizar el llenado de la mezcla de excipientes y activo en cápsulas	Bajo rendimiento de encapsulado.
9	Proceso de Acondicionamiento	Acondicionar en empaque primario y secundario	Bajo rendimiento de Acondicionado
10	Análisis de Producto Granel (Valoración) Granel y Producto Terminado	Determinar cantidad de Principio Activo en el producto	Valoración fuera de especificaciones o con valores atípicos
11	Disolución	Determinar la disolución del producto en un tiempo requerido	Disolución fuera de especificaciones
12	Uniformidad de Dosis	Determinar que tan uniforme es la cantidad de principio activo en el producto	Uniformidad de dosis fuera de especificaciones.

### 6.14.3 Causas y efectos Encontrados

Procesos administrativos  
Herramienta (5 Porqués)

Tabla 28 Causa y efecto de no conformidades

Falla	Investigación	Causa	Efecto
No reportar las no conformidades existentes en el producto o no encontrar la causa raíz de las no conformidades a tiempo.	<p>¿Porque? Se oculta la información para terminar el producto.</p> <p>¿Porque? Urge el producto.</p> <p>¿Porque? Se necesita vender el producto, hay mucha prisa por terminarlo.</p> <p>¿Porque? Hay poco producto en el mercado</p>	Urge producto porque esta faltante en el mercado	Dudosa calidad del producto

Tabla 29 Causa y efecto de controles de cambio

Falla	Investigación	Causa	Efecto
No reportar a tiempo todos los cambios existentes o terminar los controles de cambio a tiempo.	<p>¿Porque? Se oculta la información para terminar el producto.</p> <p>¿Porque? Urge el producto.</p> <p>¿Porque? Se necesita vender el producto, hay mucha prisa por terminarlo.</p> <p>¿Porque? Hay poco producto en el mercado</p>	Urge producto porque esta faltante en el mercado	Procesos diferentes a lo declarado ante COFEPRIS que ocasionan impacto regulatorio

Tabla 30 Causas y efectos de Devoluciones

Falla	Investigación	Causa	Efecto
Devoluciones por producto con envase o empaque defectuoso	<p>¿Porque? La calidad del material de empaque que se utilizó no es la adecuada</p> <p>¿Porque? Se utilizó ese material no adecuado</p> <p>¿Porque? Urge el producto además no se realizó el mantenimiento programado de la blisteadora debido a que se necesitaba vender el producto,</p> <p>¿Porque? Hay poco producto en el mercado.</p>	<p>1. Urge vender poco producto en mercado</p> <p>2. Falta mantenimiento de equipos de acondicionamiento.</p> <p>3. Baja calidad de los materiales de empaque</p>	Pérdida de confianza en clientes

Tabla 31 Causa y efecto de quejas

Falla	Investigación	Causa	Efecto
Sello de garantía no se puede quitar.	<p>¿Porque? El pegamento del sello es demasiado fuerte lo que hace que se adhiera demasiado a la caja.</p> <p>¿Porque? El proveedor cambió el tipo de pegamento</p>	Sello difícil de despegar	Insatisfacción de pacientes

Tabla 32 Causas y efectos de estabilidades

Falla	Investigación	Causa	Efecto
Estabilidades no terminadas	<p>¿Porque? Faltan reactivos analíticos y fallo equipo</p> <p>¿Porque? No hay presupuesto suficiente para comprar los reactivos y pagar el arreglo del equipo.</p>	<p>1. Falta de reactivos.</p> <p>2. Falta de equipo.</p>	No tener los resultados a tiempo para comprobar que el producto es estable y adecuado en sus periodos de estabilidad.

Procesos operativos (fabricación)  
Herramienta diagrama causa efecto

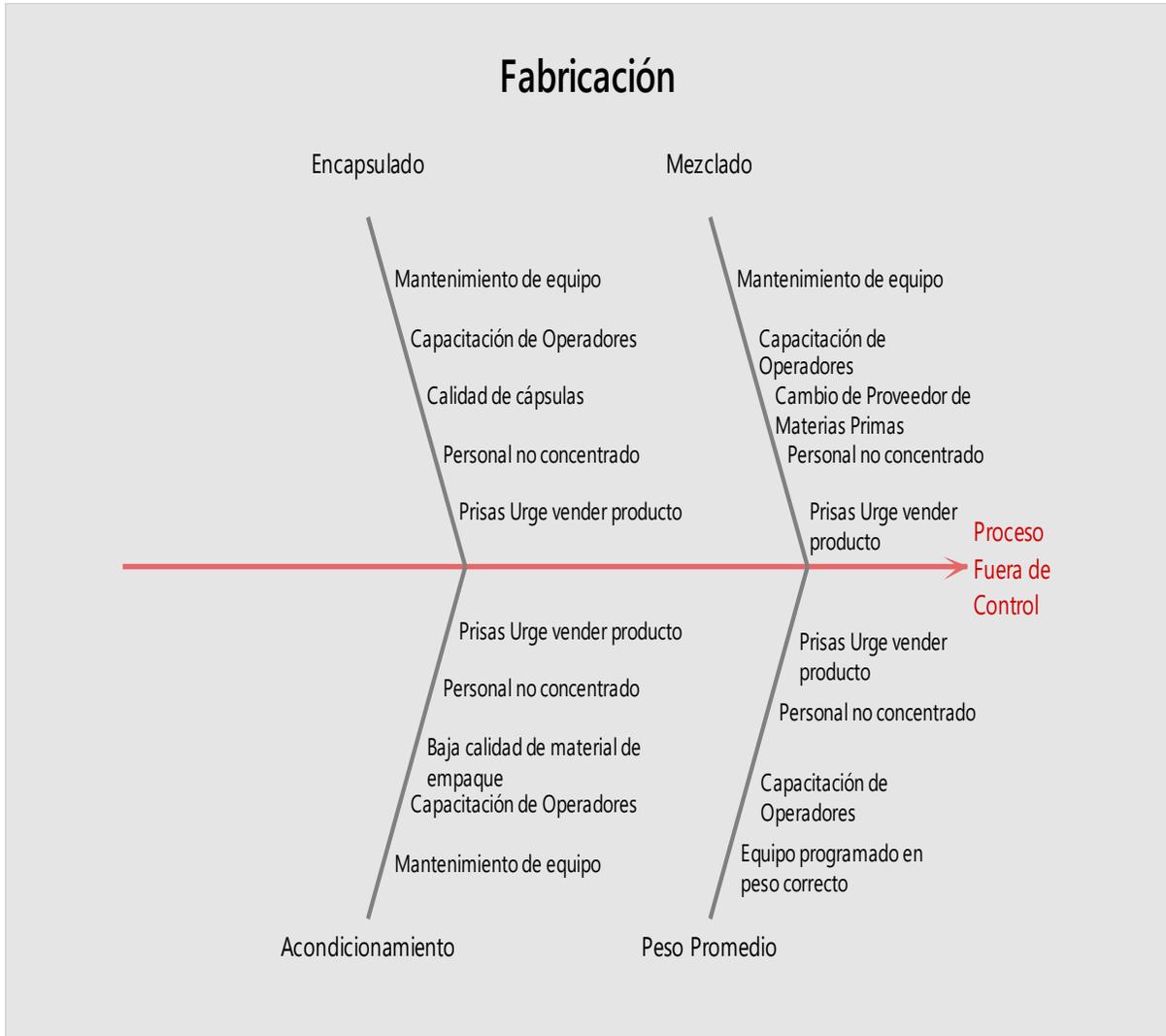


Figura 43 Diagrama causa efecto del proceso de fabricación

Tabla 33 Causas y efectos de proceso de mezclado.

Falla	Investigación	Causa	Efecto
Mezclado inadecuado	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No se presentaron fallas de equipo, se retrasaron los mantenimientos.</li> <li>2. No hubo cambios de proveedores de materias primas.</li> <li>3. Falta comprobar la capacitación de varios operadores.</li> <li>4. Hay urgencia por entregar el producto. Hay un ambiente estresante.</li> <li>5. Tiempos de mezclado siempre iguales</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Retraso en los mantenimientos.</li> <li>2. Falta comprobación de capacitación de los operadores</li> <li>3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto.</li> <li>4. Falta de supervisión en tiempos de mezclado</li> </ol>	Producto no cumple con especificaciones

Tabla 34 Causas y efectos de peso promedio

Falla	Investigación	Causa	Efecto
Peso Promedio fuera de especificaciones	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No se presentaron fallas de equipo, se retrasaron los mantenimientos preventivos.</li> <li>2. Falta la capacitación de varios operadores.</li> <li>3. Hay urgencia por hacer y entregar el producto. Hay un ambiente estresante,</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Retraso en los mantenimientos.</li> <li>2. Falta comprobación de capacitación de los operadores</li> <li>3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto.</li> </ol>	Producto no cumple con especificaciones

Tabla 35 Causas y efectos de proceso de encapsulado.

Falla	Investigación	Causa	Efecto
Bajo rendimiento de encapsulado	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No se presentaron fallas de equipo, se retrasaron los mantenimientos preventivos.</li> <li>2. Falta la capacitación de varios operadores.</li> <li>3. Hay urgencia por entregar el producto. Hay un ambiente estresante.</li> <li>4. En las gráficas se ve que la media esta movida hacia la izquierda de la especificación.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Retraso en los mantenimientos.</li> <li>2. Falta comprobación de capacitación de los operadores</li> <li>3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto.</li> </ol>	Se obtiene baja cantidad de producto, que significa pérdida económica

Tabla 36 Causas y efectos de proceso de acondicionamiento.

Falla	Investigación	Causa	Efecto
Bajo rendimiento de Acondicionado	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No se presentaron fallas de equipo, se retrasaron los mantenimientos preventivos.</li> <li>2. Falta la capacitación de varios operadores.</li> <li>3. Hay urgencia por entregar el producto. Hay un ambiente estresante.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Retraso en los mantenimientos.</li> <li>2. Falta comprobación de capacitación de los operadores</li> <li>3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto.</li> </ol>	Se obtiene baja cantidad de producto, que significa pérdida económica

# Análisis de producto

## Herramienta diagrama causa efecto

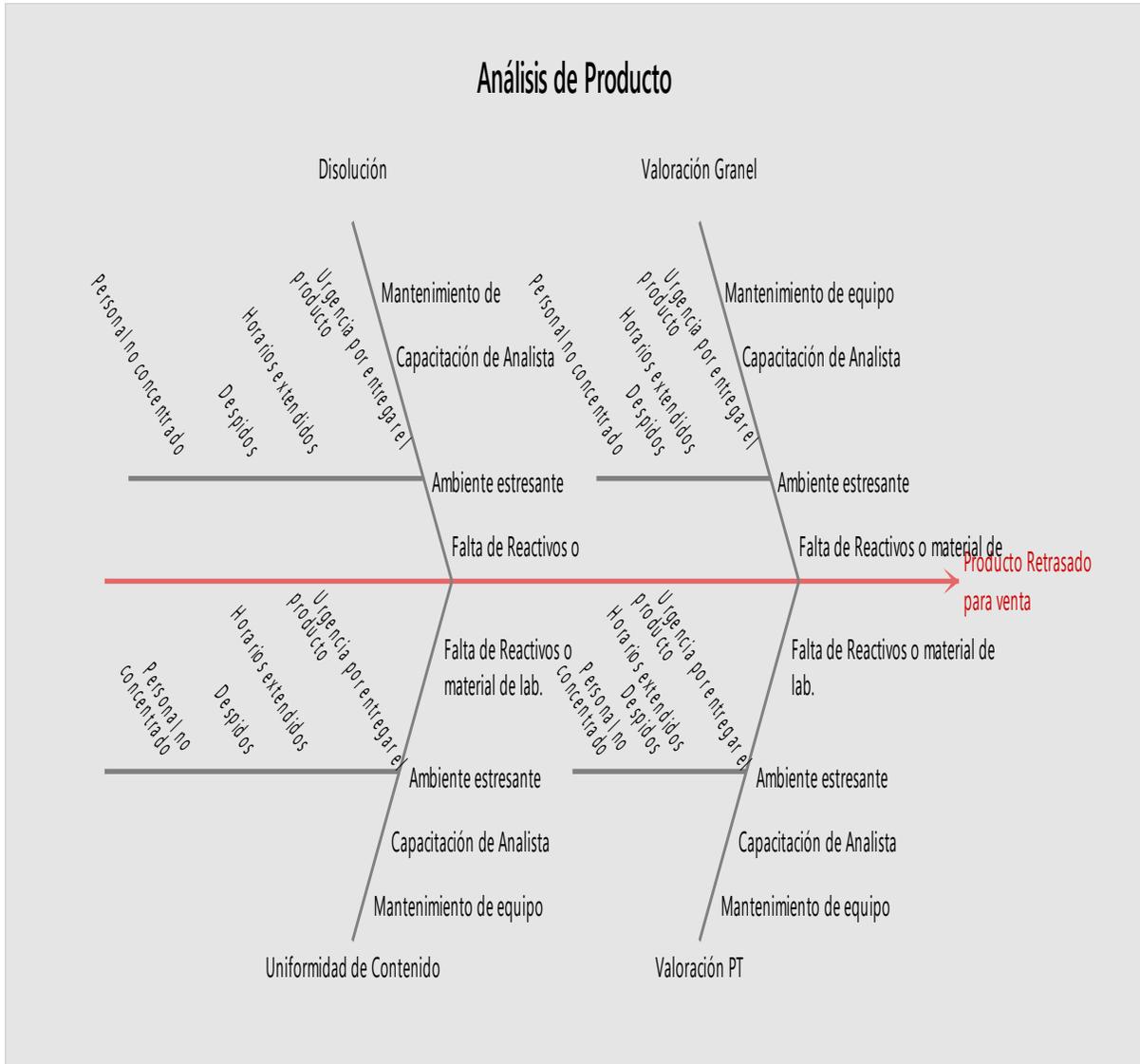


Figura 44 Diagrama causa efecto del análisis del producto

Tabla 37 Causas y efectos de análisis de producto (valoración) granel y producto terminado

Falla	Investigación	Causa	Efecto
Valoración fuera de especificaciones o con valores atípicos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No se presentaron resultados fuera de especificación.</li> <li>2. No se presentaron fallas en los equipos.</li> <li>3. No se presentaron problemas con reactivos en la valoración del producto.</li> <li>4. Al revisar los registros de capacitaciones se encontraron datos faltantes en las capacitaciones de algunos analistas.</li> <li>5. De acuerdo con la gráfica de datos individuales se observa una tendencia de valoración los resultados van hacia abajo del lote 14E0201 al lote 14E0207 que se hicieron consecutivos, y se analizaron de la misma manera.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Urgencia por entregar el producto para su venta.</li> <li>2. Falta comprobación de capacitación de analistas</li> </ol>	Retraso del producto para su venta

Tabla 38 Causa y efecto de disolución

Falla	Investigación	Causa	Efecto
Disolución fuera de especificaciones.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No se presentaron resultados fuera de especificación.</li> <li>2. No se presentaron fallas en los equipos.</li> <li>3. No se presentaron problemas con reactivos en la disolución.</li> <li>4. Al revisar los registros de capacitaciones se encontraron datos faltantes en las capacitaciones de algunos analistas.</li> <li>5. De acuerdo con la gráfica de datos individuales hay una gran dispersión de los datos, también muchos de los datos están por arriba del 100%.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Urgencia por entregar el producto para su venta.</li> <li>2. Falta comprobación de capacitación de analistas</li> </ol>	Retraso del producto para su venta

Tabla 39 Causas y efectos de uniformidad de dosis.

Falla	Investigación	Causa	Efecto
Uniformidad de Dosis fuera de especificaciones o con valores atípicos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No se presentaron resultados fuera de especificación.</li> <li>2. No se presentaron fallas en los equipos.</li> <li>3. No se presentaron problemas con reactivos.</li> <li>4. Al revisar los registros de capacitaciones se encontraron datos faltantes en las capacitaciones de algunos analistas.</li> <li>5. De acuerdo con la gráfica de datos individuales hay una gran dispersión de los datos.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Urgencia por entregar el producto para su venta.</li> <li>2. Falta comprobación de capacitación de analistas</li> </ol>	Retraso del producto para su venta

Tabla 40 Severidad

SEVERIDAD							FRECUENCIA				
Puntos	Criterio	Personas	Proceso	Medio Ambiente	Clientes	Imagen	1	2	3	4	5
1	Menor	Lesión Leve	No Hay	Efecto Leve	No hay efecto	Impacto leve			Riesgo Bajo		
2	Marginal	Lesión Menor	Paro	Efecto menor	Insatisfacción Individual	Impacto limitado					
3	Moderado	Lesión Mayor	Inestabilidad de proceso	Efecto Localizado	Insatisfacción con varios	Impacto mayor					
4	Crítico	Una Muerte	Alta Inestabilidad de proceso	Efecto Mayor	Perdida Individual	Impacto nacional		Riesgo Medio			
5	Catastrófico	Varias muertes	Graves Daños	Efecto masivo	Pérdida Masiva	Impacto Internacional				Riesgo Alto	

Tabla 41 Ocurrencia

Probabilidad teórica de falla		Evaluación de tasas de falla	Rango
Remota:	La falla es improbable. Ninguna falla es asociada con procesos casi idénticos	1 en 1,500,000	1
Muy baja:	Solo fallas aisladas asociadas con procesos casi idénticos.	1 en 150,000	2
Baja:	Fallas aisladas	1 en 15,000	3
Moderado:	Generalmente asociado a varias fallas de procesos, no en mayores proporciones	1 en 2,000	4
		1 en 400	5
		1 en 80	6
Alto:	Generalmente asociado a procesos similares con fallas de procesos anteriores, que fallan frecuentemente.	1 en 20	7
		1 en 8	8
Muy alto:	La falla es casi inevitable	1 en 3	9
		1 en 2	10

Tabla 42 Detección

Detección	Probabilidad de que los controles detecten un defecto	Rango
Casi seguro	Los controles actuales son casi seguros para detectar el modo de falla. Los controles de detección son de confianza, se conocen con procesos similares.	1
Muy Alta	Muy alta probabilidad de que los controles actuales detecten el modo de falla.	2
Alta	Alta probabilidad de que los controles actuales detecten el modo de falla.	3
Moderadamente alta	Moderadamente alta probabilidad de que los controles actuales detecten el modo de falla.	4
Moderada	Moderada probabilidad de que los controles actuales detecten el modo de falla.	5
Baja	Baja probabilidad de que los controles actuales detecten el modo de falla.	6
Muy Baja	Muy baja probabilidad de que los controles actuales detecten el modo de falla.	7
Remota	Remota probabilidad de que los controles actuales detecten el modo de falla.	8
Muy Remota	Muy remota probabilidad de que los controles actuales detecten el modo de falla.	9
Casi imposible	No se conocen controles conocidos para detectar el modo de falla.	10

Tabla 43 Evaluación de Criticidad

Evaluación de Criticidad (S) X (O) X (D)
S= Probabilidad de Severidad
O= Probabilidad de Ocurrencia
D= Probabilidad de Detección

### 6.14.4 Análisis de Modo de Falla, Efectos y Criticidad (FMECA)

Tabla 44 Análisis de Modo de Falla, Efectos y Criticidad

FMECA												
Num.	Nombre	Función	Modo de Falla Potencial	Causa de la falla	Efecto Potencial de la falla	Severidad	Criterio de Riesgo	Ocurrencia	Criterio de Ocurrencia	Detección	Criterio de Detección	Criticidad (Severidad x Ocurrencia x Detección)
1	No Conformidades	Informar las situaciones de no conformidad	No reportar las no conformidades existentes en el producto o no encontrar su causa raíz a tiempo	Urge producto porque esta faltante en el mercado	Dudosa calidad en el producto	3	Riesgo Medio	3	Bajo	4	Moderadamente Alta	36
2	Controles de Cambio	Tener el conocimiento de todos los cambios que existieron en el periodo de estudio	No reportar a tiempo todos los cambios existentes o no terminarlos a tiempo	Urge producto porque esta faltante en el mercado	Procesos diferentes a lo declarado ante COFEPRIS, que ocasionan Incumplimiento regulatorio	5	Riesgo Alto	5	Moderado	3	Alta	75
3	Devoluciones	Tener el producto que ya no tiene utilidad o presenta defectos por medio de las devoluciones	1. Devoluciones por producto con envase o empaque defectuoso	1. Urge vender poco producto en mercado 2. Falta mantenimiento de equipos de acondicionamiento. 3. Falta capacitación de operadores. 4. Baja calidad de los materiales de empaque.	Pérdida de confianza en clientes	2	Riesgo Bajo	3	Bajo	5	Moderada	30
4	Quejas	Recibir las quejas de los pacientes y consumidores del producto	Sello de garantía no se puede quitar	Sello de garantía difícil de despegar	Insatisfacción de pacientes	3	Riesgo Medio	3	Bajo	6	Baja	54
5	Estabilidad	Tener el producto estable en todo su periodo de vida útil	Estabilidades no terminadas	1. Faltan reactivos 2. Falta de equipo	No tener los resultados a tiempo para comprobar que el producto es estable y adecuado en sus periodos de estabilidad.	3	Riesgo Medio	3	Bajo	5	Moderada	45
6	Proceso de Mezclado	Realizar el mezclado de los excipientes y activo adecuadamente	Mezclado Inadecuado	1. Retraso en los mantenimientos de equipo 2. Falta comprobación de capacitación de los operadores 3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto 4. Falta de supervisión en tiempos de mezclado	Producto no cumple con especificaciones	5	Riesgo Alto	3	Bajo	4	Moderadamente alta	60
7	Peso Promedio	Tener el peso especificado de las capsulas para obtener la dosis correcta	Peso Promedio fuera de especificaciones	1. Retraso en los mantenimientos de equipo 2. Falta comprobación de capacitación de los operadores 3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto	Producto no cumple con especificaciones	5	Riesgo Alto	3	Bajo	4	Moderadamente Alta	60
8	Proceso de Encapsulado	Realizar el llenado de la mezcla de excipientes y activo en cápsulas	Bajo rendimiento de encapsulado.	1. Retraso en los mantenimientos de equipo 2. Falta comprobación de capacitación de los operadores 3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto	Se obtiene baja cantidad de producto que significa pérdida económica	3	Riesgo Medio	7	Alta	3	Alta	63

Tabla 44 Análisis de Modo de Falla, Efectos y Criticidad (Continuación)

FMECA												
Num.	Nombre	Función	Modo de Falla Potencial	Causa de la falla	Efecto Potencial de la falla	Severidad	Criterio de Riesgo	Ocurrencia	Criterio de Ocurrencia	Detección	Criterio de Detección	Criticidad (Severidad x Ocurrencia x Detección)
9	Proceso de Acondicionamiento	Acondicionar en empaque primario y secundario	Bajo rendimiento de Acondicionado	1. Retraso en los mantenimientos de equipo	Perdidas económicas	3	Riesgo Medio	7	Alta	3	Alta	63
				2. Falta comprobación de capacitación de los operadores								
				3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto								
10	Análisis de Producto Granel (Valoración) Granel y Producto Terminado	Determinar cantidad de Principio Activo en el producto	Valoración fuera de especificaciones o con valores atípicos	1. Urgencia por entregar el producto para su venta.	Retraso de producto para su venta	3	Riesgo Medio	6	Moderado	2	Muy Alta	36
				2. Falta comprobación de capacitación de analistas								
11	Disolución	Determinar la disolución del producto en un tiempo requerido	Disolución fuera de especificaciones.	1. Urgencia por entregar el producto para su venta.	Retraso de producto para su venta	3	Riesgo Medio	6	Moderado	2	Muy Alta	36
				2. Falta comprobación de capacitación de analistas								
12	Uniformidad de Dosis	Determinar que tan uniforme esta la cantidad de principio activo en el producto	1. Uniformidad de dosis fuera de especificaciones	1. Urgencia por entregar el producto para su venta.	Retraso de producto para su venta	3	Riesgo Medio	6	Moderado	2	Muy Alta	36
			2. Uniformidad de Dosis incorrecta por falla de equipo	2. Falta comprobación de capacitación de analistas								

Organizando los riesgos y su criticidad, de mayor a menor y observando los resultados estadísticos se obtienen las situaciones que deberán de atenderse primero.

Tabla 46 Criticidad de Mayor a menor

Num.	Nombre	Causa de la falla	Efecto Potencial de la falla	Criterio de Riesgo	Criticidad
1	Controles de Cambio	Urge producto porque esta faltante en el mercado	Procesos diferentes a lo declarado ante COFEPRIS, que ocasionan Incumplimiento regulatorio	Riesgo Alto	75
2	Proceso de Mezclado	1. Retraso en los mantenimientos de equipo 2. Falta comprobación de capacitación de los operadores 3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto 4. Falta de supervisión en tiempos de mezclado	Producto no cumple con especificaciones	Riesgo Alto	60
3	Peso Promedio	1. Retraso en los mantenimientos de equipo 2. Falta comprobación de capacitación de los operadores 3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto	Producto no cumple con especificaciones	Riesgo Alto	60
4	Proceso de Encapsulado	1. Retraso en los mantenimientos de equipo 2. Falta comprobación de capacitación de los operadores 3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto	Se obtiene baja cantidad de producto que significa pérdida económica	Riesgo Medio	63
5	Proceso de Acondicionamiento	1. Retraso en los mantenimientos de equipo 2. Falta comprobación de capacitación de los operadores 3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto	Perdidas económicas	Riesgo Medio	63
6	Quejas	Sello de garantía difícil de despegar	Insatisfacción de pacientes	Riesgo Medio	54
7	Estabilidad	Falla de equipo y faltan reactivos	No tener los resultados a tiempo para comprobar que el producto es estable y adecuado en sus periodos de estabilidad.	Riesgo Medio	45
8	No Conformidades	Urge producto porque esta faltante en el mercado	Dudosa calidad en el producto	Riesgo Medio	36

Tabla 46 Criticidad de Mayor a menor (Continuación)

Num.	Nombre	Causa de la falla	Efecto Potencial de la falla	Criterio de Riesgo	Criticidad
9	Análisis de Producto Granel (Valoración) Granel y Producto Terminado	1. Urgencia por entregar el producto para su venta	Retraso de producto para su venta	Riesgo Medio	36
		2. Falta comprobación de capacitación de analistas			
10	Disolución	1. Urgencia por entregar el producto para su venta	Retraso de producto para su venta	Riesgo Medio	36
		2. Falta comprobación de capacitación de analistas			
11	Uniformidad de Dosis	1. Urgencia por entregar el producto para su venta	Retraso de producto para su venta	Riesgo Medio	36
		2. Falta comprobación de capacitación de analistas			
12	Devoluciones	1. Urge vender poco producto en mercado	Pérdida de confianza en clientes	Riesgo Bajo	30
		2. Falta mantenimiento de equipos de acondicionamiento			
		3. Falta capacitación de operadores.			
		4. Baja calidad de los materiales de empaque			

## 7 ANÁLISIS DE RESULTADOS

### No conformidades:

Se presentó una no conformidad durante este periodo, por problemas de cerrado de la cápsula vacía, el producto se liberó debido a que el problema fue de las cápsulas antes de llenar el producto, el lote de cápsulas vacías se envió a cuarentena, posteriormente se rechazó. Se hizo una revisión visual de las cápsulas llenas por cada caja, cumplen con especificaciones, la no conformidad quedó cerrada.

El riesgo evaluado fue medio, la recomendación es tener una relación mensual de no conformidades con tiempos de entrega revisada y firmada por la gerencia, cumpliendo con esto, el riesgo se puede minimizar.

### Resultados fuera de especificación, Retiro de producto del mercado:

No se presentaron resultados fuera de especificación y retiros de producto del mercado, durante este periodo

### Controles de cambio:

Se realizó control de cambio del mezclador en V e instalación de un sistema de alimentación de polvos en el área de mezclado, el cambio continua abierto por estudio de estabildades de los productos que se sometieron a prueba con este cambio.

El riesgo evaluado en este caso es crítico con el mayor puntaje, debido a que el control de cambio realizado esta aún abierto y esto puede causar un riesgo regulatorio, esta situación se debe atender inmediatamente, si continua abierto debe haber una justificación con el mayor detalle.

### Devoluciones:

Se presentó un lote de devolución 14D0134 por cajas sucias y maltratadas el cual fue evaluado por el área de calidad, fue aprobado.

El análisis de riesgo muestra un riesgo bajo aun así se hacen las recomendaciones de tener programas de revisión de mantenimientos, mantener las capacitaciones a los operadores y realizar evaluaciones de otros proveedores.

### Quejas:

Se presentaron cuatro quejas porque el sello de garantía es difícil de despegar, el análisis de riesgo muestra un riesgo medio, la recomendación es cambiar de proveedor de estos sellos de garantía.

#### Proceso de mezclado:

El proceso de mezclado está dentro de especificaciones.

Se muestra como un proceso estable aunque la media no se muestre estable esto se puede observar en la gráfica de rangos móviles ya que el rango se amplía cuando la media cambia.

La capacidad de proceso muestra que los datos están cercanos al centro de la especificación los resultados de Pp y Ppk indican un proceso capaz, sin embargo se puede mejorar haciendo que la media se lleve al centro de la especificación.

El cambio de mezclador e instalación de un sistema de alimentación de polvos en el área de mezclado no afectó en ninguna forma al proceso por lo que se puede decir que fue una mejora.

El análisis de riesgo muestra un riesgo alto y crítico debido a los retrasos en los mantenimientos, la falta de comprobación de capacitaciones de los operadores y la urgencia por hacer el producto para la venta. Un punto importante es la falta de supervisión en los tiempos de mezclado, esto se puede mejorar con programas de revisión de mantenimientos, mantener las capacitaciones a los operadores y supervisores, solicitar al área de logística, plan anual de producción para poder planear adecuadamente los mantenimientos, evitar las urgencias de entrega de producto; para el caso específico de la falta de supervisión, la gerencia o el personal designado deberá realizar evaluaciones mensuales del desempeño en piso de los supervisores para evitar este problema.

#### Peso promedio:

El peso promedio está dentro de las especificaciones.

La media que se obtuvo fue de 300.14mg, que es una media que es la requerida, de acuerdo con la gráfica de valores individuales se observa un proceso estable, la capacidad de proceso muestra un proceso capaz y centrado.

El análisis de riesgos muestra un riesgo alto y crítico debido a los retrasos en los mantenimientos, la falta de comprobación de capacitaciones de los operadores y la urgencia por hacer el producto para la venta.

#### Proceso de encapsulado:

El proceso está dentro de especificaciones.

En el proceso de encapsulado se observa gráficamente que los datos están movidos al lado izquierdo entre 96 y 99% con una media de 97.93%.

La capacidad de proceso muestra que el Pp es de 2.23 que indica un proceso capaz, sin embargo el Ppk es de 1.3, que indica que el proceso está movido, de acuerdo con los límites de control establecidos con  $\pm 3$  sigma el proceso está fuera de control estadístico.

Se pueden realizar mejoras con capacitación del personal, ajustar de una manera más adecuada el peso de llenado y tener mejor cuidado en el llenado de las cápsulas.

El análisis de riesgo muestra una criticidad alta y un riesgo medio debido a las mismas fallas de mezclado, peso promedio y con las mismas recomendaciones.

#### Acondicionamiento:

El proceso está dentro de especificaciones.

En el rendimiento del acondicionamiento se obtuvo una media de 99.819%, los datos están entre 98 y 100%, se muestra un proceso estable.

La gráfica de datos individuales y de rangos móviles, se muestran los límites de control obtenidos de  $\pm 3$  sigma, hay varios resultados fuera de estos límites.

La capacidad de proceso muestra un Pp de 2.28, el Ppk es de 0.41. que indica que el proceso esta movido al límite inferior.

El proceso se puede mejorar, con capacitación del personal.

El análisis de riesgos muestra un riesgo medio debido a las mismas fallas de mezclado, peso promedio, encapsulado y con las mismas recomendaciones.

#### Valoración de principio activo:

El contenido del activo en el granel y en el producto terminado está dentro de especificaciones.

#### Granel

Se obtuvo una media de 98.96%, hay gran dispersión en los datos, que se confirma con la desviación estándar, se observan tendencias que indican el proceso de valoración no está controlado.

#### Producto terminado

La media que se obtuvo fue de 96.23%, se observa que el valor de la media es más bajo que el valor de la media obtenida en el granel, también hay mucha dispersión de los datos.

Al igual que el granel se pueden observar tendencias que indican el proceso de valoración no está controlado.

El análisis de riesgo muestra un riesgo medio, debido a la urgencia por entregar el producto a la venta, la falta de comprobación de capacitaciones de los operadores esto se puede mejorar, realizando capacitaciones a los analistas, tomar en cuenta en el presupuesto anual el gasto de mantenimientos y reparaciones inesperados de equipos, además de tener reserva de reactivos.

#### Disolución:

La disolución está dentro de las especificaciones.

La media que se obtuvo fue de 100.87%, hay dispersión de los datos, se pueden observar tendencias, sin embargo este es un proceso donde puede existir mucha variación entre los resultados.

El análisis de riesgos muestra un riesgo medio debido a las mismas fallas de valoración con las mismas recomendaciones.

#### Uniformidad de dosis:

La uniformidad de dosis está dentro de especificaciones.

La media que se obtuvo fue de 98.23%, hay dispersión de los datos entre 95 y 102%, se observan tendencias, sin embargo es un proceso donde se mide la uniformidad del principio activo en las cápsulas por lo que puede existir mucha variación entre los resultados.

El análisis de riesgos muestra un riesgo medio debido a las mismas fallas de valoración con las mismas recomendaciones.

Para los procesos de análisis del producto, hay mucha influencia de las áreas y procesos de fabricación, esto hace que pueda variar mucho los resultados; por ejemplo si no hay un mezclado adecuado.

También hay muchas variables en el análisis, todo esto hace difícil determinar la gran variación que existe en los resultados analíticos y así poder determinar la razón de tanta variación de los resultados.

#### Estabilidades:

Todos los productos sometidos a estabilidad cumplen con especificaciones en el periodo reportado.

El análisis de riesgos muestra riesgo medio que es debido a falla del equipo y falta de reactivos, la recomendación es tomar en cuenta en el presupuesto anual el gasto de mantenimientos y reparaciones inesperados de equipos, además de tener reserva de reactivos.

#### Validaciones:

La validación del método analítico se realizó en Junio 2009.

La validación del proceso se terminó en Julio 2013.

La calificación del sistema de mezclado y alimentación de polvos se terminó en Junio 2014

## 8 CONCLUSIONES

Se realizó la revisión anual de producto de un producto en cápsulas cumpliendo con los requerimientos de la norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, "Buenas prácticas de fabricación de medicamentos", en la cual todos los lotes fabricados están dentro de especificaciones y aprobados.

Se realizó un estudio de análisis de riesgo, en donde se encontraron tres riesgos críticos, que se deben de atender inmediatamente, ocho riesgos medios y un riesgo bajo.

El riesgo más alto con el mayor valor criticidad fue en el proceso de control de cambios, debido a que el control de cambio continua abierto, esto puede causar un riesgo regulatorio, por lo cual se debe atender inmediatamente.

El segundo riesgo crítico se encontró en el proceso de mezclado, operativamente es un proceso estable sin embargo el riesgo se presenta en los retrasos en los mantenimientos de los equipos, la falta de capacitaciones, la urgencia de tener el producto para venta y falta de supervisión en los tiempos de mezclado.

El tercer riesgo crítico se presenta en el peso promedio, en área productiva se presenta como un proceso muy estable y capaz, en el análisis de riesgos se muestran las mismas fallas y recomendaciones de mezclado remarcando la falta de supervisión.

Los riesgos medios fueron para los procesos de encapsulado y acondicionamiento que son procesos capaces, pero están movidos del centro de las especificaciones.

Las no conformidades, quejas y estabilidades tienen riesgo medio; para las no conformidades es por urgencia de producto para la venta, para quejas fue debido a que el sello de garantía es difícil de quitar.

Las estabilidades presentaron riesgo medio por falla del equipo y falta de reactivos.

El análisis de producto también tuvo riesgo medio con las mismas observaciones para valoración de principio activo, disolución y uniformidad de dosis, este riesgo fue debido a la urgencia por entregar el producto y la falta de capacitaciones.

Las devoluciones mostraron riesgo bajo por cajas sucias.

Los resultados de valoración y uniformidad de contenido dan resultados parecidos, medias menores del 100%, lo que puede indicar que la cantidad baja de activo puede venir así desde la fabricación, del mezclado precisamente, y no ser un problema de análisis o de los equipos de laboratorio.

El hallazgo de los tiempos exactamente iguales de mezclado hace pensar en la falta de supervisión, además de que no se puede comprobar que los mezclados están realmente medidos; si se relaciona esto con la variación y dispersión de los resultados analíticos obtenidos se puede pensar que posiblemente existe un problema de mezclado que aún no se ha detectado.

En general la revisión anual de este producto muestra que es un producto con procesos estables y controlados que tienen oportunidades de mejora.

## 9 ACCIONES RECOMENDADAS

Tabla 46 Recomendaciones a las fallas

Nombre	Causa de la falla	Efecto Potencial de la falla	Criterio de Riesgo	Criticidad	Acciones recomendadas
Controles de Cambio	Urge producto porque esta faltante en el mercado	Procesos diferentes a lo declarado ante COFEPRIS, que ocasionan Incumplimiento regulatorio	Riesgo Alto	75	Tener una relación mensual de Controles de Cambios con tiempos de entrega con revisión y firma de las gerencias. Cuando un control de cambios este abierto se debera comprobar con gran detalle el porque sigue abierto para evitar problemas regulatorios.
Proceso de Mezclado	1. Retraso en los mantenimientos de equipo	Producto no cumple con especificaciones	Riesgo Alto	60	1. Realizar un programa de revisión de mantenimientos para el cumplimiento puntual de estos.
	2. Falta comprobación de capacitación de los operadores				2. Realizar capacitaciones con sus evaluaciones bim estrales a los operadores y supervisores, se deberan documentar.
	3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto				3. Solicitar a logistica, plan anual de producción para poder planear adecuadamente los mantenimientos y evitar en lo más posible las urgencias de entrega de producto
	4. Falta de supervisión en tiempos de mezclado				4. La gerencia o el personal designado debera realizar evaluación mensual del desempeño en piso de los supervisores para evitar el problema de falta supervisión de los tiempos de mezclado.
Peso Promedio	1. Retraso en los mantenimientos de equipo	Producto no cumple con especificaciones	Riesgo Alto	60	1. Realizar un programa de revisión de mantenimientos para el cumplimiento puntual de estos.
	2. Falta comprobación de capacitación de los operadores				2. Realizar capacitaciones con sus evaluaciones bim estrales a los operadores y supervisores, se deberan documentar.
	3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto				3. Solicitar a logistica plan anual de producción para poder planear adecuadamente los mantenimientos y evitar en lo más posible las urgencias de entrega de producto
Proceso de Encapsulado	1. Retraso en los mantenimientos de equipo	Se obtiene baja cantidad de producto que significa pérdida económica	Riesgo Medio	63	1. Realizar un programa de revisión de mantenimientos para el cumplimiento puntual de estos.
	2. Falta comprobación de capacitación de los operadores				2. Solicitar a logistica plan anual de producción para poder planear adecuadamente los mantenimientos y evitar en lo más posible las urgencias de entrega de producto
	3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto				
Proceso de Acondicionamiento	1. Retraso en los mantenimientos de equipo	Perdidas económicas	Riesgo Medio	63	3. Realizar capacitaciones con sus evaluaciones bim estrales a los operadores y supervisores, se deberan documentar.
	2. Falta comprobación de capacitación de los operadores				
	3. Tiempos cortos de entrega, prisa por entregar el producto				
Quejas	1. Sello de garantía difícil de despegar	Insatisfacción de pacientes	Riesgo Medio	54	Cambiar de proveedor de sello de garantía

Tabla 46 Recomendaciones a las fallas (continuación)

Nombre	Causa de la falla	Efecto Potencial de la falla	Criterio de Riesgo	Criticidad	Acciones recomendadas	
Estabilidad	1, Falla de equipo y faltan reactivos	No tener los resultados a tiempo para comprobar que el producto es estable y adecuado en sus periodos de estabilidad.	Riesgo Medio	45	Comtemplar en presupuesto anual el gasto de mantenimientos y reparaciones inesperados de equipos, tener reserva de reactivos para estabilidades.	Criticidad no tan alta con riesgo medio
No Conformidades	Urge producto porque esta faltante en el mercado	Dudosa calidad en el producto	Riesgo Medio	36	Tener una relación mensual de no conformidades con tiempos de entrega revisada y firmada por la gerencia	Criticidad baja, riesgo medio.
Análisis de Producto Granel (Valoración) Granel y Producto Terminado	1. Urgencia por entregar el producto para su venta.	Retraso de producto para su venta	Riesgo Medio	36	1. Contemplar en presupuesto anual el gasto de mantenimientos y reparaciones inesperados de equipos, tener reserva de reactivos .	Criticidad baja, riesgo medio.
	2. Falta comprobación de capacitación de analistas					
Disolución	1. Urgencia por entregar el producto para su venta.	Retraso de producto para su venta	Riesgo Medio	36		Criticidad baja, riesgo medio.
	2. Falta comprobación de capacitación de analistas					
Uniformidad de Dosis	1. Urgencia por entregar el producto para su venta.	Retraso de producto para su venta	Riesgo Medio	36	2. Realizar capacitaciones con sus evaluaciones bimestrales a los analistas, se deberán documentar.	Criticidad baja, riesgo medio.
	2. Falta comprobación de capacitación de analistas					
Devoluciones	1. Urge vender poco producto en mercado	Pérdida de confianza en clientes	Riesgo Bajo	30	1. Realizar un programa de revisión de mantenimientos para el cumplimiento puntual de estos.	Criticidad baja, riesgo bajo
	2. Falta mantenimiento de equipos de acondicionamiento.				2. Realizar capacitaciones con sus evaluaciones bimestrales a los operadores y supervisores, se deberán documentar.	
	3. Falta capacitación de operadores.				3. Evaluar tres proveedores de materiales de empaque, para cambiar al mejor proveedor	
	4. Baja calidad de los materiales de empaque.					

## 10 REFERENCIAS

- 1 NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, *Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos*, 5 de febrero de 2016.
- 2 Levin R, Rubin D. *Estadística para la Administración y Economía*. 7ª ed. México: Pearson; 2010.
- 3 Miller I. *Probabilidad y Estadística para Ingenieros*. 8ª ed. México: Pearson; 2012.
- 4 Gutiérrez H. *Calidad Total y Productividad*. 3ª ed. México: Mcgraw Hill; 2010.
- 5 Gutiérrez H. *Control Estadístico de Calidad y 6 Sigma*. 3ª ed. México: Mcgraw Hill; 2010.
- 6 Mirada J. *La Introducción a la Gestión de la Calidad*. Madrid: Delta publicaciones; 2012.
- 7 Izar JM. *Calidad y Mejora Continua*. México: Fundación COFE METAL; 2011.
- 8 Schroeder R. *Administración de Operaciones, Conceptos y Casos Contemporáneos*. 5ª ed. México: McGraw Hill; 2011.
- 9 Vilar J. *Control Estadístico de los Procesos*. México: Fundación COFE METAL; 2005.
- 10 Arguelles J. *Proyectos 6 Sigma, el Camino a la Excelencia Operacional*. México: Reverte; 2012.
- 11 Collier D. *Administración de Operaciones Bienes, Servicios y Cadenas de Valor*. 2ª ed. México: Cengage Learning; 2009.
- 12 Wadsworth HM. *Métodos de Control de Calidad*. México: Compañía editorial continental; 2005.
- 13 George M. *The Lean Six Sigma Pocket Toolbook*. USA: McGraw Hill; 2005.
- 14 Escalante E. *Seis-Sigma Metodología y Técnicas*. México: Limusa S.A de C.V.; 2005.
- 15 ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. *Quality Risk Management (Q9)*. 9 de Noviembre de 2005. Versión 4: 1-19.
- 16 CONVENCIÓN DE INSPECCIÓN FARMACÉUTICA RÉGIMEN DE COOPERACIÓN DE LA INSPECCIÓN FARMACÉUTICA. *Guía para las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos Anexos*, 1 de Marzo de 2014. PE 009-11.