UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES

FACULTAD DE TECNOLOGÍA

CARRERA DE QUÍMICA INDUSTRIAL

MEMORIA LABORAL

"MUESTREO ESTADÍSTICO Y CONTROL DE CALIDAD DEL ACONDICIONADO FINAL DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS EMPRESA DROGUERÍA INTI S.A."

MEMORIA LABORAL PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LICENCIATURA EN QUÍMICA INDUSTRIAL

POSTULANTE : Brígida V. Quiroga Ramos

TUTORA : Lic. Matilde Callisaya Ticona

LA PAZ – BOLIVIA
2017

DEDICATORIA

Este trabajo no hubiese sido posible sin el apoyo de mi esposo, mis hij@s y mi familia que siempre me alienta en todo momento, pero por sobre todas las cosas a mi amado Señor Jesucristo.

AGRADECIMIENTO

Agradezco la colaboración de mi Tutora, amiga y compañera Lic. Matilde Callisaya Ticona por su excelente orientación en la elaboración de este trabajo.

Agradezco también a todo el personal de Droguería INTI S.A., y de manera especial a mi compañero y amigo Iván Cossio Salguero por su valioso e incondicional apoyo profesional en la construcción del área de acondicionado.

C O N T E N I D O

Página

Dedicatoria……..……..i
Agradecimiento…..……...ii
Contenido…...……...iii

Introducción..……..…….……...……...1
Justificación……...……....2
Metodología……...……....3

Á R E A I.....…….....4

Descripción de la Actividad Laboral…….…….……..4

1. Empresa donde se llevó a cabo la Actividad Laboral……...……...……4

1.1. Enunciado de Cargos Desempeñados…….…….…...6
1.2. Características de las Relaciones de Subordinación y Superordenación……8
1.3. Aspectos Centrales Caracterizadores de la Actividad Desarrollada…….……..9
1.4. Productos más Significativos de esta Actividad…….....10

Á R E A I I…….……...…….....12

Descripción de un caso de Estudio Real, Afrontado y Solventado y/o Resuelto por la Postulante……..……...……..……12

2. Industria Farmacéutica...…..……..…….……...12

2.1. Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos (BPM)…….....13

2.1.1. Las BPM/GMP y el Laboratorio de Control de Calidad...……...16
2.1.2. Los Costos de las Buenas Prácticas de Manufactura….…….....19
2.1.3. Muestreo y su Propósito…...……....19
2.1.4 Muestreo de Aceptación…….....20
2.1.4.1. Tipos de Planes de Muestreo de Aceptación…….…….....20
2.1.4.1.1. Plan de Muestreo por Atributos…….…….……..…….....21
2.1.4.1.2. Plan de Muestreo por Variables…...…….....21
2.1.4.1.2.1. Plan de Muestreo Simple……....……..…….....21

2.1.4.1.2.2. Plan de Muestreo Doble……..……..…….....22
2.1.4.1.2.3. Plan de Muestreo Múltiple…….…….....22
2.1.4.2. Formación del Lote y Selección de la Muestra……..…….....23
2.1.4.2.1. Selección de la Muestra…….…….....23
2.1.4.2.2. Esquema Plan de Muestreo de Aceptación por Atributos…….....25

2.1.4.2.2.1. Cero inspección……..…26
2.1.4.2.2.2. Inspección al 100%.....26
2.1.4.2.2.3. Muestreo de aceptación (inspección por muestra)……..…...26
2.1.5. Índices de Calidad para los Planes de Muestreo de Aceptación…….....27
2.1.5.1. Nivel de Calidad Aceptable NCA…….....28
2.1.5.2. Nivel de Calidad Límite NCL…….....29
2.1.5.3. Calidad Promedio de Salida CPS...……..…..……..……..……29
2.1.6. Planes de Muestreo American National Standard ANSI/ASQ Z1.4 - 2003 Por Atributos……..……..…….....31
2.1.6.1. Distribución de Poisson…..……....33
2.1.6.2. Distribución Binomial……34
2.1.7. Clasificación de Defectos……..……..……..……34
2.1.7.1. Defectos Críticos……..……..…….....34
2.1.7.2. Defectos Principales o Mayores……..…….....35
2.1.7.3. Defectos Secundarios o Menores.....…….....35
2.1.8. Tipos de Inspección…..……..……...35
2.1.8.1. Inspección Normal…..……...……...36
2.1.8.2. Inspección Rigurosa o Severa……...…….....36
2.1.8.3. Inspección Reducida…….……...……36
2.1.9. Niveles Generales de Inspección…..……..…….....37
2.1.9.1. Nivel General de Inspección I……...…..…...……..37
2.1.9.2. Nivel General de Inspección II…….……..……37
2.1.9.3. Nivel General de Inspección III…..…….……...37
2.1.10. Letras Código……...……..…….....38
2.1.11. Reglas de Cambio de Tipo de Plan……..……..…….....38
2.1.11.1. De inspección Normal a Rigurosa o Severa…..……38
2.1.11.2. De inspección Rigurosa o Severa a inspección Normal……..……..38
2.1.11.3. De inspección Normal a inspección Reducida……..……38
2.1.11.4. De inspección Reducida a Normal……....……...39
2.1.11.5. Suspensión de la inspección……..……39
2.1.11.6. Esquema de Reglas de Cambio de Tipo de Plan…….....……39

2.2. Sección Diagnóstica……..……41

2.3. Sección Propositiva…….…….……..43

2.3.1. Desarrollo de la Propuesta……..……43
2.3.1.1. Elaboración del Procedimiento Operativo Estandarizado POE……..……..43
I) Alcance y Frecuencia…….……...……...……...44
II) Responsabilidad…….....44
III) Materiales……...…..…….....44
IV) Descripción de la Actividad…..……...…….....44
A) Muestreo……..……...……...…….....45
a) Elección de Fracciones……...…….……...45
b) Determinación del Número de Muestras.……..……....46
B) Inspección de las Muestras……...…..…….....46
a) Revisión de la Etiqueta de Empaque…….…….……...46
b) Verificación de Contenido por Empaque……..……47

c) Control de la Forma Farmacéutica……..……..47
C) Evaluación de los Defectos……...……48

D) Despacho de la Orden de Trabajo……..…..…….…….…….....48

Ejemplo Nº 1…...…….……...……49

Ejemplo Nº 2…….……...…...52

2.4. CONCLUSIONES…….…….……...…….….....54

2.4.1. RECOMENDACIONES…….……..…….……...…….....55

Á R E A III……...…..……56

3. Análisis de la Actividad Laboral….....…….…….....56

3.1. Análisis de la actividad laboral de la postulante en relación a las exigencias y requerimientos que le planteo la sociedad y las respuestas generadas a partir de la propia actividad laboral……..……..…….……...56

3.1.1. ¿Cómo el trabajo desempeñado le ayudó a desarrollar su capacidad de resolver y anticiparse al problema?.....56
3.1.2. ¿Qué conocimientos y destrezas le fueron exigidos?.....56
3.1.3. ¿Qué desafíos éticos afrontó?.....57
3.1.4. ¿Qué problemas le supuso el manejo de recursos humanos, materiales y técnicos en el trabajo desarrollado y cómo los resolvió?.....57

3.2. Análisis de la Actividad en relación a la formación recibida en la Facultad de Tecnología de la U.M.S.A..……..……..……...……..58

3.2.1. ¿Qué exigencias a nivel de conocimientos, destrezas y actitudes éticas le planteó el desempeño laboral y que no fueron previstas en su plan de estudios?.....58
3.2.2. ¿Qué elementos de la formación recibida en la Facultad de Tecnología de la U.M.S.A. han sido más útiles y cuales menos?.....58
3.2.3. ¿Cómo considera el perfil profesional desarrollado en su carrera respecto a los requerimientos del medio?.....59
3.2.4. Propuestas de conceptos, elementos, acciones, contenidos, etc., que deberían ser considerados o introducidos en el Plan de estudios de la carrera……..59
3.2.5. Considerando los cambios producidos en las últimas décadas y de su propia experiencia. ¿Cómo prevé que será el desempeño profesional en el nuevo siglo?.....60

GLOSARIO…….....……..……61

BIBLIOGRAFÍA……..……..…….……65

ANEXOS…….…….……..67

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica en Bolivia debe cumplir con la Norma de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), este es un instrumento administrativo en virtud del cual el Estado se compromete a certificar la autorización, venta y distribución del producto farmacéutico.

Las instalaciones industriales donde se fabrican los productos están sometidas a inspecciones regulares para comprobar si el fabricante se ajusta a las normas BPM.

El Control de Calidad del acondicionado de formas farmacéuticas, es parte del cumplimiento de la norma de Buenas Prácticas de Manufactura, éste es aplicado a los productos elaborados tanto por la empresa Droguería INTI S.A., como productos importados a granel, envasados y acondicionados en sus diferentes plantas de producción.

La presente Memoria Laboral destaca los aspectos más sobresalientes de la aplicación del muestreo estadístico y el control de calidad del acondicionado final de formas farmacéuticas sólidas, utilizando para ello un muestreo por atributos basado en la ANZI/ASQ Z1.4-2003, como herramienta útil para realizar una correcta evaluación en la inspección del acondicionado final de formas farmacéuticas.

Plantea la implementación del Procedimiento Operativo Estandarizado para el control de calidad del acondicionado final de formas farmacéuticas sólidas, utilizando para ello las tablas de la ANSI/ASQ Z1.4-2003, para los diferentes tipos de muestreo, el manejo de las mismas, la evaluación y clasificación de los defectos, el establecimiento de los niveles de calidad de aceptación, los parámetros de comparación y los criterios de aceptación, observación o rechazo de los lotes o sublotes producidos por la empresa.

Propone un ejemplo práctico detallando paso a paso el manejo de las tablas para el muestreo, la elección de las fracciones, el análisis de las muestras hasta llegar al dictamen final para la liberación o rechazo del lote acondicionado.

JUSTIFICACIÓN

La presente Memoria Laboral "Muestreo Estadístico y Control de Calidad del acondicionado final de formas farmacéuticas sólidas, empresa Droguería INTI S.A." es de interés, porque la empresa necesitaba la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BMP/GMP) otorgada por el Ministerio de Salud y Deportes del Estado Plurinacional de Bolivia, *documento indispensable para la autorización de la fabricación, venta y distribución de productos farmacéuticos a nivel nacional y para exportación* [1], exigencias reguladas también por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Para el cumplimiento de la Normativa se requiere implementar un Procedimiento Operativo Estandarizado, para el método de muestreo y de control de calidad basado en la estadística y clasificación de defectos para formas farmacéuticas sólidas.

La aplicación del Procedimiento Operativo Estandarizado garantiza la liberación o el rechazo de lotes y sublotes bajo Niveles de Calidad de Aceptación previamente establecidos por la empresa Droguería INTI S.A.

[1] *Ley del Medicamento Nº 1737 de la República de Bolivia del 17 de diciembre de 1996.*

METODOLOGÍA

La presente Memoria Laboral se basa en una recopilación bibliográfica de Normas y recomendaciones nacionales e internacionales dadas principalmente por la Real Farmacopea Española y las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura de la Organización Mundial de la Salud, adecuadas para Bolivia, organismos que regulan la "Calidad" en la Industria Farmacéutica. Además la revisión de literatura especializada en el muestreo estadístico.

ÁREA I

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD LABORAL

1. EMPRESA DONDE SE LLEVÓ A CABO LA ACTIVIDAD LABORAL

El año 1936, se da inicio a la industria farmacéutica más importante en Bolivia, cuando el empresario alemán, Don Ernesto W.N. Schilling Huhn, funda en La Paz, "Droguería Hamburgo", dedicada a la comercialización de drogas medicinales y medicamentos. Once años después (1947), se produce el cambio de razón social a Droguería INTI S.A.

Droguería INTI S.A., es el laboratorio farmacéutico más grande de Bolivia y uno de los mayores de la región. Cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura, formuladas por la Organización Mundial de la Salud y certificada por los departamentos técnicos del Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia.

Sus oficinas administrativas principales se encuentran en La Paz, Bolivia; en la ciudad de El Alto funciona su moderna infraestructura industrial. El edificio construido siguió rigurosamente las normas adecuadas para la protección de la salud. La empresa tiene sucursales en ocho capitales departamentales.

Droguería INTI S.A. cuenta con la mayor y más completa planta de producción de medicamentos del país que gracias a su constante innovación ha desarrollado fármacos propios de última generación. Su visión y solidez empresarial le han permitido lograr alianzas estratégicas con importantes laboratorios extranjeros de renombre internacional, para representar, fabricar y distribuir sus productos en forma exclusiva para Bolivia.

El diseño y la construcción de INTI se adecuaron a las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), para cumplir con la meta de contar con la industria modelo de América Latina y competitiva a nivel mundial.

En 2002 empezó a operar la nueva planta y, en 2003, el Ministerio de Salud y Deportes entregó el certificado de cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura para la fábrica de sólidos. Fue el primer laboratorio boliviano en cumplir las estrictas normas y recomendaciones aprobadas por la Organización Mundial de la Salud.

La planta industrial tiene las siguientes secciones de producción:

- Sólidos orales no estériles.
- Líquidos estériles de pequeño y gran volumen.
- Líquidos y semisólidos no estériles.
- Pomada Mentisan.

Fabrica más de 300 productos, de los cuales 230 son propios y comercializa bajo licencia más de 1.000 fármacos de firmas internacionales, que representa con exclusividad.

En marzo de 2010, la auditoría del Ministerio de Salud y Deportes confirmó que toda la cadena productiva de Droguería INTI cumple con las BPM. Cuenta con un Sistema de Aseguramiento de Calidad que se sustenta en una estructura documental de: manual de funciones, planes maestros, procedimientos operativos estandarizados (POEs), instructivos, planes y protocolos que se archivan física y digitalmente. [2]

1.1. ENUNCIADO DE CARGOS DESEMPEÑADOS

Técnico Farmacéutico de Droguería INTI S.A., desempeñando las siguientes funciones:

- Responsable de la creación y desarrollo del Área de Control de Calidad de Material de envase secundario (1998)
- Control de presencia de pirógenos en sueros, inoculación en conejos (1998 - 2000).
- Control de calidad de materiales de acondicionado secundario (1998 - 2014).

[2] *Lupe Cajias, EL SOL QUE ILUMINA, EL UNGÜENTO QUE SANA, Historia de Droguería INTI y su afamado Mentisan, La Paz Bolivia, septiembre 2013, Pág: 107.*

- Control físico de núcleos para grageas, tabletas y cápsulas; determinación de dureza, friabilidad, desintegración, dimensiones, peso, etc. (1998 -2005).

- Control del acondicionado en las áreas de líquidos estériles de pequeño y gran volumen (2005 - 2008).

- Control de calidad del acondicionado final de formas farmacéuticas sólidas, polvos, granulados, semisólidos, pomadas y líquidos no estériles (1998 - 2013).

- Capacitadora del personal nuevo para su desempeño como inspectoras(es) de calidad del acondicionado final de productos farmacéuticos para las diferentes áreas de producción (2007 – 2013).

- Expositor de los motivos de cambios inherentes a la implementación de las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura al personal del área de acondicionado.

- Auditorías internas a las diferentes áreas de producción y acondicionado.

- Auditorías externas a proveedores de material de acondicionado como: Industrias Lara Bish S.A., Riverijos Ltda. y Artes Gráficas Sagitario S.R.L.

- Evaluación a proveedores de materiales de envase y empaque (2003 - 2014). [3]

[3] *Fuente propia.*

1.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS RELACIONES DE SUBORDINACIÓN Y SUPERORDENACIÓN[4]

[4] *Lupe Cajias, EL SOL QUE ILUMINA, EL UNGÜENTO QUE SANA, Historia de Droguería INTI y su afamado Mentisan, La Paz Bolivia, septiembre 2013, Pág: 191.*

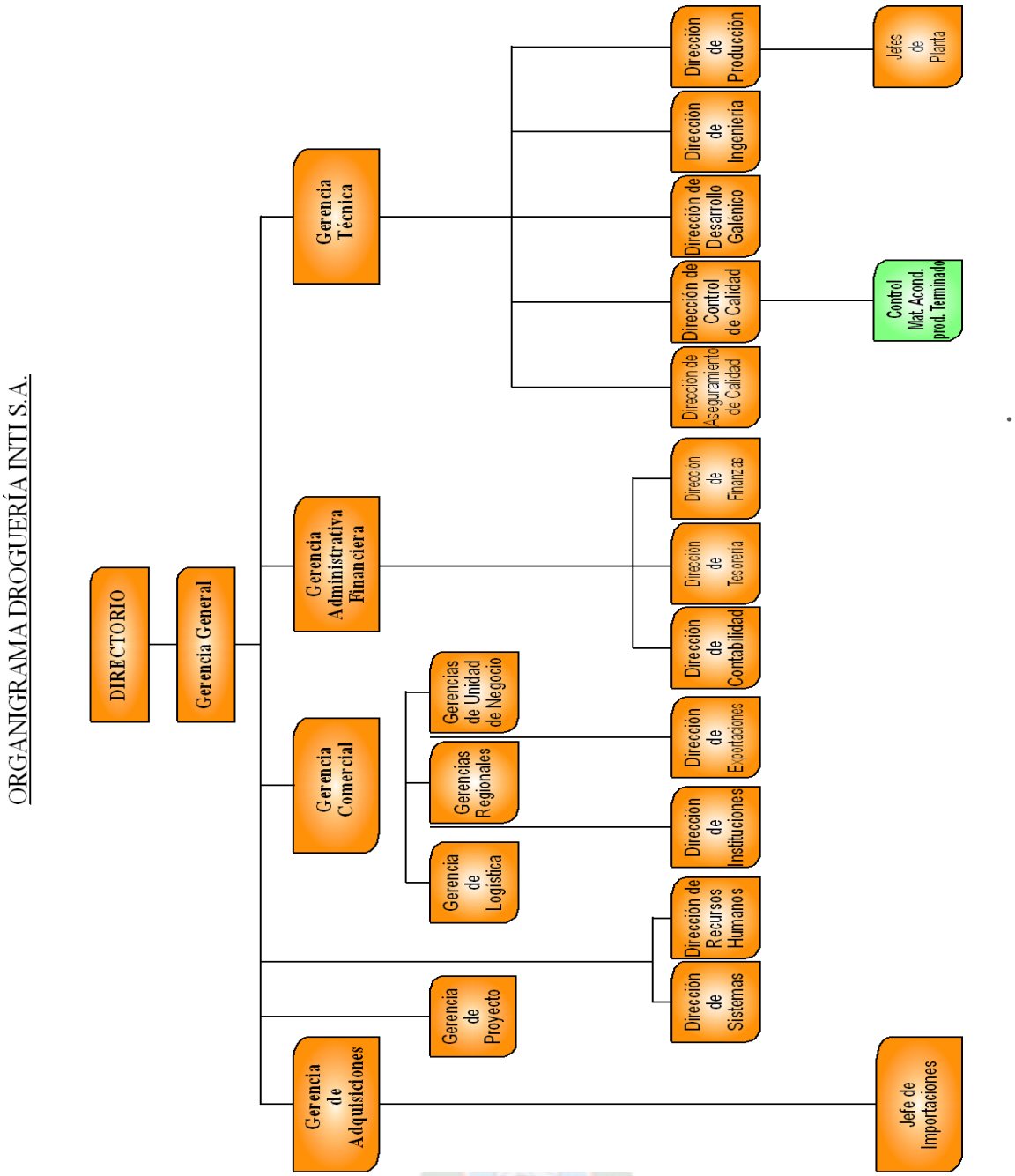


Fig.1 Organigrama Droguería INTI S.A.

1.3. ASPECTOS CENTRALES CARACTERIZADORES DE LA ACTIVIDAD DESARROLLADA

- Capacitación en Buenas Prácticas de manufactura en la Industria Farmacéutica.

- Desarrollo e implementación de métodos de muestreo estadístico de materiales de acondicionado secundario.

- Elaboración de Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs) para el muestreo estadístico.

- Desarrollo de instructivos el manejo de equipos: Hermeticidad o baño azul, durómetro y otros.

- Reconocimiento y análisis de todos los factores relacionados con la calidad de materiales de envase, empaque, cierre y etiquetado, requeridos para la obtención de medicamentos de eficacia reconocida.

- Conocimiento de las especificaciones, Procedimientos Operativos Estandarizados, instructivos, planes de muestreo, manejo, registro y archivo de documentación.

- Capacitación del personal nuevo en el muestreo y control de calidad en las diferentes áreas de acondicionado.

- Clasificación de defectos para el acondicionado de formas farmacéuticas sólidas, líquidas y semisólidas.

- Archivo, administración y destrucción de las muestras de retención, cumplidos los cinco años exigidos por la autoridad competente.

- Parte del equipo auditor interno y externo de Droguería INTI S.A.

1.4. PRODUCTOS MÁS SIGNIFICATIVOS DE ESTA ACTIVIDAD

- Creación del área de Control de Calidad de material de acondicionado secundario.

- Elaboración de Procedimientos Operativos Estandarizados para el muestreo estadístico.

- Implementación del muestreo estadístico para el control de materiales de acondicionado secundario.

- Elaboración del Procedimiento Operativo Estandarizado para el control de calidad del acondicionado final de productos farmacéuticos sólidos.

- Implementación del control del acondicionado final de productos farmacéuticos sólidos producidos y/o envasados en Droguería INTI S.A.

- Elaboración del Procedimiento Operativo Estandarizado para el control del acondicionado final de productos farmacéuticos líquidos no estériles de vía oral.

- Implementación del control del acondicionado final de productos farmacéuticos líquidos de vía oral, producidos y envasados en Droguerías INTI S.A.

- Elaboración del Procedimiento Operativo Estandarizado para la revisión de textos y pantones en materiales de acondicionado secundario y folletería.

- Revisión y aprobación de especificaciones para la solicitud de material de acondicionado: estuches, etiquetas, stickers, dispensadores, folletos, etc.

- Capacitación y formación de inspectores del acondicionado final de productos farmacéuticos.

- Capacitación del personal nuevo para la inspección de material de acondicionado secundario.

- Elaboración de instructivos para el uso adecuado del Baño Azul para pruebas de hermeticidad, durómetro y otros[5].

[5] *Fuente propia.*

Á R E A II

DESCRIPCIÓN DE UN CASO DE ESTUDIO REAL, AFRONTADO Y SOLVENTADO Y/O RESUELTO POR LA POSTULANTE

Para afrontar un caso de estudio real debemos basarnos en normas nacionales e internacionales sobre control de calidad de productos farmacéuticos, además revisar literatura especializada en muestreo estadístico; a continuación el desarrollo de conceptos básicos sobre estos temas.

2. INDUSTRIA FARMACÉUTICA

El progreso de la técnica farmacéutica y de las ciencias afines ha hecho pasar, en un lapso relativamente corto, de los preparados magistrales a la producción de medicamentos a escala industrial, lo cual ha llevado al desarrollo vertiginoso de nuevos conceptos y procesos en el área de su manufactura y acondicionamiento final.

En lo que refiere a la calidad y seguridad de los medicamentos, las autoridades a nivel mundial fijan normas muy estrictas a la industria farmacéutica, éstas están descritas en las farmacopeas, compendios oficiales de normas farmacéuticas reconocidas como instrumentos legales de protección de los consumidores; las farmacopeas garantizan el uso seguro de los medicamentos. Por tanto el productor farmacéutico está en la obligación de asegurar el estado final del medicamento, en este cometido el Control de Calidad es indispensable para garantizar que un producto farmacéutico es elaborado con rigurosas exigencias de calidad, con ingredientes farmacéuticos activos y excipientes de una

composición cualitativa y cuantitativa establecidas para que el producto en las condiciones normales de uso y duración del tratamiento pueda ser utilizado con los efectos previstos para preservar o mejorar la salud. [6]

El Control de Calidad es aplicado a los productos producidos y utilizados por una empresa, en los productos terminados, intermedios o materias primas. Permite evaluar que cada lote de medicamentos haya sido fabricado, controlado y conservado conforme a lo establecido por la ley y según los términos de la autorización y comercialización.

2.1. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (BPM)

La importancia de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP en inglés), radica en que las medicinas de mala calidad no solamente ponen en peligro la salud (ya sea conteniendo sustancias tóxicas que pudieran haber sido agregadas no intencionalmente, o bien careciendo del efecto terapéutico previsto si la cantidad de los ingredientes demandados es diferente que

[6] *Ministerio de Sanidad y Consumo. REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA, 1ª Ed., Madrid 1997, Pág: 38.*

la debida), sino que además son una pérdida de dinero para los gobiernos y los consumidores individuales.

Por ello, la certificación de BPM en la industria farmacéutica es de suma importancia para permanecer en el negocio, y además, constituye un fuerte impulso cuando se busca crecer, dado que las oportunidades de exportación de fármacos dependen mucho de estas ya que la mayoría de los países aceptan solamente la importación y venta de medicamentos que han sido fabricadas con base a las Normas de BPM, pues estas son un sistema que ayuda a asegurar que los fármacos sean producidos y controlados constantemente por estándares de calidad.

En cada caso de producción farmacéutica las BPM o GMP se diseñan buscando minimizar los riesgos para la calidad que no puedan ser eliminados simplemente controlando la calidad del producto final.

Los riesgos principales son:

- Contaminación inesperada de productos, causando daño a la salud o incluso la muerte.
- Etiquetas incorrectas en los envases, que podrían significar que los pacientes reciban la medicina incorrecta.
- Ingrediente escaso o demasiado activo, dando por resultado el tratamiento ineficaz o efectos nocivos.

Las Buenas Prácticas de Manufactura cubren todos los aspectos de la producción: materias primas, premisas, equipos, entrenamiento e higiene del personal, detallando por escrito el procedimiento para cada proceso que podría afectar la calidad del producto final. Debe haber sistemas que proporcionen las pruebas documentales de que los procedimientos son seguidos consistentemente a lo largo del proceso de fabricación y durante todas las corridas de producción.

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y

controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen las BPM tienen por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada (en particular, por contaminantes imprevistos) y confusión (causada por la colocación de etiquetas equivocadas en los envases).

El texto de las BPM exige:

a. *que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones;*

b. *que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos;*

c. *que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:*

    i. *personal adecuadamente calificado y capacitado;*
    ii. *infraestructura y espacio apropiados;*
    iii. *equipos y servicios adecuados;*
    iv. *materiales, envases y etiquetas correctos;*
    v. *procedimientos e instrucciones aprobados;*
    vi. *almacenamiento y transporte apropiados; y*
    vii. *personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción;*

d. *que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles;*

e. *que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos;*

f. *que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los*

procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente;

g. *que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles;*

h. *que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad;*

i. *que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta;*

j. *que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.* [7]

2.1.1. LAS BPM/GMP Y EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

El control de calidad es la parte de las BPM que se refiere al muestreo, especificaciones, y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen; y que no se

[7] *OPS/HSS, BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES INSPECCIÓN Y AUDITORIA, Curso Teórico Práctico, Pág.232-241.*

permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de calidad no se limita

a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

Un buen control de calidad se construye desde adentro, durante el proceso de fabricación, ya que una vez que el producto sale de la línea de producción sólo existe la opción de aprobarlo o rechazarlo. Las BPM en cambio previenen los errores que podrían presentarse durante el proceso productivo, sin este es difícil asegurar la homogeneidad de un lote de producción no sólo respecto de otros lotes, sino dentro del mismo, y por ello los resultados del control de calidad en el laboratorio podrían adquirir un cierto grado de incertidumbre que podría resultar incluso peligroso.

Se considera de importancia fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción. El departamento de control de calidad debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad, los requisitos básicos son los siguientes:

a. *Se debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado, y procedimientos aprobados, a fin de llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, a granel,* ***acabados*** *y en caso que sea apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPM.*

b. *Deben obtenerse muestras de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal aprobados por el departamento de control de calidad.*

c. *Los métodos de ensayo deben ser validados.*

d. *Deben mantenerse registros (manualmente o mediante instrumentos registradores) que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de*

muestreo, inspección y ensayo, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada.

e. *Los productos terminados deben contener ingredientes que se adecuen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en la autorización de comercialización; los ingredientes deben tener la pureza exigida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes.*

f. *Deben registrarse los resultados de la inspección, ensayo de materiales, productos intermedios, a granel y terminados, previa verificación si cumplen o no las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados.*

g. *No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote esté conforme a los requisitos de la autorización de comercialización. La legislación exige que la autorización de circulación del lote deberá provenir conjuntamente de la persona autorizada del departamento de producción y de la persona autorizada del departamento de control de calidad.*

h. *En todas las pruebas se deben cumplir las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada producto, el resultado debe ser verificado por el supervisor antes de que el producto sea autorizado o rechazado.*

i. *Debe retenerse un número suficiente de producto para posibilitar un examen de éste en el futuro si fuere necesario; los productos retenidos deben guardarse en el paquete final, a menos que dicho paquete sea excepcionalmente voluminoso.*

j. *Debe mantenerse la documentación que respalde la calidad de la materia prima. La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación (incluyendo el envasado), la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado, y el examen del paquete final. El personal encargado del control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción para llevar a cabo, como sea apropiado, los trabajos de muestreo e investigación.* [8]

2.1.2. LOS COSTOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

La implementación de un programa de Buenas Prácticas de Manufactura no debe entenderse como un costo sino como una inversión. La experiencia de la industria revela indiscutiblemente que si los productos son fabricados con calidad heterogénea o deficiente, en el mediano plazo la falta de un programa, lejos de ser un ahorro para la empresa, es precisamente uno de sus mayores costos.

Desafortunadamente muchas veces se trata de costos ocultos que no son cuantificados y por tanto, tampoco reconocidos (a pesar de ser cuantificables). Se les conoce comúnmente como "costos de la no-calidad", aunque igualmente podrían llamarse "costos de la falta de consistencia en la calidad". Todo el concepto de Buenas Prácticas de Manufactura se basa en un diseño que busque asegurar que no ocurran errores, ya que incluso popularmente se sabe que "prevenir es mejor que lamentar". [9]

La inversión en la adopción de BPM conlleva no sólo una mejoría en la salud de los pacientes tratados con los productos de la empresa, lo que éticamente debería ser más que suficiente para adoptar el programa, sino que también tiene un impacto directo en la credibilidad de la empresa, además amplía los horizontes de venta de los productos fabricados.

2.1.3. MUESTREO Y SU PROPÓSITO

---

[8] *Castan José y Col., BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA, Cochabamba Bolivia, julio 1998, Pág:98*
[9] *Dale H. Besterfield, Ph.D, P.E. CONTROL DE CALIDAD, 4ª Ed., Editorial Prentice Hall Hispanoamericana, S.A., México, 1994, Pág: 405.*

El propósito del muestreo puede ser muy variado, tal como la pre-calificación, la aceptación de entregas, pruebas para la liberación de partidas, control en procesos, controles especiales, inspección para la acreditación de clientes, deterioro, adulteración o para obtener una muestra de retención.

El procedimiento de muestreo debe estar descrito en un documento, todas las operaciones relacionadas con el muestreo deben desempeñarse con cuidado, utilizando equipos y herramientas apropiados. La elección de un plan de muestreo debe siempre tomar en consideración los objetivos específicos del muestreo, los riesgos y las consecuencias asociados con los errores inherentes a la decisión.

2.1.4. MUESTREO DE ACEPTACIÓN

Parte de las actividades de control de calidad es la inspección de lotes de materia prima, partes o **productos terminados,** para asegurar que se cumplen ciertos niveles de calidad con buen grado de confianza. El muestreo de aceptación es el proceso de inspección de una muestra de unidades extraídas de un lote con el propósito de aceptar o rechazar todo el lote.

El muestreo de aceptación se puede aplicar en cualquier relación cliente-proveedor, ya sea en el interior de una empresa o entre diferentes empresas y se puede ver como una medida defensiva para protegerse contra la amenaza del posible deterioro en la calidad.[10]

El muestreo de aceptación es una estrategia de contención y de garantía con cierto nivel de seguridad de que se cumplan ciertas especificaciones de calidad que han sido definidas.

2.1.4.1. TIPOS DE PLANES DE MUESTREO DE ACEPTACIÓN

Los planes de muestreo de aceptación son de dos tipos:

---

[10] *Dale H. Besterfield, Ph.D, P.E. CONTROL DE CALIDAD, 4ª Ed., Editorial Prentice Hall Hispanoamericana, S.A., México, 1994, Pág: 283.*

- Plan de muestreo por atributos
- Plan de muestreo por variables

2.1.4.1.1. PLAN DE MUESTREO POR ATRIBUTOS

Cuando cada artículo de la muestra se clasifica en una categoría de defectuoso o no para su aceptación o rechazo.

2.1.4.1.2. PLAN DE MUESTREO POR VARIABLES

Cuando a cada unidad de la muestra se le mide una característica de calidad de tipo continuo. Por las características de la tarea a desarrollar se usarán planes de muestreo por atributos, en estos planes se extrae aleatoriamente una muestra de un lote y cada pieza de la muestra es clasificada de acuerdo a ciertos atributos como aceptable o defectuosa. Si el número de piezas que se encuentran defectuosas es menor o igual que un cierto número predefinido, entonces el lote es aceptado; en caso de que sea mayor, entonces el lote es rechazado.
Algunos de los planes de muestreo por atributos son:

- Simple.
- Doble.
- Múltiple.

La decisión sobre el tipo de plan a usar depende del tamaño de la muestra y las políticas de la empresa.

2.1.4.1.2.1 PLAN DE MUESTREO SIMPLE

El número de unidades de muestreo debe ser igual al tamaño de muestra dado en el plan; muestra de tamaño n y un número de NCA, que permite decidir si se acepta o rechaza el lote. Si el número de unidades no conformes encontradas en la muestra es igual o menor al número de aceptación, el lote se acepta.

Si el número de unidades no conformes es igual o mayor al número de rechazo, el lote se considera no aceptable.

2.1.4.1.2.2. PLAN DE MUESTREO DOBLE

Si con la primera muestra se cae en la zona de indecisión, se extrae una segunda muestra que combinada con la primera permite aceptar o rechazar el lote.

Si el número de unidades no conformes del primer muestreo es igual o menor que el primer número de aceptación, el lote se considera aceptable.

Si el número de unidades no conformes del primer muestreo es igual o mayor al primer número de rechazo, el lote se considera no aceptable.

Si el número de unidades no conformes del primer muestreo está entre el primer número de aceptación y el primer número de rechazo, se requiere un segundo muestreo.

Si el número de unidades no conformes acumulado es igual o menor al segundo número de aceptación, el lote se considera aceptable.

Si el número de unidades no conformes acumulado es igual o mayor al segundo número de rechazo, el lote se considera no aceptable.

2.1.4.1.2.3. PLAN DE MUESTREO MÚLTIPLE

Extensión del plan de muestreo doble que consiste en que se pueden extraer dos o más muestras antes de decidir aceptar o rechazar el lote.
El procedimiento es similar al especificado al plan de muestreo doble. Excepto que el número de muestreos sucesivos para tomar la decisión son más de dos.

2.1.4.2. FORMACIÓN DEL LOTE Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La formación de un lote puede influir en la eficacia del plan de muestreo de aceptación. A continuación se enuncian tres recomendaciones para formar los lotes, aunque una de ellas se debe ver con reserva.

1. Los *lotes deben ser homogéneos*, es decir, las unidades que forman un lote en particular deben haber sido fabricadas bajo condiciones similares en cuanto a máquinas, operadores, materias primas, tiempo (fechas), etc.

2. Los *lotes deben ser formados de manera que no compliquen el manejo de materiales del proveedor y del cliente.* Todos los artículos de los lotes deben ser empaquetados con un mínimo de riesgo y de forma que la selección de las unidades de la muestra sea relativamente fácil.

3. Con las reservas del caso, otra recomendación es, *los lotes deben ser tan grandes como sea posible*.[11] Esto debido al menor costo y mayor eficiencia en la inspección, ya que en lotes grandes es necesario inspeccionar menos proporcionalmente que con lotes pequeños, y además los planes resultantes a partir de tamaños de lotes grandes tienen mayor poder de detectar los lotes de mala calidad.

2.1.4.2.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Todos los planes de muestreo de aceptación basan su funcionamiento en que las unidades seleccionadas para la inspección son representativas de todo el lote. De aquí que la selección de las unidades que forman la muestra debe hacerse un método de muestreo aleatorio. La técnica de muestreo es muy importante y la que a menudo se sugiere es el *muestreo aleatorio simple*, en la que se asigna un número a cada artículo del lote. Entonces entre 1 y el número máximo de unidades en el lote se seleccionan aleatoriamente n números. Esta sucesión de números aleatorios determina cuáles artículos del lote constituyen la muestra.

Si los productos están seriados o tienen un código de números, éstos pueden ser utilizados para desarrollar el muestreo aleatorio. En circunstancias donde no se puede asignar un

[11] *Dale H. Besterfield, Ph.D, P.E. CONTROL DE CALIDAD, 4ª Ed., Editorial Prentice Hall Hispanoamericana, S.A., México, 1994, Pág: 325.*

número a cada unidad, es posible emplear alguno de los otros métodos de muestreo que aseguren que el muestreo es aleatorio o representativo. Por ejemplo el inspector podría estratificar el lote, dividiéndolo en estratos o capas y cada estrato en cubos como se muestra en la figura 2. Las unidades son tomadas dentro de cada cubo. Entre más formal sea esta división o estratificación, mayor representatividad tendrá esta muestra. Si por alguna razón esta división no es posible, entonces dentro de los males, el menor es que la estratificación se realice de manera imaginaria por el inspector, con lo que no necesariamente se obtendrán muestras aleatorias, pero al menos se tiene la seguridad de que las unidades son tomadas desde diferentes zonas del lote.

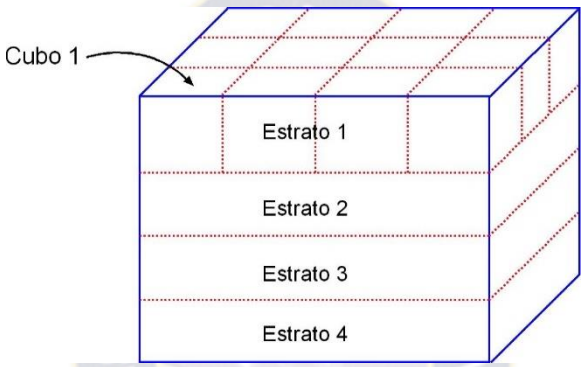
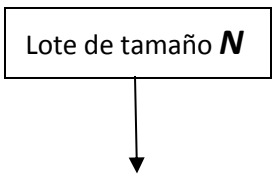


Fig. 2 *Estratificación del lote*

Si se utilizan métodos arbitrarios para la selección de la muestra, las bases teóricas del muestreo de aceptación no se cumplen y por tanto las decisiones sobre el lote no tendrán respaldo estadístico.

2.1.4.2.2. ESQUEMA PLAN DE MUESTREO DE ACEPTACIÓN POR ATRIBUTOS

Se selecciona una muestra del lote y se inspeccionan algunas características de calidad a todos los productos seleccionados. Luego en base a la información se acepta o rechaza el lote; en lugar de rechazar se podría decidir inspeccionar al 100% del lote. Si las características de calidad son variables de atributos, entonces un plan simple de muestreo de aceptación está definido por un tamaño de lote N, un tamaño de muestra n y una cantidad de defectuosos c, de manera tal que si en la muestra hay hasta c defectuosos se acepta el lote, de lo contrario se rechaza.



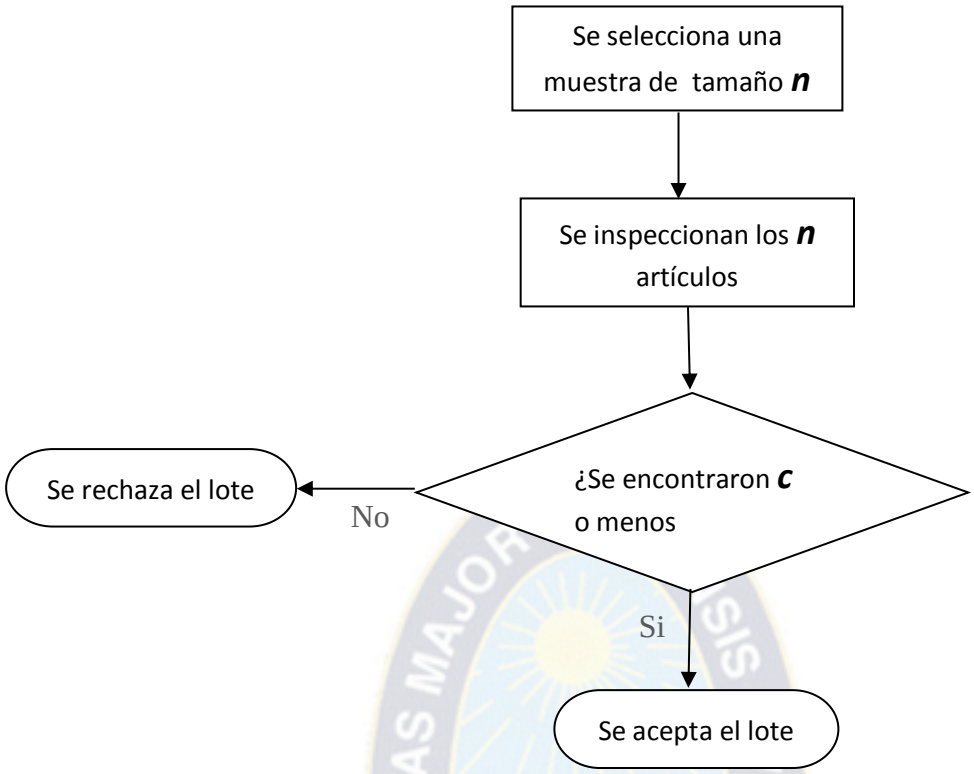


Fig. 3 *Esquema Plan de muestreo de aceptación por atributos*

Cuando la pretensión es evaluar un lote se tiene tres alternativas: 100% de inspección, cero inspección o muestreo de aceptación, esta última es una decisión intermedia entre las otras dos alternativas opuestas.[12]

2.1.4.2.2.1. Cero inspección (aceptar o mandar el lote sin inspección). Esta alternativa es adecuada cuando el proceso que fabricó el lote ha demostrado cumplir holgadamente los niveles de calidad acordados entre el cliente y el proveedor (o procesos en los que se han hecho inspecciones previas). También se aplica cero inspección cuando la pérdida global causada por las unidades defectuosas es pequeña, comparada con el costo del muestreo.

2.1.4.2.2.2. Inspección al 100%. Consiste en revisar todos los artículos del lote y quitar todos los que no cumplan con las características de calidad establecidas. Los que no cumplen podrían ser devueltos al proveedor, reprocesarlos o desecharlos. La inspección

[12] *Dale H. Besterfield, Ph.D, P.E. CONTROL DE CALIDAD, 4ª Ed., Editorial Prentice Hall, Meico. Pág 425*

al 100% se utiliza en aquellos casos en que los productos son de alto riesgo y si pasan defectuosos puede causar gran pérdida económica. También es útil cuando la capacidad del proceso fabricante del lote es inadecuada para cumplir las especificaciones. Se pensaría que la inspección al 100% aunque costosa es una buena estrategia para garantizar la calidad, pero esto no es correcto, debido a que en la inspección al 100% se puede caer en la monotonía, en mayores errores de inspección y en ocasiones el producto se daña. Incluso hay casos en los que debido a los primeros dos problemas de la inspección al 100% se tiene como política que las unidades se inspeccionen doble vez (inspección 200%).

2.1.4.2.2.3 Muestreo de aceptación (inspección por muestra). Esta opción es útil cuando se tiene una o varias de las siguientes situaciones:
Cuando la inspección se hace con pruebas destructivas (como pruebas de tensión y resistencia), es indispensable la inspección por muestras, de lo contrario todos los productos serían destruidos con las pruebas.

- Cuando el costo de inspección al 100% es demasiado alto comparado con el costo de pasar unidades defectuosas.

- En los casos en los que la inspección al 100% no es técnicamente posible o se requiere mucho tiempo para llevarla a cabo.

- *Cuando el lote lo forman gran cantidad de artículos que habría que inspeccionar y la probabilidad de error en la inspección es suficientemente alta, de manera que la inspección al 100% podría pasar más unidades defectuosas que un plan de muestreo.*

- *En situaciones donde históricamente el vendedor ha tenido excelentes niveles de calidad y se desea una reducción en la cantidad de inspección, pero la capacidad del proceso no es suficientemente buena como para no inspeccionar.*

- *Cuando es necesario asegurar la confiabilidad del producto, aunque la capacidad del proceso fabricante del lote sea satisfactoria*. [13]

2.1.5. ÍNDICES DE CALIDAD PARA LOS PLANES DE MUESTREO DE ACEPTACIÓN

En una relación cliente-proveedor en la que hay un plan de muestreo de aceptación de por medio, existen dos intereses: por un lado, el proveedor quiere que todos los lotes que cumplen con un nivel de calidad aceptable sean aceptados, y por el otro, el cliente desea que todos los lotes que no tienen un nivel de calidad aceptable sean rechazados. Desafortunadamente ambos intereses no pueden ser satisfechos de manera simultánea por un plan de muestreo de aceptación. Ante esta situación lo que se hace para atender parcialmente ambos intereses es diseñar planes de muestreo de aceptación que tengan alta probabilidad de aceptar lotes buenos, y una baja probabilidad de aceptar lotes malos. El punto de partida para diseñar planes de muestreo que logren este cometido, es definir índices de calidad para los planes de muestreo que se establezcan, en una relación cliente –proveedor específica, lo que se considerará como calidad aceptable, intermedia, y no aceptable; con sus correspondientes probabilidades de aceptación. En este sentido, los principales índices de calidad con los que se diseñan y/o caracterizan los planes de muestreo, son los siguientes:

- Nivel de calidad aceptable
- Nivel de calidad límite

2.1.5.1 NIVEL DE CALIDAD ACEPTABLE NCA

El NCA se define como el porcentaje máximo de unidades que no cumplen con la calidad especificada, que para propósitos de inspección por muestreo se puede considerar como satisfactorio o aceptable como un promedio para el proceso. El NCA también se le conoce como *nivel de calidad del productor* y se expresa en porcentaje de unidades que no cumplen

[13] *Martha Hirata Polanco, FORMACIÓN DE INSPECTORES DE CALIDAD, Grupo Terra Pharma Andina, México, Marzo 2013, Pág: 367.*

con la calidad especificada. Al ser el NCA el nivel de calidad que se considera satisfactorio, entonces la probabilidad de aceptar un lote que tenga esa calidad debe ser alta (0.90 – 0.95), como lo muestra figura 4.

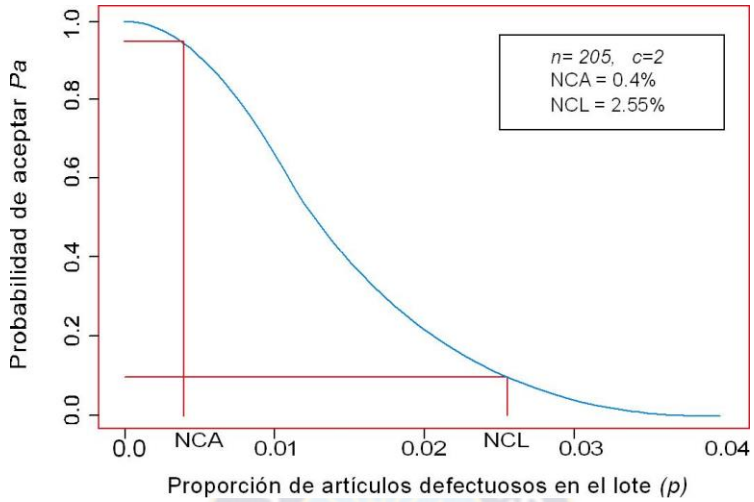


Fig. 4 *Curva CO con NCA= 0.4%, α = 0.05%, NCL = 2.55% y β = 0.10.*

A la probabilidad de aceptar los lotes que tengan un nivel de calidad aceptable (NCA), se le designa con 1 – α, donde α es por lo general un número pequeño (0.05, 0.10). Nótese que la probabilidad de aceptar los lotes de calidad aceptable no es igual a 1 y por tanto hay un riesgo de no aceptar este tipo de lotes. A este riesgo que tiene la probabilidad igual a α se le conoce como *riesgo del productor*.

Debido a este riesgo, el NCA debe ser un nivel de calidad de referencia para el proceso de producción del productor y de ninguna manera un valor objetivo. Más aún, el productor debe trabajar para que su proceso opere con un nivel mejor que el NCA.

2.1.5.2. NIVEL DE CALIDAD LÍMITE NCL

Es el nivel de calidad que se considera como no satisfactorio y que los lotes que tengan este tipo de calidad deben ser rechazados casi siempre. Al ser el NCL un nivel de calidad no satisfactorio, entonces la probabilidad de aceptarlo debe ser muy baja (generalmente de 0.05, 0.10); es usual que a esta probabilidad se le designe con la letra β (figura 4 de NCA). Nótese que la probabilidad de aceptar lotes de calidad no satisfactoria (NCL), no es cero y por tanto

hay un riesgo de no rechazar este tipo de lotes. A este riesgo que tiene probabilidad igual a β se le conoce como *riesgo del consumidor.*

2.1.5.3. CALIDAD PROMEDIO DE SALIDA CPS

Es la calidad promedio que se alcanza después de aplicar el proceso de inspección. Este concepto es otra forma de medir el efecto de un plan de muestreo sobre la calidad que se tendrá después de aplicar el plan.

Cuando un programa de muestreo de aceptación aplica muestreo 100% a los lotes rechazados, entonces la calidad de salida de esos lotes es perfecta (si no hay error de inspección), ya que

todas las unidades defectuosas de esos lotes son sustituidas por artículos buenos. Mientras que en los lotes que son aceptados, su calidad de salida después de la inspección puede ser que mejore un poco, porque las unidades defectuosas encontradas en la muestra son reemplazadas por unidades buenas. De esta manera, independientemente de si el lote sea aceptado o rechazado, la calidad que llega al cliente tiende a ser mejor que la que tenían los lotes antes de ser inspeccionados.

Por lo anterior, una forma de caracterizar la bondad de un plan de muestreo de aceptación es calcular la calidad promedio de salida que genera, en la figura 5, se muestra tal curva para el plan n = 60, c = 1. [14]

---

[14] *Dale H. Besterfield, Ph.D, P.E. CONTROL DE CALIDAD, 4ª Ed., Editorial Prentice Hall Hispanoamericana, S.A., México, 1994, Pág: 181-187.*

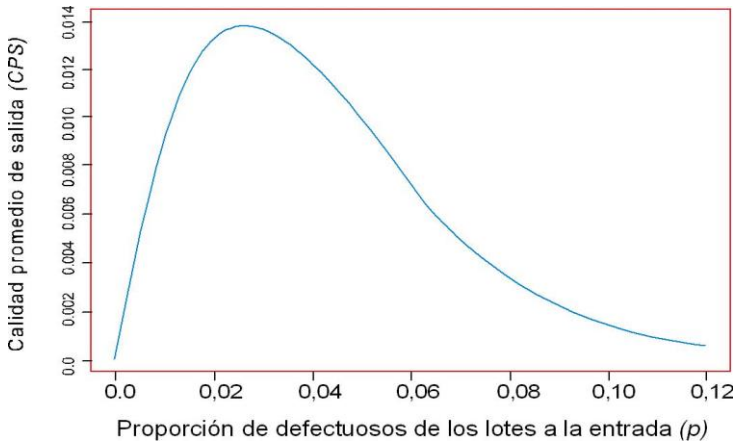


Fig. 5 *Curva para la calidad promedio de salida, CPS, del plan n = 60, c = 1.*

2.1.6. PLANES DE MUESTREO AMERICAN NATIONAL STANDARD ANSI/ASQ Z1.4 – 2003, POR ATRIBUTOS

Estos procedimientos para inspección por atributos fueron desarrollados durante la Segunda Guerra Mundial. Actualmente es el sistema de muestreo de aceptación por atributos más usado en el mundo. Este sistema de muestreo de aceptación por atributos, está basado en el nivel de calidad aceptable o de aceptación NCA, tiene como objetivo inducir al proveedor a mantener un promedio del proceso al menos igual que el Nivel de Calidad de Aceptación, manteniendo al mismo tiempo un límite para el riesgo del cliente de aceptar ocasionalmente un lote de poca calidad. Aunque la probabilidad de aceptar lotes con calidad es siempre alta, no siempre es la misma para todos los planes, esta probabilidad se encuentra entre 89% y 99%.

La norma prevé 24 valores (porcentajes) diferentes para el NCA. Cuando se utiliza para encontrar planes respecto a un porcentaje de defectuosos, los NCA varían desde 0.010% adelante. Por lo general el NCA es especificado en el contrato o por la autoridad responsable del muestreo, de acuerdo con diferentes criterios, por ejemplo: el nivel de calidad que se

considera como aceptable, los antecedentes del productor y los niveles de calidad que tiene la rama industrial o comercial del productor.

Estos planes se aplican a productos terminados, materias primas y componentes, están preparados fundamentalmente para su empleo en series de lotes suficientemente numerosos donde se pueden aplicar reglas de cambio; son las que proporcionan:

- Una protección al cliente (mediante el paso a una inspección rigurosa e incluso a una suspensión de la inspección por muestreo), cuando se detecte un deterioro de la calidad.

- Un estímulo para reducir el coste de la inspección (mediante el paso a una inspección reducida), cuando se consiga una buena calidad de forma estable.

La inspección es la actividad de medir, examinar, ensayar o contrastar con un patrón, una o varias características de un producto o servicio y comparar los resultados con los requisitos especificados.

En la inspección por atributos, se clasifica a la unidad de producto como conforme, disconforme, o se cuenta el número de disconformidades en relación de un requerimiento dado o una lista de requerimientos especificados.

Puede ser un solo artículo, un par, un lote, una extensión, un área, una operación, un volumen, un componente de un producto determinado, o el mismo **producto terminado**. La unidad de producto puede o no ser la misma unidad de compra o adquisición, suplemento o producción.

Estos planes de muestreo de aceptación por atributos son dados en términos de porcentaje o proporción del producto de un lote que parten de ciertos requisitos. En la terminología general serán presentados como porcentaje de unidades disconformes o número de disconformidades, ya que estos términos son ideales para construir el más amplio criterio para la toma de muestras.

En Nivel de Calidad Aceptable es el porcentaje máximo de disconformidades por 100 unidades, que con el propósito de inspección, puede ser considerado satisfactoriamente como media del proceso.

El NCA no implica que el proveedor suministre conscientemente unidades no conformes. La no conformidad se define como el incumplimiento de un requisito específico. Se clasifican de acuerdo a su severidad. A las disconformidades más severas se le asignan NCA muy pequeños mientras que a las menos severas se le asignan NCA mayores pero que no debe ser mayor al 10%.

Por lo general el NCA es especificado en el contrato o por la autoridad responsable del muestreo, de acuerdo con diferentes criterios, por ejemplo: al nivel de calidad que se considera como aceptable, a los antecedentes del productor y los niveles de calidad que tiene la rama industrial o comercial del productor. Pueden considerarse diferentes NCA para distintos tipos de defectos.

La ANSI/ASQ Z1.4-2003, por Atributos, AMERICAN NATIONAL STANDARD, está basada en la Distribución Binomial y de Poisson.

2.1.6.1. Distribución de Poisson

Da la probabilidad de que un suceso esporádico, como la aplicación de una disconformidad, se dé x veces en un intervalo de tiempo dado o en una muestra de tamaño dado. Para que sea válida se ha de suponer que el número medio de veces que se da ese suceso es una constante λ y que sus apariciones son independientes entre sí.

Sea X = número de no conformidades por unidad; la probabilidad de x no conformidades por unidad es

$$P_x = Prob\,(X = x) = e^{-\lambda}\frac{\lambda^x}{x!},\ x = 0, 1, 2, \ldots\ldots, \infty; \qquad \lambda > 0$$

Sumando P_x desde x = 0 hasta x=Ac se obtiene la probabilidad de aceptación en la inspección por muestreo.

***Nota.-** La fórmula Poisson se utilizaba clásicamente como aproximación de la binomial para n grande y p pequeña (n >20 y np < 5), haciendo $\lambda = np$, pero con los medios de cálculo disponibles, actualmente estas aproximaciones han perdido interés*.

2.1.6.2. Distribución Binomial

Puede aplicarse al cálculo de probabilidades de aceptación en la inspección por muestreo, suponiendo que la muestra se extrae de un conjunto muy grande, de modo que podamos considerar que las extracciones sucesivas son independientes. Como antes, la probabilidad de aceptación P_a se obtiene sumando las probabilidades P_x desde x=0 hasta x = Ac. [15]

2.1.7. CLASIFICACIÓN DE DEFECTOS

Según su criticidad se clasifican en:

- Defectos Críticos.
- Defectos Principales o Mayores.
- Defectos Secundarios o Menores.

2.1.7.1 DEFECTOS CRÍTICOS

Aquellos que según la razón o la experiencia conducen a condiciones arriesgadas o inseguras para los individuos que utilicen el producto.

---

[15] *Néstor O. Aversa**, INSPECCIÓN DE RECEPCIÓN, PRODUCTO TERMINADO Y CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS**, Taller, Bolivia Septiembre 2004. Pág. 21*

También se consideran defectos críticos aquellos que pueden dar lugar a importantes averías en máquinas costosas u ocasionar una disminución importante en el rendimiento de manufactura de productos costosos.

2.1.7.2. DEFECTOS PRINCIPALES O MAYORES

Aquellos que sin ser críticos, tienen la probabilidad de ocasionar un fallo, avería o reducir la idoneidad y utilidad de la unidad de producto para la finalidad propuesta.
Se incluyen también los defectos que dan lugar a una disminución de la producción que no se juzgan críticas.

2.1.7.3. DEFECTOS SECUNDARIOS O MENORES

Aquel que reduce materialmente la utilidad de la unidad de producto para el fin que se destina.
También se considera defecto secundario a aquellos que no tienen una trascendencia destacable para el usuario y fabricante, puesto que está relacionado con la elegancia de presentación, sin afectar al producto que utiliza el usuario.
Para cada plan de muestreo se prevé, ya sea una inspección normal, severa o reducida.

2.1.8. TIPOS DE INSPECCIÓN

Existen tres tipos de inspección:

- Normal.
- Rigurosa.
- Reducida.

2.1.8.1. INSPECCIÓN NORMAL

Se usa para asegurar una alta probabilidad de aceptación cuando la calidad del proceso es superior al NCA y no hay porque sospechar que el proceso no tiene un nivel aceptable. Generalmente usada al iniciar una actividad de inspección.

2.1.8.2. INSPECCIÓN RIGUROSA O SEVERA

Se determina este, cuando la inspección de lotes anteriores consecutivos indica que la calidad del proceso es inferior al NCA. Se aplica también cuando el vendedor ha tenido un mal comportamiento en cuanto a la calidad convenida.
Los requisitos para la aceptación de los lotes bajo una inspección severa, son más estrictos que en una inspección normal.

2.1.8.3. INSPECCIÓN REDUCIDA

Cuando existe evidencia de que la calidad de la producción es mejor que el NCA en forma consistente se puede utilizar un plan de muestreo cuyo tamaño de muestra es de dos quintas partes del correspondiente a inspección normal. Se aplica también cuando el vendedor ha tenido un comportamiento bueno en cuanto a la calidad. El tamaño de muestra utilizado en una inspección reducida es menor que en una inspección normal, por lo que el costo de inspección es menor.

El tamaño de muestra utilizado en la ANSI/ASQ Z1.4-2003, se determina por tamaño del lote, el nivel de inspección elegido y el NCA acordado. Con mayores tamaños de lote se establecen mayores tamaños de muestra aunque no en proporción directa.
El estándar proporciona tres niveles generales de inspección: I, II, III.

2.1.9. NIVELES GENERALES DE INSPECCIÓN

Los niveles generales de inspección son:

- Nivel general de inspección I
- Nivel general de inspección II
- Nivel general de inspección III

2.1.9.1. NIVEL GENERAL DE INSPECCIÓN I

Se usa cuando se busca reducir desechos en la producción o se necesite una menor discriminación.

2.1.9.2. NIVEL GENERAL DE INSPECCIÓN II

Es el más recomendado y se utiliza en situaciones rutinarias.

2.1.9.3. NIVEL GENERAL DE INSPECCIÓN III

Este nivel es útil cuando se puede desechar una mayor cantidad de producto o cuando se requiere una mayor discriminación.

La diferencia entre usar algunos de estos niveles se da en el tamaño de muestra y por tanto es la capacidad del plan para rechazar una calidad peor que el NCA.

Existen además cuatro niveles especiales de inspección: S1, S2, S3 y S4, que se aplican en aquellas situaciones que requieran tamaños pequeños de muestra, por ejemplo en pruebas destructivas y cuando se pueden tomar riesgos altos de no rechazar niveles de calidad peores que el NCA.

2.1.10. LETRAS CÓDIGO

Los tamaños de muestra son designados por la letra código, tabla (anexo Nº 1), se usan para encontrar la letra código para un tamaño de lote en particular y su nivel de inspección determinado[16].

2.1.11. REGLAS DE CAMBIO DE TIPO DE PLAN

Los requisitos que se establecen para cambiar de inspección normal a inspección severa o a inspección reducida, o viceversa, se enuncian a continuación:

2.1.11.1. DE INSPECCIÓN NORMAL A RIGUROSA O SEVERA

Cuando se efectúa inspección normal y con esta se rechazan 2 de 5 lotes consecutivos, entonces se procede a aplicar inspección severa.

2.1.11.2. DE INSPECCIÓN RIGUROSA O SEVERA A INSPECCIÓN NORMAL

Si al estar aplicando el plan de inspección severa se aceptan 5 lotes consecutivos, entonces se procede a aplicar la inspección normal.

2.1.11.3. DE INSPECCIÓN NORMAL A INSPECCIÓN REDUCIDA

Si se aplica el plan de inspección normal, éste se sustituye por el correspondiente plan de inspección reducida, cuando se cumplen las tres condiciones siguientes:

- Producción estable
- 10 lotes consecutivos han sido aceptados.
- Se aprueba por una autoridad.

2.1.11.4. DE INSPECCIÓN REDUCIDA A NORMAL

[16] *Martha Hirata Polanco, FORMACIÓN DE INSPECTORES DE CALIDAD, Grupo Terra Pharma Andina, México, Marzo 2012, Pág: 254.*

Si actualmente se aplica la inspección reducida y ocurre cualquiera de las cuatro condiciones siguientes:

- Un lote o una serie de lotes son rechazados.
- La inspección del lote termina sin decisión, es decir, el número de defectuosos en el lote es mayor que ***Ac*** pero es menor que ***Re.***
- Si la producción es irregular o retardada.
- Si se dan otras condiciones que de alguna manera justifiquen la aplicación de la inspección normal, tales como la solicitud del cliente. Entonces a partir del siguiente lote se aplicará inspección normal.

2.1.11.5. SUSPENSIÓN DE LA INSPECCIÓN

En caso de que 5 lotes consecutivos continúen bajo inspección rigurosa o severa, la inspección deberá ser suspendida en espera que se mejore la calidad del producto sometido a inspección.

2.1.11.6. ESQUEMA DE REGLAS DE CAMBIO DE TIPO DE PLAN

La aplicación de reglas de cambio de tipo de plan, provee una protección al cliente ante un deterioro de la calidad y un incentivo al proveedor para reducir costos de inspección al alcanzar una buena calidad de manera consistente.[17]

[17] *OPS/HSS, BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES INSPECCIÓN Y AUDITORIA, Programa de medicamentos esenciales y Tecnología de la Salud, Curso Teórico Práctico, Pág: 387,393.*

Fig. 6 *Reglas de cambio de tipo de plan ANSI/ASQ Z1.4 – 2003.*

Fuente [17]

2.2 SECCIÓN DIAGNÓSTICA

- El año 1998, Droguería INTI S.A., no cuenta con un ambiente y procedimientos para el muestreo y control del acondicionado final de formas farmacéuticas sólidas, este factor ocasiona pérdidas económicas por fallas en el envase y presentación que repercuten en la falta de estabilidad, eficacia y dosis.

- No se aplica muestreo estadístico, por tanto la toma de muestras es totalmente sesgado y sin criterio de representatividad, produciendo así resultados no confiables.

- Existe total desconocimiento de las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura a pesar de que la Ley del Medicamento se había promulgado en diciembre de 1996.

- No se cumplen las normas regulatorias de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

- El muestreo e inspección del acondicionado final de las diferentes formas farmacéuticas es realizado por personal no calificado.

- No se tienen establecidos los niveles de calidad de aceptación para el acondicionado final de formas farmacéuticas sólidas.

- No se cuenta con la clasificación de defectos para el acondicionado final de formas farmacéuticas sólidas.

- No se tienen establecidos las condiciones de aceptación o rechazo para lotes o sublotes acondicionados en el área de sólidos.

- El ordenamiento y el etiquetado en el acondicionado de productos imposibilitan la probabilidad de que todas las unidades tengan la misma posibilidad de ser muestreados.

- No se realiza análisis de los resultados obtenidos de la inspección, por tanto no se generan informes para la mejora en lotes posteriores.

- No se realiza el análisis causal de devoluciones del cliente final relacionadas al acondicionamiento.

- No se cuenta con un registro sistematizado de reclamos y/o devoluciones del cliente final, por falencias en el acondicionado que conlleva falta de estabilidad, eficacia y dosis en los medicamentos. [18]

2.3. SECCIÓN PROPOSITIVA

- Implementar el muestreo estadístico y control de calidad del acondicionado final de formas farmacéuticas sólidas, en la empresa Droguería INTI S.A.

- Desarrollar el Procedimiento Operativo Estandarizado para el muestreo estadístico y control del acondicionado final de formas farmacéuticas sólidas.

- Capacitar al personal en las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura para su cumplimiento.

- Reemplazar al personal sin preparación académica por personal calificado y capacitado.

- Establecer niveles de calidad de aceptación.

- Clasificar los defectos de acuerdo a normas de Buenas Prácticas de Manufactura, Farmacopeas y la Organización Mundial de Salud.

- Establecer criterios de aceptación o rechazo en la inspección de lotes o sublotes acondicionados en el área de sólidos.

[18] *Fuente propia.*

- Organizar el proceso de acondicionado de manera que cualquier unidad tenga la misma posibilidad de ser muestreado.

- Realizar el análisis de los resultados obtenidos durante la inspección y generar informes que posibiliten mejoras en la producción de sólidos.

- Analizar el o los motivos por los que el cliente final realizó el reclamo o devolvió el producto.

- Registrar de manera sistematizada los reclamos y/o devoluciones del cliente final por falencias en el acondicionado. [19]

2.3.1. DESARROLLO DE LA PROPUESTA

2.3.1.1. ELABORACIÓN DEL PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDARIZADO

Procedimiento Operativo Estandarizado para el muestreo estadístico y control del acondicionado final de productos farmacéuticos sólidos, empresa Droguería INTI S.A.

I) ALCANCE Y FRECUENCIA

Se aplica a todo lote o sublote acondicionado en la planta de sólidos.

II) RESPONSABILIDAD

[19] *Fuente propia.*

Es responsabilidad de los Técnicos y Farmacéuticos del Laboratorio de Control de Calidad el fiel cumplimiento del procedimiento.

III) MATERIALES

Se hace uso de los siguientes materiales:

1) Calculadora científica.
2) Cubrecalzados.
3) Tijeras.
4) Bolígrafo.
5) Documento de Fabricación (Orden de Trabajo o Guía de Acondicionado).
6) Sellos de dictamen Apto, Observado y Rechazado.
7) Contenedores para el muestreo.

IV) DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

Solicitar a las subjefaturas de acondicionado la(s) orden(es) de trabajo concluidas y la Guía de Acondicionado Sólidos correspondientes al o a los lotes terminados.

A) MUESTREO

Con los datos consignados en la orden de trabajo o la guía de acondicionado se procede al muestreo de la siguiente manera:

a) Elección de Fracciones

Según el número de fracciones del lote y el nivel general de inspección I, obtenemos de la tabla (anexo Nº 2), el número de fracciones, en las que se efectuará el muestreo.

Selección de las fracciones, emplear para ello una calculadora científica con la que se generan números aleatorios, realizar los siguientes pasos:

1.- Encendido [AC/ON]
2.- Pulsar SHIFT
3.- Pulsar RAN#

La pantalla mostrará un número con tres cifras decimales.

- Si el número de fracciones a muestrear es menor a 10 unidades, se tomará en cuenta sólo la última cifra decimal.

- De 10 a 99 fracciones, se elegirán las dos últimas cifras decimales; si esta cifra sobrepasa la cantidad de fracciones anular y proseguir.

- De 100 fracciones en adelante, se elegirán las tres cifras decimales, anulando las que sean mayores al número de fracciones a ser muestreadas.

NOTA.- En el caso de embalajes sospechosos o dañados, tomar muestras de todos ellos.

b) Determinación del Número de Muestras

En situaciones rutinarias se utilizará el nivel general de inspección II.

Con el dato del tamaño de la partida o tamaño de lote y el nivel general de inspección, obtener de la tabla (anexo Nº 2), el número de muestras o tamaño de muestra.

Determinar cantidad de muestras que se tomaran por cada fracción, dividiendo el tamaño de muestra obtenido, entre las fracciones elegidas (inciso a) y proceder al muestreo.

B) INSPECCIÓN DE LAS MUESTRAS

a) Revisión de la Etiqueta de Empaque

Con la orden de condicionado, verificar los siguientes datos:

- Número de envases por empaque y forma farmacéutica.
- Unidades por envase.
- Nombre del producto y concentración.
- Código.
- Lote y Vencimiento.
- Leyendas de almacenamiento.
- Otros (p. ejem. Nº de Reg. Sanitario de Exportación, Medicamento Controlado, leyendas de producción para instituciones, etc.).

b) Verificación del Contenido por Empaque

Verificar que la impresión del material de envase concuerde con los datos consignados en la Orden de Acondicionado o Guía de Acondicionado

- Número de envases dentro del empaque (caja o paquete).
- Nombre del producto y/o concentración.
- Lote y vencimiento envases primarios y secundarios.
- Cantidad de producto por envase (estuche, dispensador, etc.).
- Número(s) de registro sanitario envases primarios, secundarios y folleto (casos excepcionales).
- Textos y leyendas.
- Códigos de impresión.

c) Control de la Forma Farmacéutica

Realizar inspección visual de la forma farmacéutica, verificar lo siguiente:

- Las **tabletas** no deben estar rotas, decapadas, desportilladas, no presenten rebabas, polvo adherido, partículas extrañas, etc. Estas deben presentar homogeneidad en su coloración.

- Las **tabletas recubiertas** deben presentar homogeneidad en el color y brillo; verificar que no existan rugosidades, desportilladuras, deformidades, etc.

- Las **cápsulas,** deben estar bien cerradas, no debe existir fuga del producto (líquido, gránulo, microgránulo, etc.), verificar que no estén adheridas a la cinta de aluminio (envase primario).

Concluida la inspección devolver las muestras a sus contenedores de forma ordenada.

C) EVALUACIÓN DE LOS DEFECTOS

Realizar la evaluación de los defectos de acuerdo a su criticidad (anexo Nº 3).

En la Fig.7 se detallan los niveles de calidad aceptables (NCA) que se asignan a cada uno de los defectos.

La suma de las unidades defectuosas en las pruebas, no puede exceder al número de aceptación o NCA; si se encuentran varios defectos en una sola unidad, únicamente se evalúa la más grave[20].

CATEGORÍA DE LOS DEFECTOS	NIVEL DE CALIDAD ACEPTABLE

[20] *Gerencia Técnica Droguería INTI S.A. en cumplimiento de las BPM.*

	(NCA)
CRÍTICO	**1.0 %**
PRINCIPAL O MAYOR	**2.5 %**
SECUNDARIO O MENOR	**15.0 %**

Fig. 7 *Niveles de Calidad de Aceptación NCA*

D) DESPACHO DE ORDEN DE TRABAJO

a) Registrar todas las no conformidades encontradas durante la inspección del producto terminado en el acápite OBSERVACIONES de la Guía de Acondicionado Sólidos.

b) Registrar en la Orden de Acondicionado, el número de análisis correspondiente al lote, número de muestras de retención, fecha, firma y el dictamen correspondiente.

c) El dictamen deberá estar de acuerdo a la evaluación de los defectos encontradas durante la inspección y los Niveles de Calidad de Aceptación establecidos para los diferentes defectos de acuerdo a la tabla (anexo Nº 2), PLAN DE MUESTREO SIMPLE PARA INSPECCIÓN NORMAL.

EJEMPLO Nº 1

MUESTREO Y CONTROL DE CALIDAD DE TABLETAS RECUBIERTAS X

Realizar el muestreo de un lote de Tabletas Recubiertas X de 5,305 estuches, empacados en 88 paquetes de 60 estuches y un saldo de 25 estuches.

APLICACIÓN DEL MUESTREO

a) Elección de Fracciones

En la tabla (anexo Nº 2) y Nivel I, verificar el rango al que pertenece el dato 88 paquetes, este se halla comprendido en el rango de 51 – 90, donde el número de fracciones para el muestreo corresponde a 5.

Rango	Nivel	Fracciones						
51 – 90	**I**	**5**	0	1	0	1	1	2

Fig. 8 Plan de Muestreo Simple para Inspección Normal [21]

Las cinco fracciones son seleccionadas generando números aleatorios en la calculadora científica: 54 – 77 – 31 – 11 – 26.

b) Determinación del Número de Muestras

En la tabla (anexo Nº 2) y Nivel II (caso rutinario), verificar el rango al que pertenece la cantidad total del lote (5,305 estuches), en este caso corresponde al rango comprendido entre 3.201 – 10,000, para el cual el muestreo indica 80 muestras.

Rango	Nivel	Muestras						
3,201 – 10,000	**II**	**80**	2	3	5	6	14	15

Fig. 9 Plan de Muestreo Simple para Inspección Norma l [22]

Dividimos este número (80), entre las fracciones elegidas (5), resultado 16 unidades (estuches), por cada fracción (paquete).

Se realiza la inspección de cada una de las muestras y se clasifican los defectos de acuerdo a la clasificación de defectos (anexo Nº 3), se obtienen los siguientes resultados:

Defectos encontrados	Categoría de los defectos

[21] *Fuente tabla (anexo Nº 2)*

[22] *Fuente tabla (anexo Nº 2)*

2 blister con sólo 9 tabletas.	Crítico
1 blister con 1 punto oscuro sobre 1 tableta.	Principal
3 blister con manchas blancas y polvo en los alvéolos.	Principal
1 blister con 1 tableta con mancha oscura.	Principal
2 blister con 1 tableta desportillada (leve).	Secundario
1 estuche manchado.	Secundario

Fig. 10 Resultados obtenidos en la inspección de las muestras [23]

Nota.- En la evaluación de los defectos sólo se toma en cuenta el mayor número de defectos encontrados por clasificación.

En el ejemplo se encontraron:

Defectos críticos: 2
Defectos principales: 3
Defectos secundarios: 2

Según la tabla (anexo Nº 2), para el de muestras seleccionadas y los NCA para los diferentes defectos se tiene:

Tamaño de muestra	**Defectos Críticos NCA= 1.0 %**		**Defectos Principales NCA= 2.5 %**		**Defectos Secundarios NCA= 10.0 %**	
	Ac	**Re**	**Ac**	**Re**	**Ac**	**Re**
80	2	5	5	8	10	13

Fig. 11 Selección de condiciones de Aceptación y Rechazo [24]

Realizar la comparación de las unidades defectuosas encontradas y los NCA establecidos, verificar que no sean iguales o mayores en todos los casos

NCA para defectos críticos Ac = 2, defectos encontrados 2.

[23] *Clasificación de Defectos (anexo Nº 3)*
[24] *Fuente tabla (anexo Nº 2)* ***Plan de Muestreo Simple para Inspección Normal***

NCA para defectos principales Ac = 5, defectos encontrados 3.

NCA para defectos secundarios Ac = 10, defectos encontrados 2.

Realizada la inspección y evaluación de defectos encontrados, se observa que éstos no sobrepasan los NCA establecidos para las diferentes clasificaciones de defectos, por tanto se dictamina que lote de Tabletas Recubiertas X es APTO y se procede a su liberación.

EJEMPLO Nº 2

USO DE LAS TABLAS ANSI/ASQ Z1.4-2003

Para un lote de tabletas Recubiertas Y de 1.158 estuches:

a) Seleccionar el Plan de Muestreo de acuerdo a la tabla Letras Código.

b) Determinar las condiciones de Aceptación y Rechazo para un Nivel de Calidad de Aceptación del 4.0%.

SOLUCIÓN

a) Selección del Plan de muestreo y el código letra

De acuerdo al Nivel general de inspección más aconsejable (Nivel II) y el dato del tamaño de lote de 1.158 estuches de Tabletas Recubiertas Y, de acuerdo a la tabla Código Letra, verificamos que el rango se halla comprendido entre (501 - 1200).
La intersección del trazo de la línea Nivel II y la línea del rango, determina la Letra Código, del plan de muestreo a utilizar, en el ejemplo, el código letra es ***"J".*** [25]

[25] *Néstor O. Aversa,* ***INSPECCIÓN DE RECEPCIÓN, PRODUCTO TERMINADO Y CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS****, Taller, Bolivia Septiembre 2004. Pág. 50*

SELECCION DEL PLAN DE MUESTREO

Código de Letra

Lote o tamaño de lote			Niveles especiales de inspección				Niveles generales de inspección		
			S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2	to	8	A	A	A	A	A	A	B
9	to	15	A	A	A	A	A	B	C
16	to	25	A	A	B	B	B	C	D
26	to	50	A	B	B	C	C	D	E
51	to	90	B	B	C	C	C	E	F
91	to	150	B	B	C	D	D	F	G
151	to	280	B	C	D	E	E	G	H
281	to	500	B	C	D	E	F	H	J
501	to	1200	C	C	E	F	G	J	K
1201	to	3200	C	C	E	G	H	K	L
3201	to	10,000	C	D	F	G	J	L	M
10.001	to	35,000	C	D	F	H	K	M	N
35.001	to	150,000	D	E	G	J	L	N	P
150.001	to	500,000	D	E	G	J	M	P	Q
500.001	and	over	D	E	H	K	N	Q	R

Adaptado de ANSI / ASQC Z1.4-1993 Procedimientos de muestreo y tablas para la inspección por atributos, página 9.

Fig. 12 Tabla Selección del Plan de Muestreo

b) Determinación del número de muestras y las condiciones de Aceptación y Rechazo

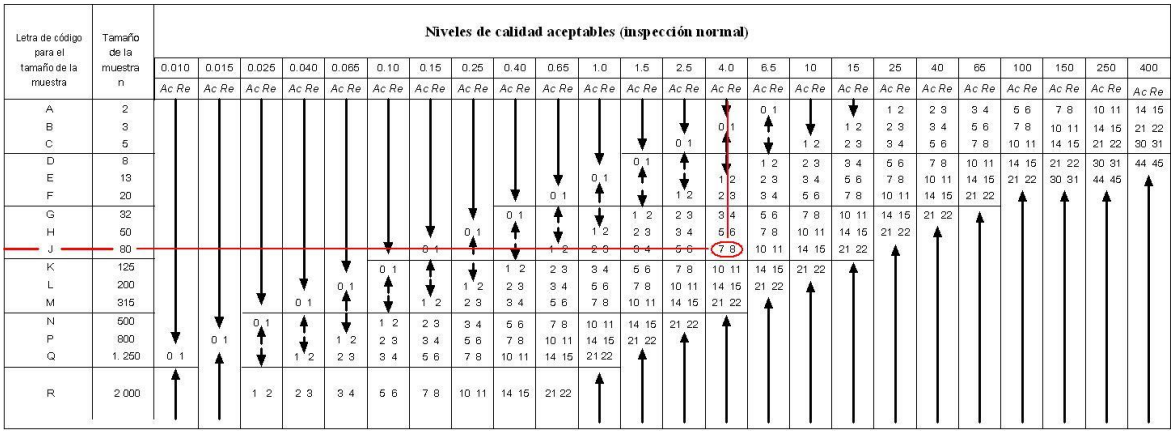
Con el código letra seleccionado **"J",** procedemos a determinar el número de muestras a inspeccionar y las condiciones de Aceptación y Rechazo según la tabla para Inspección Normal, Muestreo Simple, para un Nivel de Calidad de Aceptación del 4% establecido.

En la columna Letra código, ubicamos la letra "J", en la columna ubicada a la derecha (Tamaño de la muestra), leemos el número de muestras a inspeccionar, en este caso son **80**.

A partir de la letra código trazamos una línea horizontal que intercepte a la línea vertical trazada a partir del Nivel de Calidad de Aceptación previamente determinado 4%, vemos que esta intercepción da como resultado las unidades de aceptación y rechazo, de la tabla Plan de Inspección Simple para Inspección Normal, observamos que estos números son: **Ac= 7** y **Re= 8.**

SELECCIÓN DE LAS CONDICIONES DE APROBACIÓN Y RECHAZO

Plan de Muestreo Simple para Inspección Normal



Letra de código para el tamaño de la muestra	Tamaño de la muestra n	Niveles de calidad aceptables (inspección normal)																										
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re
A	2														⇓	0 1	⇓	⇓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	
B	3														0 1	⇑		1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	
C	5													0 1	⇑		1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	
D	8												0 1	⇑	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
E	13											0 1	⇓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22					
F	20										0 1	⇑	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22						
G	32									0 1	⇓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22							
H	50								0 1	⇑	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22								
J	80							0 1	⇑	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22									
K	125						0 1	⇓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22										
L	200					0 1	⇑	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22											
M	315				0 1	⇓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22												
N	500			0 1	⇓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22													
P	800		0 1	⇓	1 2	⇓	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22													
Q	1. 250	0 1	⇓	1 2	⇓	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22														
R	2 000	⇑	⇑	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑

Fuente: ANSI / ASQC Z1.4-1993 Procedimientos de muestreo y tablas para la inspección por atributos Página 12.

Fig. 13 Tabla Selección de las condiciones de Aceptación y Rechazo

CONCLUSIONES

- El desarrollo e implementación del Procedimiento Operativo Estandarizado para el muestreo estadístico y Control del acondicionado final de formas farmacéuticas sólidas, en Droguería INTI S.A., en el año 2003 ha sido parte esencial para la obtención de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura, otorgado por el Ministerio de Salud y Deportes.

- Según las exigencias de la norma de BPM, se sustituyó al personal no capacitado por personal con formación académica, al cual se capacitó, así como también al personal del área de acondicionado, el cual en la actualidad enumera todos los empaques que acondiciona, facilitando con ello el muestreo y evita reprocesos innecesarios.

- El método de muestreo, la inspección basada en la clasificación de defectos y niveles de calidad de aceptación permiten una evaluación más eficiente y mayor seguridad

en la liberación o rechazo de los lotes o sublotes acondicionados, a la vez que evitan las constantes reinspecciones que anteriormente eran casi cotidianas.

- Se garantiza que los lotes o sublotes controlados por este método son liberados con la seguridad de un 1.0 % de Defectos Críticos, 2.5 % de Defectos Principales o Mayores y 15.0 % de Defectos Secundarios o Menores.

- Cada vez que se libera o rechaza un lote o sublote, se genera un documento que es útil para el nuevo registro sistematizado, a la vez que éste es remitido al área de fabricación para su consideración.

- El éxito de la aplicación de este nuevo sistema de muestreo y control fue replicado en las diferentes áreas de producción de la empresa Droguería INTI S.A.

RECOMENDACIONES

- Capacitar al personal para que entienda el objetivo de los cambios y posibiliten la implementación de nuevos métodos.

- El personal que lleva a cabo las inspecciones del acondicionado final de formas farmacéuticas debe ser calificado y con preparación académica.

- Se recomienda aplicar el método de muestreo de aceptación porque tiene menor costo, se inspeccionan menos muestras que un muestreo al 100%, requiere menos personal, evita reinspecciones innecesarias y devoluciones.

- Aplicar el método en las diferentes áreas de producción, así como también en el control de componentes, materias primas, operaciones, materiales en proceso, existencias o artículos en almacén, operaciones de mantenimiento, datos o registros, procedimientos administrativos y otros.

Á R E A III

3. ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD LABORAL

3.1 Análisis de la actividad laboral de la postulante en relación a las exigencias y requerimientos que le planteó la sociedad y las respuestas generadas a `partir de la propia actividad laboral.

3.1.1. ¿Cómo el trabajo desempeñado le ayudó a desarrollar su capacidad de resolver y anticiparse al problema?

- La actividad laboral en la que desempeñé mis funciones por diez y siete años se me encomendó crear el área de control de calidad de material de acondicionado secundario y el control de calidad del acondicionado final de productos en todas las áreas de producción de Droguería INTI S.A., el cual al momento venia tropezando con el deterioro del material de empaque en el proceso de empacado en las máquinas estuchadoras, impresión equívoca en su material de presentación y otros defectos relacionados al acondicionado, todo esto exigió una auto capacitación.

3.1.2. ¿Qué conocimientos y destrezas le fueron exigidos?

- Los conocimientos adquiridos en la carrera de Química Industrial fueron de vital importancia al momento de asumir el reto de implementar una nueva área dentro de una empresa tan prestigiosa. Materias básicas fue un pilar fundamental al inicio del proyecto para el análisis de errores en los métodos de medición, pesos, concentraciones, volúmenes, presiones, etc., hubo una profunda limitación en relación a conocimientos en el área de la estadística, en conocimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Normas, etc., todo lo relacionado con la industria farmacéutica que no es el área específica de trabajo de un profesional de la carrera de Química Industrial, pero que sin embargo por el conocimiento adquirido dentro de la carrera se pudo afrontar de manera satisfactoria, cabe señalar que la carrera de Farmacia tampoco prepara al estudiante en estadística

aplicada al campo del muestreo por tanto la innovación en la aplicación del método estadístico en el control de calidad en todas las áreas de producción fue un aporte importante para la empresa.

3.1.3. ¿Qué desafíos éticos afrontó?

- Los desafíos éticos afrontados fueron de principio el reconocimiento del desconocimiento de muchos conceptos básicos para un área (farmacéutica y funcionamiento de materiales de envase), que no era la mía en específico, pero que con mucha voluntad se confrontó, se logró estudiar y desarrollar.

3.1.4. ¿Qué problemas le supuso el manejo de recursos humanos, materiales y técnicos en el trabajo desarrollado y cómo los resolvió?

- En relación a los problemas de manejo de recursos humanos en la implementación de este método, al principio y como todo cambio, generó controversias y hasta descontento, sin embargo las actualizaciones y capacitaciones que se realizan periódicamente dentro de la empresa logró la comprensión del personal a cargo del acondicionado, el cual comprendió que la misión y visión de empresa es el objetivo común de todos los que la conformamos.

3.2. Análisis de la actividad en relación a la formación recibida en la Facultad de Tecnología de la UMSA.

3.2.1. ¿Qué exigencias a nivel de conocimientos, destrezas y actitudes éticas le planteó el desempeño laboral y que no fueron previstas en su plan de estudios?

- Al inicio, se me encomendó la inoculación de suero (solución fisiológica) en conejos para la determinación de pirógenos, práctica que no está dentro del plan de estudios

de la carrera, por lo que realizar esta tarea fue relativamente complicada, sin embargo con la guía de la Dra. Carlota Vaquera (personal de la empresa), lo pude lograr con éxito.

- Realizar el control de calidad de productos farmacéuticos era un tema completamente nuevo por el desconocimiento de conceptos básicos sobre producción de fármacos y las exigencias de los organismos nacionales y mundiales en temas de salud.

- La implementación del área de control de calidad de materiales fue otro reto por el desconocimiento de los diferentes procesos de acondicionado, tipos de materiales, conceptos básicos como material de empaque primario, secundario, la importancia de cada uno de ellos con relación al producto, al usuario, al manejo, etc.

3.2.2. ¿Qué elementos de la formación recibida en la Facultad de Tecnología de la UMSA has sido más útiles y cuáles menos?

- Con relación a los elementos de la formación recibidas en la Facultada de Tecnología, fueron de gran utilidad materias básicas, química general, tratamiento de errores de física básica, especialmente la materia de laboratorio de fisicoquímica, materia que me enseñó a analizar y resolver los problemas con agilidad y determinación.

3.2.3. ¿Cómo considera el perfil profesional desarrollado en su carrera respecto a los requerimientos del medio?

- El perfil profesional de aquel entonces estaba de acuerdo a la época, sin embargo el trabajo para el que fui contratada no tenía mucha relación con mi carrera.

3.2.4. Propuestas de conceptos, elementos, acciones, contenidos, etc., que deberían ser considerados o introducidos en el Plan de Estudios de su carrera.

- Implementar en la materia de Control de Calidad, los diferentes métodos de control estadísticos hasta los más sofisticados con la aplicación de Excel y Stargraphics.

- Complementar en el pensum de la carrera la Validación de Métodos Analíticos.

- En el país estamos viviendo una época de transición en lo referente a la industrialización, motivo por el cual en muchos foros y seminarios la queja constante es la falta de técnicos especializados para las diferentes industrias como la petroquímica y la producción en sus diferentes plantas como:

    - Planta de Etileno y Polietileno
    - Planta de Amoníaco y Úrea
    - Planta de GNL
    - Planta Gran Chaco

- En el Salar de Uyuni, la industrialización de los recursos evaporíticos, para su planta industrial de producción de:

    - Cloruro de Potasio
    - Carbonato de Litio
    - Sulfato de Potasio
    - Baterías de Litio

- Preparación de técnicos para el nuevo Centro de Investigación Nuclear.

- Tratamiento de aguas residuales, generación de biocombustibles, reciclado de materiales plásticos y chatarra, etc., para enfrentar problemas mundiales de actualidad.

- Realizar convenios interinstitucionales con el Gobierno Central, Gobernaciones y Municipios para la implementación de proyectos de características actuales como ser la industrialización del Cannabis o Marihuana, Coca y otras plantas para su uso medicinal, las que a pesar de encontrarse en las listas de sustancias controladas, en nuestra legislación, Ley 913 de Lucha Contra el Tráfico Ilícito de Sustancias Controladas, le faculta al Ministerio de Salud la autorización para su uso con fines científicos y medicinales.

3.2.5 Considerando los cambios producidos en las últimas décadas y de su propia experiencia, ¿Cómo prevé que será el desempeño profesional en el nuevo siglo?

- El cambio más importante en estas últimas décadas es el Climático, afectado por la contaminación del planeta, que produce un ascenso de la temperatura del planeta, por tanto el enfoque profesional desde todos los ámbitos debería ser la reducción de los factores que producen este calentamiento, como el desarrollo de materiales biodegradables, energías limpias, biocombustibles, etc. Los nuevos profesionales deben ser concientizados de la gravedad del cambio climático y la preparación debería ser con este enfoque por el futuro del planeta y por ende de la humanidad.

- Por otra parte existen también grandes avances, desarrollos científicos y tecnológicos, el problema laboral está cambiando y cada día es más complejo, requiere profesionales más proactivos, eficientes, creativos que acepten los cambios y los retos de las exigencias del mercado laboral, donde el valor reside en el conocimiento y la actualización como estrategias de éxito.

G L O S A R I O

Las definiciones a continuación se aplican a los términos como se usan en esta monografía, pueden tener significados diferentes en otros contextos. [26]

Acondicionamiento.- Operación complementaria a la fabricación de los medicamentos, consiste en envasar y empacar el producto a granel hasta llegar a su presentación final como producto terminado que garantice su fácil utilización por parte del paciente.

Blister.- Empaque combinado de dos elementos, alveolo donde va alojada la forma farmacéutica, y el superior, que actúa como agente de sellado.

---

[26] *OPS/HSS, BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES INSPECCIÓN Y AUDITORIA, Programa de medicamentos esenciales y Tecnología de la Salud, Curso Teórico Práctico, Pág.: 1-3*

Contaminación cruzada.- Contaminación de materia prima, producto intermedio, o producto terminado, con otro material de partida o producto durante la producción.

Desintegración.- Es el estado en que quedan los restos del comprimido en la malla del desintegrador como una masa suave, exceptuando los fragmentos de recubrimiento o cápsulas insolubles.

Dureza.- Integridad mecánica de las tabletas o comprimidos, es la fuerza de ruptura que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla.

Envase primario.- Recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.

Envase secundario.- Recipiente dentro del cual se coloca el envase primario que contiene al medicamento en su forma farmacéutica terminada para su distribución comercialización.

Envasado.- Todas las operaciones, incluyendo las de llenado y etiquetado, a las que tiene que ser sometido un producto a granel para que se convierta en un producto terminado. El llenado estéril no sería considerado normalmente como parte del envasado, ya que se entiende por producto a granel el contenedor primario lleno, pero que aún no haya sido sometido al envasado final.

Especificaciones.- Documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

Estabilidad.- Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

Excipientes.- Son sustancias cuya función es darle un cierto atractivo al medicamento y/o que sea más fácil de tragar influyendo sobre su color, su sabor y su olor. También pueden mejorar la disolución de un medicamento en el agua o determinar su forma.[27]

Farmacopea.- Es un texto recopilatorio de monografías de materias primas y de medicamentos, en los que se incluyen especificaciones de calidad.

Forma farmacéutica.- Producto resultante del proceso tecnológico a partir de la mezcla de uno o más principios activos con o sin excipientes, que presenta caracteres físicos y morfológicos particulares que faciliten su administración, correcta dosificación, eficacia terapéutica y conservación.

Friabilidad (tensión dinámica).- Se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir golpes y abrasión sin que se fragmenten durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del usuario. Estos defectos hacen perderle elegancia y aceptación por parte del consumidor ocasionando acumulación de polvo en las áreas de recubrimiento y empaque, además de ocasionar problemas de uniformidad de dosis.

Hermeticidad.- Esta prueba está diseñada para la **verificación del cierre o sellado** de los productos que contienen distintas formas farmacéuticas.

Lote.- Una cantidad definida de materia prima, material de envasado, o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.

Material de envasado.- Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado en el envasado de un producto farmacéutico, excluyendo todo envase exterior utilizado para el

27

transporte o embarque. Los materiales de envasado se consideran primarios cuando están destinados a estar en contacto directo con el producto y secundarios cuando no lo están.

Muestra aleatoria.- Muestra en la cual las diferentes fracciones del material tienen una igual probabilidad de ser o estar representadas.

Muestra representativa.- Muestra obtenida de acuerdo con los procedimientos de muestreo, diseñados para asegurar que las diferentes partes de una partida o las diferentes propiedades de un material no uniforme estén o sean proporcionalmente representados.

Muestra de retención.- Muestra tomada como parte del proceso de muestreo original y reservada para pruebas futuras. El tamaño de la muestra de retención debe ser suficiente para permitir por lo menos dos análisis confirmatorios. En algunos casos las regulaciones estatutarias pueden requerir una o más muestras de retención, cada una de las cuales debe estar identificada, empacada y sellada por separado.

No conformidad.- Incumplimiento de un requisito del sistema, sea este especificado o no.

Número de lote.- Una combinación bien definida de números y/o letras que identifique específicamente un lote en las etiquetas, registros de lotes, certificados de análisis, etc.

Parenterales de gran volumen.- Soluciones estériles destinadas a la administración por vía parenteral, que tengan un volumen de 100 ml o más, en un solo contenedor de la forma farmacéutica terminada.

Plan de muestreo.- Descripción de la ubicación, número de unidades y/o cantidad de material que debe ser tomado, y el criterio de aceptación asociado.

Principio farmacéutico activo (ingrediente farmacéutico activo).- Una sustancia o compuesto a utilizarse en la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto farmacológico activo (ingrediente).

Procedimiento operativo estandarizado POE.- Procedimiento escrito autorizado que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material determinado, sino de naturaleza más general (por ejemplo: manejo, mantenimiento, y limpieza de equipos; comprobación; limpieza de instalaciones, y control ambiental; muestreo, e inspección). Procedimientos de esta naturaleza pueden utilizarse como complemento de la documentación específica para un producto, sea ésta una documentación maestra o referente a la producción de lotes.

Producto terminado.- Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en el contenedor final y el etiquetado.

B I B L I O G R A F Í A

- Castan José y Col., **BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA**, Cochabamba Bolivia, julio 1998.

- Comité Experto de la OMS sobre Especificaciones para las Preparaciones farmacéuticas, **BUENAS PRÁCTICAS PARA LOS LABORATORIOS NACIONALES DE CONTROL FARMACÉUTICO**, Informe treinta y seis, Anexo 3, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2002.

- Comisión Interisntitucional de Buenas Prácticas de Fabricación **CIPAM, MANEJO DE NO CONFORMIDADES**, 1ª Ed., México, 2004.

- Dale H. Besterfield, Ph.D, P.E. **CONTROL DE CALIDAD**, 4ª Ed., Editorial Prentice Hall Hispanoamericana, S.A., México, 1994.

- Helman José, **FARMACOTECNIA TEÓRICA Y PRÁCTICA**, 1ª Ed., Editorial Continental S.A., México, 1988.

- Lupe Cajias, **EL SOL QUE ILUMINA, EL UNGÜENTO QUE SANA**, Historia de Droguería INTI y su afamado Mentisan, La Paz Bolivia, septiembre 2013.

- Martha Hirata Polanco, **FORMACIÓN DE INSPECTORES DE CALIDAD**, Grupo Terra Pharma Andina, México, Marzo 2012.

- Ministerio de Salud y Previsión Social, **CURSO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA**, La Paz, febrero 1999.

- Ministerio de Sanidad y Consumo. **REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA**, 1ª Ed., Madrid 1997.

- Marino Marioy Colb., **REMINGTON FARMACIA**, 17ª Ed., Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1992.

- Néstor O. Aversa**, INSPECCIÓN DE RECEPCIÓN, PRODUCTO TERMINADO Y CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS**, Taller, Bolivia Septiembre 2004.

- OPS/HSS, **BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA VIGENTES INSPECCIÓN Y AUDITORIA**, Programa de medicamentos esenciales y Tecnología de la Salud, Curso Teórico Práctico.

- Rosaler C. Robert, **MANUAL DEL INGENIERO DE PLANTA**, 4ª Ed., Mc Graw Hill, Editorial Interamericana, España, 1979.

A N E X O S

1. Tabla Letra Código para el tamaño de muestra.

2. Tabla Plan de Muestreo Simple para Inspección Normal.

3. Cuadro de Clasificación de Defectos.

4. Tabla para inspección Normal. Muestreo simple.

5. Tabla para inspección Reducida. Muestreo simple.

6. Tabla para inspección Severa o Rigurosa. Muestreo simple.

7. Fotografías

   - Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura por el Ministerio de Salud y Deportes, Estado Plurinacional de Bolivia.

   - Área de Laboratorio de Control de Calidad.

   - Preparación y Acondicionado de Soluciones Parenterales de Pequeño y Gran Volumen - Planta El Alto.

   - Plantas de Producción y Acondicionado Droguería INTI S.A. - El Alto.

   - Productos Farmacéuticos Fabricados por Droguería INTI S.A.

   - Muestreo Estadístico y Control de Calidad.

ANEXO Nº 1

- **TABLA LETRAS CÓDIGO PARA EL TAMAÑO DE MUESTRA**

Tamaño del lote	NIVELES DE INSPECCIÓN						
	Niveles especiales				Niveles generales		
	S1	S2	S3	S4	I	II	III
2 – 8	A	A	A	A	A	A	B
9 – 15	A	A	A	A	A	B	C
16 – 25	A	A	B	B	B	C	D
26 – 50	A	B	B	C	C	D	E
51 – 90	B	B	C	C	C	E	F
91 – 150	B	B	C	D	D	F	G
151 – 280	B	C	D	E	E	G	H
281 – 500	B	C	D	E	F	H	J
501 – 1200	C	C	E	F	G	J	K
1201 – 3200	C	D	E	G	H	K	L
3201 – 10000	C	D	F	G	J	L	M
10001 – 35000	C	D	F	H	K	M	N
35001 – 150000	D	E	G	J	L	N	P
150001 – 500000	D	E	G	J	M	P	Q
≥ 500001	D	E	H	K	N	Q	R

- *Fuente: Néstor O. Aversa**, INSPECCIÓN DE RECEPCIÓN, PRODUCTO TERMINADO Y CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS**, Taller, Bolivia Septiembre 2004. Pág. 80.*

ANEXO Nº 2

- **PLAN DE MUESTREO SIMPLE PARA INSPECCIÓN NORMAL**

TAMAÑO DE LOTE	NIVEL GENERAL DE INSPECCIÓN	TAMAÑO DE MUESTRA	DEFECTOS CRÍTICOS NCA = 1.0 %		DEFECTOS PRINCIPALES NCA = 2.5 %		DEFECTOS SECUNDARIOS NCA = 10.0 %	
			Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re
2 – 8	**I**	**2**	0	1	0	1	1	2
	II	**2**	0	1	0	1	1	2
	III	**3**	0	1	0	1	1	2
9 – 15	**I**	**2**	0	1	0	1	1	2
	II	**3**	0	1	0	1	1	2
	III	**5**	0	1	0	1	1	2
16 – 25	**I**	**3**	0	1	0	1	1	2
	II	**5**	0	1	0	1	1	2
	III	**8**	0	1	0	1	2	3
26 – 50	**I**	**5**	0	1	0	1	1	2
	II	**8**	0	1	0	1	2	3
	III	**13**	0	1	1	2	3	4
51 – 90	**I**	**5**	0	1	0	1	1	2
	II	**13**	0	1	1	2	3	4
	III	**20**	0	1	1	2	5	6
91 – 150	**I**	**8**	0	1	0	1	2	3
	II	**20**	0	1	1	2	5	6
	III	**32**	0	1	2	3	7	8
151 – 280	**I**	**13**	0	1	1	2	3	4
	II	**32**	0	1	2	3	7	8
	III	**50**	1	2	3	4	10	11
281 – 500	**I**	**20**	0	1	1	2	5	6
	II	**50**	1	2	3	4	10	11
	III	**80**	2	3	5	6	14	15
501 – 1,200	**I**	**32**	0	1	2	3	7	8
	II	**80**	2	3	5	6	14	15
	III	**125**	3	4	7	8	21	22
1,201 – 3,200	**I**	**50**	1	2	3	4	10	11
	II	**125**	3	4	7	8	21	22
	III	**200**	5	6	10	11	21	22
3,201 – 10,000	**I**	**80**	2	3	5	6	14	15
	II	**200**	5	6	10	11	21	22
	III	**315**	7	8	14	15	21	22
10,001 – 35,000	**I**	**125**	3	4	7	8	21	22
	II	**315**	7	8	14	15	21	22
	III	**500**	10	11	21	22	21	22
35,001 – 150,000	**I**	**200**	5	6	10	11	21	22
	II	**500**	10	11	21	22	21	22
	III	**800**	14	15	21	22	21	22

- *Fuente: Propia de acuerdo a los NCA establecidos por Gerencia Técnica Drogueria INTI S.A.*

ANEXO Nº 3

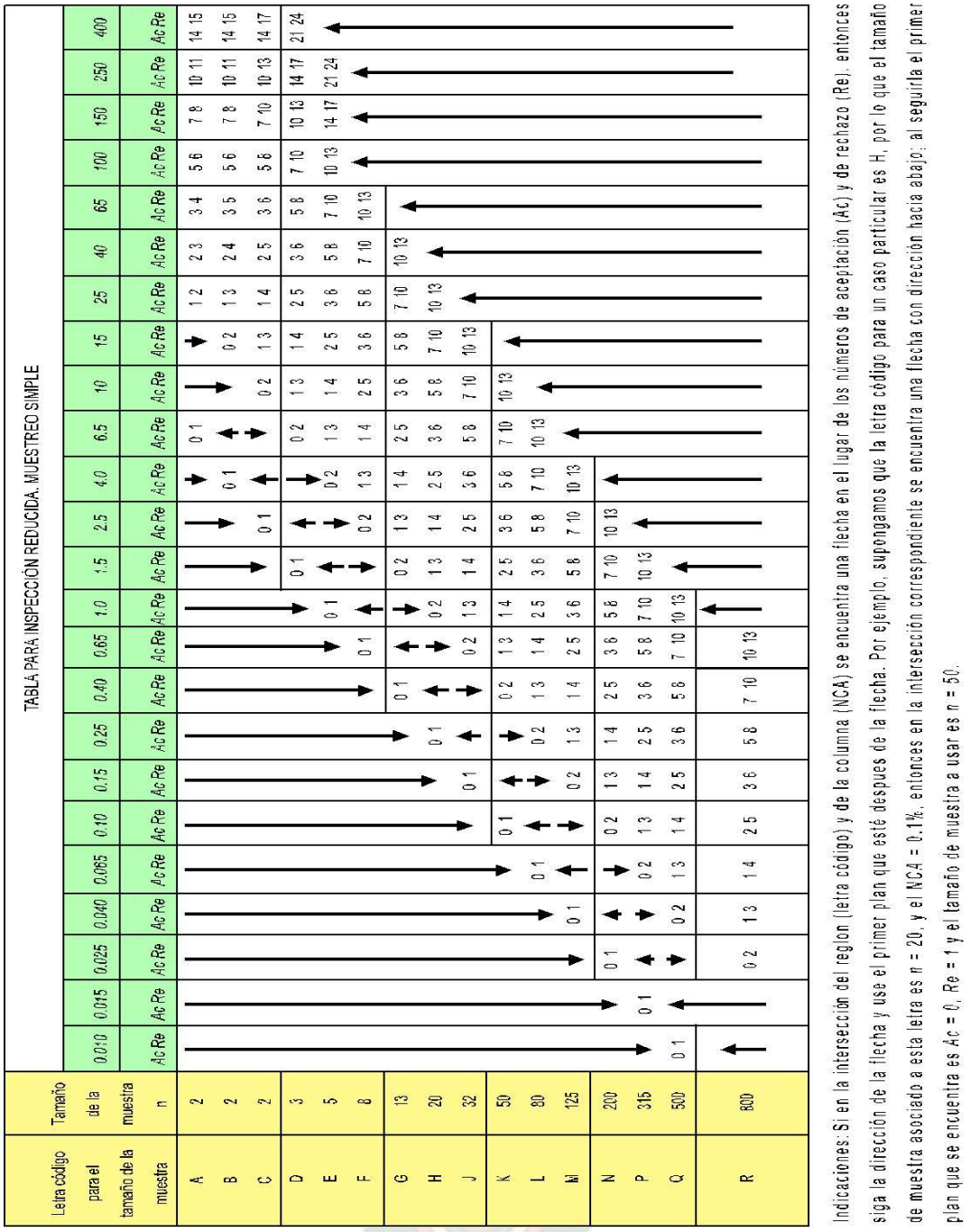
TABLA PARA INSPECCIÓN NORMAL. MUESTREO SIMPLE

Letra de código para el tamaño de la muestra	Tamaño de la muestra n	0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re
A	2															0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15
B	3														0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22
C	5													0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31
D	8												0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45
E	13											0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45	
F	20										0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22				
G	32									0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22					
H	50								0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22						
J	80							0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22							
K	125						0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22								
L	200					0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22									
M	315				0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22										
N	500			0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22											
P	800		0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22												
Q	1.250	0 1			1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22													
R	2.000			1 2		2 3		3 4		5 6		7 8		10 11		14 15		21 22							

Indicaciones: Si en la intersección del region (letra código) y de la columna (NCA) se encuentra una flecha en el lugar de los números de aceptación (Ac) y de rechazo (Re), entonces siga la dirección de la flecha y use el primer plan que este después de la flecha. Por ejemplo, supongamos que la letra código para un caso particular es H, por lo que el tamaño de muestra asociado a esta letra es $n = 50$, y el $NCA = 0.1\%$, entonces en la intersección correspondiente se encuentra en la flecha con dirección hacia abajo: al seguirla, el primer plan que se encuentra es $Ac = 0$, $Re = 1$ y el tamaño de muestra a usar es $n = 125$.

- *Fuente: Néstor O. Aversa,* ***INSPECCIÓN DE RECEPCIÓN, PRODUCTO TERMINADO Y CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS****, Taller, Bolivia Septiembre 2004. Pág. 84*

Anexo Nº 4



- *Fuente: Néstor O. Aversa,* ***INSPECCIÓN DE RECEPCIÓN, PRODUCTO TERMINADO Y CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS****, Taller, Bolivia Septiembre 2004. Pág. 85*

Anexo N° 5

TABLA PARA INSPECCIÓN SEVERA. MUESTREO SIMPLE

Letra código para el tamaño de la muestra	Tamaño de la muestra n	0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	27 28
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	27 28	41 42
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	1 2	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19			
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	1 2	2 3	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19				
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	1 2	2 3	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19					
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	5 6	8 9	12 13	18 19						
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	8 9	12 13	18 19							
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	12 13	18 19								
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	18 19									
M	315	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19											
N	500	↓	↓	↓	0 1	↓	1 2	2 3	3 4	3 4	5 6	8 9	12 13												
P	800	↓	↓	0 1	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	5 6	8 9	12 13	18 19												
Q	1. 250	↓	0 1	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	8 9	12 13	18 19													
R	2.000	0 1	↑	1 2	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
S	3.150																								

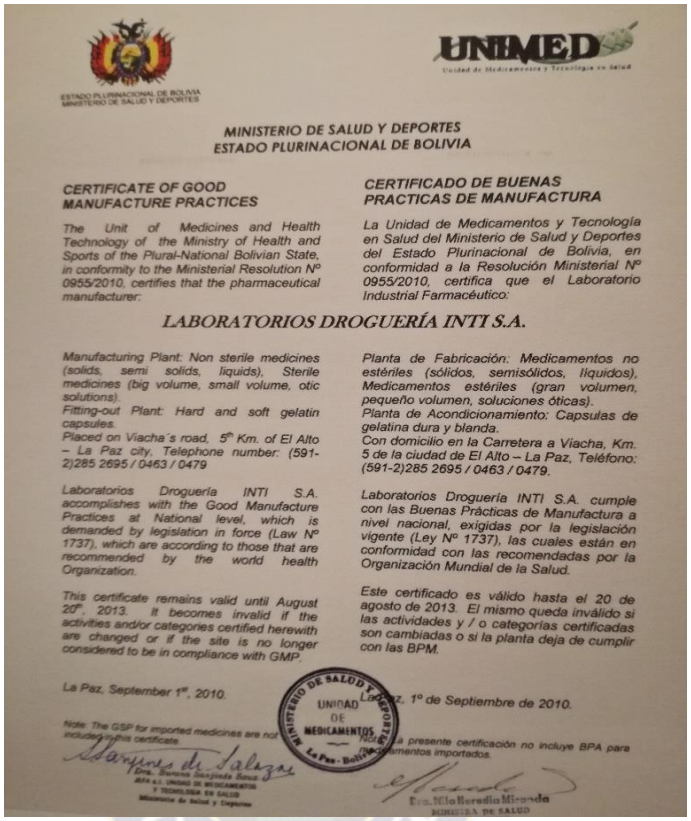
Indicaciones: Si en la intersección del reglon (letra código) y de la columna (NCA) se encuentra una flecha en el lugar de los números de aceptación (Ac) y de rechazo (Re), entonces siga la dirección de la flecha y use el primer plan que este despues de la flecha. Por ejemplo, supongamos que la letra código para un caso particular es H, por lo que el tamaño de muestra asociado a esta letra es *n* = 50 y si el NCA = 0.1%, entonces en la intersección correspondiente se encuentra una flecha con dirección hacia abajo; al seguirla el primer plan que se encuentra es *Ac* = *0*, *Re* = *1* y el tamaño de muestra a usar es *n* = *20*.

▪ *Fuente: Néstor O. Aversa,* ***INSPECCIÓN DE RECEPCIÓN, PRODUCTO TERMINADO Y CONTROL ESTADÍSTICO DE PROCESOS****, Taller, Bolivia Septiembre 2004. Pág. 86*

- **ANEXO Nº 7**
- **CERTIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA**

MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA



ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA
MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES

UNIMED
Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud

MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES
ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA

CERTIFICATE OF GOOD MANUFACTURE PRACTICES

The Unit of Medicines and Health Technology of the Ministry of Health and Sports of the Plural-National Bolivian State, in conformity to the Ministerial Resolution Nº 0955/2010, certifies that the pharmaceutical manufacturer:

CERTIFICADO DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

La Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio de Salud y Deportes del Estado Plurinacional de Bolivia, en conformidad a la Resolución Ministerial Nº 0955/2010, certifica que el Laboratorio Industrial Farmacéutico:

LABORATORIOS DROGUERÍA INTI S.A.

Manufacturing Plant: Non sterile medicines (solids, semi solids, liquids), Sterile medicines (big volume, small volume, otic solutions).
Fitting-out Plant: Hard and soft gelatin capsules.
Placed on Viacha´s road, 5th Km. of El Alto – La Paz city, Telephone number: (591-2)285 2695 / 0463 / 0479

Laboratorios Droguería INTI S.A. accomplishes with the Good Manufacture Practices at National level, which is demanded by legislation in force (Law Nº 1737), which are according to those that are recommended by the world health Organization.

This certificate remains valid until August 20th, 2013. It becomes invalid if the activities and/or categories certified herewith are changed or if the site is no longer considered to be in compliance with GMP.

Planta de Fabricación: Medicamentos no estériles (sólidos, semisólidos, líquidos), Medicamentos estériles (gran volumen, pequeño volumen, soluciones óticas).
Planta de Acondicionamiento: Capsulas de gelatina dura y blanda.
Con domicilio en la Carretera a Viacha, Km. 5 de la ciudad de El Alto – La Paz, Teléfono: (591-2)285 2695 / 0463 / 0479.

Laboratorios Droguería INTI S.A. cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura a nivel nacional, exigidas por la legislación vigente (Ley Nº 1737), las cuales están en conformidad con las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud.

Este certificado es válido hasta el 20 de agosto de 2013. El mismo queda inválido si las actividades y / o categorías certificadas son cambiadas o si la planta deja de cumplir con las BPM.

La Paz, September 1st, 2010.

La Paz, 1º de Septiembre de 2010.

Note: The GSP for imported medicines are not included in this certificate.

Nota: La presente certificación no incluye BPA para medicamentos importados.

MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES
UNIDAD DE MEDICAMENTOS
La Paz - Bolivia

Dra. Susana Sanjinés Sauz
JEFA a.i. UNIDAD DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIA EN SALUD
Ministerio de Salud y Deportes

Dra. Nila Heredia Miranda
MINISTRA DE SALUD

- **LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DROGUERÍA INTI S.A.**

Fuente: ***EL SOL QUE ILUMINA, EL UNGÜENTO QUE SANA****, Historia de Droguería INTI y su afamado Mentisan,, Lupe Cajías, La Paz Bolivia, septiembre 2013. Pag. 107 y 143.*

- **ELABORACIÓN Y ACONDICIONADO DE SOLUCIONES PARENTERALES DE PEQUEÑO Y GRAN VOLUMEN - PLANTA EL ALTO**

- **REVISIÓN DE INFUSORES AREA DE EMPAQUE SPGV**

- **PREPARACIÓN DE INYECTABLES AREA SPPV**

- **REVISIÓN DE INYECTABLES AREA SPPV**

Fuente: ***EL SOL QUE ILUMINA, EL UNGÜENTO QUE SANA****, Historia de Droguería INTI y su afamado Mentisan, Lupe Cajías, La Paz Bolivia, septiembre 2013. Pág. 140 y 113.*

- **PLANTAS DE PRODUCCIÓN Y ACONDICIONADO DROGUERÍA INTI S.A. - EL ALTO**

- **PLANTA LÍQUIDOS - REACTOR ELABORACIÓN DE JARABES**

- **PLANTA SÓLIDOS - ELABORACIÓN DE TABLETAS**

- **PLANTA MENTISAN - ENVASE Y ACONDICIONADO**

- *Fuente: **EL SOL QUE ILUMINA, EL UNGÜENTO QUE SANA**, Historia de Droguería INTI y su afamado Mentisan, Lupe Cajías, La Paz Bolivia, septiembre 2013. Pág. 140, 139 y 57.*

- **PRODUCTOS FARMACÉUTICOS FABRICADOS POR DROGUERÍA INTI S.A.**

- **ÁREA ALMACÉN MATERIAL DE ACONDICIONADO**

- **MUESTREO MATERIAL DE ACONDICIONADO SECUNDARIO**

Fuente: Propia.

- **MUESTREO Y CONTROL DE CALIDAD**

- **MUESTREO ALEATORIO – ELECCIÓN DE FRACCIONES**

- **INSPECCIÓN ACONDICIONADO FINAL ESTUCHE**

- **INSPECCIÓN PRODUCTO MENTISAN**

Fuente: Propia.

RESUMEN

"MUESTREO ESTADÍSTICO Y CONTROL DE CALIDAD DEL ACONDICIONADO FINAL DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS, EMPRESA DROGUERÍA INTI S.A."

La industria farmacéutica en Bolivia debe cumplir con la Norma de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), este es un instrumento administrativo en virtud del cual el Estado se compromete a certificar la autorización, venta y distribución del producto farmacéutico.

Las instalaciones industriales donde se fabrican los productos están sometidas a inspecciones regulares para comprobar si el fabricante se ajusta a las normas BPM.

El Control de Calidad del acondicionado de formas farmacéuticas, es parte del cumplimiento de la norma de Buenas Prácticas de Manufactura, éste es aplicado a los productos elaborados tanto por la empresa Droguería INTI S.A., como productos importados a granel, envasados y acondicionados en sus diferentes plantas de producción.

La presente Memoria Laboral destaca los aspectos más sobresalientes de la aplicación del muestreo estadístico y el control de calidad del acondicionado final de formas farmacéuticas sólidas, utilizando para ello un muestreo por atributos basado en la ANZI/ASQ Z1.4-2003, como herramienta útil para realizar una correcta evaluación en la inspección del acondicionado final de formas farmacéuticas.

Plantea la implementación del Procedimiento Operativo Estandarizado para el control de calidad del acondicionado final de formas farmacéuticas sólidas, utilizando para ello las tablas de la ANSI/ASQ Z1.4-2003, para los diferentes tipos de muestreo, el manejo de las mismas, la evaluación y clasificación de los defectos, el establecimiento de los niveles de calidad de aceptación, los parámetros de comparación y los criterios de aceptación, observación o rechazo de los lotes o sublotes producidos por la empresa.

Propone un ejemplo práctico detallando paso a paso el manejo de las tablas para el muestreo, la elección de las fracciones, el análisis de las muestras hasta llegar al dictamen final para la liberación o rechazo del lote acondicionado.